



Bryssel, 28. syyskuuta 2026
(OR. en)

7106/2/26
REV 2

Toimielinten välinen asia:
2023/0132(COD)

SAN 133
PHARM 32
MI 220
COMPET 290
ENV 204
PI 31
UK 58
CODEC 401
PARLNAT

SÄÄDÖKSET JA MUUT VÄLINEET

Asia:	Neuvoston ensimmäisessä käsittelyssä vahvistama kanta EUROOPAN PARLAMENTIN JA NEUVOSTON DIREKTIIVIN antamiseksi ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevasta unionin säännöistä sekä direktiivien 2001/83/EY ja 2009/35/EY kumoamisesta – Neuvosto hyväksynyt 28 päivänä syyskuuta 2026
-------	--

**EUROOPAN PARLAMENTIN JA NEUVOSTON
DIREKTIIVI (EU) 2026/...,**

annettu ... päivänä ...kuuta ...,

**ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista unionin säännöistä
sekä direktiivien 2001/83/EY ja 2009/35/EY kumoamisesta**

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN PARLAMENTTI JA EUROOPAN UNIONIN NEUVOSTO, jotka

ottavat huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen ja erityisesti sen 114 artiklan 1 kohdan ja 168 artiklan 4 kohdan c alakohdan,

ottavat huomioon Euroopan komission ehdotuksen,

sen jälkeen kun esitys lainsäätämisyksikössä hyväksyttäväksi säädökseksi on toimitettu kansallisille parlamenteille,

ottavat huomioon Euroopan talous- ja sosiaalikomitean lausunnon¹,

ovat kuulleet alueiden komiteaa,

noudattavat tavallista lainsäätämisyksiköstä²,

¹ EUVL C, C/2024/879, 6.2.2024, ELI: <http://data.europa.eu/eli/C/2024/879/oj>.

² Euroopan parlamentin kanta, vahvistettu 10. huhtikuuta 2024 (EUVL C, C/2025/1328, 13.3.2025, ELI: <http://data.europa.eu/eli/C/2025/1328/oj>), ja neuvoston ensimmäisen käsittelyn kanta, vahvistettu 28. syyskuuta 2026 (ei vielä julkaistu virallisessa lehdessä). Euroopan parlamentin kanta, vahvistettu ... (ei vielä julkaistu virallisessa lehdessä).

sekä katsovat seuraavaa:

- (1) Unionin yleinen lääkelainsäädäntö, josta on säädetty muun muassa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2001/83/EY³, perustettiin vuonna 1965, ja sen kaksi tavoitetta ovat kansanterveyden turvaaminen ja lääkkeiden sisämarkkinoiden yhdenmukaistaminen. Lainsäädäntö on sittemmin kehittynyt huomattavasti, mutta kaikki tarkistukset on tehty näiden yleisten tavoitteiden pohjalta. Lainsäädännöllä säännellään kaikkien ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden myyntilupien myöntämistä määrittelemällä niiden markkinoille tuloa ja markkinoilla pysymistä koskevat edellytykset ja menettelyt. Perusperiaatteena on, että myyntilupa myönnetään ainoastaan lääkkeille, joiden hyöty-riskisuhde on suotuista niiden laadun, turvallisuuden ja tehon arvioinnin perusteella.
- (2) Viimeisin kattava tarkistus unionin yleiseen lääkelainsäädäntöön tehtiin vuosina 2001–2004, ja sen jälkeen on hyväksytty myyntiluvan myöntämisen jälkeistä seuranta (lääketurvatoiminta) ja lääkeväärennöksiä koskevia kohdennettuja tarkistuksia. Viimeisimmän kattavan tarkistuksen jälkeen kuluneiden liki 20 vuoden aikana lääkeala on muuttunut ja globalisoitunut niin lääkkeiden kehittämisen kuin valmistuksenkin suhteen. Myös tiede ja teknologia ovat kehittyneet nopeasti. Siitä huolimatta on edelleen täyttämättömiä lääketieteellisiä tarpeita eli sairauksia, joihin ei ole hoitokeinoja tai joiden hoito ei ole optimaalista asianomaisten potilasryhmien kannalta. Lisäksi kaikki potilaat eivät välttämättä hyödy innovoinnista, koska lääkkeet voivat olla kohtuuttoman kalliita tai niitä ei ehkä saateta markkinoille asianomaisessa jäsenvaltiossa. Myös lääkkeiden ympäristövaikutuksista ollaan entistä tietoisempia. Hiljattain covid-19-pandemia on laittanut oikeudellisen kehityksen koetukselle.

³ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/83/EY, annettu 6 päivänä marraskuuta 2001, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä (EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>).

- (3) Tällä direktiivillä edistetään yhteinen terveys -lähestymistavan täytäntöönpanoa korostaen ihmisten, eläinten ja ekosysteemien terveyden vakiintuneita sidoksia ja tarvetta ottaa nämä kolme ulottuvuutta huomioon käsiteltäessä kansanterveysuhkia. Ympäristöstressi ja ympäristön tilan heikkeneminen, mukaan lukien biologisen monimuotoisuuden köyhtyminen, edistävät tautien leviämistä ihmisten ja eläinten välillä sekä näiden tautitaakkoja. Lisäksi vaikuttavien farmaseuttisten aineiden aiheuttama pilaantuminen vaikuttaa kielteisesti vesien ja ekosysteemien laatuun ja saa aikaan sen, että mikrobilääkeresistenssi lisääntyy nopeasti, aiheuttaen riskejä kansanterveydelle maailmanlaajuisesti.
- (4) Tämä direktiivi on osa komission 25 päivänä marraskuuta 2020 antamassa tiedonannossaan hyväksymän "Euroopan lääkestrategian" toteuttamista. Tarkistuksen tavoitteena on edistää innovointia erityisesti täyttämättömien lääketieteellisten tarpeiden osalta ja samalla vähentää lainsäädännöstä johtuvaa rasitetta ja lääkkeiden ympäristövaikutuksia; sillä pyritään luomaan houkuttelevat olosuhteet lääkkeiden tutkimukselle, kehittämiselle ja valmistukselle unionissa ja varmistamaan innovatiivisten ja vakiintuneiden lääkkeiden saatavuus potilaille sekä niiden kohtuuhintaisuus kiinnittäen erityistä huomiota toimitusvarmuuden parantamiseen ja lääkepulan riskien torjumiseen ottaen huomioon unionin pienempien markkinoiden haasteet; tarkoituksena on luoda tasapuolinen ja kilpailukykyinen järjestelmä, joka takaa sen, että lääkkeiden hinnat pysyvät terveydenhuoltojärjestelmien ja potilaiden kannalta kohtuullisina ja jossa palkitaan innovoinnista.
- (5) Tämän direktiivin lisäksi unioni toteuttaa muita toimia, kuten 2 päivänä heinäkuuta 2025 annetussa komission tiedonannossa esitetyn elämäntieteiden strategian, vahvistaakseen eurooppalaista lääke-ekosysteemiä uusien lääkkeiden tutkimuksen ja kehittämisen nopeuttamiseksi ja innovoinnin tukemiseksi.

- (6) Farmaseuttisia tutkimushankkeita rahoitetaan useilla unionin ohjelmilla, kuten Horisontti Eurooppa -puiteohjelmalla, InvestEU-ohjelmalla, EU4Health-ohjelmalla, koheesiopolitiikalla ja Digitaalinen Eurooppa -ohjelmalla. Unionin on myös määrä asettaa tutkimusohjelmassaan etusijalle osallistuminen maiden väliseen yhteistyöhön, joka mahdollistaa kansainvälisen tutkimuksen kansanterveystarpeiden täyttämiseksi.
- (7) Lääkkeiden lupia, valmistusta, valvontaa, jakelua ja käyttöä koskevien sääntöjen ensisijaisena tarkoituksena on kansanterveyden turvaaminen. Tällaisilla säännöillä olisi myös varmistettava lääkkeiden vapaa liikkuvuus ja lääkkeiden kaupan esteiden poistaminen kaikkien potilaiden hyväksi unionissa.
- (8) Tämä direktiivi on yhdenmukainen niiden unionin tavoitteiden kanssa, jotka koskevat tutkimuksen, innovoinnin, digitalisaation, kaupan, kansainvälisen kehityksen ja teollisuuden kilpailukyvyn edistämistä.
- (9) Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevassa oikeudellisessa kehityksessä olisi myös otettava huomioon lääkealan yritysten tarpeet ja lääkekauppa unionissa vaarantamatta kuitenkaan lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa.
- (10) Koska unioni ja sen jäsenvaltiot ovat vammaisten henkilöiden oikeuksista 12 päivänä joulukuuta 2006 tehdyn Yhdistyneiden Kansakuntien yleissopimuksen sopimuspuolia, yleissopimuksen määräykset sitovat niitä niiden toimivallan rajoissa. Tähän sisältyy oikeus saada tietoja, kuten kyseisen yleissopimuksen 21 artiklassa määrätään, ja oikeus parhaaseen mahdolliseen terveyden tasoon ilman syrjintää vammaisuuden perusteella, kuten kyseisen yleissopimuksen 25 artiklassa määrätään.

- (11) Tässä direktiivissä säilytetään lääkkeitä koskevassa unionin lainsäädännössä jo saavutettu yhdenmukaistamisen taso. Siltä osin kuin se on tarpeen ja tarkoituksenmukaista, tarkistuksella vähennetään edelleen jäljellä olevia eroja vahvistamalla sääntöjä, jotka koskevat lääkkeiden valvontaa ja tarkastuksia sekä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten oikeuksia ja velvollisuuksia lakisääteisten vaatimusten noudattamisen varmistamiseksi. Unionin lääkelainsäädännön soveltamisesta ja sen toiminnan arvioinnista saatujen kokemusten perusteella oikeudellinen kehys on tarpeen mukauttaa tieteelliseen ja teknologiseen kehitykseen, nykyisiin markkinaolosuhteisiin ja taloustilanteeseen unionissa. Tieteellinen ja teknologinen kehitys käynnistää innovointia ja lääkkeiden kehittämistä myös sellaisia terapeuttisia-alueita varten, joilla on vielä täyttämättömiä lääketieteellisiä tarpeita. Tämän kehityksen hyödyntämiseksi lääkkeitä koskevaa unionin lainsäädäntöä olisi mukautettava, jotta se vastaisi tieteessä, kuten genomiikassa, saavutettua edistystä, ja siinä olisi otettava huomioon pitkälle kehitetyt lääkkeet, kuten yksilöllisesti valmistettavat lääkkeet, uudet hoidot sekä teknologiset muutokset, kuten data-analytiikka, digitaaliset välineet ja tekoälyn käyttö. Nämä mukautukset edistävät myös unionin lääketieteellisuuden kilpailukykyä.

- (12) Direktiivin 2001/83/EY tarkistus kohdistuu niihin säännöksiin, jotka ovat direktiivin erityisten tavoitteiden saavuttamisen kannalta merkityksellisiä. Näin ollen se kattaa kaikki muut paitsi lääkeväärennöksiä, homeopaattisia lääkkeitä ja perinteisiä kasviperäisiä lääkkeitä koskevat säännökset. Selkeyden vuoksi on kuitenkin tarpeen kumota direktiivi 2001/83/EY ja korvata se uudella direktiivillä. Näin ollen lääkeväärennöksiä, homeopaattisia lääkkeitä ja perinteisiä kasviperäisiä lääkkeitä koskevat nykyiset direktiivin 2001/83/EY säännökset säilytetään tässä direktiivissä sisällöltään muuttumattomina verrattuna aiempiin yhdenmukaistamissäännöksiin. Euroopan lääkeviraston, jäljempänä 'lääkevirasto', hallintoon tehtyjen muutosten vuoksi kasvirohdosvalmistekomitea korvataan kuitenkin työryhmällä. Lisäksi homeopaattisten lääkkeiden merkintävaatimuksia on päivitetty sisällyttämällä niihin lisätietoja homeopaattisten lääkkeiden ja muiden lääkkeiden välisestä vuorovaikutuksesta.
- (13) Jäsenvaltiot ovat yksin vastuussa omasta kansallisesta turvallisuudestaan, sanotun kuitenkaan rajoittamatta tässä direktiivissä vahvistettujen sääntöjen soveltamista. Ne ovat vastuussa keskeisten valtiollisten tehtäviensä puolustamisesta, mukaan lukien alueellisen koskemattomuutensa varmistaminen ja kansallisen turvallisuutensa takaaminen. Erityisesti mikään jäsenvaltio ei Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen 346 artiklan mukaisesti ole velvollinen antamaan tietoja, joiden ilmaisemisen se katsoo keskeisten turvallisuusetujensa vastaiseksi. Tästä syystä jäsenvaltioiden olisi voitava luopua joistakin lääkkeiden kaupan pitämiseen liittyvistä tietovaatimuksista, kun kyseisiä lääkkeitä toimitetaan sotilaallisiin tai puolustustarkoituksiin ja siltä osin kuin tällaisten vaatimusten soveltaminen voi aiheuttaa riskin kansalliselle turvallisuudelle tai puolustukselle.

- (14) Harvinaisiin sairauksiin ja lapsille tarkoitettuihin lääkkeisiin olisi sovellettava samoja laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevia edellytyksiä kuin kaikkiin muihinkin lääkkeisiin, kun on kyse esimerkiksi myyntilupamenettelyistä, laatuvaatimuksista ja lääketurvatoimintaan liittyvistä vaatimuksista. Niiden erikoislaatuisten ominaisuuksien vuoksi niihin kuitenkin sovelletaan myös erityisiä vaatimuksia. Tällaiset vaatimukset, jotka tällä hetkellä määritellään erillisissä säädöksissä, olisi sisällytettävä unionin lääkealaa koskevaan yleiseen oikeudelliseen kehykseen, jotta voidaan varmistaa kaikkien tällaisiin lääkkeisiin sovellettavien toimenpiteiden selkeys ja johdonmukaisuus. Lisäksi tähän direktiiviin olisi sisällytettävä erityisiä säännöksiä, koska jäsenvaltiot myöntävät eräiden lapsilla käytettäväksi hyväksytyjen lääkkeiden luvat. On tärkeää ratkaista lapsille tarkoitettuihin lääkkeisiin liittyvät ongelmat, kuten se, että pediatriasia klinisiä tutkimuksia ei ole suoritettu loppuun tai myyntilupaan tarvittavia tietoja ei ole saatu oikea-aikaisesti, mikä viivästyttää merkittävästi lastenlääkkeen hyväksyntää verrattuna aikuisväestölle tarkoitetun lääkkeen hyväksyntään.

- (15) Unionin yleistä lääkelainsäädäntöä koskeva direktiivin ja asetuksen käsittävä järjestelmä olisi säilytettävä, jotta vältetään ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevan kansallisen lainsäädännön hajanaisuus, koska lainsäädäntö perustuu jäsenvaltioiden kansallisten toimivaltaisten viranomaisten myöntämien myyntilupien (kansalliset myyntiluvat) ja unionin myöntämien myyntilupien (keskitetyt myyntiluvat) järjestelmään. Kansalliset myyntiluvat myönnetään ja niitä hallinnoidaan sen kansallisen lainsäädännön perusteella, jolla unionin lääkelainsäädäntö on pantu täytäntöön. Unionin yleisen lääkelainsäädännön arviointi ei ole osoittanut, että sääntelytavan valinta olisi aiheuttanut erityisiä ongelmia tai epäyhtenäisyyttä. Lisäksi REFIT-foorumin vuoden 2019 rasitusta koskevassa vuotuisessa selvityksessä antama lausunto osoitti, että jäsenvaltioissa ei ollut kannatusta direktiivin 2001/83/EY muuttamista asetukseksi.

- (16) Tämän direktiivin olisi toimittava synergiassa Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2026/...⁴⁺ kanssa, jotta mahdollistetaan unionin lääketieteellisuuden, erityisesti mikroyritysten sekä pienten ja keskisuurten yritysten, innovointi ja edistetään sen kilpailukykyä. Tältä osin ehdotetaan tasapainoista kannustinjärjestelmää, jolla palkitaan innovoinnista erityisesti aloilla, joilla on täyttämättömiä lääketieteellisiä tarpeita, sekä innovoinnista, joka perustuu unionissa saavutettuun kehitykseen. Lisäksi yrityksiä kannustetaan hakemaan myyntilupia unionissa varhaisessa vaiheessa, jotta innovaatiot saataisiin unionin ja sen potilaiden ulottuville nopeammin. Jotta sääntelyjärjestelmästä saataisiin tehokkaampi ja innovaatiomyönteisempi, tällä direktiivillä pyritään myös vähentämään hallinnollista rasitetta ja yksinkertaistamaan menettelyjä yritysten kannalta.

⁴ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EU) 2026/..., annettu ... päivänä ...kuuta ..., ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista unionin lupa- ja valvontamenettelyistä ja Euroopan lääkevirastoa koskevista säännöistä, asetusten (EY) N:o 1394/2007 ja (EU) N:o 536/2014 muuttamisesta ja asetusten (EY) N:o 141/2000 ja (EY) N:o 726/2004 ja (EY) N:o 1901/2006 kumoamisesta (EUVL L, ..., ELI: ...).

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) oleva asetuksen numero ja lisätään alaviitteeseen kyseisen asetuksen numero, hyväksymispäivä ja julkaisuviite, mukaan lukien ELI-numero.

- (17) Unionin lääkelainsäädännön määritelmiä ja soveltamisalaa olisi selkeytettävä siten, että voidaan varmistaa lääkkeiden korkea laatu, turvallisuus ja teho sekä yleistä soveltamisalaa muuttamatta korjata sääntelyn mahdolliset puutteet, joita ilmenee tieteellisen ja teknologisen kehityksen myötä ja jotka koskevat esimerkiksi pieninä määrinä valmistettavia tuotteita, lääkkeiden vierivalmistusta tai yksilöllisesti valmistettavia lääkkeitä, joihin ei liity teollista valmistusprosessia.
- (18) Jotta vältettäisiin lääkkeisiin sovellettavien vaatimusten päällekkäisyys tässä direktiivissä ja asetuksessa (EU) 2026/...⁺, tässä direktiivissä säädettyjä lääkkeiden laatua, turvallisuutta, tehoa ja ympäristöriskiä koskevia yleisiä vaatimuksia olisi sovellettava niin kansallisen myyntiluvan kuin keskitetyn myyntiluvan piiriin kuuluviin lääkkeisiin. Sen vuoksi lääkkeiden myyntilupien hakemusvaatimuksia olisi sovellettava molempiin myyntilupiin, ja toimitusluokittelua, valmistetietoja, sääntelyyn perustuvaa dokumentaatio suoja ja sääntelyyn perustuvaa markkinointisuoja, valmistusta, toimittamista, mainontaa ja valvontaa ja tarkastuksia koskevia sääntöjä sekä muita vaatimuksia olisi sovellettava myös keskitetyn myyntiluvan piiriin kuuluviin lääkkeisiin.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) oleva asetuksen numero.

- (19) Sen määrittäminen, kuuluuko tietty valmiste lääkkeen määritelmän piiriin, on tehtävä tapauskohtaisesti ottaen huomioon tässä direktiivissä säädetty tekijät, kuten valmisteiden esitystapa tai farmakologiset, immunologiset tai metaboliset ominaisuudet.
- (20) Jotta voidaan ottaa huomioon sekä uudet hoitomuodot että lääkealan ja muiden alojen välille kehittyneiden niin kutsuttujen ”rajatuotteiden” määrän kasvu, eräitä määritelmiä ja poikkeuksia olisi muutettava, jotta sovellettavasta lainsäädännöstä ei olisi epäselvyyttä. Vastaavasti olisi selkeytettävä se, että tilanteissa, joissa jokin valmiste on kaikilta osin tämän direktiivin lääkkeen määritelmän mukainen mutta samanaikaisesti myös muussa lainsäädännössä säännellyn tuotteen määritelmän mukainen, olisi sovellettava tämän direktiivin mukaisia lääkkeitä koskevia sääntöjä. Sovellettavien sääntöjen selkeyden varmistamiseksi on lisäksi aiheellista parantaa unionin lääkelainsäädännössä käytetyn terminologian johdonmukaisuutta ja ilmoittaa selkeästi tuotteet, jotka eivät kuulu tämän direktiivin soveltamisalaan.

- (21) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksella (EU) 2024/1938⁵ käyttöön otettu ihmisperäisen aineen uusi määritelmä kattaa kaikki aineet, jotka on kerätty ihmisruumiista millä tahansa tavalla, riippumatta siitä, sisältävätkö ne soluja, ja riippumatta siitä, täyttävätkö ne 'veren', 'kudoksen' tai 'solun' määritelmän, eli esimerkiksi ihmisen rintamaidon, suolistomikrobit ja muut mahdollisesti tulevaisuudessa ihmisissä käytettävät ihmisperäiset aineet. Tällaisista ihmisperäisistä aineista, lukuun ottamatta kudoksia ja soluja, voi tulla ihmisperäisistä aineista johdettuja lääkkeitä, jotka eivät ole pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä, jäljempänä 'ATMP-lääkkeet', kun kyseiseen ihmisperäiseen aineeseen sovelletaan teollista prosessia, johon liittyy luovutettujen aineiden kokoaminen yhteen, systematisointi ja toistettavuus sekä rutiininomaisesti tai eräkohtaisesti suoritettavat toimenpiteet, joiden tuloksena saadaan koostumukseltaan standardoitu tuote. Ihmisperäisten aineiden valmistamiseen tarkoitettujen luovutettujen aineiden rajallisen määrän kokoaminen yhteen ei itsessään ole teollinen prosessi. Jos prosessissa on kyse vaikuttavan aineen uuttamisesta muusta ihmisperäisestä aineesta kuin kudoksista tai soluista tai muun ihmisperäisen aineen kuin kudosten tai solujen muokkaamisesta muuttamalla sen luontaisia ominaisuuksia, prosessin tuloksena saatavaa ainetta olisi myös pidettävä ihmisperäisestä aineesta johdettuna lääkkeenä. Jos prosessissa on kyse ainesosien konsentroinnista, erottamisesta, patogeenien inaktivoinnista tai ainesosien eristämisestä tai kyseisten prosessien yhdistelmästä ihmisperäisten aineiden valmistuksessa, tällaisen prosessin itsessään ei yleensä pitäisi katsoa muuttavan niiden luontaisia ominaisuuksia.

⁵ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2024/1938, annettu 13 päivänä kesäkuuta 2024, ihmisessä käytettäväksi tarkoitettujen ihmisperäisten aineiden laatu- ja turvallisuusvaatimuksista ja direktiivien 2002/98/EY ja 2004/23/EY kumoamisesta (EUVL L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj>).

- (22) Nykyisen tieteellisen tiedon mukaan hapteenit yhdistettynä endogeeniseen kantaja-aineeseen ovat allergeeneja, ja niitä olisi pidettävä allergeeneina lääkelainsäädäntöä sovellettaessa.
- (23) Epäselvyyksien välttämiseksi on aiheellista todeta, että elinsiirtoa varten tarkoitettujen ihmiselinten turvallisuutta ja laatua säännellään yksinomaan Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivillä 2010/53/EU⁶, ja lääkintäavusteiseen lisääntymiseen tarkoitettujen ihmisperäisten aineiden turvallisuutta ja laatua säännellään yksinomaan asetuksella (EU) 2024/1938.

⁶ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2010/53/EU, annettu 7 päivänä heinäkuuta 2010, elinsiirtoa varten tarkoitettujen ihmiselinten laatu- ja turvallisuusvaatimuksista (EUVL L 207, 6.8.2010, s. 14, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/53/oj>).

- (24) Sellaisiin ATMP-lääkkeisiin, jotka valmistetaan jossakin jäsenvaltiossa muuten kuin rutiininomaisesti erityisten laatuvaatimusten mukaisesti ja käytetään saman jäsenvaltion sairaalassa lääkärin yksinomaisen ammatillisen vastuun alaisuudessa yksittäisen potilaan tarpeisiin sovitettua valmistetta koskevan yksittäisen lääkemääräyksen perusteella, olisi sovellettava vapautusta tässä direktiivissä ja asetuksessa (EU) 2026/...⁺ vahvistetuista yleisistä vaatimuksista, varmistaen kuitenkin samalla, että asiaan liittyvät unionin laatu- ja turvallisuusvaatimukset täyttyvät, jäljempänä 'sairaalapoikkeuksen nojalla valmistetut pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet'. Kokemus on osoittanut, että sairaalapoikkeuksen täytäntöönpanossa on merkittävää vaihtelua jäsenvaltioiden välillä. Sairaalapoikkeuksen täytäntöönpanon parantamiseksi tällä direktiivillä otetaan käyttöön toimenpiteitä, joiden mukaisesti toimivaltaiset viranomaiset keräävät tietoja ja raportoivat niistä sekä tarkastelevat niitä vuosittain, ja lääkevirasto julkaisee ne tietokannassa. Lisäksi lääkeviraston olisi laadittava kertomus sairaalapoikkeuksen täytäntöönpanosta jäsenvaltioiden toimittamien tietojen perusteella, jotta voidaan arvioida, olisiko kehitettävä mukautettu kehys tietyille vähemmän monimutkaisille ATMP-lääkkeille, jotka on kehitetty ja joita on käytetty sairaalapoikkeuksen nojalla. Jos ATMP-lääkkeen valmistusta ja käyttöä sairaalapoikkeuksen nojalla koskeva hyväksyntä peruutetaan turvallisuussyistä, jäsenvaltion asianomaisen toimivaltaisen viranomaisen olisi ilmoitettava asiasta lääkevirastolle, jonka olisi sen jälkeen välitettävä kyseiset tiedot muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- (25) Tämä direktiivi ei saisi rajoittaa neuvoston direktiivin 2013/59/Euratom⁷ soveltamista, mukaan lukien lääketieteeseen liittyvän ionisoivalle säteilylle altistamisen oikeutus ja potilaiden ja muiden henkilöiden suojelun optimointi. Hoitotarkoituksissa käytettävien radiofarmaseuttisten lääkkeiden myyntilupia, annostelua ja antamista koskevissa säännöissä on noudatettava erityisesti mainitun direktiivin vaatimuksia, jotka koskevat kohdetilavuuksien altistusten suunnittelemista yksilöllisesti ja altistusten kohdentamisen varmistamista asianmukaisesti ottaen huomioon, että muille kuin kohteena oleville tilavuuksille ja kudoksille aiheutuvien annosten on oltava niin pieniä kuin on kohtuudella mahdollista ja vastattava altistuksen aiottua sädehoidollista tarkoitusta.

⁷ Neuvoston direktiivi 2013/59/Euratom, annettu 5 päivänä joulukuuta 2013, turvallisuutta koskevien perusnormien vahvistamisesta ionisoivasta säteilystä aiheutuvilta vaaroilta suojelemiseksi ja direktiivien 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom ja 2003/122/Euratom kumoamisesta (EUVL L 13, 17.1.2014, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2013/59/oj>).

- (26) Kansanterveyden turvaamiseksi lääkkeen saattaminen unionin markkinoille olisi sallittava vasta, jos kyseiselle lääkkeelle on myönnetty myyntilupa ja jos lääkkeen laatu, turvallisuus ja teho on osoitettu. Näistä vaatimuksista olisi kuitenkin myönnettävä poikkeus tilanteissa, joissa on kiireellinen tarve antaa lääkettä potilaan erityisten tarpeiden vuoksi tai puuttua vahinkoa mahdollisesti aiheuttavien taudinaiheuttajien, toksiinien, kemiallisten tekijöiden tai ydinsäteilyn vahvistettuun leviämiseen. Erityisten tarpeiden täyttämiseksi jäsenvaltioille olisi erityisesti annettava mahdollisuus vapauttaa tässä direktiivissä säädettyjen vaatimusten ulkopuolelle lääkkeitä, jotka valmistetaan tai joita käytetään laillistetun terveydenhuollon ammattihenkilön antamien eritelmien mukaisesti ja on tarkoitettu hänen välittömällä henkilökohtaisella vastuullaan yksittäisten potilaiden tarpeiden täyttämiseksi ja jotka toimitetaan vilpittömässä mielessä vapaaehtoisesti tehtyä tilausta tai ennakoitua vilpittömässä mielessä tehtyä tilausta vastaan. Jäsenvaltioille olisi lisäksi annettava mahdollisuus myöntää väliaikainen lupa sellaisen lääkkeen käyttöön ja jakeluun, jolla ei ole myyntilupaa, mahdollisesti haitallisten taudinaiheuttajien, toksiinien, kemiallisten aineiden tai ydinsäteilyn epäillyn tai todetun leviämisen perusteella.

- (27) Apteekeilla, myös sairaala-apteekeilla, on keskeinen rooli lääkkeiden toimittamisessa potilaille. Ne voivat valmistaa erityisiä lääkkeitä, niin sanottuja lääkemääräyksen mukaisia ex tempore -lääkevalmisteita, jotka on räätälöity potilaiden yksilöllisiin tarpeisiin lääkärin kirjallisten ohjeiden mukaisesti. Tietyissä tilanteissa on tarpeen ottaa huomioon yksittäisten potilaiden tarpeet ja valmistaa kyseiset lääkemääräyksen mukaiset ex tempore -lääkevalmisteet etukäteen ennakoitujen lääkemääräysten perusteella tietyn ajan kuluessa. Tällaisia voisivat olla kiireelliset tapaukset, joissa ex tempore -lääkevalmisteiden olisi oltava välittömästi saatavilla, tai tilanteet, joissa etukäteen valmistettuja valmisteita tarvitaan tietyn lääkkeen annostarkkuuden tai laadun varmistamiseksi. Tämän mahdollisuuden käyttöä ei pitäisi perustella puhtaasti taloudellisilla syillä.
- (28) Lisäksi apteekit vastaavat tavanomaisten lääkkeiden eli farmakopeavalmisteiden valmistamisesta. Kyseiset lääkkeet valmistetaan farmakopeoissa olevien vakiintuneiden ohjeiden mukaisesti. Farmakopeavalmisteet on suunniteltu yleiseen käyttöön, ja niissä noudatetaan virallisten farmaseuttisten elinten laatimia standardoituja valmistusohjeita. Toisin kuin lääkemääräyksen mukaisia ex tempore -lääkevalmisteita, niitä ei ole räätälöity yksittäisille potilaille. Yleisesti ottaen kyseiset valmisteet olisi vapautettava tässä direktiivissä säädetyistä lupavaatimuksista, mutta niihin voidaan edelleen soveltaa kansallisia säännöksiä.

- (29) Poikkeustapauksissa sen varmistamiseksi, että tiettyjä lääkkeitä tai soveltuvia vaihtoehtoja on jäsenvaltiossa potilaiden saatavilla, kyseisen jäsenvaltion olisi voitava vapauttaa kyseiset lääkkeet väliaikaisesti tässä direktiivissä säädetystä vaatimuksista yksittäisten potilaiden erityistarpeiden täyttämiseksi kyseisessä jäsenvaltiossa. Jotta lääkepulaa voidaan lieventää tehokkaasti jäsenvaltiossa, on lisäksi tärkeää vastata potilaiden tarpeisiin väestötasolla ja sallia tällaisten lääkkeiden valmistus tiukoin edellytyksin. Kyseisten poikkeusten sallimista ei pitäisi perustella millään muilla syillä, kuten taloudellisilla eduilla. Tällaisilla poikkeuksilla ei saisi koskaan pyrkiä vääristämään kilpailua, ja niitä olisi tulkittava suppeasti ja käytettävä ainoastaan lääkepulan lieventämiseksi tai ratkaisemiseksi jäsenvaltiossa tai tilanteessa, jossa markkinoilla ei ole saatavilla asianmukaista myyntiluvan saanutta lääkettä. Jäsenvaltioiden olisi joka tapauksessa pyrittävä parhaansa mukaan löytämään sopivia vaihtoehtoja tässä direktiivissä ja asetuksessa (EU) 2026/...⁺ vahvistettujen sääntöjen mukaisesti.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- (30) On selvää, että tiedonsaannin parantaminen lisää yleisön tietoisuutta lääkkeiden arvioinnista ja niiden myyntilupien myöntämisestä. Arvioidessaan lääkkeen myyntilupahakemusta jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen olisi laadittava arvointilausunto lääkkeen laadusta, turvallisuudesta, tehosta ja tapauksen mukaan ympäristöriskien arvioinnista sekä esitettävä lausuntonsa perustelut. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen olisi asetettava julkisesti saataville yhteenveto arvointilausunnosta ja ympäristöriskien arvioinnista sen jälkeen, kun niistä on poistettu kaikki liikesalaisuutena pidettävät tiedot ja ne on kirjoitettu yleisölle ymmärrettävällä tavalla. Siltä osin kuin ympäristöriskien arvioinnin tiedot sisältävät Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2003/4⁸ mukaista ympäristötietoa, olisi sovellettava kyseisen direktiivin säännöksiä.
- (31) Myyntilupapäätökset olisi tehtävä asianomaisen lääkkeen laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevin puolueettomin tieteellisin perustein ja ottamatta huomioon taloudellisia tai muita vaikuttimia. Jäsenvaltioiden olisi kuitenkin voitava poikkeuksellisesti kieltää tiettyjen lääkkeiden käyttö alueellaan.
- (32) Lääkkeen myyntilupahakemukseen liitettävien tietojen ja asiakirjojen olisi osoitettava, että lääkkeen terapeuttinen teho on merkittävämpi kuin siitä mahdollisesti aiheutuvat riskit. Kaikkien lääkkeiden hyöty-riskisuhde arvioidaan niiden markkinoille saattamisen yhteydessä ja milloin tahansa muulloin, kun tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai lääkevirasto katsoo sen aiheelliseksi.

⁸ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2003/4/EY, annettu 28 päivänä tammikuuta 2003, ympäristötiedon julkisesta saatavuudesta ja neuvoston direktiivin 90/313/ETY kumoamisesta (EUVL L 41, 14.2.2003, s. 26, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/4/oj>).

- (33) Lääkkeiden kehittämisen ja myyntiluvan hyväksymisen yhteydessä on ratkaisevan tärkeää kiinnittää erityistä huomiota kliinisten lääketutkimusten koostumukseen, jotta voidaan varmistaa kattavat kliiniset tiedot ja tarvittaessa sukupuolten tasa-arvo.
- (34) Koska pelkästään markkinavoimien avulla ei ole onnistuttu edistämään lapsiväestölle tarkoitettujen lääkkeiden asianmukaista tutkimusta, kehittämistä ja myyntilupien hyväksymistä, olisi otettava käyttöön järjestelmä, johon kuuluu velvoitteita, palkkioita ja kannustimia.
- (35) Sen vuoksi on tarpeen ottaa käyttöön vaatimus, jonka mukaan uusista lääkkeistä sekä silloin, kun patentilla tai lisäsuojatodistuksella suojatuille myyntiluvan saaneille lääkkeille kehitetään lapsia koskevia käyttöaiheita, on toimitettava joko lastenlääkkeitä koskevien hyväksyttyjen tutkimusohjelmien mukaisesti toteutettujen lapsiin kohdistuneiden tutkimusten tulokset tai todiste vapautuksen tai lykkäyksen saamisesta myyntilupahakemuksen tai uutta terapeuttista käyttöaihetta, lääkemuotoa tai antoreittiä koskevan hakemuksen jättämisaikana. Potilaisiin ja erityisesti lapsiin kohdistuvien tarpeettomien kliinisten lääketutkimusten välttämiseksi tai asianomaisen lääkkeiden luonteen vuoksi tätä vaatimusta ei kuitenkaan pitäisi soveltaa rinnakkaislääkkeisiin tai biosimilaarilääkkeisiin eikä lääkkeisiin, joille on myönnetty lupa vakiintuneeseen lääkkeelliseen käyttöön perustuvassa menettelyssä, eikä sitä pitäisi soveltaa homeopaattisiin lääkkeisiin ja perinteisiin kasvipärisiin lääkkeisiin, joille on myönnetty lupa tässä direktiivissä säädettyjen yksinkertaistettujen rekisteröintimenettelyjen mukaisesti.

- (36) Sen varmistamiseksi, että tämän direktiivin ja asetuksen (EU) 2026/...⁺ mukaisesti myönnettävää myyntilupaa, joka koskee lääkkeiden käyttöä lapsilla, tukevat tiedot on saatu asianmukaisella tavalla, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen olisi tarkistettava lastenlääkettä koskevan hyväksytyn tutkimusohjelman sekä mahdollisten vapautusten ja lykkäysten noudattaminen voimassa olevien myyntilupahakemusten tieteellisen arvioinnin aikana.
- (37) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksella (EY) N:o 469/2009⁹ käyttöön otetun lisäsuojatodistuksen kattamille lääkkeille olisi myönnettävä kuuden kuukauden palkkioluonteinen pidennys kyseisen todistuksen voimassaoloaikaan silloin, kun kaikkia lastenlääkettä koskevaan hyväksyttyyn tutkimusohjelmaan sisältyviä toimenpiteitä on noudatettu ja asiaankuuluvat tiedot tehtyjen tutkimusten tuloksista sisältyvät valmistetietoihin.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

⁹ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 469/2009, annettu 6 päivänä toukokuuta 2009, lääkkeiden lisäsuojatodistuksesta (EUVL L 152, 16.6.2009, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/469/oj>).

- (38) Tiettyjä tietoja ja asiakirjoja, jotka on tavallisesti sisällytettävä myyntilupahakemukseen mukana, ei pitäisi vaatia, jos kyseessä on sellaisen lääkkeen rinnakkaislääke tai biosimilaarilääke, jolla on tai on ollut myyntilupa unionissa. Sekä rinnakkaislääkkeet että biosimilaarilääkkeet ovat tärkeitä, jotta voidaan varmistaa lääkkeiden saatavuus laajemmalle potilasväestölle kohtuullisempaan hintaan ja luoda kilpailukykyiset sisämarkkinat. Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset vahvistivat yhteisessä lausumassa, että myyntiluvan saaneista biosimilaarilääkkeistä viimeisten 15 vuoden aikana saadut kokemukset ovat osoittaneet, että ne ovat teholtaan, turvallisuudeltaan ja immunogeenisiltä ominaisuuksiltaan verrattavissa viitelääkkeisiin ja siten niiden kanssa vaihdettavissa ja että niitä voidaan käyttää viitelääkkeen sijasta (tai päinvastoin) tai korvata toisella saman viitelääkkeen biosimilaarilääkkeellä.
- (39) Kokemus on osoittanut, että on järkevää yksilöidä tarkasti ne tapaukset, joissa toksikologisten ja farmakologisten kokeiden tai kliinisten tutkimusten tuloksia ei tarvitse esittää myyntiluvan saamiseksi sellaiselle lääkkeelle, joka on olennaisilta osiltaan samanlainen kuin jo luvan saanut lääke, kun samalla varmistetaan, että innovatiivisia yrityksiä ei saateta epäedulliseen asemaan. Tällaisia tiettyjä lääkeryhmiä koskevan lyhennetyn menettelyn olisi mahdollistettava se, että hakijat voivat tukeutua aiempien hakijoiden toimittamiin tietoihin ja toimittaa näin ollen vain tiettyjä asiakirjoja.

- (40) Rinnakkaislääkkeiden osalta olisi osoitettava ainoastaan rinnakkaislääkkeen vastaavuus viitelääkkeeseen nähden. Biosimilaarilääkkeiden osalta jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille tai tapauksen mukaan lääkevirastolle olisi toimitettava ainoastaan vertailukokeiden ja -tutkimusten tulokset. Hybridilääkkeiden osalta, eli kun lääke ei kuulu rinnakkaislääkkeen tai biosimilaarilääkkeen määritelmän piiriin tai sen vahvuus, lääkemuoto, antoreitti tai terapeuttiset käyttöaiheet ovat erilaisia verrattuna viitelääkkeeseen, olisi toimitettava asianmukaisten ei-kliinisten testien tai kliinisten tutkimusten tulokset siinä määrin kuin se on tarpeen tieteellisen yhteyden luomiseksi viitelääkkeen myyntiluvassa käytettyihin tietoihin. Sama koskee biologisia hybridilääkkeitä eli tapauksia, joissa biologinen lääke ei kuulu biosimilaarilääkkeen määritelmän piiriin tai sen vahvuus, lääkemuoto, antoreitti tai terapeuttiset käyttöaiheet ovat erilaisia verrattuna biologiseen viitelääkkeeseen. Tieteellisen yhteyden olisi tapauksen mukaan osoitettava, että hybridilääkkeen tai biologisen hybridilääkkeen vaikuttava aine ei ole merkittävästi erilainen turvallisuus- tai teho-ominaisuuksiltaan. Jos se on merkittävästi erilainen näiden ominaisuuksien suhteen, myyntiluvan hakijan olisi toimitettava täydellinen hakemus.

- (41) Lääkkeiden kehittämistä, myyntilupaa ja valvontaa koskevaan sääntelyyn liittyvää päätöksentekoa olisi voitava tarvittaessa tukea mahdollistamalla terveystietojen, myös reaaliaikaisen tietojen eli kliinisten tutkimusten ulkopuolella tuotettujen terveystietojen, käyttö ja analysointi. Jäsenvaltioiden toimivaltaisen viranomaisen tai tapauksen mukaan lääkeviraston olisi voitava käyttää tällaista dataa myös eurooppalaisen terveystietoalueen yhteentoimivan infrastruktuurin kautta. *In silico* -menetelmien, kuten tietokonemallinnuksen ja -simuloinnin, molekyylihallinnuksen, mekaanisen mallinnuksen, digitaalisen kaksosen ja tekoälyn, avulla tuotettua dataa voitaisiin tarvittaessa käyttää myös sääntelyyn liittyvän päätöksenteon tukena.

- (42) Kaikissa eläimillä tehtävissä tutkimuksissa, joista saadaan olennaisen tärkeää tietoa lääkkeen laadusta, turvallisuudesta ja tehosta, olisi otettava huomioon tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien elävien eläinten hoitoa ja käyttöä koskevat korvaamisen, vähentämisen ja parantamisen periaatteet ja sovellettava niitä Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2010/63/EU¹⁰ mukaisesti, ja tutkimuksia olisi käytettävä ainoastaan tarpeen mukaan ja ne olisi optimoitava siten, että niistä saadaan erittäin luotettavia tuloksia samalla kun niissä käytetään mahdollisimman vähän eläimiä. Tällaisen testauksen toimenpiteet olisi suunniteltava siten, että vältetään eläimille aiheutuva kipu, tuska, kärsimys tai pysyvä haitta, ja niissä olisi noudatettava saatavilla olevia lääkeviraston ja ihmisten käyttöön tarkoitettujen lääkkeiden rekisteröintiä koskevia vaatimuksia käsittelevän kansainvälisen harmonisointineuvoston ohjeita. Myyntiluvan hakijan ei olisi tehtävä eläinkokeita, jos käytettävissä on tieteellisesti luotettavia testausmenetelmiä, joihin ei liity eläinten käyttöä. Niitä voivat olla esimerkiksi *in vitro* -mallit, kuten mikrofysiologiset järjestelmät, mukaan lukien kudismallialustat, (2D- ja 3D-)soluviljelymallit, organoidipohjaiset ja ihmisen kantasoluihin pohjautuvat mallit, *in silico* -välineet ja interpolointimallit. Jos tieteellisesti luotettavia testausmenetelmiä, joihin ei liity eläinten käyttöä, ei ole käytettävissä, eläinkokeita käyttävien hakijoiden olisi varmistettava, että sovelletaan direktiivin 2010/63/EU sääntöjä, mukaan lukien tieteellisiin tarkoituksiin tehtävien eläinkokeiden vähentämisen ja parantamisen periaatteita kaikkien hakemuksen tueksi tehtävien eläinkokeiden osalta.

¹⁰ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2010/63/EU, annettu 22 päivänä syyskuuta 2010, tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien eläinten suojelusta (EUVL L 276, 20.10.2010, s. 33 ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>).

- (43) Käytössä olisi oltava menettelyjä, joilla helpotetaan mahdollisuuksien mukaan yhteisiä eläinkokeita, jotta vältetään tarpeettomat direktiivin 2010/63/EU mukaisesti elävillä eläimillä tehtävät kokeet. Myyntiluvan hakijoiden ja haltijoiden olisi kaikin tavoin pyrittävä käyttämään uudelleen eläintutkimusten tuloksia ja asetettava eläintutkimuksista saadut tulokset julkisesti saataville. Lyhennettyjen hakemusten osalta myyntiluvan hakijoiden on viitattava viiteläkkeestä tehtyihin asiaankuuluviin tutkimuksiin.
- (44) Kun on kyse sellaisia lääkkeitä, joille on tarkoitus myöntää myyntilupa unionissa, koskevista kliinisistä lääketutkimuksista, erityisesti unionin ulkopuolella suoritettavista tutkimuksista, myyntilupahakemuksen arvioinnin yhteydessä olisi todennettava, että tutkimukset on suoritettu hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteiden ja Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksessa (EU) N:o 536/2014¹¹ säädettyjä vastaavien eettisten vaatimusten mukaisesti.

¹¹ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EU) N:o 536/2014, annettu 16 päivänä huhtikuuta 2014, ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisistä lääketutkimuksista ja direktiivin 2001/20/EY kumoamisesta (EUVL L 158, 27.5.2014, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj>).

- (45) Tietyissä olosuhteissa on mahdollista myöntää myyntilupia tietyin velvoittein tai ehdoin, ehdollisesti tai poikkeuksellisten olosuhteiden perusteella. Tässä direktiivissä olisi sallittava, että lääkkeille, joilla on normaali myyntilupa, voidaan samanlaisissa olosuhteissa myöntää lupa uusia terapeuttisia käyttöaiheita varten ehdollisesti tai poikkeuksellisten olosuhteiden perusteella. Ehdollisesti tai poikkeuksellisissa olosuhteissa luvan saaneiden tuotteiden olisi periaatteessa täytettävä normaalia myyntilupaa koskevat vaatimukset, lukuun ottamatta asianomaisessa ehdollisessa tai poikkeuksellisessa myyntiluvassa esitettyjä erityisiä poikkeuksia tai ehtoja, ja niille olisi tehtävä erikseen arviointi asetettujen erityisten ehtojen tai velvoitteiden täyttymisestä. Myyntiluvan epäämisperusteita olisi tällaisissa tapauksissa sovellettava soveltuvien osin.
- (46) Perustelluissa tapauksissa, vaikka kattavat turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot olisi toimitettu, jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat määrätä myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tutkimuksia lääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön parantamiseksi tai näyttöön perustuvan hoidon optimoinnin mahdollistamiseksi.

- (47) Lisäksi myyntiluvan haltijoille olisi voitava asettaa velvoite tehdä myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä ympäristöriskien arviointitutkimuksia, kerätä seurantatietoja tai käyttöä koskevia tietoja tai toteuttaa asianmukaisia riskienhallintatoimenpiteitä, jos havaittuja tai mahdollisia huolenaiheita ympäristölle tai kansanterveydelle aiheutuvista riskeistä, mukaan lukien mikrobilääkeresistenssi, on tarpeen tutkia tarkemmin tai lieventää lääkkeen markkinoille saattamisen jälkeen.
- (48) Jos toimivaltaisten viranomaisten käsityksen mukaan on syytä uskoa, että lääke voisi aiheuttaa vakavan riskin kansanterveydelle, lääkkeestä olisi tehtävä asianmukaisten menettelyjen mukainen tieteellinen arviointi, jonka jälkeen tehdään päätös myyntiluvan voimassa pitämisestä, muuttamisesta, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta. Toimivaltaisten viranomaisten olisi myös voitava toimia, jos myyntilupaan liittyviä ehtoja ei noudateta, mukaan lukien velvoite tehdä myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä ympäristöriskien arviointitutkimuksia.

- (49) Lukuun ottamatta lääkkeitä, joihin sovelletaan asetuksella (EU) 2026/...⁺ vahvistettua keskitettyä myyntilupamenettelyä, jonkin jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen olisi myönnettävä lääkkeen myyntilupa. Jotta vältetään myyntiluvan hakijoiden ja jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tarpeettomat hallinnolliset ja taloudelliset rasitteet, lääkkeen myyntilupahakemuksen täydellinen perusteellinen arviointi olisi tehtävä vain kerran. Sen vuoksi on aiheellista säätää erityisistä kansallisten myyntilupien keskinäistä tunnustamista koskevista menettelyistä. Lisäksi sama myyntilupahakemus olisi voitava jättää samanaikaisesti useissa jäsenvaltioissa hajautetun menettelyn mukaisesti, jotta se voidaan arvioida yhteisesti yhden asianomaisen jäsenvaltion johdolla.
- (50) Lisäksi kyseisissä lupamenettelyissä olisi vahvistettava säännöt jäsenvaltioiden välisten lääkkeitä koskevien erimielisyyksien ratkaisemiseksi ilman aiheetonta viivytystä tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmässä, jäljempänä 'koordinointiryhmä'. Jos jäsenvaltiot ovat eri mieltä lääkkeen laadusta, turvallisuudesta tai tehosta, asiasta olisi suoritettava unionin vaatimusten mukainen tieteellinen arviointi ja sen perusteella tehtävä riidanalaisista kohdista yhteinen päätös, jonka olisi oltava asianomaisia jäsenvaltioita velvoittava. Kyseinen päätös olisi tehtävä noudattaen nopeaa menettelyä, jolla varmistetaan komission ja jäsenvaltioiden läheinen yhteistyö.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- (51) Tapauksissa, joissa on suuria ratkaisemattomia erimielisyyksiä, asia olisi ratkaistava komission päätöksellä. Asiasta olisi kuitenkin voitava pyytää tieteellistä lausuntoa ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevältä komitealta ennen kuin komissio hyväksyy päätöksensä täytäntöönpanosäädöksellä.
- (52) Kansanterveyden suojelun parantamiseksi ja lääkkeiden myyntilupahakemusten käsittelyyn liittyvän päällekkäisen työn välttämiseksi jäsenvaltioiden olisi valmisteltava järjestelmällisesti jokaista hyväksymäänsä lääkettä koskevat arviointilausunnot ja vaihdettava niitä pyynnöstä. Jäsenvaltion olisi lisäksi voitava keskeyttää lääkkeen myyntilupahakemuksen käsittely silloin, kun asianomaista hakemusta jo tarkastellaan aktiivisesti toisessa jäsenvaltiossa, voidakseen myöhemmin tunnustaa viimeksi mainitun jäsenvaltion tekemän päätöksen.
- (53) Lääkkeiden mahdollisimman laajan saatavuuden varmistamiseksi jäsenvaltion, jolla on kiinnostunut saamaan tietyn sellaisen lääkkeen saantiin, jolle on haettu myyntilupaa hajautetussa menettelyssä tai tunnustamismenettelyssä, olisi voitava osallistua kyseiseen menettelyyn ja tultava kyseisen menettelyn kannalta asianomaiseksi jäsenvaltioksi.
- (54) Jotta parannettaisiin lääkkeiden saatavuutta erityisesti pienillä markkinoilla, jäsenvaltion olisi, jos se on perusteltua kansanterveydellisistä syistä, voitava antaa myyntilupa lääkkeen markkinoille saattamiseen tapauksissa, joissa hakija ei hae lääkkeelle kyseisessä maassa myyntilupaa tunnustamismenettelyä noudattaen.

- (55) Niiden myyntilupien hakijoiden, jotka hakevat lupaa rinnakkaislääkkeille, joiden viitelääkkeelle on myönnetty myyntilupa keskitettyä menettelyä noudattaen, on voitava saada valita jompikumpi näistä kahdesta menettelystä, eli kansallisesta menettelystä ja keskitetystä menettelystä, tietyin edellytyksin. Samoin hajautetun menettelyn tai tunnustamismenettelyn on säilyttävä vaihtoehtoina tietyille lääkkeille, vaikka niihin sisältyy terapeuttinen innovaatio tai joista on hyötyä yhteiskunnalle tai potilaille. Koska rinnakkaislääkkeet muodostavat merkittävän osan lääkkeiden markkinoista, niiden pääsyä unionin markkinoille olisi helpotettava saatujen kokemusten perusteella, ja siksi olisi edelleen yksinkertaistettava menettelyjä muiden asianomaisten jäsenvaltioiden ottamiseksi mukaan myyntilupamenettelyyn.
- (56) Menettelyjen yksinkertaistaminen ei saisi vaikuttaa lääkkeiden tieteellistä arviointia koskeviin vaatimuksiin tai arvioinnin laatuun, jotta voidaan taata lääkkeiden laatu, turvallisuus ja teho, minkä vuoksi tieteellisen arvioinnin ajanjakso olisi säilytettävä lähtökohtaisesti samana. Tässä direktiivissä säädetään kuitenkin myyntilupamenettelyn kokonaiskeston lyhentämisestä 210 päivästä 180 päivään.
- (57) Jäsenvaltioiden olisi varmistettava, että jäsenvaltioiden toimivaltaisilla viranomaisilla on käytettävissään riittävät taloudelliset resurssit, jotta ne voivat hoitaa tämän direktiivin ja asetuksen (EU) 2026/...⁺ mukaiset tehtävänsä. Lisäksi jäsenvaltioiden olisi varmistettava, että jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset osoittavat riittävät resurssit lääkeviraston työskentelyyn osallistumista varten ottaen huomioon niiden lääkevirastolta saaman kustannusperusteisen korvauksen.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- (58) Unionin lääkelainsäädännön aiemmissa muutoksissa on puututtu lääkkeiden saatavuutta koskevaan ongelmaan säätämällä myyntilupahakemusten nopeutetusta arvioinnista tai sallimalla ehdollisen myyntiluvan myöntäminen lääkkeille, jotka vastaavat täyttämättömiin lääketieteellisiin tarpeisiin. Vaikka näillä toimenpiteillä on nopeutettu innovatiivisten ja lupaavien hoitomuotojen hyväksymistä joillakin aloilla, tiettyihin kansanterveyden prioriteetteihin ei ole puututtu. Lisäksi kyseiset lääkkeet eivät aina saavuta potilasta, ja lääkkeiden saatavuudessa unionin potilaat ovat edelleen eri tasoilla. Lääkkeiden saatavuus potilaille riippuu monista tekijöistä. Myyntilupien haltijoilla ei ole velvollisuutta pitää lääkettä kaupan kaikissa jäsenvaltioissa; ne voivat päättää olla saattamatta lääkkeitään markkinoille tai poistaa ne markkinoilta yhdessä tai useammassa jäsenvaltiossa, usein kaupallisten syiden vuoksi. Kansalliset hinnoittelua ja korvattavuutta koskevat politiikat, väestön koko, terveydenhuoltojärjestelmien organisointi ja kansalliset hallinnolliset menettelyt ovat muita tekijöitä, jotka vaikuttavat markkinoille saattamiseen ja saatavuuteen potilaille.

- (59) Lääkkeiden epätasa-arvoiseen saatavuuteen potilaille ja kohtuuhintaisuuteen puuttumisesta on tullut yksi Euroopan lääkestrategian keskeinen painopiste, ja sitä painotetaan myös 17 päivänä kesäkuuta 2016 annetuissa neuvoston päätelmissä lääkealan järjestelmien tasapainon vahvistamisesta Euroopan unionissa ja sen jäsenvaltioissa¹² ja 15 päivänä kesäkuuta 2021 annetuissa neuvoston päätelmissä lääkkeiden ja lääkinnällisten laitteiden saatavuudesta – kohti vahvempaa ja kestävämpää EU:ta¹³ ja 2 päivänä maaliskuuta 2017 annetussa Euroopan parlamentin päätöslauselmassa EU:n vaihtoehtoista lääkkeiden saatavuuden parantamiseksi¹⁴. Jäsenvaltiot vaativat tarkistettuja mekanismeja ja kannustimia sellaisten lääkkeiden kehittämiseksi, jotka on räätälöity täyttämättömiin lääketieteellisiin tarpeisiin, samalla kun varmistetaan terveydenhuoltojärjestelmän kestävyys sekä kohtuuhintaisten lääkkeiden saatavuus ja potilaiden mahdollisuus saada niitä kaikissa jäsenvaltioissa. Lääkkeiden saatavuuden seuranta ja arviointi unionin tasolla on tärkeää saavutettujen tulosten ymmärtämiseksi.
- (60) Lääkkeiden saatavuuteen kuuluu myös kohtuuhintaisuus. Tältä osin unionin lääkelainsäädännössä kunnioitetaan jäsenvaltioiden toimivaltaa hinnoittelun ja korvattavuuden osalta. Lainsäädännöllä pyritään täydentävällä tavalla edistämään kohtuuhintaisuutta ja kestävyyttä terveydenhuoltojärjestelmien kannalta toimenpiteillä, jotka tukevat rinnakkaislääkkeiden ja biosimilaarilääkkeiden kilpailua. Rinnakkaislääkkeiden ja biosimilaarilääkkeiden aikaansaaman kilpailun pitäisi puolestaan parantaa potilaiden mahdollisuuksia saada lääkkeitä.

¹² EUVL C 269, 23.7.2016, s. 31.

¹³ EUVL C 269 I, 7.7.2021, s. 3.

¹⁴ EUVL C 263, 25.7.2018, s. 4.

- (61) Jotta voidaan varmistaa vuoropuhelu lääkkeiden elinkaaren kaikkien toimijoiden kesken, lääkkeiden saatavuutta ja saantimahdollisuutta koskevien sääntöjen soveltamiseen liittyvistä poliittisista kysymyksistä olisi käytävä keskusteluja farmasian komiteassa. Komission olisi voitava kutsua Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksessa (EU) 2021/2282¹⁵ tarkoitettuja terveysteknologian arvioinnista vastaavia elimiä tai tarvittaessa hinnoittelusta ja korvattavuudesta vastaavia kansallisia elimiä osallistumaan farmasian komitean keskusteluihin.
- (62) Vaikka hinnoittelu- ja korvattavuuspäätökset kuuluvat jäsenvaltioiden toimivaltaan, Euroopan lääkestrategiassa ilmoitettiin toimista, joilla tuetaan jäsenvaltioiden yhteistyötä kohtuuhintaisuuden parantamiseksi. Komissio on muuttanut hinnoittelusta ja korvauksista vastaavien toimivaltaisten viranomaisten verkoston (NCAPR), joka toimi alun perin tilapäisenä foorumina, jatkuvan vapaaehtoisen yhteistyön foorumiksi, jonka tavoitteena on vaihtaa hinnoittelu-, maksu- ja hankintapolitiikkaa koskevia tietoja ja parhaita käytäntöjä lääkkeiden kohtuuhintaisuuden ja kustannustehokkuuden sekä terveydenhuoltojärjestelmän kestävyuden parantamiseksi. Komissio on sitoutunut tehostamaan tätä yhteistyötä ja tukemaan edelleen kansallisten viranomaisten välistä tiedonvaihtoa, myös lääkkeiden julkisista hankinnoista, kunnioittaen samalla täysin jäsenvaltioiden toimivaltaa tällä alalla. Komission olisi voitava myös kutsua hinnoittelusta ja korvauksista vastaavien toimivaltaisten viranomaisten verkoston jäseniä osallistumaan farmasian komitean keskusteluihin aiheista, joilla voi olla vaikutusta hinnoittelua tai korvattavuutta koskevaan politiikkaan, kuten tässä direktiivissä säädetyistä markkinoille saattamista koskevista kannustimista.

¹⁵ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2021/2282, annettu 15 päivänä joulukuuta 2021, terveysteknologian arvioinnista ja direktiivin 2011/24/EU muuttamisesta (EUVL L 458, 22.12.2021, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj>).

- (63) Yhteiset hankinnat joko maan sisällä tai maiden kesken voivat parantaa lääkkeiden saatavuutta sekä kohtuuhintaisuutta ja toimitusvarmuutta erityisesti pienemmissä maissa. Lääkkeiden yhteishankinnoista kiinnostuneet jäsenvaltiot voivat hyödyntää Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiviä 2014/24/EU¹⁶, jossa vahvistetaan julkisten ostajien hankintamenettelyt, sekä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksia (EU) 2022/2371¹⁷ ja (EU, Euratom) 2024/2509¹⁸. Komissio voi jäsenvaltioiden pyynnöstä tukea asiasta kiinnostuneita jäsenvaltioita helpottamalla koordinointia, jotta potilaat unionissa voivat saada lääkkeitä, sekä tietojenvaihtoa erityisesti harvinaisiin ja kroonisiin sairauksiin tarkoitetuista lääkkeistä.

¹⁶ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2014/24/EU, annettu 26 päivänä helmikuuta 2014, julkisista hankinnoista ja direktiivin 2004/18/EY kumoamisesta (EUVL L 94, 28.3.2014, s. 65, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2014/24/oj>).

¹⁷ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EU) 2022/2371, annettu 23 päivänä marraskuuta 2022, rajatylittävistä vakavista terveysuhkista ja päätöksen N:o 1082/2013/EU kumoamisesta (EUVL L 314, 6.12.2022, s. 26, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2022/2371/oj>).

¹⁸ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EU, Euratom) 2024/2509, annettu 23 päivänä syyskuuta 2024, unionin yleiseen talousarvioon sovellettavista varainhoitosäännöistä (uudelleenlaadittu) (EUVL L 2024/2509, 26.9.2024, ELI <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/2509/oj>).

- (64) Tarvitaan kriteeriperusteinen määritelmä ”täyttämättömille lääketieteellisille tarpeille”, jotta voidaan tarjota kannustimia lääkkeiden kehittämiseen sellaisia terapeuttisia-alueita varten, joihin ei nykyisin ole saatavilla riittävästi hoitokeinoja. Sen varmistamiseksi, että täyttämättömän lääketieteellisen tarpeen käsite vastaa tieteen ja teknologian kehitystä ja nykytietämystä sairauksista, joihin ei ole riittäviä hoitokeinoja, lääkeviraston olisi tieteellisten ohjeiden muodossa täsmennettävä edellytykset, jotka koskevat kliinisesti merkittävää tehon paranemiseen tai turvallisuuden paranemiseen vähintään vastaavalla teholla verrattuna olemassa oleviin lääkkeisiin tai muihin unionissa luvan saaneisiin ehkäisy-, diagnoosi tai hoitomenetelmiin. Ohjeiden olisi katettava kliinisen tehon päätetapahtumat, kuten eloonjääminen, oireet ja terveyteen liittyvä elämänlaatu, sekä kliinisen turvallisuuden päätetapahtumat, kuten sivuvaikutukset, ja niissä olisi annettava tarkempia teknisiä tietoja niiden arvioinnista. Lääkeviraston olisi pyydettävä asetuksen (EU) 2026/...⁺ nojalla perustetun kuulemismenettelyn puitteissa palautetta monilta eri viranomaisilta tai elimiltä, joiden toiminta liittyy lääkkeiden elinkaaren eri vaiheisiin, ja ottaa huomioon myös unionin tason tai jäsenvaltioiden väliset tieteelliset aloitteet, jotka liittyvät täyttämättömien lääketieteellisten tarpeiden analysointiin, sairauksien aiheuttamaan rasitukseen sekä tutkimus- ja kehitystyön painopisteiden asettamiseen. Lääkeviraston olisi myös pyydettävä palautetta muilta asiaankuuluvilta sidosryhmiltä, myös merkityksellisiltä potilasryhmiltä.
- (65) Uusien terapeuttisten käyttöaiheiden sisällyttäminen myyntiluvan saaneisiin lääkkeisiin parantaa potilaiden mahdollisuuksia saada lisää hoitoja, minkä vuoksi sitä olisi edistettävä.
- (66) Lääkkeiden käyttötarkoituksen muuttamista uusiin terapeuttisiin käyttöaiheisiin olisi tuettava, koska se voi tuottaa potilaille merkittäviä terveyshyötyjä oikea-aikaisesti ja kohtuuhintaisesti.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- (67) Uutta vaikuttavaa ainetta sisältävien lääkkeiden myyntilupahakemusten osalta olisi kannustettava sellaisten klinisten lääketutkimusten toimittamiseen, joihin sisältyy vertailukohtana näyttöön perustuva olemassa oleva hoitomuoto lääkeviraston antaman tieteellisen neuvonnan mukaisesti. Tarkoituksena on edistää sellaisen vertailevan klinisen näytön tuottamista, joka on merkityksellistä ja jota voidaan sen vuoksi käyttää tukemaan myöhempiä terveysteknologian arviointeja ja hinnoittelua ja korvattavuutta koskevia jäsenvaltioiden päätöksiä.
- (68) Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja lääkeviraston olisi mahdollisuuksien mukaan tuettava vertailevien klinisten lääketutkimusten suunnittelua antaessaan tieteellistä neuvontaa ennen luvan myöntämistä.
- (69) Jäsenvaltiossa markkinoille saatetun lääkkeen myyntiluvan haltijan olisi vastuunsa rajoissa varmistettava lääkkeen asianmukainen ja jatkuva toimittaminen koko sen elinkaaren ajan tukkukauppiaille, apteekkeille tai muille henkilöille, joilla on lupa lääkkeiden toimittamiseen, myös ylläpitämällä asianmukaiset varastot, niin että kyseisen jäsenvaltion potilaiden tarpeet täytetään. Jäsenvaltiot voivat täsmentää kansallisessa lainsäädännössään myyntiluvan haltijan velvoitetta varmistaa riittävät toimitukset tukkukauppiaille asianmukaisen tarjonnan varmistamiseksi potilaille kyseisessä jäsenvaltiossa.

(70) Lääkkeiden saatavuus kaikissa jäsenvaltioissa ja lääkkeiden oikea-aikaisen, vakaan, luotettavan ja laadukkaan tarjonnan takaaminen ovat keskeisiä tavoitteita ihmisten terveyden suojelun yleisen korkean tason saavuttamiseksi jäsenvaltioissa ja siten ihmisten terveyden ja elämän suojelun edistämiseksi unionissa. Vastuu lääkkeiden oikea-aikaisesta, riittävästä ja jatkuvasta tarjonnasta potilaiden tarpeiden kattamiseksi jäsenvaltiossa on pääasiassa myyntiluvan haltijalla. Kun myyntilupa myönnetään, myyntiluvan haltija saattaa lääkkeen markkinoille periaatteessa omasta aloitteestaan. Käytäntö osoittaa kuitenkin, että tietyissä jäsenvaltioissa myyntiluvan saaneiden lääkkeiden markkinoille saattaminen ei toteudu tai se viivästyy tai toteutuu määrinä, jotka eivät vastaa kyseisten jäsenvaltioiden tarpeita. Sen vuoksi jäsenvaltioiden olisi kansanterveyden suojeluun liittyvistä syistä suhteellisuusperiaate asianmukaisesti huomioon ottaen ja unionin oikeutta noudattaen, erityisesti tavaroiden vapaan liikkuvuuden ja kilpailun osalta, voitava vaatia myyntiluvan haltijalta erityisiä toimia tämän direktiivin ja asetuksen (EU) 2026/...⁺ mukaisten markkinoille saattamista ja toimittamista koskevien velvoitteidensa noudattamiseksi. Tätä varten jäsenvaltioiden olisi voitava pyytää myyntiluvan haltijaa toteuttamaan yhden tai useampia seuraavista toimista: toimittaa voimassa oleva hinnoittelua ja korvattavuutta koskeva hakemus, osallistua asiaankuuluviin kansallisiin tai unionin hankintamenettelyihin tai laatia ja panna täytäntöön asianomaisen jäsenvaltion hyväksymä käyttöönottosuunnitelma. Käyttöönottosuunnitelman täytäntöönpanolla olisi varmistettava riittävä ja jatkuva tarjonta potilaiden tarpeiden täyttämiseksi asianomaisessa jäsenvaltiossa.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- (71) Käyttöönottosuunnitelmalla pyritään varmistamaan ennakoitava ja jatkuva lääkkeiden tarjonta tietyssä jäsenvaltiossa. Sillä vastataan tarpeeseen koordinoida suunnittelua myyntiluvan haltijan ja jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten välillä. Se antaisi kansallisille viranomaisille mahdollisuuden ennakoida saatavuutta ja suunnitella kansanterveystoimenpiteitä sekä yrityksille mahdollisuuden suunnitella valmistusta ja jakelua. Myyntiluvan haltijan olisi jäsenvaltion pyynnöstä laadittava käyttöönottosuunnitelman luonnos, jossa täsmennetään lääkkeen määrät ja toimitusajat määritellyksi ajaksi ottaen huomioon jäsenvaltion ilmoittamat toimitustarpeet ja muut objektiiviset näkökohdat, kuten valmistus- tai jakelukapasiteetti. Myyntiluvan haltijan toimittaman käyttöönottosuunnitelman luonnoksen perusteella asianomaisen jäsenvaltion ja myyntiluvan haltijan olisi keskusteltava suunnitelmasta, joka edellyttää asianomaisen jäsenvaltion lopullista hyväksyntää. Myöhemmin sekä jäsenvaltio että myyntiluvan haltija voivat vaatia käyttöönottosuunnitelman päivittämistä, jotta voidaan ottaa huomioon kaikki tärkeät kehityssuunnat, kuten kysynnän kehitys tai muutokset valmistus- tai jakelukapasiteetissa. Käyttöönottosuunnitelman laatimista, hyväksymistä, mukauttamista ja tehokasta täytäntöönpanoa varten myyntiluvan haltija ja jäsenvaltio olisi velvoitettava tekemään täysimääräistä yhteistyötä ja toimittamaan oikea-aikaisia ja tarkkoja tietoja.
- (72) Myyntiluvan haltijoiden ja jäsenvaltioiden olisi tehtävä parhaansa, jotta keskinäisesti sovittu lääkkeiden toimittaminen toteutuisi asianomaisen jäsenvaltion tarpeiden mukaisesti ilman, että tarpeettomasti viivytetään toista osapuolta käyttämästä tämän direktiivin mukaisia oikeuksiaan tai aiheutetaan kyseisten oikeuksien käytölle kohtuutonta haittaa.

- (73) Rajatylittävä terveydenhuolto, myös direktiivin 2011/24/EU nojalla, on potilaille lisäväylä saada hoitoa, joka ei muuten olisi heidän saatavillaan, erityisesti tapauksissa, joissa lääkettä ei voida antaa potilaalle hänen kotijäsenvaltiossaan.
- (74) Teollis- ja tekijänoikeuksien kauppaan liittyvistä näkökohdista tehdyssä sopimuksessa (TRIPS-sopimus¹⁹) määrätään nimenomaisesti mahdollisuudesta käyttää pakkolisenssejä kansallisessa hätätilanteessa tai muissa äärimmäisen kiireellisissä olosuhteissa. Kun asiaankuuluva unionin viranomainen on myöntänyt pakkolisenssin Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2025/2645²⁰ tai kansallisten pakkolisenssintekijöiden nojalla, sääntelyyn perustuva dokumentaatio suoja tai sääntelyyn perustuva markkinointisuoja – jos se on edelleen voimassa – voi estää pakkolisenssin tehokkaan käytön, koska se vaikeuttaa rinnakkaislääkkeiden hyväksymistä ja siten kriisin ratkaisemiseksi tarvittavien lääkkeiden saamista. Tästä syystä sääntelyyn perustuva dokumentaatio suoja ja sääntelyyn perustuva markkinointisuoja olisi keskeytettävä, kun pakkolisenssi on myönnetty. Tällainen sääntelyyn perustuvan dokumentaatio suojan ja sääntelyyn perustuvan markkinointisuojan keskeyttäminen olisi sallittava ainoastaan myönnetyn pakkolisenssin ja sen edunsaajan osalta. Keskeytyksen olisi oltava myönnetyn pakkolisenssin tavoitteen, alueellisen soveltamisalan, keston ja kohteen mukainen.

¹⁹ EYVL L 336, 23.12.1994, s. 214.

²⁰ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2025/2645, annettu 16 päivänä joulukuuta 2025, kriisinhallintaan tarkoitetusta pakkolisenssioinnista ja asetuksen (EY) N:o 816/2006 muuttamisesta (EUVL L 2025/2645, 30.12.2025, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2025/2645/oj>).

- (75) Sääntelyyn perustuvan dokumentaatio suojan ja sääntelyyn perustuvan markkinointi suojan keskeyttäminen olisi myönnettävä ainoastaan pakkolisenssin voimassaolo ajaksi jäsen valtioissa, joissa pakkolisenssi on myönnetty. Sääntelyyn perustuvan dokumentaatio suojan ja sääntelyyn perustuvan markkinointi suojan keskeyttäminen tarkoittaa sitä, että sääntelyyn perustuva dokumentaatio suoja ja sääntelyyn perustuva markkinointi suoja eivät vaikuta pakkolisenssin haltijaan niin kauan kuin kyseinen pakkolisenssi on voimassa. Kun pakkolisenssin voimassaolo päättyy, sääntelyyn perustuvan dokumentaatio suojan ja sääntelyyn perustuvan markkinointi suojan olisi palautettava. Pakkolisenssöinnin kesto ei kuitenkaan pitäisi palauttaa takaisin, minkä vuoksi keskeyttäminen ei saisi johtaa sääntely suojan alkuperäisen keston pidentämiseen.

- (76) Rinnakkaislääkkeiden, biosimilaarilääkkeiden, hybridilääkkeiden ja biologisten hybridilääkkeiden myyntiluvan hakijat voivat tällä hetkellä suorittaa tutkimuksia, kokeita ja toimia täyttääkseen käytännön vaatimukset, jotka koskevat sääntelyyn perustuvan luvan saamista kyseisille lääkkeille vertailuvalmisteen patentin tai lisäsuojatodistuksen suoja-aikana ilman, että tätä pidetään patentin tai lisäsuojatodistuksen loukkauksena. Tämän rajoitetun poikkeuksen soveltaminen on kuitenkin hajanaista eri puolilla unionia, ja rinnakkaislääkkeiden, biosimilaarilääkkeiden, hybridilääkkeiden ja biologisten hybridilääkkeiden markkinoille tulon helpottamiseksi pidetään tarpeellisena selkeyttää tämän poikkeuksen soveltamisalaa, jotta varmistetaan sen yhdenmukainen soveltaminen kaikissa jäsenvaltioissa niin edunsaajien kuin poikkeuksen kattamien toimintojen osalta. Poikkeuksen on rajoitettava myyntiluvan saamiseksi tarvittavien tutkimusten, kokeiden ja muiden toimien suorittamiseen, terveysteknologian arviointiin ja hinnoittelu- ja korvattavuushyväksyntöjen saamiseen sekä hankintatarjoushakemuksen jättämiseen siltä osin kuin hankintatarjousta koskevan hakemuksen jättäminen ei edellytä kyseessä olevan lääkkeen myyntiä tai myytäväksi tarjoamista suoja-aikana, vaikka nämä toimet voivatkin edellyttää huomattavaa määrää koetuotantoa luotettavan valmistuksen osoittamiseksi. Sääntelyyn perustuvaa lupamenettelyä varten saatuja lopullisia lääkkeitä ei voida käyttää kaupallisiin tarkoituksiin viitelääkkeen patentin tai lisäsuojatodistuksen suoja-aikana.

- (77) Poikkeuksen olisi mahdollistettava muun muassa tutkimusten tekemisen hinnoittelu- ja korvattavuushyväksyntöjen tueksi sekä patenttisuojattujen vaikuttavien aineiden valmistamiseksi tai ostamiseksi myyntilupien hakemista varten viiteläkkeen patentin tai lisäsuojatodistuksen suoja-aikana, mikä edistää rinnakkaislääkkeiden ja biosimilaarilääkkeiden markkinoille tuloa ensimmäisenä päivänä sen jälkeen, kun patentin tai lisäsuojatodistuksen suoja-aika päättyy, ja näiden valmistajien oikea-aikaista saatavuutta.
- (78) Toimivaltaisten viranomaisten olisi ainoastaan tässä direktiivissä säädettyjen perusteiden nojalla kieltäydyttävä sellaisen myyntilupahakemuksen validoinnista, jossa viitataan viiteläkettä koskeviin tietoihin,. Sama koskee kaikkia myyntiluvan myöntämistä, muuttamista, keskeyttämistä, rajoittamista tai peruuttamista koskevia päätöksiä. Toimivaltaiset viranomaiset eivät voi perustaa päätöstään mihinkään muihin perusteisiin. Tällaisten päätösten ei enenkään tulisi perustua viiteläkkeen patentti- tai lisäsuojatodistusstatukseen. Näistä säännöistä seuraa myös, että teollis- ja tekijänoikeuksien suoja ei ole pätevä peruste evätä tai peruuttaa päätöksiä, jotka liittyvät asiaankuuluviin hinnoittelu- ja korvattavuushyväksyntöihin, terveysteknologian arviointimenettelyihin tai tapauksen mukaan hankintatarjoushakemuksiin, taikka keskeyttää tällaisten päätösten soveltamista. Jäsenvaltiot voivat edelleen vapaasti ottaa käyttöön sääntöjä, joilla varmistetaan valmius toimittaa lääkettä niiden markkinoille patentin tai lisäsuojatodistuksen suoja-ajan päättymisen jälkeisenä aikana.

- (79) Yhteinen terveys -lähestymistapa on tarpeen, jotta voidaan puuttua mikrobilääkeresistenssiin, joka on yksi merkittävimmistä nykyisistä terveysuhkista. Kattavaa yhteistyötä tarvitaan eri alojen välillä ja maailmanlaajuisesti. Tällä direktiivillä otetaan käyttöön koordinoitu toiminta, jotta voidaan varmistaa ympäristöriskien ehkäiseminen ja minimointi mikrobilääkkeiden koko toimitusketjussa ja mikrobilääkkeiden käytössä ja hävittämisessä, lisätä potilaiden, kuluttajien ja terveydenhuollon ammattihenkilöiden tietoisuutta, ja edistää mikrobilääkkeiden maltillista ja vastuullista käyttöä.
- (80) Mikrobilääkeresistenssin haasteeseen vastaamiseksi silloin, kun mikrobilääkkeen pakkaus on tarkoitettu toimitettavaksi suoraan potilaalle, mikrobilääkkeet olisi pakattava määrinä, jotka soveltuvat kyseisen lääkkeen kannalta merkitykselliseen hoitosykliin, ja lääkemääräystä edellyttäviä mikrobilääkkeitä koskevilla kansallisilla säännöillä olisi varmistettava, että niitä toimitetaan lääkemääräyksen mukaisia määriä vastaavasti.
- (81) Vastuu tietojen antamisesta terveydenhuollon ammattihenkilöille ja potilaille mikrobilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä, varastoinnista ja hävittämisestä kuuluu yhteisesti myyntiluvan haltijoille ja jäsenvaltioille. Jäsenvaltioiden olisi varmistettava, että käytössä on asianmukainen keräys- ja hallintajärjestelmä kaikille käyttämättömille tai vanhentuneille lääkkeille.

- (82) Farmaseuttisen henkilöstön ja muiden terveydenhuollon ammattihenkilöiden olisi osallistuttava mikrobilääkkeiden käytön hallintaan, myös antamalla neuvoja antibioottien ja muiden mikrobilääkkeiden maltillisesta käytöstä sekä niiden asianmukaisesta hävittämisestä.
- (83) Vaikka tällä direktiivillä rajoitetaan mikrobilääkkeiden käyttöä asettamalla mikrobilääkkeiden luokkia lääkemääräystä edellyttäväksi, jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten olisi unionin kasvavan mikrobilääkeresistenssin vuoksi harkittava lisätoimenpiteitä, kuten mikrobilääkkeiden lääkemääräystä edellyttävän toimitusluokittelun laajentamista, aloitteita mikrobilääkkeiden maltillisesta käytöstä sairaaloissa ottaen huomioon, että useiden vaikuttavien mikrobilääkeaineiden yhdistetty käyttö voi aiheuttaa erityisen riskin, terveydenhuollon ammattihenkilöiden riittävää koulutusta mikrobilääkkeiden käytön hallinnasta ja pakollisia diagnostisia testejä ennen lääkemääräyksen antamista. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten olisi harkittava tällaisia lisätoimenpiteitä alueellaan vallitsevan mikrobilääkeresistenssitason ja potilaiden tarpeiden perusteella. Paikallisesti käytettävien mikrobilääkkeiden osalta jäsenvaltioilla olisi oltava mahdollisuus luopua pakollisesta ”lääkemääräystä edellyttävästä” asemasta, mukaan lukien ottaen huomioon enimmäiskerta-annos, enimmäispäiväannos, vahvuus, lääkemuoto ja tietyt pakkaustyypit.

- (84) Lääkejäämien aiheuttama vesien ja maaperän pilaantuminen on kasvava ympäristöongelma, ja on olemassa tieteellistä näyttöä siitä, että kyseisten aineiden esiintyminen ympäristössä niiden valmistuksen, käytön ja hävittämisen vuoksi aiheuttaa riskin ympäristölle ja kansanterveydelle. Lainsäädännön arvioinnin perusteella on tarpeen vahvistaa nykyisiä toimenpiteitä, joilla vähennetään lääkkeiden elinkaarivaikutuksia ympäristöön ja kansanterveyteen. Tämän direktiivin mukaiset toimenpiteet täydentävät keskeistä ympäristölainsäädäntöä, erityisesti neuvoston direktiiviä 91/271/ETY²¹ sekä Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivejä 2000/60/EY²², 2006/118/EY²³, 2008/98/EY²⁴, 2008/105/EY²⁵, 2010/75/EU²⁶ ja 2020/2184²⁷.

²¹ Neuvoston direktiivi 91/271/ETY, annettu 21 päivänä toukokuuta 1991, yhdyskuntajätevesien käsittelystä (EYVL L 135, 30.5.1991, s. 40, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/1991/271/oj>).

²² Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2000/60/EY, annettu 23 lokakuuta 2000, yhteisön vesipolitiikan puitteista (EYVL L 327, 22.12.2000, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2000/60/oj>).

²³ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2006/118/EY, annettu 12 päivänä joulukuuta 2006, pohjaveden suojelusta pilaantumiselta ja huononemiselta (EUVL L 372, 27.12.2006, s. 19, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/118/oj>).

²⁴ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2008/98/EY, annettu 19 päivänä marraskuuta 2008, jätteistä ja tiettyjen direktiivien kumoamisesta (EUVL L 312, 22.11.2008, s. 3, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/98/oj>).

²⁵ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2008/105/EY, annettu 16 päivänä joulukuuta 2008, ympäristölaatumormeista vesipolitiikan alalla, neuvoston direktiivien 82/176/ETY, 83/513/ETY, 84/156/ETY, 84/491/ETY ja 86/280/ETY muuttamisesta ja myöhemmästä kumoamisesta sekä Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2000/60/EY muuttamisesta (EUVL L 348, 24.12.2008, s. 84, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/105/oj>).

²⁶ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2010/75/EU, annettu 24 päivänä marraskuuta 2010, teollisuuden ja karjankasvatuksen päästöistä (yhtenäistetty ympäristön pilaantumisen ehkäiseminen ja vähentäminen) (EUVL L 334, 17.12.2010, s. 17, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/75/oj>).

²⁷ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi (EU) 2020/2184, annettu 16 päivänä joulukuuta 2020, ihmisten käyttöön tarkoitetun veden laadusta (EUVL L 435, 23.12.2020, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj>).

- (85) Lääkkeiden myyntilupahakemuksiin unionissa olisi sisällyttävä ympäristöriskien arviointi ja riskienhallintatoimenpiteet. Rinnakkaislääkkeiden ja biosimilaarilääkkeiden myyntilupien hakijoiden olisi kuitenkin ympäristöriskien arviointeja laatiessaan voitava viitata viitelääkkeen tai minkä tahansa muun samoja vaikuttavia aineita sisältävän lääkkeen osalta tehtyihin ympäristöriskien arviointia koskeviin tutkimuksiin. Sama koskee hybridilääkkeitä ja biologisia hybridilääkkeitä sekä kiinteäannoksia yhdistelmälääkkeitä. Jos hakija ei toimita kattavaa tai riittävän perusteltua ympäristöriskien arviointia tai ei ehdota riskienhallintatoimenpiteitä, joilla puututaan riittävästi ympäristöriskien arvioinnissa havaittuihin riskeihin, myyntilupa olisi evättävä. Ympäristöriskien arviointia olisi päivitettävä, kun merkityksellisistä riskeistä tulee saataville uutta dataa tai tietämystä.

- (86) Myyntiluvan hakijoiden olisi otettava huomioon muiden unionin oikeudellisten kehysten mukaiset riskinarviointimenettelyt, joita kemikaaleihin saatetaan soveltaa niiden käytöstä riippuen. Tämän direktiivin lisäksi on olemassa neljä muuta keskeistä sääntelykehystä:
- i) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1907/2006²⁸ (teollisuuskemikaalit (REACH));
 - ii) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) N:o 528/2012²⁹ (biosidit);
 - iii) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1107/2009³⁰ (torjunta-aineet) ja
 - iv) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2019/6³¹ (eläinlääkkeet).
- Komissio ehdotti Euroopan vihreän kehityksen ohjelmasta 11 päivänä joulukuuta 2019 antamassaan tiedonannossa kemikaaleja koskevaa ”yksi arviointi ainetta kohti” -toimintamallia, jotta voidaan lisätä rekisteröintijärjestelmän tehokkuutta ja vähentää kustannuksia ja tarpeettomia eläinkokeita.

²⁸ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1907/2006, annettu 18 päivänä joulukuuta 2006, kemikaalien rekisteröinnistä, arvioinnista, lupamenettelyistä ja rajoituksista (REACH), Euroopan kemikaaliviraston perustamisesta, direktiivin 1999/45/EY muuttamisesta sekä neuvoston asetuksen (ETY) N:o 793/93, komission asetuksen (EY) N:o 1488/94, neuvoston direktiivin 76/769/ETY ja komission direktiivien 91/155/ETY, 93/67/ETY, 93/105/EY ja 2000/21/EY kumoamisesta (EUVL L 396, 30.12.2006, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/oj>).

²⁹ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) N:o 528/2012, annettu 22 päivänä toukokuuta 2012, biosidivalmisteiden asettamisesta saataville markkinoilla ja niiden käytöstä (EUVL L 167, 27.6.2012, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj>).

³⁰ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1107/2009, annettu 21 päivänä lokakuuta 2009, kasvinsuojeluaineiden markkinoille saattamisesta sekä neuvoston direktiivien 79/117/ETY ja 91/414/ETY kumoamisesta (EUVL L 309, 24.11.2009, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1107/oj>).

³¹ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2019/6, annettu 11 päivänä joulukuuta 2018, eläinlääkkeistä ja direktiivin 2001/82/EY kumoamisesta (EUVL L 4, 7.1.2019, s. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>).

- (87) Valmistuspaikoista peräisin olevat mikrobilääkkeiden päästöt ympäristöön voivat aiheuttaa mikrobilääkeresistenssiä, joka on maailmanlaajuinen huolenaihe riippumatta siitä, missä päästöt tapahtuvat. Sen vuoksi ympäristöriskien arvioinnin soveltamisalaa olisi laajennettava kattamaan mikrobilääkkeille resistenttien kantojen valikoitumisen riski mikrobilääkkeiden koko elinkaaren ajan, valmistus mukaan luettuna. Lääkeviraston olisi määriteltävä ympäristöriskien arvioinnin toteuttamisen tekniset yksityiskohdat antamalla ohjeita siitä, miten muuta mikrobilääkeresistenssiä kuin antibioottiresistenssiä mitataan.
- (88) Tähän direktiiviin olisi sisällyttävä myös säännöksiä riskiperusteisesta lähestymistavasta, joka koskee ympäristöriskien arviointiin liittyviä myyntiluvan haltijoiden velvoitteita ennen lokakuuta 2005 ja vaikuttavien aineiden ympäristöriskien arviointitietoja sisältävän monografiajärjestelmän perustamista. Tämän ympäristöriskien arviointitietoja sisältävän monografiajärjestelmän olisi oltava hakijoiden käytettävissä, kun ne tekevät ympäristöriskien arviointia uutta myyntilupahakemusta varten.

- (89) Ennen lokakuuta 2005 ilman ympäristöriskien arviointia myyntiluvan saaneita lääkkeitä varten olisi vahvistettava erityiset säännökset, joilla perustetaan riskiperusteinen priorisointiohjelma, jonka mukaisesti myyntiluvan haltijoiden olisi toimitettava tai päivitettävä ympäristöriskien arviointi. Rinnakkaislääkkeiden, biosimilaarilääkkeiden, hybridilääkkeiden ja biologisten hybridilääkkeiden sekä kiinteäannoksisten yhdistelmälääkkeiden, joiden viitelääke on hyväksytty ennen 30 päivää lokakuuta 2005 ja sisältyy kyseiseen ohjelmaan, ympäristöriskien arviointi voitaisiin toimittaa sen jälkeen, kun lääkevirasto on asettanut asianomaista viitelääkettä koskevan ympäristöriskien arvioinnin tulokset julkisesti saataville, paitsi jos asianomaiset myyntiluvan haltijat ovat osallistuneet asianomaista vaikuttavaa ainetta koskevaan yhteiseen ympäristöriskien arviointitutkimukseen. Samaa olisi sovellettava sellaisia rinnakkaislääkkeitä, biosimilaarilääkkeitä, hybridilääkkeitä ja biologisia hybridilääkkeitä sekä kiinteäannoksia yhdistelmälääkkeitä koskeviin uusiin myyntilupahakemuksiin, joiden viitelääke on hyväksytty ennen 30 päivää lokakuuta 2005 ja sisältyy kyseiseen ohjelmaan.

- (90) Pohjois-Irlanti on perinteisesti ollut riippuvainen lääkkeiden toimittamisesta muista Yhdistyneen kuningaskunnan osista kuin Pohjois-Irlannista tai muiden osien kautta. Ison-Britannian ja Pohjois-Irlannin yhdistyneen kuningaskunnan erottua Euroopan unionista ja Euroopan atomienergiayhteisöstä lääkepulaa ehkäisemiseksi ja viime kädessä kansanterveyden korkeatasoisen suojelun varmistamiseksi on annettu erityissäännöksiä. Tällä direktiivillä korvataan Irlantia/Pohjois-Irlantia koskevan pöytäkirjan, jäljempänä 'Windsorin puitteisto', liitteessä 2 olevassa 20 kohdassa mainittu direktiivi 2001/83/EY, ja sitä sovellettaisiin sen vuoksi Yhdistyneeseen kuningaskuntaan ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa Pohjois-Irlannin osalta Windsorin puitteiston 5 artiklan 4 kohdan mukaisesti, luettuna yhdessä sen 13 artiklan 3 kohdan kanssa. Jo käyttöön otettujen erityissäännösten jatkuvan tehokkuuden varmistamiseksi on sen vuoksi aiheellista säätää, että tiettyjä tämän direktiivin säännöksiä ei pitäisi soveltaa Yhdistyneeseen kuningaskuntaan eikä Yhdistyneessä kuningaskunnassa Pohjois-Irlannin osalta. Komissiolle olisi siirrettävä valta hyväksyä Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen 290 artiklan mukaisesti säädösvallan siirron nojalla annettavia delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan tai täydennetään tiettyjä sääntöjä, joiden soveltaminen keskeytetään, jos komissio toteaa, että Yhdistyneessä kuningaskunnassa varmistettu kansanterveyden suojelun taso ei enää vastaa olennaisilta osin unionissa taattua tasoa, tai jos komissiolla ei ole käytettävissään riittävästi tietoja, joiden perusteella se voisi arvioida, varmistetaanko Yhdistyneessä kuningaskunnassa olennaisilta osin vastaava kansanterveyden suojelun taso, ja kyseistä tilannetta ei korjata tietyssä määräajassa. On erityisen tärkeää, että komissio asiaa valmistellessaan toteuttaa asianmukaiset kuulemiset, myös asiantuntijatasolla, ja että nämä kuulemiset toteutetaan paremmasta lainsäädännöstä 13 päivänä huhtikuuta 2016 tehdyssä toimielinten välisessä sopimuksessa³² vahvistettujen periaatteiden mukaisesti. Jotta voitaisiin erityisesti varmistaa tasavertainen osallistuminen delegoitujen säädösten valmisteluun, Euroopan parlamentille ja neuvostolle toimitetaan kaikki asiakirjat samaan aikaan kuin jäsenvaltioiden asiantuntijoille, ja Euroopan parlamentin ja neuvoston asiantuntijoilla on järjestelmällisesti oikeus osallistua komission asiantuntijaryhmien kokouksiin, joissa valmistellaan delegoituja säädöksiä.

³² EUVL L 123, 12.5.2016, s. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/agree_interinst/2016/512/oj.

- (91) Kun lastenlääkettä koskeva hyväksytty tutkimusohjelma on johtanut lapsia koskevan käyttöaiheen hyväksyntään sellaiselle lääkkeelle, joka on jo markkinoilla muita terapeuttisia käyttöaiheita varten, myyntiluvan haltija olisi velvoitettava saattamaan valmiste samoille markkinoille kahden vuoden kuluessa päivästä, jona lääke hyväksyttiin kyseistä lapsia koskevaan käyttöaihetta varten, jotta voidaan varmistaa erityisesti lastenlääkkeiksi hyväksytyjen valmisteiden saaminen käyttöön kaikkia lapsia varten unionissa.
- (92) Kansanterveyden turvaamiseksi on tarpeen varmistaa lapsia koskevia käyttöaiheita varten hyväksytyjen turvallisten ja tehokkaiden lääkkeiden jatkuva saatavuus. Näin ollen niitä tapauksia varten, joissa myyntiluvan haltija aikoo poistaa tällaisen lääkkeen markkinoilta, olisi oltava käytössä järjestely, jonka ansiosta kyseinen lääke on jatkossakin saatavilla lapsiväestön käyttöön. Jotta tämä olisi mahdollista, tällaisista aikomuksista olisi ilmoitettava jäsenvaltioiden toimivaltaiselle viranomaiselle tai lääkevirastolle hyvissä ajoin ja siitä olisi tiedotettava yleisesti.
- (93) Sekä myyntiluvan haltijoille että jäsenvaltioiden tapauksen mukaan toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle koituvan tarpeettoman hallinnollisen ja taloudellisen rasitteen välttämiseksi olisi otettava käyttöön tiettyjä yhdenmukaistamistoimenpiteitä oletusarvona digitaalisuus -periaatteen mukaisesti. Myyntilupahakemukset sekä myyntilupien ehtoja koskevat muutoshakemukset olisi voitava tehdä sähköisesti.

- (94) Rinnakkaislääkkeiden ja biosimilaarilääkkeiden osalta ei yleensä tarvitse laatia tai toimittaa riskienhallintasuunnitelmaa, koska sellainen on olemassa viitelääkkeen osalta, lukuun ottamatta erityistapauksia, joissa riskienhallintasuunnitelma olisi esitettävä. Lisäksi hybridilääkkeiden ja biologisten hybridilääkkeiden riskienhallintasuunnitelmat olisi rajattava kyseisten lääkkeiden ja viitelääkkeen välisiin eroihin, jotka on ilmoitettu myyntilupahakemuksessa, edellyttäen että viitelääkkeen osalta ei ole käytössä muita riskienminimointitoimenpiteitä ja että viitelääkkeen myyntilupaa ei ole peruutettu ennen hakemuksen jättämistä.
- (95) Myyntilupa olisi yleensä myönnettävä rajoittamattomaksi ajaksi- Jos kansallinen myyntilupa on poikkeuksellisesti myönnetty rajoitetuksi ajaksi, myyntiluvan haltija olisi voitava jättää kyseisen luvan uudistamista koskeva hakemus. Uudistamisesta koskevat päätökset olisi voitava tehdä ainoastaan lääkkeen hyöty-riskisuhteen uudelleenarvioinnin perusteella.
- (96) Jos kansanterveyteen kohdistuu riski, myyntiluvan haltijan tai jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai komission olisi voitava asettaa kiireellisiä turvallisuutta tai tehoa koskevia rajoituksia omasta aloitteestaan. Tällaisissa tapauksissa, kun unionin etua koskevan asian lausuntopyyntömenettely on käynnistetty, olisi vältettävä päällekkäisiä arviointeja.

- (97) Potilaiden tarpeisiin vastaamiseksi yhä useammat innovatiiviset lääkkeet ovat peräisin muista lääkkeistä tai niitä yhdistetään muihin lääkkeisiin, joita voidaan valmistaa tai testata ja joita voidaan säännellä useamman kuin yhden unionin lainsäädäntökehyksen nojalla. Myös samoja valmistuspaikkoja valvovat yhä useammin unionin eri lainsäädäntökehysten nojalla perustetut viranomaiset. Jotta varmistetaan tällaisten lääkkeiden turvallinen ja tehokas tuotanto ja valvonta sekä niiden asianmukainen jakelu potilaille, on tärkeää varmistaa kyseisten kehysten välinen johdonmukaisuus. Johdonmukaisuus ja asianmukainen yhdenmukaistaminen voidaan varmistaa ainoastaan asianmukaisella yhteistyöllä kehitettäessä unionin eri lainsäädäntökehysten mukaisesti sovellettavia käytäntöjä ja periaatteita. Sen vuoksi asianmukainen yhteistyö olisi sisällytettävä useisiin tämän direktiivin säännöksiin, kuten luokitteluneuvontaa, valvontaa tai ohjeistojen laatimista koskeviin säännöksiin.
- (98) Niiden tuotteiden osalta, joissa on mukana sekä lääke että lääkinnällinen laite, mukaan lukien *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettu lääkinnällinen laite, olisi täsmennettävä kummankin asiaankuuluvan sääntelykehyksen, eli tapauksen mukaan Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2017/745³³ tai asetuksen (EU) 2017/746³⁴, sovellettavuus ja varmistettava tämän direktiivin ja näiden kahden muun sovellettavan sääntelykehyksen asianmukainen vuorovaikutus. Samaa olisi sovellettava lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmiin.

³³ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EU) 2017/745, annettu 5 päivänä huhtikuuta 2017, lääkinnällisistä laitteista, direktiivin 2001/83/EY, asetuksen (EY) N:o 178/2002 ja asetuksen (EY) N:o 1223/2009 muuttamisesta sekä neuvoston direktiivien 90/385/ETY ja 93/42/ETY kumoamisesta (EUVL L 117, 5.5.2017, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj>).

³⁴ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EU) 2017/746, annettu 5 päivänä huhtikuuta 2017, *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetuista lääkinnällisistä laitteista sekä direktiivin 98/79/EY ja komission päätöksen 2010/227/EU kumoamisesta (EUVL L 117, 5.5.2017, s. 176, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj>).

- (99) Sen varmistamiseksi, että toimivaltaisilla viranomaisilla on kaikki arviointiin tarvittavat tiedot, kun on kyse lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteistä yhdistelmistä tai lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmistä, myyntiluvan hakijan olisi toimitettava tiedot, jotka osoittavat lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteän yhdistelmän tai lääkkeen ja muun tuotteen yhdistelmän turvallisen ja tehokkaan käytön. Toimivaltaisen viranomaisen olisi arvioitava lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteän yhdistelmän tai lääkkeen ja muun tuotteen yhdistelmän hyöty-riskisuhde ottaen huomioon lääkkeen soveltuvuus käytettäväksi yhdessä lääkinnällisen laitteen tai muun tuotteen kanssa.
- (100) Sen varmistamiseksi, että jäsenvaltioiden toimivaltaisilla viranomaisilla tai tapauksen mukaan lääkevirastolla on kaikki arviointiin tarvittavat tiedot, kun on kyse yksinomaan lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävistä lääkkeistä (toisin sanoen lääkkeistä, jotka esitetään yhdistelmänä lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen kanssa tai joita on tarkoitus käyttää yhdessä valmisteyhteenvedossa mainitun lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen kanssa), myyntiluvan hakijan on toimitettava tiedot, jotka osoittavat lääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön ottaen huomioon sen käytön yhdessä kyseisen lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen kanssa. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai tapauksen mukaan lääkeviraston olisi arvioitava kyseisen lääkkeen hyöty-riskisuhde ottaen huomioon myös lääkkeen käytön yhdessä kyseisen lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen kanssa.

- (101) Tässä direktiivissä selvennetään myös, että lääkinnällisen laitteen, joka on osa lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteää yhdistelmää, olisi täytettävä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2017/745 liitteessä I vahvistetut yleiset turvallisuus- ja suorituskysymysvaatimukset. Yksinomaan lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävän lääkkeen on täytettävä tapauksen mukaan kaikki asetuksen (EU) 2017/745 tai (EU) 2017/746 vaatimukset. Jos yksinomaan lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävän lääkkeen vaikutus ei ole toissijainen lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen vaikutukseen nähden, lääkkeen olisi täytettävä tämän direktiivin ja asetuksen (EU) 2026/...⁺ vaatimukset ottaen huomioon lääkkeen käyttö lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen kanssa, sanotun kuitenkin rajoittamatta tapauksen mukaan asetuksen (EU) 2017/745 tai (EU) 2017/746 erityisten vaatimusten soveltamista.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- (102) Lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteiden yhdistelmien, yksinomaan lääkinnällisten laitteiden tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävien lääkkeiden ja lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmien kyseessä ollessa jäsenvaltioiden toimivaltaisen viranomaisen tai tapauksen mukaan lääkeviraston olisi myös voitava pyytää myyntiluvan hakijaa toimittamaan kaikki tarvittavat lisätiedot, ja myyntiluvan hakijalla olisi oltava velvollisuus toimittaa tällaiset pyydetty tiedot. Kun on kyse yksinomaan lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävistä lääkkeistä, joiden vaikutus ei ole toissijainen lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen vaikutukseen nähden, myyntiluvan hakijan olisi tapauksen mukaan jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai lääkeviraston pyynnöstä toimitettava myös kaikki lääkinnälliseen laitteeseen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettuun lääkinnälliseen laitteeseen liittyvät lisätiedot, joissa otetaan huomioon sen käyttö kyseisen lääkkeen kanssa ja jotka ovat merkityksellisiä lääkkeen myyntiluvan myöntämisen jälkeisen seurannan kannalta, sanotun kuitenkin rajoittamatta asetuksen (EU) 2026/...⁺ erityisten vaatimusten soveltamista.
- (103) Kun on kyse lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteästä yhdistelmästä sekä lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmästä, myyntiluvan haltijalla olisi oltava yleinen vastuu myös koko tuotteesta sen osalta, että lääke on tämän direktiivin ja asetuksen (EU) 2026/...⁺ vaatimusten mukainen, ja sen olisi varmistettava kyseisten alojen välisen tiedonkulun koordinointi lääkkeen koko arviointiprosessin ja elinkaaren ajan.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- (104) Lääkkeiden laadun, turvallisuuden ja tehon varmistamiseksi kaikissa valmistus- ja jakeluvaiheissa myyntiluvan haltijan olisi tarvittaessa oltava vastuussa vaikuttavan aineen, apuaineen tai minkä tahansa muun aineen, jota käytetään lääkkeen valmistuksessa ja joka on tarkoitettu osaksi lääkettä tai jonka oletetaan esiintyvän lääkkeessä (kuten epäpuhtaudet, hajoamistuotteet tai kontaminantit), jäljittamisestä.
- (105) Kansanterveyden turvaamiseksi myyntiluvan haltijoiden olisi voitava varmistaa kaikkien sellaisten aineiden jäljitettävyyttä, joita käytetään tai joiden on tarkoitus esiintyä tai joiden odotetaan esiintyvän lääkkeessä kaikissa valmistus- ja jakeluvaiheissa, ja tunnistaa luonnolliset henkilöt tai oikeushenkilöt, joilta näitä aineita on toimitettu niille. Sen vuoksi olisi otettava käyttöön menettelyt ja järjestelmät näiden tietojen toimittamiseksi, kun se on tarpeen lääkkeiden laadun, turvallisuuden tai tehon varmistamiseksi.
- (106) On hyvin tiedossa, että lääkkeiden kehittäminen ja siihen liittyvä teknologia etenevät nopeasti. Viime vuosikymmeninä on saatu käyttöön uusia lääkeryhmiä, kuten biologiset lääkkeet, biosimilaarilääkkeet, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet, ja tulevaisuudessa myös bakteriofagihoidot. Nämä valmistusryhmät edellyttävät joissakin tapauksissa mukautettuja sääntöjä, jotta niiden erityispiirteet voidaan ottaa täysimääräisesti huomioon. Tulevaisuuteen suuntautuvaan lainsäädäntökehykseen olisi sen vuoksi sisällytettävä säännöksiä, jotka mahdollistavat tällaiset mukautetut kehykset, joissa sovelletaan tiukkoja kriteerejä ja joiden osalta komissiolla on säädösvaltaa lääkeviraston tieteellisten lausuntojen pohjalta.

- (107) Lääkkeiden tai lääkeryhmien mukautuksiin voi sisältyä erityisvaatimuksia ja vaatimusten kohdennettuja teknisiä mukautuksia verrattuna tavanomaisiin lääkkeisiin sovellettaviin vaatimuksiin. Niihin voivat sisältyä erityisesti muutokset tällaisia lääkkeitä koskeviin asiakirja-aineistovaatimuksiin, tapaan, jolla hakijat osoittavat niiden laadun, turvallisuuden ja tehon, tai räätälöityihin tuotantotarkastuksiin ja hyviä tuotantotapoja koskeviin vaatimuksiin sekä lisävalvontamenetelmiin ennen lääkkeiden antamista ja käyttöä ja niiden aikana. Kyseisissä mukautuksissa ei kuitenkaan olisi ylitettävä sitä, mikä on tarpeen lääkkeeseen tai lääkeryhmään liittyviin erityisominaisuuksiin tai menetelmiin mukautumista koskevan tavoitteen saavuttamiseksi.
- (108) Terveysuhkiin, erityisesti mikrobilääkeresistenssin ilmaantumiseen, varautumisen ja reagointivalmiuden parantamiseksi mukautetut kehykset voisivat osoittautua hyödyllisiksi, jotta mikrobilääkkeiden koostumusta on helpompi muuttaa nopeasti niiden tehon säilyttämiseksi. Vakiintuneiden foorumien käyttö mahdollistaisi kyseisten lääkkeiden tehokkaan ja oikea-aikaisen mukauttamisen kliiniseen tilanteeseen.

- (109) Jotta optimoitaisiin resurssien käyttö sekä myyntiluvan hakijoiden että toimivaltaisten viranomaisten kannalta ja vältettäisiin lääkkeiden kemiallisten vaikuttavien aineiden päällekkäiset arvioinnit, myyntiluvan hakijoiden olisi voitava käyttää vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta tai todistusta Euroopan farmakopean monografian mukaisuudesta sen sijaan, että ne toimittaisivat asiaankuuluvat tiedot liitteen II vaatimusten mukaisesti. Lääkeviraston olisi voitava myöntää vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen sellaisissa tapauksissa, joissa Euroopan farmakopean monografia tai jokin toinen vaikuttavan aineen kantatiedostotodistus eivät jo kata asianomaista vaikuttavaa ainetta koskevia asiaankuuluvia tietoja. Jos Euroopan farmakopean monografioiden mukaisuutta koskevaa todistusta tai vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta käytetään osana myyntilupahakemusta, olisi voitava toimittaa myyntilupahakemuksen asiakirja-aineiston osana sellaisia laatua koskevia lisätietoja, joita mainitut prosessit eivät kata, jotta voidaan osoittaa vaikuttavan aineen soveltuvuus sen aiottuun käyttöön lääkkeessä. Komissiolle olisi siirrettävä valta vahvistaa menettely vaikuttavan aineen kantatiedoston yhteistä arviointia varten. Resurssien käytön optimoimiseksi edelleen komissiolle olisi annettava valtuudet sallia todistusjärjestelmän käyttö myös täydentävien laatua koskevien kantatiedostojen osalta eli niiden, jotka koskevat muita vaikuttavia aineita kuin kemiallisia vaikuttavia aineita tai muita aineita, joita esiintyy lääkkeessä tai käytetään lääkkeen valmistuksessa ja joita edellytetään liitteen II mukaisesti, esimerkiksi uusien apuaineiden, adjuvanttien, radiofarmaseuttisten esiasteiden ja vaikuttavan aineen välituotteiden osalta, kun välituote on itsessään kemiallinen vaikuttava aine tai sitä käytetään yhdessä biologisen aineen kanssa.

- (110) Alustateknologian kantatiedostojen käsite mahdollistaa tukeutumisen tietoihin, jotka on arvioitu ennalta lääkkeen myyntilupahakemuksessa ja joihin kuuluu laatua koskevia, ei-kliinisiä ja kliinisiä tietoja. Alustateknologioita ovat muun muassa virus- ja bakteerivektorijärjestelmät, rekombinanttiproteiiniin perustuvat menetelmät, nukleiinihapposekvenssit, virus- ja bakteerivektorit sekä synteettisen biologian lähestymistavat, kuten oligonukleotidit ja mRNA. Alustateknologian kantatiedoston, joka dokumentoi alustateknologiaa, olisi oltava lääkeviraston sertifioima tulevien käyttötarkoitusten mahdollistamiseksi. Myyntilupaa haettaessa alustateknologian kantatiedostoja käyttäen kehitetyissä ja valmistetuissa lääkkeissä on määrä keskittyä alustan mukauttamiseen kyseisen lääkkeen erityisominaisuuksien huomioon ottamiseksi. Tällä menetelmällä vältetään arviointien päällekkäisyys ja minimoidaan tutkimusten toistaminen, mikä virtaviivaistaa lääkkeiden kehittämistä ja sääntelyn arviointia koskevia prosesseja. Alustateknologian tehokkaan soveltamisen perusedellytys on yhteinen tietoaaineisto, jota voidaan edelleen soveltaa samaa teknologiaa käyttäviin lääkkeisiin. Alustateknologian kantatiedoston käytön perustelemiseksi hakijoiden on osoitettava yhteisen tietoaaineiston sovellettavuus, perusteltava kehittämis- ja valmistusala ja esitettävä tieteelliset perustelut, joissa korostetaan alustan tietojen merkityksellisyyttä kyseisen lääkkeen kannalta. Vaikka alustateknologian kantatiedoston omistaja ja myyntiluvan haltija eivät välttämättä ole samat – jotkin alustateknologiat voivat esimerkiksi olla akateemisen tutkimuksen ja kehittämisen tulosta – alustateknologian kantatiedostoon tukeutuvalla myyntiluvan haltijalla olisi oltava täysi vastuu myyntiluvastaan, mukaan lukien kantatiedoston kattamat osat.

- (111) Kansanterveyteen ja oikeudelliseen johdonmukaisuuteen liittyvistä syistä sekä hallinnollisen rasitteen vähentämiseksi ja talouden toimijoiden toimintaympäristön ennakoitavuuden lisäämiseksi kaikenlaisiin myyntilupiin tehtäviin muutoksiin olisi sovellettava yhdenmukaistettuja sääntöjä.
- (112) Lääkkeen myyntiluvan ehtoja olisi voitava muuttaa sen jälkeen, kun lupa on myönnetty. Muutoksen keskeiset osatekijät vahvistetaan tässä direktiivissä, mutta komissiolle olisi siirrettävä valta vahvistaa niiden lisäksi muita tarvittavia osatekijöitä, mukauttaa järjestelmää tieteelliseen ja teknologiseen kehitykseen, digitalisaatio mukaan luettuna, ja varmistaa, että vältetään sekä myyntiluvan haltijoiden että jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tarpeeton hallinnollinen rasite.
- (113) Jäsenvaltioiden toimivaltaisilla viranomaisilla olisi oltava valtuudet arvioida myyntiluvan haltijoiden toimittaman näytön lisäksi lisänäyttöä, joka voi vaikuttaa lääkkeiden hyöty-riskisuhteeseen. Perustelluissa tapauksissa jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten olisi voitava suositella, että myyntiluvan haltija muuttaa myyntiluvan ehtoja.

- (114) Data-analytiikkaa ja datainfrastruktuuria koskeva tieteellinen ja teknologinen kehitys antavat arvokasta tukea lääkkeiden kehittämiseen, myyntilupien myöntämiseen ja valvontaan. Digitalisaatio on vaikuttanut sääntelyyn liittyvään päätöksentekoon tekemällä siitä datavetoisempaa ja moninkertaistamalla sääntelyviranomaisten mahdollisuudet saada näyttöä lääkkeen koko elinkaaren ajan. Tässä direktiivissä tunnustetaan jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten mahdollisuus saada ja analysoida myyntiluvan hakijasta tai haltijasta riippumattomasti toimitettuja tietoja. Tämän perusteella jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten olisi oma-aloitteisesti suositeltava valmisteyhteenvetojen päivittämistä, jos uudet tehoa tai turvallisuutta koskevat tiedot vaikuttavat lääkkeen hyöty-riskisuhteeseen.

- (115) Kliinisistä tutkimuksista saatujen yksittäisten potilastietojen saatavuus jäsennellyssä muodossa, joka mahdollistaa tilastolliset analyysit, voi auttaa sääntelyviranomaisia toimitetun näytön tulkinnessa ja antaa pohjaa lääkkeen hyöty-riskisuhdetta koskevalle sääntelyyn liittyvälle päätöksenteolle. Tällaisen mahdollisuuden sisällyttäminen lainsäädäntöön on tärkeää, jotta voidaan edistää dataan perustuvaa hyöty-riskisuhteen arviointia lääkkeen elinkaaren kaikissa vaiheissa. Sen vuoksi tässä direktiivissä annetaan jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille valtuudet tarvittaessa pyytää tällaisia tietoja alkuperäisten myyntilupahakemusten ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisten hakemusten arvioinnin yhteydessä. Terveystietojen arkaluonteisuuden vuoksi toimivaltaisten viranomaisten olisi turvattava tietojenkäsittelytoimensa ja varmistettava, että niissä noudatetaan tietosuojaperiaatteita, joita ovat lainmukaisuus, kohtuullisuus, läpinäkyvyys, käyttötarkoituksen rajoittaminen, tietojen minimointi, paikkansapitävyys, säilytyksen rajoittaminen, eheys ja luottamuksellisuus. Kun henkilötietojen käsittely on tarpeen tämän direktiivin soveltamiseksi, käsittely olisi tehtävä henkilötietojen suojaa koskevan unionin oikeuden mukaisesti. Kaikki tämän direktiivin nojalla tapahtuva henkilötietojen käsittely olisi suoritettava Euroopan parlamentin ja neuvoston asetusten (EU) 2016/679³⁵ ja (EU) 2018/1725³⁶ mukaisesti.

³⁵ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EU) 2016/679, annettu 27 päivänä huhtikuuta 2016, luonnollisten henkilöiden suojelusta henkilötietojen käsittelyssä sekä näiden tietojen vapaasta liikkuvuudesta ja direktiivin 95/46/EY kumoamisesta (yleinen tietosuojasetus) (EUVL L 119, 4.5.2016, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>).

³⁶ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EU) 2018/1725, annettu 23 päivänä lokakuuta 2018, luonnollisten henkilöiden suojelusta unionin toimielinten, elinten ja laitosten suorittamassa henkilötietojen käsittelyssä ja näiden tietojen vapaasta liikkuvuudesta sekä asetuksen (EY) N:o 45/2001 ja päätöksen N:o 1247/2002/EY kumoamisesta (EUVL L 295, 21.11.2018, s. 39, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2018/1725/oj>).

- (116) Lääketurvatoimintaa koskevat säännöt ovat tarpeen kansanterveyden suojelemiseksi, jotta unionin markkinoille saatettujen lääkkeiden haittavaikutuksia voidaan ehkäistä, havaita ja arvioida, sillä lääkkeiden turvallisuudesta saadaan kattavat tiedot vasta niiden markkinoille saattamisen jälkeen.
- (117) Jotta voidaan varmistaa käytössä olevien lääkkeiden jatkuva turvallisuus, on tarpeen varmistaa lääketurvatoimintajärjestelmien mukauttaminen unionissa jatkuvasti tieteellisen ja teknisen kehityksen huomioon ottamiseksi.
- (118) On tarpeen ottaa huomioon muutokset, jotka johtuvat lääketurvatoimintaan liittyvien määritelmien ja terminologian kansainvälisestä yhdenmukaistamisesta ja teknologisesta kehityksestä.

- (119) Unionissa kaupan pidettävien lääkkeiden haittavaikutuksia koskeva tiedonvaihto tapahtuu yhä enemmän sähköisten viestintäverkkojen avulla, millä pyritään mahdollistamaan se, että toimivaltaiset viranomaiset saavat tiedot käyttöönsä samanaikaisesti. Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittamisen yksinkertaistamiseksi myyntiluvan haltijoiden ja jäsenvaltioiden olisi ilmoitettava näistä vaikutuksista vain asetuksessa (EU) 2026/...⁺ tarkoitettuun unionin lääketurvatoimintatietokantaan ja tietojenkäsittelyverkkoon, jäljempänä "Eudravigilance-tietokanta". Eudravigilance-tietokannasta tehdään sellainen, että myyntiluvan haltijoiden raportoimista epäillyistä haittavaikutuksista lähtee välittömästi tieto niihin jäsenvaltioihin, joiden alueella vaikutuksia on havaittu. Lääkeviraston olisi voitava komissiota, jäsenvaltioita ja myyntiluvan haltijoita kuullen laatia ja julkaista yksityiskohtainen opas unionin ulkopuolella ylläpidettyjen asiaankuuluvien haittavaikutustietokantojen seurannasta ja kyseisistä tietokannoista peräisin olevien asiaankuuluvien tietojen tallentamisesta Eudravigilance-tietokantaan.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- (120) Jäsenvaltioilla ja myyntiluvan haltijoilla olisi oltava lääketurvatoimintajärjestelmä, jonka avulla voidaan kerätä lääkkeiden valvonnassa tarvittavia tietoja, myös lääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista, jotka aiheutuvat lääkkeen myyntiluvan mukaisesta käytöstä ja muusta kuin myyntiluvan mukaisesta käytöstä, mukaan lukien käyttöaiheesta poikkeava käyttö, yliannostus, väärinkäyttö, huumeikäyttö ja potilaista tai terveydenhuollon ammattihenkilöistä johtuvat lääkityspoikkeamat. Lääkkeiden määräämiseen, toimittamiseen, varastointiin, valmistukseen ja antamiseen liittyvät virheet ovat yleisiä lääkityspoikkeamien tyyppejä. Jäsenvaltioiden ja myyntilupien haltijoiden olisi kirjattava ja raportoitava epäillyt haittavaikutukset Eudravigilance-tietokantaan lääkkeiden turvallisuuden seurantaan varten. Tällaisten raporttien olisi oltava osa lääkkeiden hyöty-riskisuhteen jatkuvaa arviointia. Määräaikaisiin turvallisuuskatsauksiin olisi sisällytettävä yhteenvedot hyöty-riskisuhteen kannalta merkityksellisistä tiedoista. Myyntiluvan haltijoiden olisi myös kirjattava ja raportoitava tiedot myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tutkimusten yhteydessä ilmenevistä haittavaikutuksista, mukaan lukien myyntiluvan myöntämisen jälkeiset tutkimukset, jotka kohdistuvat tiettyihin väestöryhmiin, kuten lapsiin, hyöty-riskisuhteen arvioimiseksi.
- (121) On unionin edun mukaista varmistaa, että keskitetyn myyntiluvan saaneiden lääkkeiden ja muiden menettelyjen mukaisesti luvan saaneiden lääkkeiden lääketurvatoimintajärjestelmät ovat yhdenmukaiset.
- (122) Myyntiluvan haltijoiden olisi oltava ennakoivasti vastuussa markkinoille saattamiensa lääkkeiden jatkuvasta lääketurvatoiminnasta, myös asianmukaisen ajan sen jälkeen, kun myyntilupa on keskeytetty tai peruutettu.

- (123) Väriaineiden käyttöä ihmisille ja eläimille tarkoitetuissa lääkkeissä säännellään tällä hetkellä Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivillä 2009/35/EY³⁷, ja käyttö on rajoitettu Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1333/2008³⁸ mukaisesti hyväksyttyihin aineisiin, joiden eritelmät vahvistetaan komission asetuksessa (EU) N:o 231/2012³⁹. Muiden apuaineiden kuin väriaineiden käyttöön lääkkeissä sovelletaan lääkkeitä koskevia unionin sääntöjä, ja sitä arvioidaan osana lääkkeen kokonaishyöty-riskisuhdetta.
- (124) Kokemus on osoittanut, että on tarpeen säilyttää tietyssä määrin periaate, jonka mukaan elintarvikkeiden lisäaineina hyväksytyjä väriaineita voidaan käyttää lääkkeissä. On kuitenkin aiheellista säätää myös väriaineen käyttöä lääkkeissä koskevasta erityisestä arvioinnista silloin, kun elintarvikelisiä aineita poistetaan unionissa hyväksyttyjen elintarvikelisiä aineiden luettelosta. Sen vuoksi lääkeviraston olisi tässä erityistapauksessa suoritettava oma arviointinsa kyseisen väriaineen käytöstä lääkkeissä ottaen huomioon Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen lausunto ja sen pohjana oleva tieteellinen näyttö sekä mahdollinen muu tieteellinen näyttö sekä kiinnittäen erityistä huomiota kyseisen väriaineen käyttöön lääkkeissä. Lääkeviraston olisi oltava myös vastuussa tieteellisen näytön seurannasta sellaisten väriaineiden osalta, jotka on varattu ainoastaan erityistä käyttöä varten lääkkeissä. Näin ollen direktiivi 2009/35/EY olisi kumottava.

³⁷ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2009/35/EY, annettu 23 päivänä huhtikuuta 2009, lääkkeissä sallituista väriaineista (EUVL L 109, 30.4.2009, s. 10, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/35/oj>).

³⁸ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1333/2008, annettu 16 päivänä joulukuuta 2008, elintarvikelisiä aineista (EUVL L 354, 31.12.2008, s. 16, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj>).

³⁹ Komission asetus (EU) N:o 231/2012, annettu 9 päivänä maaliskuuta 2012, Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1333/2008 liitteissä II ja III lueteltujen elintarvikelisiä aineiden eritelmien vahvistamisesta (EUVL L 83, 22.3.2012, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj>).

- (125) Mitä tulee valvontaan ja tarkastuksiin, apuaineiden, toiminnallisten apuaineiden, lähtöaineiden tai välituotteiden valmistusta ja tuontia olisi valvottava, koska niillä voi olla vaikuttavaa ainetta täydentävä vaikutus ja koska ne voivat vaikuttaa lääkkeiden laatuun, turvallisuuteen ja tehoon.
- (126) Kaiken lääkkeiden valmistusta ja jakelua koskevan sääntelyn ensisijaisena tarkoituksena on kansanterveyden suojelu.
- (127) Valmistuslupaan ja tukkukauppalupaan on sovellettava tiettyjä olennaisia ehtoja, ja on asianomaisen jäsenvaltion vastuulla varmistaa, että nämä ehdot täyttyvät; kunkin jäsenvaltion on tunnustettava muiden jäsenvaltioiden myöntämät luvat.
- (128) Olisi varmistettava, että lääkkeiden valmistuksen ja jakelun seurannasta ja valvonnasta jäsenvaltioissa huolehtivat toimivaltaisen viranomaisen viralliset edustajat, jotka täyttävät vähimmäispätevyysvaatimukset.

- (129) Joissakin tapauksissa lääkkeiden valmistustoimet, mukaan lukien testaus, on suoritettava lähellä potilaita sijaitsevilla valmistuspaikoissa ottaen huomioon lääkkeen erityisominaisuudet sekä sen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon liittyvät näkökohdat, esimerkiksi pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet, joiden kesto aika on lyhyt, tai jos läheisyys hoidettavaan potilaaseen tai räätälöinti yksittäiselle potilaalle on potilaan edun mukaista. Tällaisissa tapauksissa valmistus voi olla tarpeen hajauttaa useisiin valmistuspaikkoihin, jotta tavoitetaan potilaat koko unionissa. Hajautettu valmistus olisi hyväksyttävä, mikäli jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai lääkevirasto katsoo sen aiheelliseksi. Jos valmistusvaiheet hajautetaan, ne olisi suoritettava hyväksytyssä keskusvalmistuspaikassa toimivan, pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön vastuulla. Hajautettuja valmistuspaikkoja varten ei saisi edellyttää erillisen valmistusluvan hankkimista asianomaiselle keskusvalmistuspaikalle myönnetyn valmistusluvan lisäksi, vaan sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, jossa hajautettu valmistuspaikka sijaitsee, olisi rekisteröitävä se ja valvottava sitä. Kun on kyse lääkkeistä, jotka sisältävät ihmisperäistä ainetta, koostuvat siitä tai ovat peräisin siitä, hajautetut valmistuspaikat on määrä rekisteröidä asetuksessa (EU) 2024/1938 ja sen nojalla määritellyksi ihmisperäisiä aineita käsitteleviksi yksiköiksi tapauksen mukaan luovuttajien tarkastusta ja kelpoisuusarviointia, luovuttajien testausta ja aineiden keräämistä varten. Kun on kyse tämän direktiivin soveltamisalaan kuuluvista hajautetuista valmistuspaikoista, jotka harjoittavat muiden unionin säädösten soveltamisalaan kuuluvaa toimintaa, niiden tehokkaan toiminnan varmistamiseksi keskusvalmistuspaikkoja ja hajautettuja valmistuspaikkoja valvovien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten olisi tehtävä yhteistyötä ja vaihdettava tietoja näitä toimia muiden unionin säädösten nojalla valvovien viranomaisten kanssa. Tämän yhteistyön olisi tarvittaessa liityttävä keskusvalmistuspaikan ja hajautettujen valmistuspaikkojen lupa-, rekisteröinti- ja valvontatoimien koordinointiin, mukaan lukien yhteistarkastukset, kyseisten toimien tehokkuuden varmistamiseksi.

- (130) Unionissa valmistettavien tai saatavilla olevien lääkkeiden laatu olisi taattava edellyttämällä, että lääkkeiden koostumukseen kuuluvien vaikuttavien aineiden osalta noudatetaan kyseisiä lääkkeitä koskevia hyvän tuotantotavan periaatteita.
- (131) Sen todentaminen valvontajärjestelmän avulla, että asianomaiset tahot noudattavat lääkkeiden valmistusta, jakelua ja käyttöä koskevia lakisääteisiä vaatimuksia, on olennaisen tärkeää, jotta voidaan varmistaa tämän direktiivin tavoitteiden tosiasiallinen saavuttaminen. Sen vuoksi jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille olisi annettava valtuudet tehdä tarkastuksia paikan päällä tai etätarkastuksina osana valvontajärjestelmää kaikissa lääkkeiden tai vaikuttavien aineiden valmistus-, jakelu- ja käyttövaiheissa. On osoittautunut tarpeelliseksi tehostaa tarkastuksia koskevia unionin säännöksiä ja koota unionin tietokanta tarkastusten tuloksista. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten olisi voitava luottaa luotettujen unionin ulkopuolisten sääntelyviranomaisten tekemien tarkastusten tuloksiin. Tarkastusten tehokkuuden säilyttämiseksi toimivaltaisilla viranomaisilla olisi oltava myös mahdollisuus suorittaa yhteistarkastuksia ja tarvittaessa myös ennalta ilmoittamattomia tarkastuksia.
- (132) Toimivaltaisten viranomaisten olisi vahvistettava tarkastusten tiheys ottaen huomioon riskitaso ja odotettavissa oleva vaatimustenmukaisuuden taso eri tilanteissa. Tämän toimintatavan avulla toimivaltaisten viranomaisten pitäisi voida kohdentaa resurssit sinne, missä riski on suurin. Joissain tapauksissa, kuten valmistuslupien myöntämisen yhteydessä, valvontajärjestelmää olisi sovellettava riskitasosta tai epäilyistä vaatimustenvastaisuuden tasosta riippumatta.

- (133) Menettelyssä, joka koskee Euroopan farmakopean monografioiden mukaisuutta koskevan todistuksen myöntämistä, Euroopan neuvoston lääkkeiden ja terveydenhuollon eurooppalainen laatutyöelimen (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, EDQM) on määrä todentaa tarkastusten avulla, vahvistavatko hakijan toimittamat tiedot monografioiden soveltuvuuden kemiallisen puhtauden, mikrobiologisen laadun ja tarvittaessa tarttuvan spongiformiden enkefalopatian riskin valvontaan. Sen on määrä todentaa myös, onko valmistus vaikuttavien aineiden hyvän tuotantotavan mukaista. Tarkastuksen tuloksesta riippuen Euroopan neuvoston lääkkeiden ja terveydenhuollon eurooppalainen laatutyöelin tai tarkastukseen osallistuva jäsenvaltio antaa todistuksen hyvän tuotantotavan noudattamisesta tai noudattamatta jättämisestä.
- (134) Jokaisen lääkkeitä valmistavan tai maahantuovan yrityksen olisi perustettava järjestelmä sen varmistamiseksi, että kaikki lääkkeestä annettavat tiedot ovat hyväksytyjen käyttöehtojen mukaisia.
- (135) Lääkkeiden toimittamista väestölle koskevat edellytykset olisi yhdenmukaistettava.
- (136) Lääkkeiden toimittamista väestölle koskevien edellytysten yhteydessä henkilöillä, jotka liikkuvat eri puolilla unionia, on oikeus kuljettaa mukanaan kohtuullinen määrä laillisesti henkilökohtaiseen käyttöön saatuja lääkkeitä. Jossakin jäsenvaltiossa asuvalla henkilöllä olisi myös oltava mahdollisuus hankkia toisesta jäsenvaltiosta kohtuullinen määrä lääkkeitä silloin, kun ne on tarkoitettu hänen henkilökohtaiseen käyttöönsä.

- (137) Asetuksen (EU) 2026/...⁺ nojalla tietyillä lääkkeillä on keskitetty myyntilupa. Siinä yhteydessä on tarpeen vahvistaa keskitetyn myyntiluvan piiriin kuuluvien lääkkeiden toimitusluokittelu. Näin ollen on tärkeää vahvistaa kriteerit, joiden perusteella unionin päätökset tehdään.
- (138) On myös aiheellista yhdenmukaistaa lääkkeiden toimitusluokitteluun unionissa tai asianomaisessa jäsenvaltiossa sovellettavat perusperiaatteet käyttäen lähtökohtana Euroopan neuvoston tältä osin jo vahvistamia periaatteita sekä vuonna 1961 tehdyn Yhdistyneiden kansakuntien huumausaineyleissopimuksen ja vuonna 1971 tehdyn psykotrooppisia aineita koskevan yleissopimuksen puitteissa tehtyä yhdenmukaistamistyötä.
- (139) Monet lääkkeiden tukkukauppaan liittyvät toiminnot voivat samanaikaisesti koskea useita jäsenvaltioita.
- (140) Lääkkeiden koko jakeluketjun valvonta on tarpeen alkaen niiden valmistuksesta tai tuonnista unioniin aina niiden toimittamiseen väestölle, jotta voidaan taata, että kyseiset valmisteet varastoidaan, kuljetetaan ja käsitellään asianmukaisissa olosuhteissa. Tätä tarkoitusta varten olisi hyväksyttävä vaatimukset, jotka huomattavasti helpottavat virheellisten valmisteiden poistamista markkinoilta ja mahdollistavat tehokkaamman toiminnan väärennettyjä valmisteita vastaan.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- (141) Kaikilla lääkkeiden tukkukauppaan osallistuvilla henkilöillä olisi oltava siihen erityinen lupa. Farmaseuttinen henkilöstö ja muut henkilöt, joilla on lupa lääkkeiden toimittamiseen väestölle ja joiden toiminta rajoittuu siihen, olisi vapautettava erityisen luvan hankkimisesta. Koko lääkkeiden jakeluketjun valvomiseksi on kuitenkin välttämätöntä, että farmaseuttinen henkilöstö ja muut henkilöt, joilla on lupa lääkkeiden toimittamiseen väestölle, pitävät vastaanotetut toimitukset osoittavaa kirjanpitoa.
- (142) Tietty jäsenvaltiot asettavat tiettyjä yhteiskunnallisia velvollisuuksia tukkukauppiaille, jotka jakelevat lääkkeitä farmaseuttiselle henkilöstölle ja muille henkilöille, joilla on oikeus lääkkeiden toimittamiseen väestölle. Näiden jäsenvaltioiden olisi voitava edelleen asettaa näitä velvollisuuksia alueelleen sijoittautuneille tukkukauppiaille. Niiden olisi voitava asettaa velvollisuuksia myös muiden jäsenvaltioiden tukkukauppiaille, jos ne eivät aseta ankarampia velvollisuuksia kuin mitä ne asettavat omille tukkukauppiailleen ja jos kyseisiä velvollisuuksia voidaan pitää oikeutettuina kansanterveyden turvaamisen perusteella ja jos ne ovat suhteutettuja turvaamisen tavoitteisiin.
- (143) Olisi täsmennettävä säännöt, joiden mukaisesti myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausseloste on esitettävä. Pakkausselosteen olisi oltava saatavilla, helposti luettava ja käyttäjien, erityisesti kohdepotilasryhmien, selvästi ymmärrettävissä. Pysyvien suunnitteluvalintojen olisi ensisijaisesti palveltava tarkoitusta ja luettavuutta esteettisyyden sijaan.
- (144) Potilaille annettavaa tietoa koskevien säännösten olisi varmistettava kuluttajansuojan korkea taso, jotta lääkkeitä käytetään oikein täydellisten ja ymmärrettävien tietojen perusteella.

- (145) Lääkkeiden, joiden myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausselosteet ovat tämän direktiivin mukaisia, saattamista markkinoille ei olisi kiellettävä tai estettävä myyntipäälyysmerkintöihin tai pakkausselosteeseen liittyvistä syistä.
- (146) Sähköisten ja teknologisten mahdollisuuksien eli muiden kuin paperimuotoisten pakkausselosteiden käyttö voi helpottaa lääkkeiden saatavuutta ja lääkkeiden jakelua. Sen olisi aina taattava kaikille potilaille yhtäläinen tiedon laatu verrattuna paperimuodossa oleviin tuotetietoihin. Lisäksi se voi mahdollistaa tällaisten tietojen välittämisen aistivammaisille henkilöille muulla tavoin, esimerkiksi audiovisuaalisin tai muin keinoin.
- (147) Digilukutaito ja internetin käyttö ovat eri tasolla eri jäsenvaltioissa. Lisäksi potilaiden ja terveydenhuollon ammattihenkilöiden tarpeet voivat poiketa toisistaan. Sen vuoksi jäsenvaltioilla olisi oltava harkinnanvaraa, kun on kyse sellaisten toimenpiteiden hyväksymisestä, joilla mahdollistetaan pakkausselosteiden asettaminen saataville yksinomaan sähköisesti tiettyjen lääkeryhmien tai kaikkien lääkkeiden osalta; samalla olisi varmistettava, että yksikään potilas ei jää tietoja vaille, kun otetaan huomioon eri ikäryhmien tarpeet ja väestön erilaiset digilukutaidon tasot, ja se, että valmistetiedot ovat helposti kaikkien potilaiden saatavilla. Jäsenvaltioiden olisi tarvittaessa harkittava mahdollisuutta sallia pakkausselosteiden asettaminen saataville ainoastaan sähköisesti varmistaen samalla, että henkilötietojen suojaa koskevia sääntöjä, erityisesti asetusta (EU) 2016/679, noudatetaan täysimääräisesti, ja niiden olisi estettävä henkilöiden tunnistaminen, profilointi tai jäljittäminen ja noudatettava EU:n tasolla laadittuja yhdenmukaistettuja standardeja.

- (148) Jos jäsenvaltiot päättävät, että pakkausseloste olisi asetettava saataville vain sähköisesti, asianomaisten myyntiluvan haltijoiden olisi varmistettava, että pakkausselosteen paperiversio asetetaan saataville potilaiden pyynnöstä ilmaiseksi. Myyntiluvan haltijoiden olisi myös varmistettava, että kaikkia asiaankuuluvissa täytäntöönpanosäädöksissä ja ohjeissa täsmennettyjä eritelmiä, yleisiä standardeja ja muotoja noudatetaan, ja että digitaalisessa muodossa olevat tiedot ovat helposti kaikkien potilaiden saatavilla, esimerkiksi sisällyttämällä tuotteen ulkopakkaukseen digitaalisesti luettava elementti, kuten QR-koodi, tietomatriisikoodi, viivakoodi tai muu asianmukainen teknologia, jonka kautta potilas saa näkyviin pakkausselosteen sähköisen version yksinkertaisella, käyttäjäystävällisellä ja tehokkaalla tavalla.
- (149) Monikielisten monimaapakkausten käyttö voi parantaa lääkkeiden saatavuutta erityisesti pienillä markkinoilla ja kansanterveysuhkatilanteissa. Jos käytetään tällaisia pakkauksia, jäsenvaltioiden olisi voitava myös sallia, että myyntipäällysmarkkinöissa ja pakkausselosteissa käytetään sellaista unionin virallista kieltä, jota ymmärretään yleisesti niissä jäsenvaltioissa, joissa useissa maissa käytettävää monikielistä pakkausta pidetään kaupan.

- (150) Toimitusvarmuutta Maltassa haittaa edelleen sellaisten lääkkeiden heikko saatavuus, joissa on pakkausselosteet kyseisen jäsenvaltion virallisilla kielillä. Näistä syistä katsotaan aiheelliseksi sallia, että Maltaan toimivaltaiset viranomaiset pitävät voimassa myyntiluvat, jotka on myönnetty, joiden voimassaoloa on jatkettu tai jotka on pidetty voimassa direktiivin 2001/83/EY 126 c artiklan mukaisesti ja jotka ovat voimassa tämän direktiivin voimaantulopäivänä, siihen saakka kunnes sähköisiä valmistetietoja koskevia sääntöjä aletaan soveltaa kaikissa jäsenvaltioissa, ottaen huomioon myös kyseisten sääntöjen soveltamisen lykkääminen jo markkinoille saatettujen lääkkeiden osalta.
- (151) Lääketutkimukselle ja lääkkeiden kehittämiseksi annettavan julkisen tuen läpinäkyvyyden varmistamiseksi olisi edellytettävä kaikenlaisten lääkkeiden osalta, että tietyn lääkkeen kehittämiseen myönnettävä julkinen tuki raportoidaan. Koska on kuitenkin käytännössä vaikeaa määrittää, miten välilliset julkiset rahoitusvälineet, kuten veroetuudet, ovat tukeneet tietyn lääkkeen kehittämistä, raportointivelvollisuuden olisi koskettava ainoastaan suoraa julkista rahoitustukea, kuten suoria avustuksia tai sopimuksia, jotka on saatu miltä tahansa viranomaiselta, julkisrahoitteiselta elimeltä, hyväntekeväisyysjärjestöltä tai voittoa tavoittelemattomalta järjestöltä tai säätiöltä. Sen vuoksi tämän direktiivin säännöksillä varmistetaan läpinäkyvyys siltä osin kuin on kyse suorasta rahoitustuesta, joka on saatu viranomaisilta tai julkisrahoitteisilta elimiltä, hyväntekeväisyysjärjestöiltä tai voittoa tavoittelemattomilta järjestöiltä tai säätiöiltä lääkkeiden tutkimus- ja kehitystoimien toteuttamiseksi, sanotun kuitenkaan rajoittamatta luottamuksellisten tietojen ja henkilötietojen suojaa koskevien sääntöjen soveltamista.

- (152) Myyntiluvan haltijan julkisesti saataville asettamien julkista rahoitustukea koskien tietojen oikeellisuuden varmistamiseksi riippumattoman ulkoisen auditoijan olisi tarkastettava kyseiset tiedot.
- (153) Jotta voidaan varmistaa yhdenmukaistettu ja johdonmukainen raportointi julkisesta tuesta tietyn lääkkeen kehittämiseen, komission olisi hyväksyttävä täytäntöönpanosäädöksiä, joilla vahvistetaan periaatteet ja muodot, joita myyntiluvan haltijan olisi noudatettava ilmoittaessaan näitä tietoja.
- (154) Tämä direktiivi ei rajoita Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2006/114/EY⁴⁰ tai Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2005/29/EY⁴¹ nojalla hyväksytyjen toimenpiteiden soveltamista. Sen vuoksi tämän direktiivin säännöksiä, jotka koskevat lääkemainontaa, olisi tarvittaessa pidettävä erityissäännöksinä suhteessa direktiiviin 2005/29/EY.

⁴⁰ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2006/114/EY, annettu 12 päivänä joulukuuta 2006, harhaanjohtavasta ja vertailevasta mainonnasta (EUVL L 376, 27.12.2006, s. 21, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/114/oj>).

⁴¹ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2005/29/EY, annettu 11 päivänä toukokuuta 2005, sopimattomista elinkeinonharjoittajien ja kuluttajien välisistä kaupallisista menettelyistä sisämarkkinoilla ja neuvoston direktiivin 84/450/ETY, Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivien 97/7/EY, 98/27/EY ja 2002/65/EY sekä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 2006/2004 muuttamisesta (sopimattomia kaupallisia menettelyjä koskeva direktiivi) (EUVL L 149, 11.6.2005, s. 22, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2005/29/oj>).

- (155) Myös sellaisten lääkkeiden mainonta, joista ei edellytetä lääkemääräystä, saattaa vaikuttaa kansanterveyteen ja vääristää kilpailua. Sen vuoksi lääkkeiden mainonnassa olisi noudatettava tiettyjä kriteerejä. Henkilöt, joilla on oikeus lääkkeiden määräämiseen, antoon tai toimittamiseen, kykenevät tietämyksensä, koulutuksensa ja kokemuksensa ansiosta asianmukaisesti arvioimaan mainonnassa annettuja tietoja. Lääkkeiden mainostaminen henkilöille, jotka eivät pysty asianmukaisesti arvioimaan lääkkeiden käyttöön liittyvää riskiä, voi johtaa lääkkeiden virheelliseen käyttöön tai liiakäyttöön, mikä saattaa olla haitallista kansanterveydelle. Sen vuoksi olisi kiellettävä väestöön kohdistuva mainonta, joka koskee yksinomaan lääkemääräystä edellyttäviä lääkkeitä. Lisäksi on syytä kieltää näytteiden ilmaisjakelu väestölle myynninedistämistarkoituksessa sekä lääkkeiden tarjoaminen teleostoksina Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2010/13/EU⁴² nojalla. Lääkkeiden ilmaisnäytteitä olisi tietyin rajoittavin edellytyksin voitava toimittaa henkilöille, joilla on oikeus määrätä tai toimittaa lääkkeitä, niin että nämä voivat tutustua uusiin valmisteisiin ja hankkia kokemusta niiden käytöstä.

⁴² Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2010/13/EU, annettu 10 päivänä maaliskuuta 2010, audiovisuaalisten mediapalvelujen tarjoamista koskevien jäsenvaltioiden tiettyjen lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten yhteensovittamisesta (audiovisuaalisia mediapalveluja koskeva direktiivi) (EUVL L 95, 15.4.2010, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/13/oj>).

- (156) Lääkemainonnalla olisi pyrittävä levittämään objektiivista ja puolueetonta tietoa kyseessä olevasta lääkkeestä. Sen vuoksi on nimenomaisesti kiellettyä tuoda toinen lääke esiin kielteisellä tavalla tai antaa ymmärtää, että mainostettu lääke olisi turvallisempi tai tehokkaampi kuin jokin toinen lääke. Lääkkeiden vertailun olisi oltava sallittua vain, jos se perustuu tietoon, jota tuetaan objektiivisesti kyseessä olevien lääkkeiden valmisteyhteenvedoissa. Tämä kiello koskee kaikkia lääkkeitä, myös biosimilaarilääkkeitä, minkä vuoksi mainoksessa olisi harhaanjohtavaa väittää, että biosimilaarilääke ja alkuperäinen biologinen lääke tai saman alkuperäisen biologisen lääkkeen toinen biosimilaarilääke eivät olisi korvattavissa keskenään. Kilpailevien lääkkeiden kielteistä ja vertailevaa mainontaa koskevilla tiukoilla lisäsäännöillä olisi pyrittävä kieltämään väitteet, jotka voivat johtaa harhaan henkilöitä, joilla on oikeus lääkkeiden määräämiseen, antoon tai toimittamiseen.
- (157) Lääkkeiden ostamiseen kannustavien tietojen levittämisen olisi katsottava kuuluvan lääkemainonnan käsitteen puitteisiin myös silloin, kun tiedoissa ei viitata tiettyyn yksittäiseen lääkkeeseen vaan tarkemmin määrittelemättömiin lääkkeisiin.
- (158) Lääkemainontaan olisi sovellettava tiukkoja ehtoja ja riittävään laajaa tehokasta valvontaa. Tältä osin olisi viitattava direktiivillä 2006/114/EY käyttöön otettuihin valvontajärjestelmiin.

- (159) Lääke-esittelijöillä on tärkeä tehtävä lääkkeiden myynnin edistämässä. Sen vuoksi heille olisi asetettava tiettyjä velvollisuuksia, erityisesti velvollisuus antaa valmisteyhteenveto tapaamalleen henkilölle.
- (160) Jopa vähäinen kannustin voi johtaa puolueellisiin päätöksiin lääkäreiden lääkemääräyksiin liittyvässä käyttäytymisessä. Sen vuoksi ja eturistiriitojen välttämiseksi, jos arvonsiirtojen julkistamista koskevia kansallisia sääntöjä ei ole, jäsenvaltioiden olisi laadittava julkisesti saatavilla oleva luettelo, joka sisältää linkit toimialajärjestöjen tai myyntiluvan haltijoiden ylläpitämiin tietojen julkistamiseen tarkoitettuihin verkkoalustoihin, joilla ilmoitetaan mainontaan liittyvistä arvonsiirroista, ja pidettävä sitä yllä.
- (161) Innovatiiviset, yhdistelmälääkkeet ja muut pitkälle kehitetyt lääkkeet ovat monimutkaisia koostumuksensa ja antotapansa puolesta. Siitä syystä lääkkeiden antamiseen oikeutettujen henkilöiden ja tällaisten lääkkeiden määräämiseen oikeutettujen henkilöiden on tunnettava kaikki tällaisten lääkkeiden ominaisuudet ja erityisesti niiden turvallinen antaminen ja käyttö, mukaan lukien potilaille annettavat kattavat ohjeet. Tätä tarkoitusta varten lääkemääräystä edellyttävistä lääkkeistä on selvästi sallittua tiedottaa myös henkilöille, joilla on oikeus antaa lääkkeitä.
- (162) Lääkkeiden määräämiseen, antoon tai toimittamiseen oikeutetuilla henkilöillä olisi oltava käytettävissään puolueettomia ja objektiivisia tietolähteitä markkinoilla olevista lääkkeistä. On kuitenkin jäsenvaltioiden tehtävä toteuttaa kaikki tarpeelliset toimenpiteet tämän varmistamiseksi oman erityisen tilanteensa mukaisesti.

- (163) Jotta voidaan välttää hävikkiä, vähentää ympäristökuormitusta, lieventää lääkepulaa ja saavuttaa kustannussäästöjä, on mahdollista sallia lääkkeiden uudelleentoimittaminen tiukoin edellytyksin. Uudelleentoimittamisen avulla apteekki voi ottaa vastaan potilaalle jo toimitetun lääkkeen ja toimittaa sen uudelleen. Jäsenvaltioiden olisi varmistettava, että uudelleentoimittamisen voi suorittaa vain sama apteekki, joka alun perin toimitti lääkkeen. Apteekin olisi sallittava uudelleentoimittaa lääkkeitä yksittäiselle nimetylle potilaalle vain tietoon perustuvan suostumuksen perusteella. Palautetut lääkkeet olisi voitava uudelleentoimittaa vasta sen jälkeen, kun apteekki on varmistanut, että kyseessä oleva lääke ei ole lääkeväärennös, että viimeinen käyttöpäivä ei ole ylittynyt ja että pakkaus on varastoitu asianmukaisissa olosuhteissa. Näiden edellytysten tarkastamiseen voidaan käyttää peukaloinnin paljastavan säilytuspussin ja lämpötilatietojen keruulaitteen kaltaisia välineitä. Apteekin olisi kirjattava tieto lääkkeestä ja sen vastaanottajasta tarkastuksia varten. Kaikkien lääkkeiden uudelleentoimittaminen ei välttämättä ole mahdollista. Jäsenvaltioiden olisi voitava määrittää ja luetella kansallisessa lainsäädännössä, mitkä tietyt lääkkeet, kuten mahdollisesti kokeilulääkkeeksi soveltuvat suun kautta otettavat syöpälääkkeet, voitaisiin uudelleentoimittaa kyseisessä jäsenvaltiossa. Jäsenvaltioiden olisi vahvistettava säännöt, jotka koskevat vastuuta uudelleentoimitettujen lääkkeiden käytöstä mahdollisesti aiheutuvista haitasta, jos tällainen haitta on seurausta siitä, että ei ole varmistettu asianmukaisia varastointi- ja kuljetusolosuhteita lääkkeen alkuperäisen jakelun ja apteekkiin palauttamisen välillä, tai siitä, että uudelleentoimitetun lääkkeen aitoutta ei ole varmistettu. Tämän säännöksen ei olisi vaikutettava jäsenvaltioiden mahdollisuuteen asettaa rajoittavia lisäehtoja lääkkeiden uudelleentoimittamiselle. Jäsenvaltioiden olisi varmistettava, että lääkkeiden keräystä ja uudelleentoimittamista ei käytetä taloudellisen hyödyn saamiseen eikä sillä mahdollisteta uudelleentoimitettujen lääkkeiden tuomista toimitusketjuun.

- (164) Jotta voidaan varmistaa, että lääkkeiden käyttöä lapsilla koskevat tiedot otetaan asianmukaisesti huomioon myyntilupia myönnettäessä, on tarpeen ottaa käyttöön vaatimus, jonka mukaan uusista lääkkeistä sekä silloin, kun patentilla tai lisäsuojatodistuksella suojatuille myyntiluvan saaneille lääkkeille kehitetään lapsia koskevia terapeuttisia käyttöaiheita, on myyntilupahakemuksen tai uutta terapeuttista käyttöaihetta, lääkemuotoa tai antoreittiä koskevan hakemuksen jättämisaikana toimitettava joko lastenlääkkeitä koskevien hyväksyttyjen tutkimusohjelmien mukaisesti toteutettujen lapsiväestöön kohdistuneiden tutkimusten tulokset tai todiste vapautuksen tai lykkäyksen saamisesta. Sen varmistamiseksi, että myyntilupaa tukevat tiedot, jotka koskevat lääkkeen käyttöä lapsilla, ovat riittävät, lääkkeen myyntiluvasta vastaavien toimivaltaisten viranomaisten olisi tarkistettava, että toteutetut tutkimukset ovat lastenlääkettä koskevan hyväksytyn tutkimusohjelman mukaisia tai se, onko mahdollisia vapautuksia tai lykkäyksiä myönnetty myyntilupahakemusten validointivaiheessa.

- (165) Jotta terveydenhuollon ammattihenkilöstölle ja potilaille voitaisiin antaa tietoa lääkkeiden turvallisesta ja tehokkaasta käytöstä lapsiväestössä, lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman mukaisesti tehtyjen tutkimusten tulokset riippumatta siitä, tukevatko ne lääkkeen käyttöä lapsilla vai eivät, olisi sisällytettävä lääkkeen valmisteyhteenvetoon ja tapauksen mukaan myös lääkkeen pakkausselosteeseen. Myös vapautuksia koskevat tiedot olisi sisällytettävä valmistetietoihin. Jos kaikki lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman sisältämät toimenpiteet on toteutettu, olisi tämä mainittava lääkkeen myyntiluvassa, ja maininnan perusteella yritysten olisi voitava saada palkkioita.
- (166) Asiaankuuluvat tiedot, joita saadaan ennen lastenlääkkeitä koskevan asetuksen käyttöönottoa unionissa tehtävissä kliinisissä tutkimuksissa ja joita toimivaltaiset viranomaiset vastaanottavat, olisi arvioitava ilman aiheetonta viivytystä ja otettava huomioon voimassa olevien myyntilupien mahdollisissa muutoksissa.

- (167) Jotta voidaan varmistaa tämän direktiivin yhdenmukainen täytäntöönpano, komissiolle olisi siirrettävä täytäntöönpanovaltaa säätää sairaalapoikkeuksen mukaista lupaa koskevan hakemuksen yksityiskohdista, täsmentää sairaalapoikkeuksen nojalla valmistetuista ATMP-lääkkeistä kerättyjen tietojen keruun ja raportoinnin sisältö ja muoto; säätää käytännön järjestelyistä tietojen vaihtamiseksi sairaalapoikkeuksen mukaisten lupien haltijoiden välillä ja yksityiskohtaisista tiedoista ATMP-lääkkeiden valmistamisesta ja käytöstä muutoin kuin rutiininomaisesti sairaalapoikkeuksen nojalla; vahvistaa hajautetun valmistuksen käyttöä koskevan pyynnön sisältö ja muoto sekä täsmentää hajautetun valmistuksen soveltaminen; vahvistaa luettelo lääkkeissä sallituista väriaineista, jotka ovat muita kuin unionissa hyväksytyjen elintarvikelisäaineiden luettelossa olevia väriaineita ja tehdä päätöksiä siitä, lisätäänkö tietty väriaine kyseiseen luetteloon; tehdä päätöksiä hakemuksista vastaanotettuaan tapauksen mukaan ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon tai koordinoitiryhmässä edustettuina olevien jäsenvaltioiden enemmistön kannan, ja saatuaan ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean lausunnon, etenkin siinä tapauksessa, että jäsenvaltioiden kannat eriävät hajautetussa menettelyssä tai tunnustamismenettelyssä taikka valmisteyhteenvedon yhdenmukaistamisen yhteydessä, siinä tapauksessa, että jäsenvaltiot ovat tehneet toisistaan poikkeavia päätöksiä kansallisesta myyntiluvasta, sen muuttamisesta, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta taikka valmisteyhteenvedosta, tai siinä tapauksessa, että jäsenvaltioiden kannat eriävät unionin etua koskevan asian lausuntopyyntömenettelyssä tai kiireellisessä unionin menettelyssä tai menettelyssä määräaikaista turvallisuuskatsauksia koskevia sääntelytoimia varten tai myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä turvallisuustutkimuksia, jotka eivät ole interventiotutkimuksia, koskevan loppuraportin toimittamisen jälkeen; vahvistaa periaatteet ja muoto julkisesta rahoitustuesta ilmoitettaville tiedoille;

vahvistaa pakkausselosteen, valmisteyhteenvedon ja myyntipäällyksmerkintöjen sähköistä versiota koskevat yhteiset vaatimukset ja muodot, vahvistaa kriteerit, jotka koskevat tällaisten valmistetietojen toimittamista suojattujen digitaalisten alustojen ja palvelujen kautta sekä tällaisten digitaalisten alustojen tarjoamista, perustamista, hallinnointia ja saavutettavuutta, vahvistaa menettelyt pakkausselosteen sähköisen version validoimiseksi ja sen asettamiseksi potilaiden saataville, täsmentää pakkauksessa annettavat tiedot siitä, miten pakkausselosteen sähköinen versio on saatavilla ja täsmentää yksityiskohdat siitä, miten yleisesti tunnustettu maailmanlaajuinen mikrobilääkeresistenssisymboli sisällytetään pakkausselosteeseen sekä tietoa mikrobilääkeresistenssistä ja mikrobilääkkeiden asianmukaisen käytön ja hävittämisen tärkeydestä; yhdenmukaistaa tässä direktiivissä tarkoitetun lääketurvatoiminnan toteuttaminen vahvistamalla lääketurvajärjestelmän kantatiedoston sisältö ja sen ylläpitoa koskevat säännöt, lääketurvatoimintaa koskevalle laatujärjestelmälle asetettavat vähimmäisvaatimukset, kansainvälisesti sovittujen termien, muotojen ja standardien käyttöä lääketurvatoiminnan toteuttamisessa koskevat säännöt, Eudravigilance-tietokannan tietojen seuranta koskevat vähimmäisvaatimukset, epäiltyjä haittavaikutuksia koskevan sähköisen raportoinnin muoto ja sisältö ja sähköisesti toimitettavien määräaikaisten turvallisuuskatsausten ja riskienhallintasuunnitelmien muoto ja sisältö sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä turvallisuustutkimuksia, jotka eivät ole interventiotutkimuksia, koskevien tutkimussuunnitelmien, tiivistelmien ja lopullisten tutkimusraporttien muoto; laatia luettelon perinteisissä kasviperäisissä lääkkeissä käytettävistä kasviperäisistä aineista, kasvirohdostuotteista ja niiden yhdistelmistä; sisällyttää kolmas maa luetteloon arvioituaan sen unioniin vietäviin vaikuttaviin aineisiin sovellettavan sääntelykehyksen ja soveltaa asianmukaisia vaatimuksia; ja täsmentää sellaisen yhteisen tunnuksen, joka asetetaan esille lääkkeiden väestölle etämyynnin tarjoamiseen liittyvälle verkkosivulle, mallin sekä tekniset, sähköiset ja salausta koskevat vaatimukset, joiden avulla sen aitous voidaan tarkastaa. Tätä valtaa olisi käytettävä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) N:o 182/2011⁴³ mukaisesti.

⁴³ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) N:o 182/2011, annettu 16 päivänä helmikuuta 2011, yleisistä säännöistä ja periaatteista, joiden mukaisesti jäsenvaltiot valvovat komission täytäntöönpanovallan käyttöä (EUVL L 55, 28.2.2011, s. 13, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2011/182/oj>).

- (168) Koska lääkkeiden hyväksymisaikoja on yleisesti tarpeen lyhentää, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon ja kansallisia myyntilupia koskevan komission lopullisen päätöksen välinen aika, erityisesti lausuntopyyntöjen osalta, olisi lyhennettävä periaatteessa enintään 46 päivään.
- (169) Komission olisi ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon perusteella tehtävä lausuntopyyntömenettelyä tai asianomaista hakemusta koskeva päätösluonnos. Asianmukaisesti perustelluissa tapauksissa komission olisi voitava palauttaa ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean tai koordinoitiryhmässä edustettuina olevien jäsenvaltioiden enemmistön lausunto tapauksen mukaan virastoon tai koordinoitiryhmään uudelleen käsiteltäväksi. Komission päätösluonnos voi poiketa ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnosta. Komission olisi tehtävä lopullinen päätös täytäntöönpanopäätöksellä saatuaan ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean lausunnon. Kun otetaan huomioon tarve saattaa lääkkeet nopeasti potilaiden saataville, olisi tunnustettava, että ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean puheenjohtaja voi käyttää asetuksen (EU) N:o 182/2011 nojalla käytettävissä olevia mekanismeja ja erityisesti mahdollisuutta saada komitean lausunto kirjallisessa menettelyssä ja nopeissa määräajoissa, jotka eivät periaatteessa ylitä kymmentä kalenteripäivää.

- (170) Komissiolle olisi siirrettävä valta hyväksyä Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen 290 artiklan mukaisesti säädösvallan siirron nojalla annettavia delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan liitettä II sen mukauttamiseksi tieteelliseen ja tekniseen kehitykseen; muutetaan liitteitä I–IV niiden mukauttamiseksi tieteelliseen ja tekniseen kehitykseen sekä muutetaan ympäristöriskien arviointia koskevia vaatimuksia, jotka koskevat velvoitetta ilmoittaa, onko lääke tai jokin sen sisältämistä ainesosista tai muista ainesosista hormonitoimintaan vaikuttava aine tai onko se luokiteltu johonkin tässä direktiivissä tarkoitetuista vaaraluokista, velvoitetta sisällyttää ympäristöriskien arviointiin riskienhallintatoimenpiteitä, joilla vältetään tai rajoitetaan EU:n erityislainsäädännössä epäpuhtauksina lueteltujen lääkkeen sisältämien ainesosien ja muiden ainesosien päästöjä ympäristöön sekä antaa selvitys siitä, miten tällaisilla toimenpiteillä voidaan torjua ympäristöriskejä, velvoitetta sisällyttää mikrobilääkkeitä koskevaan ympäristöriskien arviointiin arviointi kyseisten mikrobilääkkeiden tuotantoketjusta, käytöstä ja hävittämisestä johtuvasta mikrobilääkeresistenssin valikoitumisen riskistä ympäristössä ja velvoite päivittää ympäristöriskien arviointia kaikkien ympäristön seurannasta, ekotoksisuustutkimuksista, mukaan lukien asiaan kuuluvista unionin muiden säädösten nojalla tehdyistä uusista tai päivitetystä riskinarvioinneista sekä ympäristöaltistumista koskevista tiedoista saatujen asiantuntijoiden tietojen perusteella tai, erityisten ympäristöriskien arviointien osalta, jos ympäristölle mahdollisesti haitallisia lääkkeitä koskevissa tiedoissa on havaittu puutteita; muutetaan liitteessä IV esitettyä myyntipäällyksmerkintöjen tietojen luetteloa tieteen kehityksen tai potilaiden tarpeiden huomioon ottamiseksi; muutetaan liitteessä VII olevaa lääkkeiden tai lääkeryhmien luetteloa tieteellisen ja teknisen kehityksen huomioon ottamiseksi; muutetaan tiettyjä määritelmiä teknisen ja tieteellisen kehityksen huomioon ottamiseksi ja ottaen huomioon unionin ja kansainvälisellä tasolla sovitut määritelmät muuttamatta määritelmien soveltamisalaa; ja muutetaan homeopaattisen lääkkeen laimennusastetta koskevia vaatimuksia sen turvallisuuden takaamiseksi tässä direktiivissä säädetyllä tavalla tieteellisen kehityksen huomioon ottamiseksi.

On erityisen tärkeää, että komissio asiaa valmistellessaan toteuttaa asianmukaiset kuulemiset, myös asiantuntijatasolla, ja että nämä kuulemiset toteutetaan paremmasta lainsäädännöstä 13 päivänä huhtikuuta 2016 tehdyssä toimielinten välisessä sopimuksessa vahvistettujen periaatteiden mukaisesti. Jotta voitaisiin erityisesti varmistaa tasavertainen osallistuminen delegoitujen säädösten valmisteluun, Euroopan parlamentille ja neuvostolle toimitetaan kaikki asiakirjat samaan aikaan kuin jäsenvaltioiden asiantuntijoille, ja Euroopan parlamentin ja neuvoston asiantuntijoilla on järjestelmällisesti oikeus osallistua komission asiantuntijaryhmien kokouksiin, joissa valmistellaan delegoituja säädöksiä.

- (171) Komissiolle olisi siirrettävä valta hyväksyä säädöksiä Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen 290 artiklan mukaisesti tämän direktiivin tiettyjen, muiden kuin keskeisten osien täydentämiseksi seuraavien osalta: ympäristöriskien arviointimonografioiden sisältö ja muoto, menettelyt ympäristöriskien arviointimonografioiden hyväksymiseksi ja päivittämiseksi, menettelyt tietojen, tutkimusten ja datan toimittamiseksi, riskiperusteiset kriteerit vaikuttavien aineiden valintaa ja priorisointia varten ja ympäristöriskien arviointimonografioiden käyttö lääkkeiden uusien myyntilupahakemusten yhteydessä kyseisiin lääkkeisiin liittyvän ympäristöriskien arvioinnin tukemiseksi; vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta koskevan hakemuksen käsittelymenettelyn, tällaisten todistusten julkaisemisen ja vaikuttavan aineen kantatiedostoa tai kantatiedostotodistusta koskevan muutosmenettelyn määrittäminen, vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen ja sitä koskevan arviointiraportin saaminen tarkasteltavaksi; täydentävien laatua koskevien kantatiedostojen määrittäminen tiedon saamiseksi lääkkeen jostakin ainesosasta, laatua koskevan kantatiedostotodistuksen saamiseksi jätetyn hakemuksen käsittelymenettelyn, tällaisten todistusten julkaisemisen ja laatua koskevaa kantatiedostoa tai kantatiedostotodistusta koskevan muutosmenettelyn määrittäminen; sellaisten aineiden yksilöiminen, joihin täydentäviä laatua koskevia kantatiedostoja koskevia säännöksiä sovelletaan, täydentävän laatua koskevan kantatiedostotodistuksen ja sitä koskevan arviointiraportin saaminen tarkasteltavaksi; niiden tilanteiden määrittäminen, joissa voidaan edellyttää myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tehotutkimuksia; mukautetun kehyksen vahvistaminen liitteessä VII luetelluille lääkkeille tai lääkeryhmille sekä niiden teknisten asiakirjojen vahvistaminen, jotka tältä osin on toimitettava; rajoitetun luettelon vahvistaminen liitteessä IV esitetyistä pakollisista myyntipäällyksmerkintöjen tiedoista, jotka on esitettävä sellaisten monimaapakkausten ulkopakkauksessa, jotka ovat myös monikielisiä; niiden liitteen IV turvaominaisuuksia koskevien yksityiskohtaisten sääntöjen säätäminen, joilla vahvistetaan ominaisuudet ja tekniset eritelvät turvaominaisuuksien yksilölliselle tunnisteelle, joka mahdollistaa lääkkeen aitouden tarkastamisen ja yksittäisten pakkausten tunnistamisen, ja luetteloiden vahvistaminen niistä lääkkeistä tai valmisteryhmistä, joissa lääkemääräystä edellyttävien lääkkeiden osalta ei tarvitse olla turvaominaisuuksia ja lääkemääräystä edellyttämättömien lääkkeiden osalta on oltava turvaominaisuudet;

muutoksia koskevien poikkeusten sekä ryhmien, joihin muutokset olisi luokiteltava, määrittäminen ja myyntiluvan ehtojen muuttamista koskevien hakemusten käsittelymenettelyjen vahvistaminen sekä edellytysten ja menettelyjen määrittäminen muutoksia koskevien hakemusten käsittelyyn liittyvää kolmansien maiden ja kansainvälisten organisaatioiden kanssa tehtävää yhteistyötä varten; huomioon otettavien perusteiden ja tehtävien tarkastusten määrittelemine arvioitaessa, ovatko lääkkeet mahdollisesti väärennetyjä; pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön vuosittain sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tekemän ilmoituksen täsmentäminen, jossa hajautettu valmistuspaikka sijaitsee, koskien selvitystä kyseiseen hajautettuun valmistuspaikkaan liittyvässä rekisteröintilomakkeessa toimitetuissa tiedoissa tapahtuneita muutoksia; lääkkeiden ja vaikuttavien aineiden hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen periaatteiden ja vaikuttavien aineiden hyvän tuotantotavan periaatteiden täsmentäminen muissa unionin lainsäädäntökehyksissä vahvistettujen muiden hyviä käytäntöjä koskevien periaatteiden mukaisesti sekä apuaineisiin sovellettavien sääntöjen täsmentäminen vakioidusta riskienarvioinnista, jolla varmistetaan hyvä tuotantotapa ottaen huomioon muihin asianmukaisiin laatu järjestelmiin perustuvat vaatimukset sekä apuaineen lähde ja käyttötarkoitus sekä aiemmat laadun puutteita koskevat tapaukset; niiden periaatteiden vahvistaminen, joita sovelletaan valvontajärjestelmään, yhteistarkastuksiin, tietojenvaihtoon ja yhteistyöhön tarkastusten koordinoimiseksi valvontajärjestelmässä sekä luotettuihin unionin ulkopuolisiin sääntelyviranomaisiin. On erityisen tärkeää, että komissio asiaa valmistellessaan toteuttaa asianmukaiset kuulemiset, myös asiantuntijatasolla, ja että nämä kuulemiset toteutetaan paremmasta lainsäädännöstä 13 päivänä huhtikuuta 2016 tehdyssä toimielinten välisessä sopimuksessa vahvistettujen periaatteiden mukaisesti. Jotta voitaisiin erityisesti varmistaa tasavertainen osallistuminen delegoitujen säädösten valmisteluun, Euroopan parlamentille ja neuvostolle toimitetaan kaikki asiakirjat samaan aikaan kuin jäsenvaltioiden asiantuntijoille, ja niiden asiantuntijat pääsevät järjestelmällisesti komission asiantuntijaryhmien kokouksiin, joissa valmistellaan delegoituja säädöksiä.

- (172) Tällä direktiivillä pyritään mahdollistamaan oikeus ennaltaehkäisevään terveydenhuoltoon ja sairaanhoitoon kansallisten lakien ja käytäntöjen mukaisin edellytyksin sekä varmistamaan ihmisten terveyden korkeatasoinen suojelu kaikkien unionin politiikkojen ja toimintojen määrittelyssä ja toteuttamisessa Euroopan unionin perusoikeuskirjan 35 artiklan mukaisesti.
- (173) Jäsenvaltiot eivät voi riittävällä tavalla saavuttaa tämän direktiivin tavoitteita eli sellaisten lääkkeitä koskevien sääntöjen vahvistamista, joilla varmistetaan kansanterveyden ja ympäristön suojelu ja sisämarkkinoiden toiminta, koska kansalliset säännökset johtaisivat epäyhdensuutteen, potilaiden epätasa-arvoisiin mahdollisuuksiin saada lääkkeitä ja sisämarkkinoiden esteisiin, vaan tavoitteet voidaan toiminnan vaikutusten vuoksi saavuttaa paremmin unionin tasolla. Sen vuoksi unioni voi toteuttaa toimenpiteitä Euroopan unionista tehdyn sopimuksen 5 artiklassa vahvistetun toissijaisuusperiaatteen mukaisesti. Mainitussa artiklassa vahvistetun suhteellisuusperiaatteen mukaisesti tässä direktiivissä ei ylitetä sitä, mikä on tarpeen kyseisten tavoitteiden saavuttamiseksi.

- (174) Euroopan tietosuojavaltautettua on kuultu asetuksen (EU) 2018/1725 42 artiklan 1 kohdan mukaisesti, ja hän on antanut lausunnon 19 päivänä kesäkuuta 2023.
- (175) Jäsenvaltiot ovat selittävästä asiakirjoista 28 päivänä syyskuuta 2011 annetun jäsenvaltioiden ja komission yhteisen poliittisen lausuman⁴⁴ mukaisesti sitoutuneet perustelluissa tapauksissa liittämään ilmoitukseen toimenpiteistä, jotka koskevat direktiivin saattamista osaksi kansallista lainsäädäntöä, yhden tai useamman asiakirjan, joista käy ilmi direktiivin osien ja kansallisen lainsäädännön osaksi saattamiseen tarkoitettujen välineiden vastaavien osien suhde. Tämän direktiivin osalta lainsäätäjää pitää tällaisten asiakirjojen toimittamista perusteltuna,

OVAT HYVÄKSYNEET TÄMÄN DIREKTIIVIN:

⁴⁴ EUVL C 369, 17.12.2011, s. 14.

I luku

Kohde, soveltamisala ja määritelmät

1 artikla

Kohde ja soveltamisala

1. Tässä direktiivissä vahvistetaan ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden saattamista markkinoille, valmistusta, tuontia, vientiä, toimittamista, jakelua, lääketurvatoimintaa, mainontaa, valvontaa ja käyttöä koskevat säännöt.
2. Tätä direktiiviä sovelletaan ihmisille tarkoitettuihin lääkkeisiin, jotka on tarkoitettu saatettaviksi markkinoille.
3. Direktiivin XI lukua sovelletaan 2 kohdassa tarkoitettujen lääkkeiden lisäksi myös lähtöaineisiin, vaikuttaviin aineisiin, apuaineisiin ja välituotteisiin.
4. Jos tuote, joka kuuluu tämän direktiivin mukaisen lääkkeen määritelmän piiriin, kuuluu myös jonkin toisen unionin säädöksen määritelmän piiriin, ja jos tässä direktiivissä säädetyt kyseiseen tuotteeseen sovellettavat säännöt ovat ristiriidassa kyseisen toisen unionin säädöksen kanssa, sovelletaan tässä direktiivissä vahvistettuja sääntöjä.

5. Lukuun ottamatta 2 artiklaa, tätä direktiiviä ei sovelleta

- a) lääkkeisiin, jotka on valmistettu apteekissa lääkemääräyksen tai, jos kansallisessa lainsäädännössä niin säädetään, lääkärin kirjallisen ohjeen mukaisesti yksittäisen potilaan erityistarpeiden täyttämiseksi, jäljempänä 'lääkemääräyksen mukaiset ex tempore -lääkevalmisteet';
- b) farmakopean mukaisesti apteekissa valmistettuihin ja kyseessä olevan apteekin palvelemille potilaille suoraan toimitettaviksi tarkoitettuihin lääkkeisiin, jäljempänä 'farmakopeavalmisteet'.

Lääkemääräyksen mukaiset ex tempore -lääkevalmisteet tai farmakopeavalmisteet eivät kuulu asetuksen (EU) 2026/...⁺ liitteessä I olevassa 1 ja 2 kohdassa lueteltuihin lääkkeisiin.

6. Tätä direktiiviä ei sovelleta

- a) tutkimuslääkkeisiin, sellaisena kuin ne määritellään asetuksen (EU) N:o 536/2014 2 artiklan 2 kohdan 5 alakohdassa;
- b) ihmisperäisiin aineisiin, paitsi jos ne kuuluvat pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen, jäljempänä myös ATMP-lääke, tai ihmisperäisistä aineista johdetun muun kuin pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen määritelmän piiriin.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) oleva asetuksen numero.

7. Tämä direktiivi tai mikään tässä direktiivissä mainittu asetus ei vaikuta tietäntyyppisten ihmisperäisten aineiden tai eläinsolujen käytön taikka tällaisia aineita tai soluja sisältävien, niistä koostuvien tai niistä johdettujen lääkkeiden myynnin, toimittamisen tai käytön kieltävän tai niitä rajoittavan kansallisen lainsäädännön soveltamiseen syistä, jotka eivät kuulu tämän direktiivin tai mainittujen asetusten soveltamisalaan, sanotun kuitenkin rajoittamatta asetuksessa (EU) 2024/1938 vahvistettujen sääntöjen soveltamista, mukaan lukien vapaaehtoisen ja maksuttoman luovutuksen periaatteen osalta.

Jäsenvaltioiden on ilmoitettava kyseinen kansallinen lainsäädäntö komissiolle.

8. Tämä direktiivi ei vaikuta jäsenvaltioiden viranomaisten toimivaltaan lääkkeiden hinnoittelun alalla tai niiden toimivaltaan, kun kyseessä on lääkkeiden kuuluminen kansallisten sairausvakuutusjärjestelmien soveltamisalaan terveydellisin, taloudellisin ja sosiaalisin perustein.
9. Tämä direktiivi ei vaikuta hedelmöitymisen estävien tai abortoivien lääkkeiden myynnin, toimittamisen tai käytön kieltävien tai niitä rajoittavan kansallisen lainsäädännön soveltamiseen.

Jäsenvaltioiden on ilmoitettava tällainen kansallinen lainsäädäntö komissiolle.

2 artikla

Lääkemääräyksen mukaiset ex tempore -lääkevalmisteet ja farmakopeavalmisteet

1. Jäsenvaltiot voivat sallia, että apteekki toimittaa farmakopeavalmisteita sen asiakassairaalaan kyseisen sairaalan pyynnöstä.

Tällainen toimitus edellyttää asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen lupaa.

2. Jos se on tarpeen sen varmistamiseksi, että lääkemääräyksen mukaista ex tempore - lääkevalmistetta on saatavilla yksittäisten potilaiden erityistarpeiden täyttämiseksi, jäsenvaltiot voivat sallia, että apteekit valmistavat asianmukaisesti perustelluissa tapauksissa lääkemääräyksen mukaisia ex tempore -lääkevalmisteita etukäteen tällaisille potilaille tarkoitettujen ennakoitujen lääkemääräysten tai ohjeiden perusteella.

Tällaisissa tapauksissa ex tempore -lääkevalmiste valmistetaan

- a) enintään seuraavien seitsemän päivän ajaksi; tai
- b) silloin kun se on asianmukaisesti perusteltua ja ottaen huomioon lääkkeen ominaisuudet, enintään seuraavien kolmen viikon ajaksi.

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että apteekit pitävät kirjaa tämän kohdan mukaisesti etukäteen valmistetuista lääkemääräyksen mukaisista ex tempore -lääkevalmisteista ja niiden valmistuksen perusteluista ja että asiaankuuluva asiakirja-aineisto on helposti saatavilla tarkastusta varten.

3 artikla

Sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavat pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet

1. Poiketen siitä, mitä 1 artiklan 1 kohdassa säädetään, ainoastaan tätä artiklaa sovelletaan ATMP-lääkkeisiin, jotka valmistetaan jäsenvaltiossa muuten kuin rutiininomaisesti 3 kohdassa tarkoitettujen vaatimusten mukaisesti ja käytetään kyseisessä jäsenvaltiossa sairaalassa lääkärin yksinomaisen ammatillisen vastuun alaisuudessa, jotta noudatettaisiin yksittäisen potilaan tarpeisiin sovitettua valmistetta koskevaa yksittäistä lääkemääräystä, jäljempänä 'sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavat ATMP-lääkkeet'.

2. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavan ATMP-lääkkeen valmistus ja käyttö edellyttää jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen hyväksyntää, jäljempänä 'sairaalapoikkeuksen mukainen lupa'. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava lääkevirastolle kaikista tällaisista luvista ja niihin myöhemmin tehtävistä muutoksista.

Hakemus sairaalapoikkeuksen mukaisen luvan saamiseksi on toimitettava sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa sairaala sijaitsee.

3. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavat ATMP-lääkkeet täyttävät vaatimukset, jotka vastaavat tämän direktiivin 163 artiklassa ja Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1394/2007⁴⁵ 15 artiklassa säädettyjä ATMP-lääkkeiden hyviä tuotantotapoja ja jäljitettävyyksivaatimuksia, sekä lääketurvatoimintaa koskevat vaatimukset, jotka vastaavat asetuksen (EU) 2026/...⁺ nojalla unionin tasolla säädettyjä vaatimuksia.

4. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että sairaalapoikkeuksen mukaisen luvan haltija kerää sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavien ATMP-lääkkeiden käyttöä, turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot sekä mahdolliset 7 kohdassa tarkoitetuissa täytäntöönpanosäädöksissä täsmennetyt merkitykselliset tiedot ja ilmoittaa ne vähintään kerran vuodessa jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle. Tiedot on kerättävä ja ilmoitettava jäsenennellyllä ja vakiomuotoisella tavalla, jolla varmistetaan varmat, luotettavat ja vertailukelpoiset tulokset ja päätelmät.

⁴⁵ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1394/2007, annettu 13 päivänä marraskuuta 2007, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä sekä direktiivin 2001/83/EY ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttamisesta (EUVL L 324, 10.12.2007, s. 121, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj>).

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

Jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten on tarkastettava tiedot ja tarkistettava, ovatko sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavat ATMP-lääkkeet 3 kohdassa tarkoitettujen vaatimusten mukaisia.

Jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten tai lääkeviraston on pyynnöstä annettava tieteellistä ja sääntelyyn liittyvää neuvontaa sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavien ja käytettävien ATMP-lääkkeiden kehittäjille ja sairaalapoikkeuksen mukaisen luvan haltijoille niiden ATMP-lääkkeiden jatkokehittämisestä ja tarvittaessa unionin myöntämän myyntiluvan saamiseksi.

5. Jos sairaalapoikkeuksen mukainen lupa peruutetaan turvallisuuteen tai tehoon liittyvien huolenaiheiden vuoksi, sairaalapoikkeuksen mukaisen luvan myöntäneen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava asiasta lääkevirastolle. Lääkevirasto ilmoittaa asiasta muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille.
6. Sairaalapoikkeuksen mukaisen luvan myöntäneen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on toimitettava lääkevirastolle vuosittain tiedot sairaalapoikkeuksen mukaisen luvan nojalla valmistettavan ATMP-lääkkeen käytöstä, turvallisuudesta ja tehosta. Lääkevirasto, yhteistyössä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja komission kanssa, perustaa ja ylläpitää tietokannan kyseisiä tietoja varten, mukaan lukien mekanismin tietojen sähköistä toimittamista varten.

7. Komissio antaa täytäntöönpanosäädöksiä, joissa täsmennetään
- a) yksityiskohtaiset tiedot 2 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettua sairaalapoikkeuksen mukaista lupaa koskevasta hakemuksesta, mukaan lukien näyttö sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavien ATMP-lääkkeiden laadusta, turvallisuudesta ja tehosta lupaa ja myöhempiä muutoksia varten;
 - b) 4 kohdassa tarkoitettujen tietojen keruun ja raportoinnin sisältö ja muoto;
 - c) käytännön järjestelyt tietojen vaihtamiseksi sairaalapoikkeuksen mukaisten lupien haltijoiden välillä samassa jäsenvaltiossa tai eri jäsenvaltioissa;
 - d) yksityiskohtaiset tiedot pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden valmistamisesta ja käytöstä sairaalapoikkeuksen nojalla muutoin kuin rutiininomaisesti.

Nämä täytäntöönpanosäädökset annetaan 217 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

8. Lääkevirasto toimittaa komissiolle viimeistään ... päivänä ...kuuta ... [viiden vuoden kuluttua tämän direktiivin voimaantulopäivästä] ja sen jälkeen joka viides vuosi kertomuksen sairaalapoikkeuksen mukaisista luvista saaduista kokemuksista. Kertomukset laaditaan jäsenvaltioiden toimittamien tietojen ja 4 kohdassa tarkoitettujen tietojen perusteella. Kertomukset asetetaan julkisesti saataville.

4 artikla

Poikkeukset tietyissä olosuhteissa

1. Jäsenvaltio voi erityistarpeiden täyttämiseksi olla soveltamatta tämän direktiivin vaatimuksia lääkkeisiin, jotka valmistetaan tai joita käytetään laillistetun terveydenhuollon ammattihenkilön antamien ohjeiden mukaisesti, jotka tarkoitettu kyseisen laillistetun terveydenhuollon ammattihenkilön välittömällä henkilökohtaisella vastuulla yksittäisten potilaiden erityistarpeiden täyttämiseen ja jotka toimitetaan vilpittömässä mielessä vapaaehtoisesti tehtyä tilausta vastaan. Tällaisissa tapauksissa jäsenvaltion on kuitenkin kannustettava terveydenhuollon ammattihenkilöstöä ja potilaita ilmoittamaan tällaisten lääkkeiden käytön turvallisuutta koskevat tiedot kyseisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle 100 artiklan mukaisesti.

Tämän kohdan mukaisesti toimitettujen allergeenilääkkeiden osalta kyseisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi pyytää asiaankuuluvien tietojen toimittamista liitteen II mukaisesti.

2. Asianmukaisesti perustelluissa tapauksissa, joissa jäsenvaltio katsoo, että muut toimenpiteet eivät riitä varmistamaan tiettyjen lääkkeiden tai soveltuvien vaihtoehtojen saatavuutta potilaille kyseisessä jäsenvaltiossa, jäsenvaltio voi tilapäisesti sallia lääkkeiden valmistuksen ja toimittamisen, jonka tarkoituksena on
 - a) lieventää pulaa tai ratkaista se kyseisessä jäsenvaltiossa;

- b) vastata potilaiden erityistarpeisiin kyseisessä jäsenvaltiossa tilanteessa, jossa lääkkeen myyntilupa on myyntiluvan haltijan pyynnöstä peruutettu muista kuin lääkkeen laatuun, turvallisuuteen tai tehoon liittyvistä syistä; tai
- c) vastata potilaiden erityistarpeisiin kyseisessä jäsenvaltiossa tilanteessa, jossa unionissa on myyntiluvan saanut lääke, mutta sillä ei ole tiettyä vahvuutta, lääkemuotoa tai formulaatiota, jota tarvitaan näihin tarpeisiin vastaamiseksi.

Tässä kohdassa tarkoitettuja poikkeuksia sovelletaan ainoastaan siinä määrin kuin se on tarpeen potilaiden erityistarpeiden täyttämiseksi asianomaisessa jäsenvaltiossa ja ainoastaan, jos

- a) unionissa ei ole myyntiluvan saanutta soveltuvaan vaihtoehtoista lääkettä; tai
- b) tällainen vaihtoehto on olemassa, mutta sitä ei ole saatavilla kyseisessä jäsenvaltiossa tai sitä ei voida toimittaa tämän artiklan 1 kohdan mukaisesti.

Sovellettaessa ensimmäisen alakohdan a alakohtaa poikkeusta voidaan lisäksi soveltaa vain, jos pulaa kyseisessä jäsenvaltiossa ei voida ratkaista unionin koordinoituilla toimilla.

Jäsenvaltioiden on pyrittävä mahdollisuuksien mukaan puuttumaan ensimmäisen alakohdan a alakohdassa tarkoitettuun pulaan soveltamalla tätä direktiiviä ja asetusta (EU) 2026/...⁺ ennen tämän kohdan soveltamista. Puhtaasti taloudelliset näkökohdat eivät muodosta sellaista erityistä tarvetta, joka oikeuttaisi tämän kohdan soveltamisen.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

Tämän kohdan mukaisesti valmistettujen ja toimitettujen lääkkeiden osalta kyseisen jäsenvaltion on varmistettava, että

- a) kyseisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen on hyväksynyt lääkkeen valmistamisen tapauskohtaisen arvioinnin perusteella ja kansanterveydellisistä syistä;
- b) ensimmäisen alakohdan a alakohdassa tarkoitetun pulan yhteydessä tämän alakohdan a alakohdan mukainen hyväksyntä peruutetaan, kun pula on ratkaistu tai lääke voidaan toimittaa 1 kohdan mukaisesti;
- c) muussa kuin ensimmäisen alakohdan b ja c alakohdassa tarkoitetun pulan yhteydessä a alakohdan mukaista hyväksyntää rajoitetaan ajallisesti, poikkeuksen tarpeellisuutta arvioidaan asianmukaisin väliajoin ja hyväksyntä peruutetaan ilman aiheutonta viivytystä, kun soveltuvalla lääkkeellä on myyntilupa unionissa ja se on saatavilla kyseisessä jäsenvaltiossa tai jos lääkettä voidaan toimittaa 1 kohdan mukaisesti;
- d) kyseisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen suorittaa asianmukaista valvontaa ja erityisesti kaikkia lääkkeen laatuun ja turvallisuuteen liittyviä kysymyksiä seurataan ja arvioidaan;
- e) lääkettä valmistava laitos noudattaa 163 artiklassa tarkoitettuja hyvien tuotantotapojen periaatteita;

- f) jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen vahvistaa lääkkeen laadun, turvallisuuden ja tehon sekä suotuisan hyöty-riskisuhteen;
 - g) lääke toimitetaan potilaille laillistetun terveydenhuollon ammattihenkilön valvonnassa.
3. Jäsenvaltiot voivat väliaikaisesti olla soveltamatta tämä direktiivin vaatimuksia lääkkeisiin, jotka valmistetaan ja toimitetaan yksinomaan asevoimille sotilaallisiin tai puolustustarkoituksiin ja jotka valmistetaan kansallisen viranomaisen vastuulla sotilaallisiin tai puolustustarkoituksiin kansallisten monografioiden perusteella kyseisten lääkkeiden valmistusta ja laadunarviointia varten.
4. Jäsenvaltiot voivat haitallisten taudinaiheuttajien, toksiinien tai kemiallisten aineiden tai haitallisen ydinsäteilyn epäillyn tai todetun leviämisen perusteella myöntää väliaikaisen luvan sellaisen lääkkeen käyttöön ja jakeluun, jolla ei ole myyntilupaa, sanotun kuitenkin rajoittamatta asetuksen (EU) 2026/...⁺ 30 artiklan soveltamista.
5. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että riippumatta siitä, onko kansallinen tai keskitetty myyntilupa myönnetty, myyntiluvan haltijat, valmistajat ja terveydenhuollon ammattihenkilöt eivät joudu siviilioikeudelliseen tai hallinnolliseen vastuuseen lääkkeen käyttöön liittyvien mahdollisten seurausten vuoksi, kun lääkettä käytetään muuhun kuin hyväksyttyihin terapeuttisiin käyttöaiheisiin tai kun käytetään lääkettä, jolla ei ole myyntilupaa, silloin kun jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen suosittaa tai edellyttää tällaista käyttöä haitallisten taudinaiheuttajien, toksiinien tai kemiallisten aineiden tai haitallisen ydinsäteilyn epäillyn tai todetun leviämisen perusteella.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

6. Tämän artiklan 5 kohta ei vaikuta Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä (EU) 2024/2853⁴⁶ säädettyyn tuotevastuuseen.

5 artikla

Määritelmät

1. Tässä direktiivissä tarkoitetaan:

- 1) 'lääkkeellä' tai 'ihmisille tarkoitettulla lääkkeellä'
 - a) aineita tai aineiden yhdistelmiä, jotka on tarkoitettu ihmisen sairauden hoitoon tai ehkäisyyn; tai
 - b) aineita tai aineiden yhdistelmiä, joita voidaan käyttää ihmisiin tai antaa ihmisille joko elintoimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen avulla taikka sairauden syyn selvittämiseksi;
- 2) 'aineella' kaikkia aineita, riippumatta alkuperästä, joka voi olla:
 - a) ihminen, esimerkiksi ihmiskudokset ja -solut, ihmisveri, ihmisperäiset eritteet ja ihmisverivalmisteet;

⁴⁶ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi (EU) 2024/2853, annettu 23 päivänä lokakuuta 2024, tuotevastuusta ja neuvoston direktiivin 85/374/ETY kumoamisesta, EUVL L, 2024/2853, 18.11.2024, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2024/2853/oj>.

- b) eläinkunta, esimerkiksi kokonaiset eläimet, eläinten elimet ja niiden osat, eläinkudokset ja -solut, eläinten eritteet, toksiinit, uutteen, eläinveri ja eläinverituotteet;
 - c) kasvikunta, esimerkiksi kasvit, mukaan lukien levät, kasvinosat, kasvieritteet, kasvinesteet ja uutteen;
 - d) kemiallinen, esimerkiksi alkuaineet, luonnossa esiintyvät kemialliset aineet sekä kemiallisella muuntamisella ja synteesillä saadut kemialliset yhdisteet;
 - e) mikro-organismit, esimerkiksi bakteerit, virukset ja alkueläimet;
 - f) sienet, esimerkiksi mikrosienet (hiiva);
- 3) 'vaikuttavalla aineella' kaikkia aineita tai ainesosia, jotka on tarkoitettu käytettäväksi lääkkeiden valmistuksessa ja joista lääkkeen tuotantoon käytettyinä tulee kyseisen lääkkeen vaikuttava ainesosa, jonka avulla saadaan aikaan farmakologinen, immunologinen tai metabolinen vaikutus elintoimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi taikka sairauden syyn selvittämiseksi;
- 4) 'lähtöaineella' materiaalia, josta vaikuttava aine valmistetaan tai uutetaan;
- 5) 'välituotteella' osittain käsiteltyä materiaalia, jolle on tehtävä muita valmistusvaiheita ennen kuin siitä tulee pakkaamaton tai lopullinen lääkevalmiste;

- 6) 'apuaineella' kaikkia lääkkeen ainesosia, jotka eivät ole vaikuttavia aineita;
- 7) 'toiminnallisella apuaineella' apuainetta, joka edistää tai parantaa lääkkeen suorituskkyä tai jolla on vaikuttavan aineen vaikutusta täydentävä lisävaikutus mutta jolla yksinään ei ole terapeuttista vaikutusta;
- 8) 'pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävällä lääkkeellä' tai 'ATMP-lääkkeellä' asetuksen (EY) N:o 1394/2007 2 artiklan 1 kohdan a alakohdassa määriteltyä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävää lääkettä;
- 9) 'pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävällä yhdistelmälääkkeellä' tai 'ATMP-yhdistelmälääkkeellä' asetuksen (EY) N:o 1394/2007 2 artiklan 1 kohdan d alakohdan määritelmän mukaista pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävää yhdistelmälääkettä, myös silloin, kun pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmälääkkeen osana on geeniterapiassa käytettävä lääke;
- 10) 'allergeenilääkkeellä' kaikkia lääkkeitä, jotka on tarkoitettu allergeenia vastaan esiintyvän spesifisen hankitun immuunivasteen muutoksen toteamiseksi tai aikaansaamiseksi;
- 11) 'ei-kliinisellä' tutkimuksen tai testin osalta tutkimusta tai testiä, joka tehdään *in vitro*, *ex vivo*, *in silico* tai *in chemico*, tai muilla kuin ihmisillä tehtävää *in vivo* -testiä, joka liittyy lääkkeen turvallisuuden ja tehon tutkimiseen, kuten yksinkertaisia ja monimutkaisia ihmissoluilla tehtäviä määrittäyksiä, mikrofysiologisia järjestelmiä, mukaan lukien kudismallialustat, tietokonemallinnusta ja muita *in silico* -menetelmiä, muita ihmisen biologiaan tai muuhun kuin ihmisen biologiaan perustuvia testimenetelmiä ja eläimillä tehtäviä testejä;

- 12) 'viiteläkkeellä' (kumottavassa direktiivissä 2001/83/EY 'vertailulääke') lääkettä, jolla on tai on ollut jäsenvaltion tai komission 6 artiklan nojalla 7 artiklan mukaisesti myöntämä myyntilupa;
- 13) 'rinnakkaislääkkeellä' (kumottavassa direktiivissä 2001/83/EY 'geneerinen lääke') lääkettä, jonka vaikuttavien aineiden laadullinen ja määrällinen koostumus ja lääkemuoto ovat samat kuin viiteläkkeellä;
- 14) 'biologisella lääkkeellä' lääkettä, jonka vaikuttavaa ainetta tuotetaan tai uutetaan biologisesta lähteestä ja jonka ominaisuuksien ja laadun määrittämiseksi voi sen monimutkaisuuden vuoksi olla tarpeen tehdä fysikaalis-kemiallis-biologiset analyysit ja toteuttaa sitä koskeva kontrollistrategia;
- 15) 'biosimilaarilääkkeellä' biologista lääkettä, joka on samankaltainen kuin biologinen viitelääke ja jolla on sama vahvuus, lääkemuoto ja antoreitti;
- 16) 'tietojen käyttöluvalla' tietojen omistajan tai omistajan edustajan allekirjoittamaa alkuperäistä asiakirjaa, jossa tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tai lääkevirastolle taikka komissiolle annetaan lupa tätä direktiiviä sovellettaessa käyttää tietoja kolmannen osapuolen hyväksi;

- 17) 'kiinteäannoksisella yhdistelmälääkkeellä' lääkettä, joka koostuu vaikuttavien aineiden yhdistelmästä ja on tarkoitettu saatettavaksi markkinoille yhtenä lääkemuotona;
- 18) 'yhdistelmäpakkauksella' yhdistelmää, joka sisältää useampaa kuin yhtä lääkettä ja jolla on yhteinen keksitty nimi, ja joka on tarkoitettu käytettäväksi lääkinnällisessä hoidossa, jossa yhdistelmään kuuluvat yksittäiset lääkkeet annetaan lääkkeelliseen tarkoitukseen samanaikaisesti tai peräkkäin;
- 19) 'radiofarmaseuttisella lääkkeellä' kaikkia lääkkeitä, jotka käyttövalmiina sisältävät yhtä tai useampaa radionuklidia (radioisotooppia) lääkkeelliseen tarkoitukseen käytettäväksi;
- 20) 'radionuklidien generaattorilla' kaikkia järjestelmiä, jotka sisältävät kiinteän emoradionuklidin, josta tuotetaan tytärradionuklidi, joka saadaan eluoimalla tai muulla menetelmällä ja käytetään radiofarmaseuttisessa lääkkeessä;
- 21) 'valmisteyhdistelmällä radiofarmaseuttista lääkettä varten' kaikkia valmisteita, jotka tulee muodostaa tai yhdistää radionuklidien kanssa lopullisessa radiofarmaseuttisessa lääkkeessä, yleensä juuri ennen sen antamista;
- 22) 'radionuklidien esiasteella' kaikkia toisten aineiden radioleimausta varten, juuri ennen niiden antamista, tuotettuja radionuklideja;

- 23) 'mikroiläkkeellä' mitä tahansa mikro-organismeihin suoraan vaikuttavaa lääkettä, jota käytetään infektioiden tai infektioautien hoitoon tai ehkäisyyn, mukaan lukien antibiootit, viruslääkkeet, sienilääkkeet ja alkueläinlääkkeet;
- 24) 'mikroiläkeresistenssillä' mikro-organismien kykyä selviytyä tai kasvaa sellaisessa mikroiläkepitoisuudessa, joka tavallisesti riittää tai riitti aiemmin estämään mikro-organismien kasvun tai tappamaan sen;
- 25) 'lääkkeen ja lääkinällisen laitteen kiinteällä yhdistelmällä' lääkkeen ja lääkinällisen laitteen yhdistelmää, jossa
- a) nämä kaksi muodostavat erottamattoman valmisteon ja jossa lääkkeen vaikutus on pääasiallinen eikä lääkinällisen laitteen vaikutusta täydentävä; tai
 - b) lääke on tarkoitettu annettavaksi lääkinällisellä laitteella ja nämä kaksi saatetaan markkinoille yhtenä yhtenäisenä valmisteena, joka on tarkoitettu käytettäväksi yksinomaan kyseisenä yhdistelmänä ja jossa lääkinällinen laite ei ole uudelleenkäytettävä;
- 26) 'yksinomaan lääkinällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettun lääkinällisen laitteen kanssa käytettävällä lääkkeellä' lääkettä, joka esitetään yhdistelmänä lääkinällisen laitteen kanssa tai joka on tarkoitettu käytettäväksi tietyn lääkinällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettun lääkinällisen laitteen kanssa, mikä mainitaan valmisteyhteenvedossa;

- 27) 'lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmällä' tiettyä lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettua lääkinnällisen laitteen yhdistelmää, jossa nämä on tarkoitettu käytettäväksi kyseisenä yhdistelmänä valmisteyhteenvedon mukaisesti;
- 28) 'lääkinnällisellä laitteella' asetuksen (EU) 2017/745 2 artiklan 1 alakohdassa määriteltä lääkinnällistä laitetta;
- 29) '*in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettua lääkinnällisellä laitteella' asetuksen (EU) 2017/746 2 artiklan 2 alakohdassa määriteltä *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettua lääkinnällistä laitetta;
- 30) 'immunologisella lääkkeellä'
- a) rokotetta, allergeenilääkettä tai muuta lääketta, joka aiheuttaa aktiivisen ja erityisen immuunivasteen;
 - b) lääketta, joka sisältää toksiineja, seerumeja, polyklonaalisia tai monoklonaalisia vasta-aineita tai muita immunoglobuliineja ja jota käytetään passiivisen immunitetin aikaansaamiseen tai immunitettitilan tutkimiseen;
- 31) 'rokotteella' lääketta, jonka tarkoituksena on saada aikaan immuunivaste tartunnanaiheuttajan aiheuttamien sairauksien ennaltaehkäisyä, altistumisen jälkeinen profylaksi mukaan luettuna, ja hoitoa varten;

- 32) 'geeniterapiassa käytettävällä lääkkeellä' lääkettä, lukuun ottamatta tartuntatautirokotteita, joka sisältää seuraavia tai koostuu seuraavista:
- a) aine tai aineiden yhdistelmä, jonka tarkoituksena on muokata isäntägenomia sekvenssispesifisti tai joka sisältää soluja tai koostuu soluista, joille tällainen muutos on tehty; tai
 - b) rekombinantti tai synteettinen nukleiinihappo, jota käytetään ihmisessä tai annetaan ihmiselle sellaisen geneettisen sekvenssin sääntelemiseksi, korvaamiseksi tai lisäämiseksi, joka välittää vaikutuksensa siirretyn geneettisen materiaalin pitkäkestoisella transkriptiolla tai translaatiolla, tai joka sisältää soluja tai koostuu soluista, joille tällaiset muutokset on tehty;
- 33) 'somaattisessa soluterapiassa käytettävällä lääkkeellä' biologista lääkettä, jolla on seuraavat ominaispiirteet:
- a) se sisältää sellaisia soluja tai kudoksia tai koostuu sellaisista soluista tai kudoksista, joita on merkittävästi muokattu siten, että aiotun kliinisen käytön kannalta tärkeitä biologisia ominaisuuksia, fysiologisia toimintoja tai rakenteellisia ominaisuuksia on muutettu, taikka sisältää sellaisia soluja tai kudoksia tai koostuu sellaisista soluista tai kudoksista, joita ei ole tarkoitus käyttää vastaanottajassa samaan olennaiseen toimintoon tai toimintoihin kuin luovuttajassa;
 - b) se on tarkoitettu tai sitä käytetään ihmisiin tai annetaan ihmisille jonkin sairauden hoitamiseksi, ehkäisemiseksi tai diagnosoimiseksi sen solujen tai kudosten farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen ansiosta.

Edellä olevan a alakohdan osalta erityisesti asetuksen (EY) N:o 1394/2007 liitteessä I lueteltuja käsittelyjä ei pidetä merkittävänä muokkauksena.

- 34) 'alustateknologialla' teknologiaa tai teknologioiden yhdistelmää, joka voidaan sisällyttää useampaan kuin yhteen lääkkeeseen tai jota voidaan käyttää useammassa kuin yhdessä lääkkeessä, joka on kattava, hyvin määritelty, toistettavissa ja standardoitu, jota käytetään lääkkeiden kehittämiseen, valmistusprosessiin tai laadunvalvontaan, joka perustuu aiempaan tietämykseen ja joka on vahvistettu sellaisten tieteellisten periaatteiden mukaisesti, joiden osalta on kohtuullinen tieteellinen varmuus siitä, että ne pysyvät muuttumattomina kaikissa lääkkeissä;
- 35) 'alustateknologian kantatiedostolla' alustateknologian omistajan laatimaa asiakirjaa, joka sisältää yksityiskohtaisen kuvauksen alustateknologiasta;
- 36) 'ihmisperäisistä aineista johdetulla muulla kuin pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävällä lääkkeellä' kaikkia lääkkeitä, jotka sisältävät ihmisperäistä ainetta, lukuun ottamatta kudoksia ja soluja, tai koostuvat tai on johdettu tällaisesta ihmisperäisestä aineesta, ja joilla on standardoitu koostumus ja jotka on valmistettu
 - a) menetelmällä, johon kuuluu teollinen prosessi, jossa luovutettuja aineita kootaan yhteen; tai
 - b) prosessissa, jossa vaikuttava aine uutetaan ihmisperäisestä aineesta tai muunnetaan ihmisperäinen aine muuttamalla sen luontaisia ominaisuuksia;

- 37) 'ihmisperäisellä aineella' asetuksen (EU) 2024/1938 3 artiklan 1 alakohdassa määriteltäviä ihmisperäistä ainetta;
- 38) 'riskienhallintasuunnitelmalla' yksityiskohtaista kuvausta riskienhallintajärjestelmästä;
- 39) 'riskienhallintajärjestelmällä' joukkoa lääketurvatoimintaan liittyviä toimintaa ja toimenpiteitä, jotka on suunniteltu lääkkeisiin liittyvien riskien tunnistamista, luonnehtimista, ehkäisemistä tai minimointia varten, mukaan luettuna kyseisen toiminnan ja kyseisten toimenpiteiden vaikuttavuuden arvioiminen.
- 40) 'ympäristöriskien arvioinnilla' lääkkeen pääsystä ympäristöön sen käytön ja hävittämisen seurauksena johtuvien ympäristö- ja kansanterveysriskien arviointia sekä riskien ehkäisy-, rajoittamis- ja vähentämistoimenpiteiden määrittämistä; mikrobilääkkeiden osalta arvioidaan myös asianomaisen lääkkeen valmistuksesta, käytöstä ja hävittämisestä johtuva mikrobilääkeresistenssin valikoitumisen riski ympäristössä;
- 41) 'lääkkeen käyttöön liittyvillä riskeillä' kaikkia
- a) lääkkeen laatuun, turvallisuuteen tai tehoon liittyviä potilaan terveydelle tai kansanterveydelle aiheutuvia riskejä;
 - b) lääkkeestä ympäristölle aiheutuvien haitallisten vaikutusten riskejä;
 - c) lääkkeen pääsystä ympäristöön johtuvien kansanterveyteen kohdistuvien haitallisten vaikutusten, mukaan lukien mikrobilääkeresistenssi, riskejä;

- 42) 'vaikuttavan aineen kantatiedostolla' vaikuttavan aineen valmistajan laatimaa asiakirja-aineistoa, johon sisältyy vaikuttavan aineen laatua koskevia tietoja ja asiakirjoja, mukaan lukien yksityiskohtainen kuvaus valmistusprosessista, tuotannon aikaisesta laadunvalvonnasta ja prosessin validoinnista;
- 43) 'lastenlääkettä koskevalla tutkimusohjelmalla' tutkimus- ja kehittämisohjelmaa, jolla pyritään varmistamaan, että tuotetaan sellaiset tiedot, joiden perusteella voidaan määritellä edellytykset, joiden täytyessä lääke voidaan hyväksyä käytettäväksi lapsiväestön hoidossa;
- 44) 'lapsiväestöllä' väestön osaa, joka on iältään syntymän ja 18 vuoden välissä;
- 45) 'lääkemääräyksellä' mitä tahansa lääkemääräystä, jonka lääkkeen määräämiseen oikeutettu ammattihenkilö on antanut;
- 46) 'lääkkeen väärinkäytöllä' lääkkeiden säännöllistä tai satunnaista tarkoituksellista liikkakäyttöä, jolla on haitallisia fyysisiä tai psykologisia vaikutuksia;
- 47) 'hyöty-riskisuhteella' lääkkeen hyödyllisten terapeuttien vaikutusten arviointia suhteessa 41 alakohdan a alakohdassa tarkoitettuihin riskeihin;
- 48) 'myyntiluvan haltijan edustajalla' myyntiluvan haltijan nimeämää henkilöä, joka edustaa myyntiluvan haltijaa asianomaisessa jäsenvaltiossa ja joka yleisesti tunnetaan paikallisena edustajana;

- 49) 'pakkausselosteella' lääkkeen mukana olevaa selostetta, joka sisältää tietoa käyttäjälle;
- 50) 'ulkopakkauksella' pakkausta, johon sisäpakkaus sijoitetaan;
- 51) 'sisäpakkauksella' pakkausta tai muuta päällystä, joka on suorassa kosketuksessa lääkkeen kanssa;
- 52) 'myyntipäällysymerkinnöillä' sisäpakkauksessa tai ulkopakkauksessa olevia merkintöjä;
- 53) 'lääkkeen nimellä' tarkoitetaan
- a) keksittyä nimeä, joka ei saa johtaa sekaannukseen yleisnimen kanssa, taikka
 - b) yleisnimeä tai tieteellistä nimeä yhdessä tavaramerkin tai myyntiluvan haltijan nimen kanssa;
- 54) 'yleisnimellä' Maailman terveysjärjestön vaikuttavalle aineelle suosittelemaa yhteisen kansainvälisen nimistön mukaista nimeä;
- 55) 'vahvuudella' lääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden pitoisuutta, joka on lääkemuodon mukaan ilmaistu määrällisesti annosyksikköä, tilavuusyksikköä tai painoyksikköä kohti;

56) 'lääkeväärennöksellä' kaikkia lääkkeitä, joista esitetään väärin

- a) niiden tunnistetiedot, mukaan lukien niiden pakkaus ja myyntipäällysmarkinnat, nimi, koostumus kaikkien valmistusaineiden suhteen apuaineet mukaan lukien, sekä näiden ainesosien vahvuus;
- b) niiden alkuperä, mukaan lukien valmistaja, valmistusmaa, alkuperämaa tai myyntiluvan haltija; tai
- c) niiden tuotehistoria, mukaan lukien käytettyihin jakelukanaviin liittyvät aineistot ja asiakirjat.

Tämä määritelmä ei kata tahattomia laatuvirheitä, eikä sillä ole vaikutusta teollis- ja tekijänoikeuksien rikkomuksiin;

57) 'kansanterveysuhkalla' kansanterveysuhkaa, jonka komissio on todennut unionin tasolla asetuksen (EU) 2022/2371 23 artiklan 1 kohdan mukaisesti;

- 58) 'voittoa tavoittelemattomalla yhteisöllä' luonnollista henkilöä tai oikeushenkilöä, joka ei tuota ja jonka ei ole tarkoitus tuottaa voittoa, joka ei ole suoraan tai välillisesti voittoa tavoittelevan yhteisön määräysvallassa ja joka ei ole tehnyt tällaisen yhteisön kanssa sopimusta lääkkeen sponsoroinnista tai osallistumisesta lääkkeen kehittämiseen taikka oikeushenkilön osalta ole tällaisen yhteisön omistuksessa; Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2024/568⁴⁷ liitteessä V tarkoitettuja yksiköjä, jotka eivät harjoita taloudellista toimintaa, pidetään voittoa tavoittelemattomina yhteisöinä.
- 59) 'mikroyrityksillä sekä pienillä ja keskisuurilla yrityksillä' komission suosituksen 2003/361/EY⁴⁸ liitteessä olevassa 2 artiklassa määritellyjä mikroyrityksiä sekä pieniä ja keskisuuria yrityksiä;
- 60) 'muutoksella' tai 'myyntiluvan ehtojen muutoksella'
- a) mitä tahansa muutosta, joka koskee tämän direktiivin 7 artiklan 2 kohdassa, 10–15 artiklassa tai 65 artiklassa, liitteissä I ja II sekä asetuksen (EU) 2026/...⁺ 7 artiklassa tarkoitettujen tietojen ja asiakirjojen sisältöä; tai

⁴⁷ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EU) 2024/568, annettu 7 päivänä helmikuuta 2024, Euroopan lääkevirastolle suoritettavista maksuista ja palkkioista, Euroopan parlamentin ja neuvoston asetusten (EU) 2017/745 ja (EU) 2022/123 muuttamisesta sekä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) N:o 658/2014 ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 297/95 ja kumoamisesta (EUVL L, 2024/568, 14.2.2024, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/568/oj>).

⁴⁸ Komission suositukset 2003/361/EY, annettu 6 päivänä toukokuuta 2003, mikroyritysten sekä pienten ja keskisuurten yritysten määritelmästä (EUVL L 124, 20.5.2003, s. 36, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reco/2003/361/oj>).

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- b) mitä tahansa muutosta, joka koskee lääkkeen myyntiluvan myöntämispäätöksen ehtoja, mukaan luettuina valmisteyhtenveto sekä myyntilupaa koskevat ehdot, velvoitteet tai rajoitukset taikka valmisteyhtenvetoon tehtäviin muutoksiin liittyvät muutokset myyntipäällyksmerkintöihin tai pakkausselosteeseen;
- 61) 'myyntiluvan myöntämisen jälkeisellä turvallisuustutkimuksella' myyntiluvan saaneeseen lääkkeeseen liittyvää tutkimusta, jonka tarkoituksena on tunnistaa, luonnehtia tai ilmaista määrällisesti lääkkeeseen liittyvä turvallisuusvaara, vahvistaa lääkkeen turvallisuusprofiili tai mitata riskienhallintatoimenpiteiden vaikuttavuutta;
- 62) 'lääketurvajärjestelmällä' järjestelmää, jota myyntiluvan haltija tai jäsenvaltiot käyttävät IX luvussa lueteltujen tehtävien ja velvollisuuksien täyttämiseksi ja jonka avulla seurataan myyntiluvan saaneiden lääkkeiden turvallisuutta ja voidaan havaita niiden hyöty-riskisuhteessa tapahtuvat muutokset;
- 63) 'lääketurvajärjestelmän kantatiedostolla' yksityiskohtaista kuvausta lääketurvajärjestelmästä, jota myyntiluvan haltija käyttää yhtä tai useampaa myyntiluvan saanutta lääkettä varten;
- 64) 'haittavaikutuksella' lääkkeen aiheuttamaa haitallista ja muuta kuin aiottua vaikutusta;

- 65) 'vakavalla hättävähäikutuksella' kuolemaan johtavaa, henkeä uhkaavaa, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativaa, jatkuvaan tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai kyvyttömyyteen johtavaa vaikutusta taikka synnynnäistä anomaliaa tai epämuodostumaa;
- (66) 'odottamattomalla hättävähäikutuksella' hättävähäikutusta, jonka luonne, vakavuus tai seuraus ei ole yhdenmukainen tuotteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon kanssa;
- 67) 'homeopaattisella lääkkeellä' lääkettä, joka on valmistettu homeopaattisista kannoista Euroopan farmakopeassa kuvatus, tai jos tätä kuvausta ei ole, jäsenvaltioissa tuolla hetkellä virallisesti käytetyissä farmakopeoissa kuvatus homeopaattisen valmistusmenetelmän mukaisesti;
- 68) 'perinteisellä kasviperäisellä lääkkeellä' lääkettä, joka täyttää 138 artiklan 1 kohdassa säädetyt ehdot;
- 69) 'kasviperäisellä lääkkeellä' kaikkia lääkkeitä, jotka sisältävät vaikuttavina aineina yksinomaan yhtä tai useampaa kasviperäistä ainetta tai yhtä tai useampaa kasvirohdostuotetta taikka yhtä tai useampaa kasviperäistä ainetta yhdistettynä yhteen tai useampaan kasvirohdostuotteeseen;
- 70) 'kasviperäisillä aineilla' kaikkia pääasiassa kokonaisia, palasina tai paloitetuina olevia kasveja, kasvinosia, leviä, sieniä ja jäkäliä käsittelemättöminä, yleensä kuivattuina tai tuoreina, ja tiettyjä käsittelemättömiä kasvinesteitä; ne määritellään täsmällisesti käytetyn kasvinosan ja binomisen järjestelmän (suku, laji, muunnos ja auktori) mukaista kasvitieteellistä nimeä käyttäen;

- 71) 'kasvirohdostuotteilla' tuotteita, jotka on saatu käsittelemällä kasviperäisiä aineita esimerkiksi uuttamalla, tislamalla, puristamalla, fraktioimalla, puhdistamalla, konsentroimalla tai käymisen avulla, mukaan lukien hienonnetut tai jauhetut kasviperäiset aineet, tinktuurat, uutteen, haihtuvat öljyt, puristemehut ja käsitellyt kasvinesteet;
- 72) 'vastaavalla valmisteella' lääkettä, jolla on samat vaikuttavat aineet, riippumatta käytetyistä apuaineista, sama tai samankaltainen käyttöaihe, sama vahvuus ja annostus sekä sama tai samankaltainen antoreitti kuin perinteiseen käyttöön perustuvan rekisteröintihakemuksen kohteena olevalla perinteisellä kasviperäisellä lääkkeellä;
- 73) 'lääkkeiden valmistuksella' kaikkia toimia, jotka liittyvät lääkkeen valmistamiseen vaikuttavista aineista ja apuaineista, ja kaikkia niihin liittyviä toimia, mukaan lukien prosessointi, täyttäminen, sterilointi ja kokoaminen, merkintöihin, sisäpakkaukseen ja ulkopakkaukseen liittyvät toimet, ja uudelleenpakkaaminen, varastointi ja laadunvalvontatestaus sekä vapauttaminen;
- 74) 'hajautetulla valmistuksella' lääkkeiden valmistustoimintaa, joka suoritetaan sellaisen keskusvalmistuspaikan valvonnassa, joka valvoo yhtä tai useampaa tällaista toimintaa harjoittavaa hajautettua valmistuspaikkaa, joka sijaitsee riittävän lähellä potilaita;

- 75) 'vaikuttavien aineiden valmistuksella' kaikkia toimia, jotka liittyvät vaikuttavan aineen tuottamiseen lähtöaineista, ja kaikkia niihin liittyviä toimia, mukaan lukien prosessointi, pakkaamiseen ja merkintöihin liittyvät toimet, uudelleenpakkaaminen, varastointi, laadunvalvontatestaus ja vapauttaminen;
- 76) 'tukkukaupalla' lääkkeiden osalta kaikkia joko voittoa tavoittelevia tai tavoittelemattomia toimintoja, jotka muodostuvat lääkkeiden hankkimisesta, hallussapidosta, toimittamisesta tai viennistä, lukuun ottamatta lääkkeiden toimittamista väestölle; tällaiset toiminnot suoritetaan valmistajien tai niiden varastonpitäjien, maahantuojien, muiden tukkukauppiaiden tai farmaseuttisen henkilöstön ja muiden henkilöiden kanssa, joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden toimittamiseen väestölle kyseisessä jäsenvaltiossa;
- 77) 'lääkkeiden välittämisellä' kaikkia toimintoja, jotka liittyvät lääkkeiden myymiseen tai ostamiseen, mutta eivät ole tukkukauppaa, ja joihin ei kuulu fyysistä käsittelyä ja jotka muodostuvat toisen oikeushenkilön tai luonnollisen henkilön puolesta itsenäisesti käytävistä neuvotteluista;
- 78) 'yhteiskunnallisella velvollisuudella' velvollisuutta taata pysyvästi riittävä lääkevalikoima erityisen maantieteellisesti määritellyn alueen tarpeiden täyttämiseksi ja toimittaa pyydettyt tavarat hyvin lyhyessä ajassa koko kyseiselle alueelle.

2. Siirretään komissiolle valta antaa 218 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan 1 kohdan 2–7, 9, 10, 14, 17–23, 25, 26, 27 ja 30–36 alakohdan määritelmiä teknisen ja tieteellisen kehityksen huomioon ottamiseksi ja ottaen huomioon unionin ja kansainvälisellä tasolla sovitut määritelmät muuttamatta määritelmien soveltamisalaa.

II luku

Kansallisten ja keskitettyjen myyntilupien hakemuksia koskevat vaatimukset

1 JAKSO

YLEISET SÄÄNNÖKSET

6 artikla

Myyntiluvat

1. Lääke voidaan saattaa jäsenvaltion markkinoille ainoastaan, jos myyntilupa on myönnetty tämän direktiivin III luvun mukaisesti, jäljempänä 'kansallinen myyntilupa', tai asetuksen (EU) 2026/...⁺ mukaisesti, jäljempänä 'keskitetty myyntilupa'.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

2. Jos lääkkeelle on myönnetty alkuperäinen myyntilupa, alkuperäiseen myyntilupaan tai 1 kohdassa tarkoitettuun erilliseen myyntilupaan on sisällyttävä kyseisen lääkkeen kehitys, kuten uudet terapeuttiset käyttöaiheet, vahvuudet, lääke muodot, antoreitit ja pakkaustyyppit, sekä myyntiluvan muutokset. Kaikkien kyseisten myyntilupien katsotaan kuuluvan samaan yleiseen myyntilupaan, erityisesti kun on kyse 10–13 artiklan mukaisista myyntilupahakemuksista sekä sääntelyyn perustuvan dokumentaationsuojajan voimassaolon päättymisestä sellaisten hakemusten osalta, joissa on käytetty viitelääkettä koskevia tietoja.

7 artikla

Myyntilupahakemuksia koskevat yleiset vaatimukset

1. Myyntiluvan saamiseksi yhteisen esitysmuodon mukainen sähköinen myyntilupahakemus on toimitettava tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tai lääkevirastolle. Lääkevirasto asettaa yhteisen mallin saataville jäsenvaltioita kuultuaan.
2. Myyntilupahakemuksen on liitteen II mukaisesti sisällettävä liitteessä I luetellut tiedot ja asiakirjat. Myyntilupahakemus voi tarvittaessa sisältää yhteenvetoasiakirjoja, todistuksia, tutkimussuunnitelmia tai kantatiedostoja tämän luvun 4 jakson ja liitteen II mukaisesti.

3. Liitteessä I tarkoitettuihin farmaseuttisten ja ei-kliinisten testien ja kliinisten tutkimusten tuloksia koskeviin asiakirjoihin ja tietoihin on liitettävä yksityiskohtaiset yhteenvedot tämän direktiivin 8 artiklan mukaisesti sekä tietoja tukeva raakadata tämän direktiivin 32 artiklan 1 kohdan e alakohdan tai asetuksen (EU) 2026/...⁺ 7 artiklan mukaisesti.
4. Liitteessä I tarkoitetun riskienhallintajärjestelmän on oltava oikeassa suhteessa lääkkeen tunnistettuihin ja mahdollisiin riskeihin sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen kerättävien turvallisuustietojen tarpeeseen nähden.
5. Myyntilupahakemukseen, joka koskee sellaista lääkettä, jolla ei ole myyntilupaa unionissa tämän direktiivin tullessa voimaan, tai sellaisten myyntiluvan saaneiden lääkkeiden uusia terapeuttisia käyttöaiheita, lapsia koskevat käyttöaiheet mukaan lukien, uusia lääkemuotoja, uusia vahvuuksia ja uusia antoreittejä, jotka on suojattu joko asetuksen (EY) N:o 469/2009 mukaisella lisäsuojatodistuksella tai patentilla, joka oikeuttaa lisäsuojatodistuksen myöntämiseen, on sisällyttävä jokin seuraavista:
 - a) kaikkien lastenlääkettä koskevan hyväksytyn tutkimusohjelman mukaisesti tehtyjen tutkimusten tulokset ja selvitys kyseisen ohjelman mukaisesti kerätyistä tiedoista;
 - b) lääkeviraston päätös, jolla myönnetään lääkeryhmää koskeva tai valmistekohtainen vapautus asetuksen (EU) 2026/...⁺ 77 artiklan nojalla;

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- c) lääkeviraston päätös, jolla myönnetään lykkäys asetuksen (EU) 2026/...⁺ 83 artiklan nojalla;
- d) lääkeviraston päätös, jonka se komissiota kuultuaan tekee asetuksen (EU) 2026/...⁺ 85 artiklan nojalla, tilapäisestä poikkeamisesta tämän alakohdan a–d alakohdassa tarkoitetusta säännöksestä kansanterveydellisissä hätätilanteissa.

Edellä olevan ensimmäisen alakohdan a–d alakohdan mukaisten asiakirjojen on yhdessä katettava kaikki lapsiväestön alaryhmät.

- 6. Tämän artiklan 5 kohdan säännöksiä ei sovelleta lääkkeisiin, joille on myönnetty lupa 10, 12, 14 ja 129–145 artiklan nojalla, eikä lääkkeisiin, joille on myönnetty lupa 11 ja 13 artiklan nojalla ja joita ei ole suojattu joko asetuksen (EY) N:o 469/2009 mukaisella lisäsuojatodistuksella tai patentilla, joka oikeuttaa lisäsuojatodistuksen myöntämiseen.
- 7. Myyntiluvan hakijan on osoitettava, että tieteellisiin tarkoituksiin tehtävien eläinkokeiden korvaamista, vähentämistä ja parantamista koskevaa periaatetta on sovellettu direktiivin 2010/63/EU mukaisesti kaikkiin hakemuksen tueksi tehtyihin eläinkokeisiin.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

Myyntiluvan hakija ei saa tehdä eläinkokeita, jos käytettävissä on tieteellisesti luotettavia testausmenetelmiä, joihin ei liity eläinten käyttöä. Jos tieteellisesti luotettavia testausmenetelmiä, joihin ei liity eläinten käyttöä, ei ole käytettävissä, eläinkokeet on tehtävä direktiivin 2010/63/EU mukaisesti.

8 artikla

Asiantuntijoiden varmennus

1. Myyntiluvan hakijan on varmistettava ennen 7 artiklan 3 kohdassa tarkoitettujen yksityiskohtaisten yhteenvetojen toimittamista tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle, että ne ovat sellaisten asiantuntijoiden laatimia ja allekirjoittamia, joilla on tarvittava tekninen tai ammatillinen pätevyys. Asiantuntijoiden tekninen tai ammatillinen pätevyys on esitettävä lyhyessä ansioluettelossa.
2. Tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen asiantuntijoiden on perusteltava mahdollinen viittaaminen tieteelliseen kirjallisuuteen 14 artiklan nojalla liitteessä II säädettyjen vaatimusten mukaisesti.

9 artikla

Unionin ulkopuolella valmistetut lääkkeet

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että

- a) niiden toimivaltaiset viranomaiset tarkastavat, että kolmansista maista tulevien lääkkeiden valmistajat ja maahantuojaat pystyvät suorittamaan lääkkeiden valmistuksen liitteen I nojalla toimitettujen tietojen mukaisesti ja suorittamaan valvonnan liitteen I mukaisesti hakemukseen liitetyissä ilmoituksissa kuvatuilla menetelmillä;
- b) niiden toimivaltaiset viranomaiset voivat tai tapauksen mukaan lääkevirasto voi perustelluissa tapauksissa sallia kolmansista maista tulevien lääkkeiden valmistajien ja maahantuojien suorittaa a alakohdassa tarkoitettuja valmistuksen tiettyjä vaiheita tai tiettyjä tarkastuksia ulkopuolisilla; tällaisissa tapauksissa toimivaltaisten viranomaisten tarkastukset on suoritettava myös nimetyssä laitoksessa.

2 JAKSO

LYHENNETTYIHIN, KIRJALLISUUTEEN PERUSTUVIIN TAI SUOSTUMUKSEEN PERUSTUVIIN MYYNTILUPAHAKEMUKSIIN SOVELLETTAVAT ERITYISET VAATIMUKSET

10 artikla

Rinnakkaislääkkeitä koskevat myyntilupahakemukset

1. Poiketen siitä, mitä 7 artiklan 2 kohdassa säädetään, rinnakkaislääkkeen myyntiluvan hakijan ei tarvitse toimittaa tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle ei-kliinisten testien ja kliinisten tutkimusten tuloksia, jos rinnakkaislääkkeen vastaavuus verrattuna viitelääkkeeseen on osoitettu.
2. Edellä olevassa 1 kohdassa tarkoitetun rinnakkaislääkkeen vastaavuuden osoittamiseksi myyntiluvan hakijan on
 - a) toimitettava tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle vastaavuustutkimukset tai perustelut sille, miksi tällaisia tutkimuksia ei ole tehty, ja
 - b) osoitettava, että rinnakkaislääke täyttää asiaa koskevissa yksityiskohtaisissa ohjeistoissa vahvistetut asiaankuuluvat perusteet.

3. Edellä olevaa 1 kohtaa sovelletaan myös, jos viiteläkkeelle ei ole myönnetty myyntilupaa siinä jäsenvaltiossa, jossa rinnakkaislääkettä koskeva myyntilupahakemus jätetään. Tällöin myyntiluvan hakijan on ilmoitettava rinnakkaislääkettä koskevassa myyntilupahakemuksessa, missä jäsenvaltiossa viiteläkkeellä on tai on ollut myyntilupa.

Kyseisen toisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä, jossa rinnakkaislääkettä koskeva myyntilupahakemus jätetään, toimitettava kuukauden kuluessa vahvistus siitä, että viiteläkkeellä on tai on ollut myyntilupa, sekä viiteläkkeen täydellinen koostumus ja tarvittaessa muita asiaa koskevia asiakirjoja.

Erilaisia lääkeainetta välittömästi vapauttavia suun kautta annosteltavia lääkeumuotoja on pidettävä samana lääkeumotona.

4. Vaikuttavan aineen eri suoloja, estereitä, eettereitä, isomeerejä, isomeerien seoksia, komplekseja tai johdannaisia pidetään samana vaikuttavana aineena, elleivät ne ole merkittävällä tavalla erilaisia turvallisuus- tai teho-ominaisuuksiltaan. Rinnakkaislääkettä koskevan myyntilupahakemuksen hakijan on toimitettava lisätietoja sen osoittamiseksi, että vaikuttavan aineen eri suolat, esterit, eetterit, isomeerit, isomeerien seokset, kompleksit tai johdannaiset eivät eroa merkittävästi toisistaan näiden ominaisuuksien osalta.

5. Jos 4 kohdassa tarkoitetuissa ominaisuuksissa on merkittäviä eroja, hakijan on toimitettava 11 artiklan mukaisessa myyntilupahakemuksessa lisätietoja osoittaakseen viitelääkkeen sisältämän hyväksytyn vaikuttavan aineen eri suolojen, estereiden, eettereiden, isomeerien, isomeerien seosten, kompleksien tai johdannaisten turvallisuuden tai tehon.

11 artikla

Hybridilääkkeitä koskevat myyntilupahakemukset

Jos myyntilupahakemus koskee lääkettä, joka ei kuulu rinnakkaislääkkeen määritelmän piiriin tai jonka vahvuudessa, lääke muodossa, antoreitissä tai terapeuttisissa käyttöaiheissa on eroavuuksia verrattuna viitelääkkeeseen, jäljempänä 'hybridilääke', asianmukaisten ei-kliinisten testien tai kliinisten tutkimusten tulokset on toimitettava tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle siinä määrin kuin se on tarpeen tieteellisen yhteyden luomiseksi viitelääkkeen myyntiluvassa käytettyihin tietoihin ja hybridilääkkeen turvallisuus- ja tehoprofiilin osoittamiseksi.

12 artikla

Biosimilaarilääkkeitä koskevat myyntilupahakemukset

Biosimilaarilääkkeiden osalta asianmukaisten vertailutestien ja -tutkimusten tulokset on toimitettava tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle. Toimitettavien lisätietojen tyypin ja määrän on täytettävä liitteessä II säädettyä asiaa koskevat perusteet ja oltava niitä koskevien yksityiskohtaisten ohjeistojen mukaisia. Viitelääkettä koskevien muiden testien ja tutkimusten tuloksia ei vaadita.

13 artikla

Biologisia hybridilääkkeitä koskevat myyntilupahakemukset

Jos biologinen lääke ei kuulu biosimilaarilääkkeen määritelmän piiriin tai sen vahvuudessa, lääke muodossa, antoreitissä tai terapeuttisissa käyttöaiheissa on eroavuuksia verrattuna biologiseen viiteläkkeeseen, jäljempänä 'biologinen hybridilääke', asianmukaisten ei-kliinisten testien tai kliinisten tutkimusten tulokset on toimitettava tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle siinä määrin kuin se on tarpeen tieteellisen yhteyden luomiseksi biologisen viiteläkkeen myyntiluvassa käytettyihin tietoihin ja biologisen hybridilääkkeen turvallisuus- ja tehoprofiilin osoittamiseksi.

14 artikla

Kirjallisuustietoihin perustuvat myyntilupahakemukset

Myyntiluvan hakijaa ei 7 artiklan 2 kohdasta poiketen vaadita toimittamaan ei-kliinisten testien tai kliinisten tutkimusten tuloksia, jos myyntiluvan hakija voi osoittaa, että lääkkeen vaikuttavat aineet ovat olleet unionissa vakiintuneessa lääkkeellisessä käytössä samaa terapeutista käyttöä ja samaa antoreittiä varten vähintään kymmenen vuoden ajan ja että niillä on tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso liitteessä II vahvistettujen edellytysten mukaisesti. Tällaisissa tapauksissa testi- ja tutkimustulokset on korvattava tutkimuskirjallisuutta koskevilla asianmukaisilla viitetiedoilla ja myyntiluvan hakijan on luotava tieteellinen yhteys kirjallisuustietojen ja asianomaisen lääkkeen välille.

Tähän artiklaan perustuvat myyntilupahakemukset voidaan jättää ainoastaan sillä edellytyksellä, että myyntiluvan hakija osoittaa, että

- a) asianomaisen lääkkeen vaikuttavan aineen osalta ei ole tai ei ole ollut unionissa myyntiluvan saanutta viitelääkettä myyntilupahakemuksen jättämisaikana;
- b) asianomaisen lääkkeen vaikuttavan aineen osalta on ollut unionissa myyntiluvan saanut viiteläke, mutta sitä ei ole saatavilla unionin markkinoilla myyntilupahakemuksen jättämisaikana; tai
- c) myyntilupahakemus koskee kasvipäristä lääkettä, jonka teho ja turvallisuus on vahvistettu ja dokumentoitu asiaankuuluvassa unionin kasvimonografiassa.

15 artikla

Suostumukseen perustuvat myyntilupahakemukset

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen myyntiluvan haltija voi antaa tietojen käyttöluvalla suostumuksensa siihen, että kaikkia 7 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuja asiakirjoja voidaan käyttää tarkasteltaessa myyntilupahakemuksia, jotka koskevat muita lääkkeitä, joilla on sama koostumus vaikuttavien aineiden laadun ja määrän osalta sekä sama lääkekuoto.

3 JAKSO

TIETTYJÄ LÄÄKERYHMIÄ KOSKEVIIN MYYNTILUPAHAKEMUKSIIN

SOVELLETTAVAT ERITYISET VAATIMUKSET

16 artikla

Kiinteäannoksiset yhdistelmälääkkeet, alustamyyntiluvat ja yhdistelmäpakkaukset

1. Kiinteäannoksiselle yhdistelmälääkkeelle voidaan myöntää myyntilupa, jos se on asianmukaisesti perusteltua kliinisiin tarkoituksiin.

2. Jos se on asianmukaisesti perusteltua kliinisiin tarkoituksiin, myyntilupa voidaan myöntää lääkkeelle, joka koostuu kiinteästä osasta ja muuttuvasta osasta, joka on ennalta määritelty siten, että sen avulla voidaan tapauksen mukaan puuttua tartunnanaiheuttajan eri muunnoksiin tai tarvittaessa räätälöidä lääke yksittäisen potilaan tai potilasryhmän ominaisuuksien mukaan, jäljempänä 'alustamyyntilupa'.

Ennen tällaista lääkettä koskevan myyntilupahakemuksen jättämistä hakijan on saatava tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaiselta viranomaiselta tai lääkevirastolta hakemuksen jättämistä koskeva suostumus.

3. Jos se on perusteltua kansanterveydellisistä syistä, yhdistelmäpakkaukselle voidaan poikkeuksellisissa olosuhteissa myöntää myyntilupa, jos vaikuttavia aineita ei voida yhdistää kiinteäannoksiseksi yhdistelmälääkkeeksi.

Ennen tällaista yhdistelmäpakkausta koskevan myyntilupahakemuksen jättämistä hakijan on saatava tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaiselta viranomaiselta tai lääkevirastolta hakemuksen jättämistä koskeva suostumus.

17 artikla

Radiofarmaseuttiset lääkkeet

1. Radionuklidien generaattoreita, radiofarmaseuttisiin lääkkeisiin tarkoitettuja valmisteyhdistelmiä ja radionuklidien esiasteita varten vaaditaan myyntilupa, paitsi jos niitä käytetään sellaisten radiofarmaseuttisten lääkkeiden lähtöaineina, vaikuttavina aineina tai väliaineina, joille on myönnetty myyntilupa 6 artiklan 1 kohdan mukaisesti.

2. Myyntilupaa ei kuitenkaan vaadita sellaista radiofarmaseuttista lääkettä varten, jonka valmistaa käyttöhetkellä henkilö tai laitos, jolla on kansallisen lainsäädännön mukaan oikeus käyttää tällaista radiofarmaseuttista lääkettä hyväksytyssä terveydenhuollon laitoksessa ja joka valmistetaan valmisteyhteenvedon mukaisesti käyttäen ainoastaan luvallisia radionuklidien generaattoreita, valmisteyhdistelmiä radiofarmaseuttista lääkettä varten tai radionuklidien esiasteita.

18 artikla

Mikrobilääkkeet

1. Jos myyntilupahakemus koskee mikrobilääkettä, hakemukseen on sisällyttävä 7 artiklan 2 kohdassa tarkoitettujen tietojen lisäksi liitteen I mukaisesti
 - a) mikrobilääkkeiden käytön hallintasuunnitelma;
 - b) kuvaus 72 artiklassa hahmotelluista erityisistä tietovaatimuksista.
2. Tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston on arvioitava 1 kohdan mukaisesti toimitetut tiedot. Tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston on asetettava myyntiluvan haltijalle velvoitteita, jos se katsoo, että mikrobilääkkeiden hallintasuunnitelmaan sisältyvät riskienhallintatoimenpiteet eivät ole tyydyttäviä.

3. Jos mikrobilääkkeiden pakkaus on tarkoitettu toimitettavaksi suoraan potilaille, myyntiluvan haltijan on varmistettava, että mikrobilääkkeiden pakkauskoko vastaa tavanomaista annostusta ja hoidon kestoa.

19 artikla

Lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteät yhdistelmät

1. Lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteiden yhdistelmien osalta myyntiluvan hakijan on toimitettava tiedot, jotka osoittavat lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteän yhdistelmän käytön turvallisuuden ja tehokkuuden.

Tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston on arvioitava lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteän yhdistelmän hyöty-riskisuhde ottaen huomioon lääkkeen soveltuvuus käytettäväksi yhdessä lääkinnällisen laitteen kanssa.

2. Asetuksen (EU) 2017/745 liitteessä I vahvistettuja asiaankuuluvia yleisiä turvallisuus- ja suorituskyyvaatimuksia sovelletaan lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteään yhdistelmään kuuluvan lääkinnällisen laitteen turvallisuuteen ja suorituskyykyyn.

3. Lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteää yhdistelmää koskevan myyntilupahakemuksen on sisällettävä tämän direktiivin liitteen II mukaiset asiakirjat, jotka osoittavat, että lääkinnällinen laite, joka on osa lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteää yhdistelmää, on asetuksen (EU) 2017/745 liitteessä I vahvistettujen yleisten turvallisuus- ja suorituskykyvaatimusten mukainen, jäljempänä 'vaatimustenmukaisuuden arviointi', mukaan lukien lääkinnällisen laitteen vaatimustenmukaisuuden arvioinnin tulokset tai tapauksen mukaan ilmoitetun laitoksen lausunto siitä, onko kyseinen lääkinnällinen laite asetuksen (EU) 2017/745 liitteessä I vahvistettujen yleisten turvallisuus- ja suorituskykyvaatimusten mukainen.
4. Arvioidessaan asianomaista lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteää yhdistelmää tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston on tunnustettava vaatimustenmukaisuuden arvioinnin tulokset, myös tapauksen mukaan ilmoitetun laitoksen tekemän arvioinnin tulokset.
5. Myyntiluvan hakijan on tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston pyynnöstä toimitettava kaikki lääkinnälliseen laitteeseen liittyvät lisätiedot, jotka ovat merkityksellisiä lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteän yhdistelmän hyöty-riskisuhteen arvioinnin kannalta.

*Yksinomaan lääkinnällisen laitteen tai in vitro -diagnostiikkaan tarkoitetun
lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävät lääkkeet*

1. Yksinomaan lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävien lääkkeiden osalta myyntiluvan hakijan on toimitettava tiedot, jotka osoittavat lääkkeen käytön turvallisuuden ja tehokkuuden ottaen huomioon sen käyttö yhdessä lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen kanssa.

Tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten tai lääkeviraston on arvioitava lääkkeen hyöty-riskisuhde ottaen huomioon sen käyttö yhdessä lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen kanssa.

2. Yksinomaan lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävien lääkkeiden osalta lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen on täytettävä tapauksen mukaan asetuksessa (EU) 2017/745 tai (EU) 2017/746 vahvistetut vaatimukset.
3. Yksinomaan lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävää lääkettä koskevan myyntilupahakemuksen on sisällettävä liitteen II mukaiset asiakirjat, jotka osoittavat lääkinnällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnällisen laitteen olevan yleisten turvallisuus- ja suorituskykyvaatimusten mukainen, ja joihin kuuluvat tarvittaessa arvioinnin tulokset tai ilmoitetun laitoksen laatima vaatimustenmukaisuuden arvointiraportti.

4. Arvioidessaan yksinomaan lääkinällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinällisen laitteen kanssa käytettävää lääkettä tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten tai lääkeviraston on tunnustettava tulokset arvioinnista, joka on tehty asianomaisen lääkinällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinällisen laitteen vaatimustenmukaisuudesta tapauksen mukaan asetuksen (EU) 2017/745 liitteessä I tai asetuksen (EU) 2017/746 liitteessä I vahvistettujen yleisten turvallisuus- ja suorituskyyvaatimusten osalta, sekä tapauksen mukaan ilmoitetun laitoksen tekemän arvioinnin tulokset.
5. Myyntiluvan hakijan on tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten tai lääkeviraston pyynnöstä toimitettava kaikki lääkinälliseen laitteeseen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinälliseen laitteeseen liittyvät lisätiedot, jotka ovat merkityksellisiä yksinomaan lääkinällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinällisen laitteen kanssa käytettävän lääkkeen hyöty-riskisuhteen arvioinnin kannalta ottaen huomioon lääkkeen käytön yhdessä lääkinällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinällisen laitteen kanssa.
6. Jos lääkkeen vaikutus ei ole toissijainen lääkinällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinällisen laitteen vaikutukseen nähden, lääkkeen on täytettävä tämän direktiivin ja asetuksen (EU) 2026/...⁺ vaatimukset ottaen huomioon sen käyttö lääkinällisen laitteen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinällisen laitteen kanssa, sanotun kuitenkin rajoittamatta tapauksen mukaan asetuksen (EU) 2017/745 tai asetuksen (EU) 2017/746 erityisten vaatimusten soveltamista.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

Tätä kohtaa sovellettaessa myyntiluvan hakijan on tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten tai lääkeviraston pyynnöstä toimitettava kaikki lääkinnälliseen laitteeseen tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetun lääkinnälliseen laitteeseen liittyvät lisätiedot, joissa otetaan huomioon sen käyttö lääkkeen kanssa ja jotka ovat merkityksellisiä lääkkeen myyntiluvan myöntämisen jälkeisen seurannan kannalta, sanotun kuitenkin rajoittamatta asetuksen (EU) 2026/...⁺ erityisten vaatimusten soveltamista.

21 artikla

Lääkkeiden ja muiden tuotteiden kuin lääkinnällisten laitteiden yhdistelmät

1. Lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmien osalta myyntiluvan hakijan on toimitettava tiedot, jotka osoittavat lääkkeen ja kyseisen muun tuotteen yhdistelmän käytön turvallisuuden ja tehokkuuden.

Tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston on arvioitava lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmän hyöty-riskisuhde ottaen huomioon lääkkeen käyttö yhdessä kyseisen muun tuotteen kanssa.

2. Myyntiluvan hakijan on tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston pyynnöstä toimitettava kaikki kyseiseen muuhun tuotteeseen kuin lääkinnälliseen laitteeseen liittyvät lisätiedot, jotka ovat merkityksellisiä lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmän hyöty-riskisuhteen arvioinnin kannalta, ottaen huomioon kyseisen lääkkeen soveltuvuus käytettäväksi yhdessä muun tuotteen kanssa.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

3. Tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai lääkevirasto voi pyytää lausuntoa muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen valvonnasta vastaavalta toimivaltaiselta viranomaiselta.

4 JAKSO

HAKEMUSASIAKIRJOJA KOSKEVAT ERITYISET VAATIMUKSET

22 artikla

Riskienhallintasuunnitelma

1. Edellä 10 ja 12 artiklassa tarkoitetun lääkkeen myyntiluvan hakijalta ei vaadita riskienhallintasuunnitelman ja sen tiivistelmän toimittamista edellyttäen, että viitelääkkeeseen osalta ei ole käytössä muita riskienminimointitoimenpiteitä ja että viitelääkkeen myyntilupaa ei ole peruutettu ennen myyntilupahakemuksen jättämistä.
2. Edellä 11 ja 13 artiklassa tarkoitetun lääkkeen riskienhallintasuunnitelma on rajoitettava kyseisten lääkkeiden ja viitelääkkeen välisiin eroihin edellyttäen, että viitelääkkeen osalta ei ole käytössä muita riskienminimointitoimenpiteitä ja että viitelääkkeen myyntilupaa ei ole peruutettu ennen myyntilupahakemuksen jättämistä.

1. Valmistellessaan 7 artiklan 2 kohdan mukaisesti toimitettavaa ympäristöriskien arviointia myyntiluvan hakijan on otettava huomioon tämän artiklan 5 kohdassa tarkoitetut ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden ympäristöriskien arviointia koskevat tieteelliset ohjeistot tai esitettävä hyvissä ajoin tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tai lääkevirastolle asianmukaisesti perustellut syyt mahdolliseen tieteellisistä ohjeistoista poikkeamiseen. Myyntiluvan hakijan on otettava huomioon olemassa olevat muiden unionin säädösten mukaisesti toteutetut ympäristöriskien arvioinnit, jos niitä on saatavilla.
2. Ympäristöriskien arvioinnissa on ilmoitettava, onko lääke tai jokin sen sisältämistä ainesosista tai muista ainesosista hormonitoimintaan vaikuttava aine tai luokiteltu johonkin seuraavista vaaraluokista Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1272/2008⁴⁹ liitteessä I vahvistettujen perusteiden mukaisesti:
 - a) hitaasti hajoava, biokertyvä ja myrkyllinen (PBT-aine);
 - b) erittäin hitaasti hajoava ja erittäin voimakkaasti biokertyvä (vPvB-aine);
 - c) hitaasti hajoava, kulkeutuva ja myrkyllinen (PMT-aine);
 - d) erittäin hitaasti hajoava, erittäin kulkeutuva (vPvM-aine).

⁴⁹ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EY) N:o 1272/2008, annettu 16 päivänä joulukuuta 2008, aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta sekä direktiivien 67/548/ETY ja 1999/45/EY muuttamisesta ja kumoamisesta ja asetuksen (EY) N:o 1907/2006 muuttamisesta (EUVL L 353, 31.12.2008, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj>).

3. Hakijan on sisällytettävä ympäristöriskien arviointiin riskienhallintatoimenpiteitä, joilla vältetään direktiiveissä 2000/60/EY, 2006/118/EY, 2008/105/EY ja 2010/75/EU epäpuhtauksina lueteltujen lääkkeen sisältämien ainesosien ja ainesosien päästöt ilmaan, veteen ja maaperään, tai, jos se ei ole mahdollista, rajoitetaan niitä. Hakijan on annettava yksityiskohtainen selvitys siitä, miten ehdotetut riskienhallintatoimenpiteet ovat asianmukaisia ja riittäviä todettujen ympäristöriskien torjumiseksi.
4. Mikrobilääkkeitä koskevaan ympäristöriskien arviointiin on sisällyttävä arviointi kyseisten mikrobilääkkeiden koko tuotantoketjusta unionissa ja sen ulkopuolella, käytöstä ja hävittämisestä, myös terveydenhuollon ammattihenkilöiden ja potilaiden toimin, johtuvasta mikrobilääkeresistenssin valikoitumisen riskistä ympäristössä ottaen tarvittaessa huomioon olemassa olevat kansainväliset standardit, joissa on vahvistettu antibiooteille ominaiset ennakoidut vaikutuksettomat pitoisuudet (PNEC).
5. Lääkevirasto laatii asetuksen (EU) 2026/...⁺ 144 artiklan 1 kohdan z m alakohdan mukaisesti tieteelliset ohjeistot, joissa täsmennetään ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden ympäristöriskien arviointia koskevien vaatimusten tekniset yksityiskohdat, mukaan lukien muiden mikrobilääkkeiden kuin antibioottien osalta. Lääkevirasto kuulee tarvittaessa Euroopan kemikaalivirastoa, jäljempänä 'ECHA', Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaista, jäljempänä 'EFSA', Euroopan ympäristökeskusta, jäljempänä 'EEA', ja Euroopan tartuntatautivirastoa, jäljempänä 'ECDC', näiden tieteellisten ohjeistojen laatimisesta.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

6. Jos saataville tulee ympäristöriskien arviointiperusteisiin liittyviä uusia tietoja, jotka voisivat johtaa arviointipäätelmien muuttumiseen, myyntiluvan haltijan on toimitettava päivitetty ympäristöriskien arviointi tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle ilman aiheetonta viivytystä. Päivitetyn arvioinnin on sisällettävä kaikki asiaankuuluvat tiedot ympäristön seurannasta, mukaan lukien direktiivin 2000/60/EY mukainen seuranta, ekotoksisuustutkimuksista, unionin muiden säädösten nojalla tehdyistä uusista tai päivitetystä riskinarvioinneista, joita tarkoitetaan tämän artiklan 1 kohdassa, sekä ympäristöaltistumista koskevista tiedoista.

Ennen ... päivää ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimantulopäivästä] toteutetun ympäristöriskien arvioinnin osalta tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston on pyydettävä myyntiluvan haltijaa päivittämään ympäristöriskien arviointi, jos ympäristölle mahdollisesti haitallisia lääkkeitä koskevissa tiedoissa on havaittu puutteita.

7. Edellä 10–13 ja 15 artiklassa tarkoitettujen lääkkeiden ja kiinteäannoksisten yhdistelmälääkkeiden osalta hakija voi ympäristöriskien arviointia laatiessaan viitata viitelääkkeen tai minkä tahansa samoja vaikuttavia aineita sisältävän lääkkeen osalta tehtyihin ympäristöriskien arviointitutkimuksiin.

Ennen 30 päivää lokakuuta 2005 myyntiluvan saaneiden lääkkeiden ympäristöriskien arviointi

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaisia viranomaisia, ECHAa, EFSAa, EEA:ta ja ECDC:tä kuultuaan lääkevirasto laatii viimeistään ... päivänä ...kuuta ... [30 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] niitä ympäristöriskien arviointeja koskevan ohjelman, jotka on toimitettava 23 artiklan mukaisesti sellaisten ennen 30 päivää lokakuuta 2005 myyntiluvan saaneiden lääkkeiden osalta, joihin ei ole sovellettu ympäristöriskien arviointia ja jotka lääkevirasto on todennut ympäristölle mahdollisesti haitallisiksi tämän artiklan 2 kohdan mukaisesti.

Lääkevirasto saattaa ohjelman julkisesti saataville.
2. Lääkevirasto vahvistaa tieteelliset perusteet ympäristölle mahdollisesti haitallisten lääkkeiden yksilöimistä ja näitä tuotteita koskevien ympäristöriskien arviointien priorisointia varten riskiperusteisen lähestymistavan mukaisesti. Tätä tarkoitusta varten lääkeviraston on kuultava asiaankuuluvia sidosryhmiä, ja se voi pyytää myyntiluvan haltijoita toimittamaan asiaankuuluvia tietoja.
3. Edellä 1 kohdassa tarkoitettussa ohjelmassa yksilöidyn lääkkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava kyseisen lääkkeen ympäristöriskien arviointi lääkevirastolle. Lääkevirasto asettaa julkisesti saataville ympäristöriskien arviointia koskevan, tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston laatiman arvioinnin tulokset, mukaan lukien yhteenvedon myyntiluvan haltijan toimittamista ympäristöriskien arviointitiedoista.

4. Jos 1 kohdassa tarkoitettussa ohjelmassa on yksilöity useita lääkkeitä, jotka sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta ja joista odotetaan aiheutuvan samat riskit ympäristölle, tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston on kannustettava myyntiluvan haltijoita tekemään kyseisistä lääkkeistä yhteisiä ympäristöriskien arviointitutkimuksia tietojen tarpeettoman päällekkäisyyden ja eläinten käytön minimoimiseksi.
5. Jos tämän artiklan 4 kohdassa tarkoitettua yhteistä ympäristöriskien arviointitutkimusta ei ole tehty 10–13 ja 15 artiklassa tarkoitetuista lääkkeistä ja kiinteäannoksisista yhdistelmälääkkeistä, ja viitelääke tai samaa vaikuttavaa ainetta sisältävä lääke sisältyy tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettuun ohjelmaan, ympäristöriskien arviointi on toimitettava sen jälkeen, kun lääkevirasto on asettanut julkisesti saataville kyseisen viitelääkkeen ympäristöriskien arviointia koskevan, tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston laatiman arvioinnin tulokset.

Ympäristöriskien arviointitietojen monografiajärjestelmä

1. Lääkevirasto perustaa yhteistyössä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa myyntiluvan saaneiden lääkkeiden ympäristöriskien arviointitietoja sisältävän yhteisaineiston, joka perustuu vaikuttaviin aineisiin ja koostuu aktiivisista aineista laadituista monografioista, jäljempänä 'ympäristöriskien arviointitietojen monografiajärjestelmä', sekä julkaisee merkitykselliset tiedot tästä järjestelmästä. Jokaiseen ympäristöriskien arviointimonografiaan on sisällyttävä täydelliset fysikaalis-kemialliset tiedot, tiedot käyttäytymisestä ympäristössä sekä tiedot vaikutuksista tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston vaikuttavasta aineesta tekemän arvioinnin perusteella.
2. Lääkevirasto valitsee ja priorisoi vaikuttavat aineet, joista se laatii ympäristöriskien arviointimonografiat. Valinnan ja priorisoinnin on perustuttava riskiperusteisiin kriteereihin.
3. Ympäristöriskien arviointimonografiaa varten lääkevirasto voi pyytää tietoja, tutkimuksia ja dataa jäsenvaltioiden toimivaltaisilta viranomaisilta ja myyntiluvan haltijoilta.
4. Ympäristöriskien arviointimonografioiden konseptin toimivuuden osoittamiseksi lääkevirasto toteuttaa yhteistyössä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa pilottihankkeen, joka saatetaan päätökseen ... päivään ...kuuta ... [kolme vuotta tämän direktiivin voimaantulosta] mennessä.

5. Siirretään komissiolle valta antaa 218 artiklan mukaisesti ja tämän artiklan 4 kohdassa tarkoitetun konseptin toimivuuden osoittamista koskevan pilottihankkeen tulosten perusteella delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tätä direktiiviä täsmentämällä seuraavat:
- a) ympäristöriskien arviointimonografioiden sisältö ja muoto;
 - b) menettelyt ympäristöriskien arviointimonografioiden hyväksymiseksi ja päivittämiseksi;
 - c) menettelyt 3 kohdassa tarkoitettujen tietojen, tutkimusten ja datan toimittamiseksi;
 - d) riskiperusteiset kriteerit 2 kohdassa tarkoitettua vaikuttavien aineiden valintaa ja priorisointia varten;
 - e) ympäristöriskien arviointimonografioiden käyttö lääkkeiden uusien myyntilupahakemusten yhteydessä kyseisiin lääkkeisiin liittyvän ympäristöriskien arvioinnin tukemiseksi.

26 artikla

Vaikuttavan aineen kantatiedosto

1. Myyntiluvan hakijat voivat lääkkeen kemiallisesta vaikuttavasta aineesta liitteen II mukaisesti vaadittavien asiaankuuluvien tietojen toimittamisen sijasta käyttää vaikuttavan aineen kantatiedostoa (active substance master file, ASMF), lääkeviraston tämän artiklan mukaisesti myöntämää vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta, jäljempänä 'vaikuttavan aineen kantatiedostotodistus', tai todistusta, jossa vahvistetaan, että kyseisen vaikuttavan aineen laatu on varmistettu asiaankuuluvalla Euroopan farmakopean monografialla.

Myyntiluvan hakijat voivat käyttää vaikuttavan aineen kantatiedostoa vain, jos samasta vaikuttavan aineen kantatiedostosta ei ole todistusta.

2. Lääkevirasto vastaa vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusten myöntämisestä.
3. Lääkevirasto voi myöntää vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen vaikuttavan aineen valmistajalle tapauksissa, joissa jokin Euroopan farmakopean monografia tai vaikuttavan aineen kantatiedostotodistus ei jo kata asianomaista vaikuttavaa ainetta koskevia merkityksellisiä tietoja.

Vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen saamiseksi on toimitettava vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta koskeva hakemus lääkevirastolle. Vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen hakijan on osoitettava, että sellaista Euroopan farmakopean monografiaa tai vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta ei vielä ole, joka kattaa kyseisen vaikuttavan aineen. Lääkevirasto käsittelee vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta koskevan hakemuksen, ja jos tulos on myönteinen, myöntää vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen, joka on voimassa koko unionissa. Vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta koskeva hakemus voidaan toimittaa lääkevirastolle erillään myyntilupahakemuksesta. Keskitettyjen myyntilupien tapauksessa vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta koskeva hakemus voidaan jättää osana vastaavan lääkkeen myyntilupahakemusta.

Lääkevirasto perustaa tietokannan, johon sisällytetään vaikuttavan aineen kantatiedostot sekä niitä vastaavat arviointiraportit ja todistukset, ylläpitää sitä ja varmistaa henkilötietojen ja liikesalaisuuksiin liittyvien tietojen suojaamisen. Lääkevirasto varmistaa, että jäsenvaltioiden toimivaltaisilla viranomaisilla on pääsy tietokantaan.

4. Vaikuttavan aineen kantatiedoston ja vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen on katettava kaikki liitteen II mukaisesti vaaditut vaikuttavaa ainetta koskevat tiedot.
5. Vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen haltijan on pidettävä vaikuttavan aineen kantatiedosto ajan tasalla ottaen huomioon tieteellisen ja teknologisen kehityksen ja tehtävä tarvittavat muutokset sen varmistamiseksi, että vaikuttava aine valmistetaan ja sitä valvotaan yleisesti hyväksyttyjen tieteellisten menetelmien mukaisesti.
6. Lääkeviraston pyynnöstä sen vaikuttavan aineen valmistajan, jonka osalta on jätetty vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta koskeva hakemus, tai vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen haltijan on suostuttava tarkastukseen vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta koskevaan hakemukseen tai vaikuttavan aineen kantatiedostoon sisältyvien tietojen tai 163 artiklassa tarkoitettujen vaikuttavia aineita koskevien hyvän tuotantotavan periaatteiden noudattamisen todentamiseksi.

Jos vaikuttavan aineen valmistaja kieltäytyy tällaisesta tarkastuksesta, lääkevirasto voi keskeyttää tai lopettaa vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta koskevan hakemuksen käsittelyn.

7. Jos vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen haltija ei täytä 5 ja 6 kohdassa säädettyjä velvoitteita, lääkevirasto voi peruuttaa todistuksen määräajaksi tai kokonaan ja tapauksen mukaan jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat tai komissio voi peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan kyseiseen todistukseen perustuvan lääkkeen myyntiluvan ja toteuttaa toimenpiteitä, joilla kielletään kyseisen lääkkeen jakelu.
8. Myyntiluvan haltija on edelleen vastuussa lääkkeestä, jolle on myönnetty myyntilupa vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen perusteella.
9. Siirretään komissiolle valta antaa 218 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä tämän direktiivin täydentämiseksi vahvistamalla
 - a) säännöt, jotka koskevat vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta koskevan hakemuksen sisältöä ja muotoa;
 - b) säännöt, jotka koskevat vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta koskevan hakemuksen toimittamista ja käsittelyä ja todistuksen myöntämistä;
 - c) säännöt, jotka koskevat vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusten asettamista julkisesti saataville;
 - d) säännöt, jotka koskevat muutosten tekemistä vaikuttavan aineen kantatiedostoon ja vaikuttavan aineen kantatiedostotodistukseen;
 - e) säännöt, jotka koskevat jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten pääsyä vaikuttavan aineen kantatiedostoon ja sitä vastaavaan arviointilausuntoon;

- f) säännöt, jotka koskevat vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta hyödyntävien myyntiluvan hakijoiden ja myyntiluvan haltijoiden pääsyä vaikuttavan aineen kantatiedostoon ja sitä vastaavaan arviointilausuntoon.

27 artikla

Täydentävät laatua koskevat kantatiedostot

1. Myyntiluvan hakijat voivat vaikuttavasta aineesta, joka on muu kuin kemiallinen vaikuttava aine, tai muista lääkkeen valmistuksessa esiintyvistä tai käytettävistä aineista liitteen II mukaisesti vaadittavien asiaankuuluvien tietojen toimittamisen sijasta käyttää täydentävää laatua koskevaa kantatiedostoa, lääkeviraston tämän artiklan mukaisesti myöntämää täydentävää laatua koskevaa kantatiedostotodistusta, jäljempänä 'täydentävä laatua koskeva kantatiedostotodistus', tai todistusta, jossa vahvistetaan, että kyseisen aineen laatu on varmistettu asiaankuuluvalla Euroopan farmakopean monografialla.

Myyntiluvan hakijoiden on käytettävä täydentävää laatua koskevaa kantatiedostotodistusta vain, jos samasta täydentävästä laatua koskevasta kantatiedostosta ei ole todistusta.

2. Edellä olevan 26 artiklan 1, 2, 4–5, 7 ja 8 kohtaa sovelletaan soveltuvin osin myös täydentävän laatua koskevan kantatiedoston todentamiseen.
3. Siirretään komissiolle valta antaa tämän direktiivin täydentämiseksi 218 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joissa yksilöidään tieteellisen kehityksen perusteella aineet, joihin tätä artiklaa sovelletaan. Aine voidaan yksilöidä tämän kohdan nojalla vain, jos täydentävien laatua koskevien kantatiedostojen käyttö on tieteellisesti perusteltua.

4. Siirretään komissiolle valta antaa 218 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä tämän direktiivin täydentämiseksi vahvistamalla
- a) säännöt, jotka koskevat täydentävää laatua koskevaa kantatiedostotodistusta koskevan hakemuksen sisältöä ja muotoa;
 - b) täydentäviä laatua koskevia kantatiedostoja, joiden osalta voidaan käyttää todistusta antamaan erityistä tietoa lääkkeen valmistuksessa esiintyvän tai siinä käytetyn aineen laadusta;
 - c) säännöt, jotka koskevat täydentävää laatua koskevaa kantatiedostotodistusta koskevan hakemuksen käsittelyä;
 - d) säännöt, jotka koskevat täydentävän laatua koskevien kantatiedostotodistusten asettamista julkisesti saataville;
 - e) säännöt, jotka koskevat muutosten tekemistä täydentävään laatua koskevaan kantatiedostoon ja täydentävästä laatua koskevasta kantatiedostosta annettuun todistukseen;
 - f) säännöt, jotka koskevat jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten pääsyä täydentävään laatua koskevaan kantatiedostoon ja sitä vastaavaan arviointilausuntoon;
 - g) säännöt, jotka koskevat täydentävää laatua koskevaa kantatiedostotodistusta hyödyntävien myyntiluvan hakijoiden ja myyntiluvan haltijoiden pääsyä täydentävään laatua koskevaan kantatiedostoon ja sitä vastaavaan arviointilausuntoon.

5. Jos lääkevirasto sitä pyytää, sellaisen aineen valmistajan, joka esiintyy tai jota käytetään sellaisen lääkkeen valmistuksessa, jonka osalta on jätetty hakemus täydentävän laatua koskevan kantatiedostotodistuksen saamiseksi, taikka täydentävän laatua koskevan kantatiedostotodistuksen haltijan, on suostuttava tarkastukseen täydentävää laatua koskevaa kantatiedostotodistusta koskevaan hakemuksen tai täydentävän laatua koskevan kantatiedoston sisältämien tietojen todentamiseksi.

Jos kyseisen aineen valmistaja kieltäytyy tällaisesta tarkastuksesta, lääkevirasto voi keskeyttää tai lopettaa täydentävää laatua koskevaa kantatiedostotodistusta koskevan hakemuksen käsittelyn.

28 artikla

Alustateknologian kantatiedostot

1. Myyntiluvan hakijat voivat alustateknologiaan liittyvien liitteen II mukaisesti vaadittavien asiaankuuluvien tietojen toimittamisen sijasta käyttää alustateknologian kantatiedostoa, joka on sertifioitu tämän artiklan 3 kohdan mukaisesti. Alustateknologian kantatiedoston on sisällettävä liitteen II mukaisesti vaaditut tiedot. Myyntiluvan hakijoiden on otettava huomioon lääkeviraston tältä osin julkaisema tieteellinen ohjeistus.

2. Sertifioitua alustateknologian kantatiedostoa käyttävien myyntiluvan haltijoiden on pidettävä alustateknologian kantatiedosto ajan tasalla ottaen huomioon tieteellisen ja teknologisen kehityksen ja tehtävä tarvittavat muutokset sen varmistamiseksi, että alustateknologia on yleisesti hyväksyttyjen tieteellisten menetelmien ja uusimman tekniikan mukaista. Sertifioitua alustateknologian kantatiedostoa hyödyntävä lääkkeen myyntiluvan haltija on edelleen vastuussa kyseisestä lääkkeestä.
3. Alustateknologian kantatiedoston sertifiointia varten lääkevirastolle on toimitettava sertifioitua alustateknologian kantatiedostosta koskeva hakemus. Lääkevirasto käsittelee hakemuksen, ja jos tulos on myönteinen, sertifioi alustateknologian kantatiedoston.
4. Sertifioitua alustateknologian kantatiedostoa koskeva hakemus voidaan jättää vasta sen jälkeen, kun lääkevirasto on vahvistanut, että sertifioitua alustateknologian kantatiedostoa koskeva hakemus täyttää kelpoisuusvaatimukset. Kun kelpoisuus on vahvistettu, sertifioitua alustateknologian kantatiedostoa koskeva hakemus on jätettävä osana vastaavan lääkkeen myyntilupahakemusta tai sen jälkeen, kun vastaavalle lääkkeelle on myönnetty myyntilupa.
5. Lääkevirasto perustaa ja ylläpitää tietokannan, johon sisällytetään sertifioidut alustateknologian kantatiedostot ja niitä vastaavat arviointiraportit, ja varmistaa henkilötietojen ja liikesalaisuuksiin liittyvien tietojen suojaamisen. Lääkevirasto varmistaa, että jäsenvaltioiden toimivaltaisilla viranomaisilla on pääsy tietokantaan.

6. Jos sertifioidun alustateknologian kantatiedoston omistaja ei täytä tässä artiklassa säädettyjä velvoitteita, lääkevirasto voi peruuttaa sertifiointin määrääjäksi tai kokonaan ja tapauksen mukaan jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset tai komissio voivat peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan kyseiseen sertifioituun alustateknologian kantatiedostoon perustuvan lääkkeen myyntiluvan ja toteuttaa toimenpiteitä, joilla kielletään kyseiseen sertifioituun alustateknologian kantatiedostoon perustuvan lääkkeen jakelu. Sertifioidun alustateknologian kantatiedoston omistajan on ilmoitettava asianomaisille myyntiluvan haltijoille ilman aiheutonta viivytystä kaikki tiedot, jotka ovat merkityksellisiä niiden 2 kohdan mukaisten velvoitteiden täyttämiseksi.
7. Jos lääkevirasto tai tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen sitä pyytää, alustateknologialle on tehtävä tarkastus alustateknologian kantatiedostoon sisältyvien tietojen todentamiseksi. Jos sertifioidun alustateknologian kantatiedoston hakija tai sertifioidun alustateknologian kantatiedoston omistaja kieltäytyy tällaisesta tarkastuksesta, lääkevirasto voi keskeyttää tai lopettaa sertifioitua alustateknologian kantatiedostoa koskevan hakemuksen käsittelyn taikka keskeyttää tai peruuttaa sertifiointin.

29 artikla

Hajautettu valmistus

1. Myyntiluvan hakija voi pyytää tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaista viranomaista tai lääkevirastoa hyväksymään hajautetun valmistuksen käytön lääkkeen valmistuksessa, jos se on perusteltua kyseisen valmistettavan lääkkeen erityisominaisuuksien sekä lääkkeen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon liittyvien näkökohtien, kuten lyhyen kestoajan, vuoksi tai jos läheisyys hoidettavaan potilaaseen tai räätälöinti yksittäiselle potilaalle on potilaan edun mukaista.
2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu pyyntö on jätettävä osana myyntilupahakemusta liitteen II mukaisesti.
3. Tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston on arvioitava 1 kohdassa tarkoitettu pyyntö osana myyntilupahakemuksen arviointia.
4. Tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston on tehtävä yhteistyötä kaikkien asiaankuuluvien sääntelyviranomaisten kanssa, mukaan lukien myyntilupahakemuksessa yksilöityä keskusvalmistuspaikkaa valvovan jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen. Jäljempänä olevan 146 artiklan nojalla myönnettävä keskusvalmistuspaikan valmistuslupa on myönnettävä osana myyntilupamenettelyä.
5. Hajautetun valmistuksen käyttöä koskeva hyväksyntä on sisällytettävä myyntiluvan ehtoihin.

6. Tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai lääkevirasto voi peruuttaa hajautetun valmistuksen käyttöä koskevan hyväksynnän, jos se katsoo, että 1 kohdassa tarkoitetut perustelut eivät enää ole päteviä tai että 146–152 ja 155–157 artiklassa tarkoitetut hajautetun valmistuksen edellytykset eivät täyty. Toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava tällaisista olosuhteista ilman aiheutonta viivytystä keskusvalmistuspaikkaa valvovan jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.
7. Hajautettua valmistusta käyttävien myyntiluvan haltijoiden on ilmoitettava tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tai lääkevirastolle 92 artiklan mukaisesti uusista tiedoista, jotka voivat aiheuttaa muutoksia tämän artiklan 5 kohdassa tarkoitettuihin myyntiluvan ehtoihin.
8. Komissio voi hyväksyä täytäntöönpanosäädöksiä, joissa vahvistetaan hajautetun valmistuksen käyttöä koskevan pyynnön sisältö ja muoto ja täsmennetään 1 kohdan soveltamista. Kyseiset täytäntöönpanosäädökset annetaan 217 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

30 artikla

Apuaineet

1. Hakijan on toimitettava tiedot lääkkeessä käytetyistä apuaineista liitteessä II vahvistettujen vaatimusten mukaisesti.

Tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston on tutkittava apuaineet osana lääkettä.

2. Väriaineita saa käyttää lääkkeissä ainoastaan, jos ne sisältyvät joko
- a) asetuksen (EY) N:o 1333/2008 liitteessä II olevan B osan taulukossa 1 olevaan unionissa hyväksyttyjen elintarvikelisiäaineiden luetteloon ja kyseiset väriaineet ovat komission asetuksessa (EU) N:o 231/2012 säädettyjen puhtausvaatimusten ja eritelmien mukaisia;
 - b) komission 3 kohdan nojalla laatimaan luetteloon lääkkeissä sallituista väriaineista, jotka ovat muita kuin unionissa hyväksyttyjen elintarvikelisiäaineiden luettelossa olevia väriaineita.

3. Komissio voi laatia luettelon lääkkeissä sallituista väriaineista, jotka ovat muita kuin unionissa hyväksyttyjen elintarvikelisiäaineiden luettelossa olevia väriaineita.

Lääkeviraston lausunnon perusteella komissio tekee tarvittaessa päätöksen siitä, lisätäänkö tietty väriaine ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettuun väriaineiden luetteloon.

Väriaine voidaan lisätä ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettuun väriaineiden luetteloon ainoastaan, jos kyseinen väriaine on poistettu unionissa hyväksyttyjen elintarvikelisiäaineiden luettelosta.

Ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettuun väriaineiden luetteloon on tarvittaessa sisällyttävä puhtausvaatimukset, eritelmät tai rajoitukset, joita sovelletaan kyseisessä luettelossa oleviin väriaineisiin.

Ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettu luettelo väriaineista vahvistetaan täytäntöönpanosäädöksillä. Nämä täytäntöönpanosäädökset annetaan 217 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

4. Jos lääkkeessä käytetty väriaine poistetaan unionissa hyväksyttyjen elintarvikelisiä aineiden luettelosta EFSA:n tieteellisen lausunnon perusteella, lääkevirasto antaa ilman aiheutonta viivytystä komission pyynnöstä tai omasta aloitteestaan tieteellisen lausunnon kyseisen väriaineen käytöstä lääkkeissä ottaen huomioon EFSA:n lausunnon. Lääkeviraston lausunnon hyväksyy asetuksen (EU) 2026/...⁺ 155 artiklassa tarkoitettu ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea, jäljempänä ‘ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea’.

Lääkeviraston on ilman aiheutonta viivytystä lähetettävä komissiolle tieteellinen lausuntonsa asianomaisen väriaineen käytöstä lääkkeissä sekä arviointiraportti.

Komissio päättää ilman aiheutonta viivytystä lääkeviraston lausunnon perusteella, voidaanko kyseistä väriainetta käyttää lääkkeissä, ja sisällyttää sen tarvittaessa 3 kohdan ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettuun luetteloon väriaineista.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

5. Jos väriaine on poistettu unionissa hyväksyttyjen elintarvikelisiä aineiden luettelosta syistä, jotka eivät edellytä EFSA:n lausuntoa, komissio tekee päätöksen kyseisen väriaineen käytöstä lääkkeissä ja sisällyttää sen tarvittaessa 3 kohdan ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettuun luetteloon väriaineista. Tällaisissa tapauksissa komissio voi pyytää lääkevirastolta lausunnon koskien väriaineiden käyttöä lääkkeissä.
6. Väriainetta, joka on poistettu unionissa hyväksyttyjen elintarvikelisiä aineiden luettelosta, voidaan edelleen käyttää väriaineena lääkkeissä siihen asti, kun komissio tekee päätöksen siitä, sisällytetäänkö väriaine luetteloon lääkkeissä sallituista väriaineista 3 kohdan mukaisesti.
7. Tämän artiklan 2–6 kohtaa sovelletaan myös asetuksen (EU) 2019/6 4 artiklan 1 kohdassa määritellyissä eläinlääkkeissä käytettäviin väriaineisiin.

5 JAKSO

HAKEMUSASIAKIRJOJA KOSKEVAT MUKAUTETUT VAATIMUKSET

31 artikla

Lääkkeen tai lääkeryhmän ominaispiirteiden

tai niihin liittyvien menetelmien vuoksi mukautetut kehukset

1. Liitteessä VII lueteltuihin lääkkeisiin tai lääkeryhmiin sovelletaan mukautettuja tieteellisiä tai teknisiä vaatimuksia, jotka koskevat kyseisten lääkkeiden tai lääkeryhmien lupia, lääketurvaa, valvontaa ja käyttöä, jäljempänä 'mukautettu kehys'. Lääke tai lääkeryhmä on lueteltava liitteessä VII, jos
 - a) lääkkeen tai lääkeryhmän laatua, turvallisuutta ja tehoa ei ole mahdollista arvioida tai seurata asianmukaisesti soveltamalla tässä direktiivissä, asetuksessa (EY) N:o 1394/2007 tai asetuksessa (EU) 2026/...⁺ säädettyjä vaatimuksia kyseisten lääkkeiden tieteellisten tai teknisten ominaispiirteiden tai lääkkeeseen tai lääkeryhmään liittyvien menetelmien vuoksi; ja

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

b) lääkkeeseen tai lääkeryhmään liittyvät ominaispiirteet tai menetelmät vaikuttavat myönteisesti lääkkeen tai lääkeryhmän laatuun, turvallisuuteen ja tehoon tässä direktiivissä ja asetuksessa (EU) 2026/...⁺ säädetyllä tavalla tai edistävät merkittävästi potilaiden mahdollisuuksia päästä ennaltaehkäisyyn, diagnostiikan, lääke- tai potilashoidon piiriin.

2. Siirretään komissiolle valta antaa lääkevirastoa ja jäsenvaltioiden toimivaltaisia viranomaisia kuultuaan 218 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan liitteessä VII olevaa lääkkeiden tai lääkeryhmien luetteloa tieteellisen ja teknisen kehityksen huomioon ottamiseksi.

3. Siirretään komissiolle valta antaa lääkevirastoa ja jäsenvaltioiden toimivaltaisia viranomaisia kuultuaan 218 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tätä direktiiviä vahvistamalla mukautettu kehys liitteessä VII luetelluille lääkkeille tai lääkeryhmille sekä tekniset asiakirjat, jotka mukautetun kehyksen piiriin kuuluvan lääkkeen tai lääkeryhmän myyntiluvan hakijoiden on toimitettava.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

Mukautettu kehys voi sisältää tässä direktiivissä ja asetuksessa (EU) 2026/...⁺ säädettyjä vaatimuksia koskevia erityisvaatimuksia ja kohdennettuja teknisiä mukautuksia, jotka ovat tarpeen sen arvioimiseksi, voidaanko tämän direktiivin 6 artiklassa tarkoitettu myyntilupa myöntää liitteessä VII luetellulle lääkkeelle tai lääkeryhmälle, ja niiden elinkaarihallintaa varten. Teknisten mukautusten on oltava oikeassa suhteessa niihin liittyviin riskeihin ja vaikutuksiin, ja niiden on perustuttava objektiivisiin ja tieteellisiin näkökohtiin. Teknisillä mukautuksilla on erityisesti varmistettava, että tässä direktiivissä ja asetuksessa (EU) 2026/...⁺ säädettyjä laadun, turvallisuuden ja tehon periaatteita noudatetaan. Mukautukset on rajoitettava siihen, mikä on ehdottoman välttämätöntä ja asianmukaisesti perusteltua lääkkeeseen tai lääkeryhmään liittyvien ominaispiirteiden tai menetelmien vuoksi. Komissio tarkastelee uudelleen ja arvioi teknisiä mukautuksia säännöllisesti.

4. Lääkkeelle, johon sovelletaan 3 kohdassa tarkoitettua mukautettua kehystä, voidaan myöntää myyntilupa sillä edellytyksellä, että lääkkeen hyöty-riskisuhde on suotuista.
5. Liitteessä VII lueteltua lääkettä tai lääkeryhmää koskeva myyntilupahakemus voidaan jättää 7 artiklan 2 kohdan mukaisesti ennen lääkettä tai lääkeryhmää koskevien teknisten mukautusten hyväksymistä tämän artiklan 3 kohdan nojalla.
6. Antaessaan tässä artiklassa tarkoitettuja delegoituja säädöksiä komissio ottaa huomioon kaikki saatavilla olevat tiedot, jotka saadaan asetuksen (EU) 2026/... 116⁺ artiklan mukaisesti perustetusta sääntelyn testiympäristöstä.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

III luku

Kansallisia myyntilupia koskevat menettelyt

1 JAKSO

YLEISET SÄÄNNÖKSET

32 artikla

Myyntilupahakemusten käsittely

1. Tutkiessaan 7 ja 10–15 artiklan mukaisesti jätettyä myyntilupahakemusta jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen
 - a) on velvollinen tarkastamaan, ovatko hakemuksen tueksi toimitetut tiedot ja asiakirjat 7 ja 10–15 artiklan mukaisia, jäljempänä 'hakemuksen validointi', ja tutkimaan, täyttyvätkö 46, 47 ja 48 artiklassa säädetyt myyntiluvan myöntämisen edellytykset;
 - b) voi toimittaa lääkkeen, sen lähtöaineet tai ainesosat ja tarvittaessa sen välituotteet tai muut ainesosat tutkittavaksi viralliseen lääkevalvontalaboratorioon tai jäsenvaltion tähän tarkoitukseen osoittamaan laboratorioon varmistuakseen siitä, että lääkkeen valmistajan käyttämät ja myyntilupahakemukseen liitetyissä tiedoissa liitteen I mukaisesti kuvatut tarkastusmenetelmät ovat tyydyttäviä;

- c) voi tarvittaessa vaatia myyntiluvan hakijaa toimittamaan lisätietoja 7 ja 10–15 artiklassa lueteltujen seikkojen osalta;
- d) voi myyntiluvan hakijan toimittamista tiedoista riippumatta tarkastella kyseisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen saatavilla olevaa lisänäyttöä ja tehdä päätöksen sen perusteella, ilmoittaa päätöksestä ja sen perusteluista hakijalle ja vaatia hakijaa tekemään muutoksia valmisteyhtenvetoon;
- e) voi tarvittaessa vaatia hakijaa toimittamaan raakadataa liitteessä I tarkoitetuista farmaseuttisista ja ei-kliinisistä testeistä ja kliinisistä tutkimuksista.

2. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen toteaa 1 kohdan a alakohdassa tarkoitetun hakemuksen validoinnin aikana, että myyntilupahakemus on puutteellinen tai sisältää sellaisia puutteita, jotka voisivat estää hakemuksen arvioinnin, sen on ilmoitettava siitä hakijalle ja asetettava määräaika puuttuvien tietojen ja asiakirjojen toimittamiselle.

Jos myyntiluvan hakija ei toimita puuttuvia tietoja ja asiakirjoja kyseisessä määräajassa, hakijan katsotaan peruuttaneen hakemuksen.

3. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen käyttää 1 kohdan c alakohdassa tarkoitettua mahdollisuutta, 33 artiklassa säädettyjen määräaikojen kulumisen keskeytetään, kunnes lisätiedot on toimitettu tai hakijalle selvitysten antamista varten annettu määräaika on päättynyt.

4. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen toteaa myyntilupahakemusta käsitellessään, että toimitettujen tietojen laatu tai valmiusaste ei ole riittävä, jotta se voisi saattaa hakemuksen käsittelyn päätökseen, hakemuksen käsittely voidaan lopettaa 90 päivän kuluessa siitä päivästä, jona jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen on tarkastanut, että hakemuksen tueksi toimitetut tiedot ja asiakirjat ovat 7 ja 10–15 artiklan mukaisia, jäljempänä 'hakemuksen validointipäivä'.

Ennen myyntilupahakemuksen käsittelyn lopettamista jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on esitettävä puutteista kirjallinen yhteenveto. Tämän perusteella jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava asiasta myyntiluvan hakijalle ja asetettava kohtuullinen määräaika puutteiden korjaamiseksi. Myyntilupahakemuksen käsittely keskeytetään, kunnes myyntiluvan hakija korjaa puutteet. Jos myyntiluvan hakija ei korjaa puutteita jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen asettamassa määräajassa, käsittely lopetetaan ja myyntiluvan hakijan katsotaan peruuttaneen myyntilupahakemuksen.

5. Kun jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen julkistaa ympäristöriskien arviointia koskevat tiedot ja 18 artiklassa tarkoitetun mikrobilääkkeiden käytön hallintaa koskevan suunnitelman, sen on poistettava kaikki liikesalaisuuden piiriin kuuluvat tiedot.

6. Jos viiteläkkeeseen liittyvää mahdollista vakavaa kansanterveysriskiä tutkitaan tämän direktiivin tai asetuksen (EU) 2026/...⁺ mukaisessa erityisessä menettelyssä, jäsenvaltioiden on keskeytettävä kaikkien sellaisten tämän direktiivin 10–13 artiklan mukaisesti jätettyjen myyntilupahakemusten käsittely, joissa käytetään samaa viiteläkettä, kunnes viiteläkettä koskeva menettely on saatettu päätökseen.
7. Jos jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset saavat tietoonsa, että toisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen käsittelee jo samaa lääkettä koskevaa myyntilupahakemusta, niiden on kieltäydyttävä validoimasta myyntilupahakemusta ja neuvottava hakijaa käyttämään 37 tai 39 artiklassa tarkoitettua menettelyä.
8. Jos jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset saavat tietoonsa, että toinen jäsenvaltio on jo myöntänyt myyntiluvan samalle lääkkeelle, niiden on kieltäydyttävä validoimasta myyntilupahakemusta, jollei sitä ole jätetty 39 artiklassa vahvistetun tunnustamismenettelyn mukaisesti.

33 artikla

Myyntilupahakemuksen käsittelyn kesto

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeen myyntiluvan myöntämismenettely saatetaan päätökseen enintään 180 päivän kuluessa myyntilupahakemuksen validointipäivästä.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

34 artikla

Kansallista myyntilupaa koskevat menettelytyypit

Kansalliset myyntiluvat voidaan myöntää 35 artiklassa säädetyn puhtaasti kansallisen menettelyn, 36 ja 37 artiklassa säädetyn hajautetun menettelyn, tai 38 ja 39 artiklassa säädetyn tunnustamismenettelyn mukaisesti.

2 JAKSO

YHDESSÄ JÄSENVALTIOSSA VOIMASSA OLEVAT MYYNTILUVAT

35 artikla

Puhtaasti kansallinen menettely

1. Saadakseen kansallisen myyntiluvan lääkkeelle yhdessä jäsenvaltiossa eli puhtaasti kansallisessa menettelyssä, myyntiluvan hakijan on jätettävä myyntilupahakemus kyseisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.
2. Sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, jossa myyntilupaa haetaan, on käsiteltävä myyntilupahakemus 32 ja 33 artiklan mukaisesti, laadittava arviointilausunto ja tehtävä päätös myyntiluvan myöntämisestä tai epäämisestä tapauksen mukaan 46, 47 ja 48 artiklan tai 50 artiklan sekä sovellettavien kansallisten säännösten mukaisesti.

3. Puhtaasti kansallisen menettelyn mukaisesti myönnetty myyntilupa on voimassa ainoastaan siinä jäsenvaltiossa, jonka toimivaltainen viranomainen on myöntänyt myyntiluvan.

3 JAKSO

USEASSA JÄSENVALTIOSSA VOIMASSA OLEVAT MYYNTILUVAT

36 artikla

Hajautetun menettelyn soveltamisala

1. Saadakseen kansallisen myyntiluvan useassa jäsenvaltiossa samalle lääkkeelle, myyntiluvan hakijan on jätettävä hakemus niiden asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, joissa hakija pyrkii hankkimaan kansallisen myyntiluvan.
2. Jäsenvaltioiden, joita hajautettu menettely koskee, toimivaltaisten viranomaisten on käsiteltävä myyntilupahakemus 32, 33 ja 37 artiklan mukaisesti ja tehtävä päätös myyntiluvan myöntämisestä tai epäämisestä tapauksen mukaan 46, 47 ja 48 artiklan tai 50 artiklan mukaisesti.
3. Hajautetun menettelyn mukaisesti myönnetty myyntilupa on voimassa ainoastaan niissä jäsenvaltioissa, joiden toimivaltainen viranomainen on myöntänyt myyntiluvan.

37 artikla

Hajautettu menettely

1. Hajautetussa menettelyssä myyntiluvan hakijan on toimitettava identtiseen asiakirja-aineistoon perustuva myyntilupahakemus
 - a) valitsemansa jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jonka tehtävänä on laatia lääkkeestä arviointilausunto 46 artiklan 3 kohdan mukaisesti ja toimia tämän jakson mukaisesti, jäljempänä 'hajautetun menettelyn viitejäsenvaltio', ja
 - b) sellaisten muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, joita hajautettu menettely koskee.
2. Myyntilupahakemukseen on sisällyttävä
 - a) 7, 10–15 ja 65 artiklassa tarkoitettut tiedot ja asiakirjat;
 - b) luettelo jäsenvaltioista, joita hajautettu menettely koskee.
3. Myyntiluvan hakijan on ilmoitettava kaikkien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille hakemuksensa jättämisestä 1 kohdan nojalla.

Jos se on tarpeellista jäsenvaltiossa olevien potilaiden kannalta, kyseisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi pyytää, että sen jäsenvaltio pääsee jäsenvaltioksi, jota hajautettu menettely koskee, ja sen on ilmoitettava kyseisestä pyynnöstä myyntiluvan hakijalle ja hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle 30 päivän kuluessa myyntilupahakemuksen jättämisestä. Myyntiluvan hakijan on toimitettava myyntilupahakemus kyseisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ilman aiheetonta viivytystä; hakemuksen vastaanottamisesta lukien kyseinen jäsenvaltio katsotaan jäsenvaltioksi, jota hajautettu menettely koskee.

4. Jos hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltainen viranomainen toteaa hakemuksen validoinnin aikana, että myyntilupahakemus on puutteellinen tai sisältää sellaisia puutteita, jotka voisivat estää hakemuksen käsittelyn, sen on ilmoitettava siitä hakijalle ja asetettava kohtuullinen määräaika puuttuvien tietojen ja asiakirjojen toimittamiselle.

Jos myyntiluvan hakija ei toimita puuttuvia tietoja ja asiakirjoja tässä määräajassa, hakijan katsotaan peruuttaneen hakemuksen hajautetun menettelyn viitejäsenvaltiossa ja muissa jäsenvaltioissa, joita hajautettu menettely koskee.

5. Jos hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltainen viranomainen toteaa myyntilupahakemusta käsitellessään, että toimitettujen tietojen laatu tai valmiusaste ei ole riittävä, jotta se voisi saattaa hakemuksen käsittelyn päätökseen, hakemuksen käsittely voidaan lopettaa 90 päivän kuluessa hakemuksen validointipäivästä.

Ennen myyntilupahakemuksen käsittelyn lopettamista hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on esitettävä puutteista kirjallinen yhteenveto. Hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on edellä mainitun pohjalta ilmoitettava asiasta myyntiluvan hakijalle ja jäsenvaltioiden, joita hajautettu menettely koskee, toimivaltaisille viranomaisille ja asetettava määräaika puutteiden korjaamiseksi. Myyntilupahakemuksen käsittely keskeytetään, kunnes myyntiluvan hakija korjaa puutteet. Jos myyntiluvan hakija ei korjaa puutteita viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen asettamassa määräajassa, hakemuksen käsittely lopetetaan ja hakijan katsotaan peruuttaneen myyntilupahakemuksen hajautetun menettelyn viitejäsenvaltiossa ja muissa jäsenvaltioissa, joita hajautettu menettely koskee.

Hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava asiasta niiden muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, joita hajautettu menettely koskee, ja myyntiluvan hakijalle.

6. Hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on 105 päivän kuluessa hakemuksen validointipäivästä laadittava arviointilausunto, valmisteyhteenvedo, myyntipäällyysmerkinnät ja pakkausseloste ja lähetettävä ne muille jäsenvaltioille, joita hajautettu menettely koskee, ja myyntiluvan hakijalle.
7. Jäsenvaltioiden, joita hajautettu menettely koskee, toimivaltaisten viranomaisten on 75 päivän kuluessa arviointilausunnon, valmisteyhteenvedon, myyntipäällyysmerkintöjen ja pakkausselosteen vastaanottamisesta, ja jollei 41 artiklaa sovelleta, hyväksyttävä arviointilausunto, valmisteyhteenvedo, myyntipäällyysmerkinnät ja pakkausseloste sekä ilmoitettava siitä hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle. Hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on todettava kaikkien asianomaisten jäsenvaltioiden yhteisymmärrys, päätettävä menettely ja ilmoitettava asiasta myyntiluvan hakijalle.
8. Myyntiluvan hakijan on seitsemän päivän kuluessa 7 kohdan mukaisten tietojen vastaanottamisesta toimitettava korkealaatuiset käännökset valmisteyhteenvedosta, myyntipäällyysmerkinnöistä ja pakkausselosteesta hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ja muiden jäsenvaltioiden, joita hajautettu menettely koskee, toimivaltaisille viranomaisille.

9. Hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion ja muiden jäsenvaltioiden, joita hajautettu menettely koskee, toimivaltaisten viranomaisten on 30 päivän kuluessa tämän artiklan 7 kohdan mukaisen yhteisymmärryksen toteamisesta tehtävä 46, 47 ja 48 artiklan mukaisesti päätös, joka on hyväksyttyjen arviointilausunnon, valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen mukainen.

4 JAKSO

KANSALLISTEN MYYNTILUPIEN TUNNUSTAMINEN

38 artikla

Tunnustamismenettelyn soveltamisala

1. Jos silloin, kun kansallista myyntilupaa koskeva hakemus jätetään tietyssä jäsenvaltiossa, samalle lääkkeelle on jo myönnetty kansallinen myyntilupa yhdessä tai useammassa muussa jäsenvaltiossa 46, 47 ja 48 artiklan mukaisesti, jo myönnetty kansallinen myyntilupa on tunnustettava 39 artiklan mukaisesti siinä jäsenvaltiossa, jossa kansallista myyntilupaa koskeva hakemus jätetään.
2. Jäsenvaltiossa 46, 47 ja 48 artiklan mukaisesti myönnetyn kansallisen myyntiluvan tunnustamista koskeva hakemus on jätettävä 39 artiklan mukaisesti.

39 artikla
Tunnustamismenettely

1. Hakemus kansallisen myyntiluvan tunnustamiseksi on jätettävä
 - a) kansallisen myyntiluvan myöntäneistä jäsenvaltioista yhden jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jäljempänä 'tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltio', ja
 - b) niiden jäsenvaltioiden, joita tunnustamismenettely koskee eli joissa hakija hakee kansallista myyntilupaa tunnustamismenettelyssä, toimivaltaisille viranomaisille.
2. Hakemuksen on sisällettävä luettelo jäsenvaltioista, joita tunnustamismenettely koskee.
3. Vuoden ajan kansallisen myyntiluvan myöntämisestä tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on evättävä kyseisen kansallisen myyntiluvan tunnustamista koskevat hakemukset.

Jos toisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen kuitenkin ilmoittaa tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, että kyseinen jäsenvaltio on kiinnostunut kyseisestä lääkkeestä, ensimmäistä alakohtaa ei sovelleta.

4. Myyntiluvan hakijan on ilmoitettava kaikkien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille jättäessään hakemuksen 1 kohdan nojalla.

Jos se on tarpeellista jäsenvaltiossa olevien potilaiden kannalta, kyseisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi pyytää, että sen jäsenvaltio pääsee jäsenvaltioksi, jota tunnustamismenettely koskee, ja sen on 30 päivän kuluessa myyntilupahakemuksen jättämisestä ilmoitettava asiasta myyntiluvan hakijalle ja tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle. Hakijan on toimitettava tunnustamista koskeva hakemus kyseisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ilman aiheutonta viivytystä, ja sen vastaanotettuaan kyseinen jäsenvaltio katsotaan jäsenvaltioksi, jota tunnustamismenettely koskee.

5. Tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on lähetettävä arviointilausunto yhdessä hyväksytyjen valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmerkintöjen ja pakkausselosteen kanssa jäsenvaltioille, joita tunnustamismenettely koskee, ja hakijalle 30 päivän kuluessa tunnustamista koskevan hakemuksen validointipäivästä. Jos jäsenvaltio, jota tunnustamismenettely koskee, pyytää arviointilausunnon päivittämistä, menettelyä voidaan pidentää 90 päiväksi.

6. Niiden jäsenvaltioiden, joita tunnustamismenettely koskee, toimivaltaisten viranomaisten on 60 päivän kuluessa arviointilausunnon, valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen vastaanottamisesta ja jollei 41 artiklaa sovelleta hyväksyttävä arviointilausunto, valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste sekä ilmoitettava siitä tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.
7. Tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on todettava tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltion ja niiden jäsenvaltioiden, joita tunnustamismenettely koskee, välinen yhteisymmärrys, päätettävä menettely ja ilmoitettava asiasta hakijalle.
8. Hakijan on seitsemän päivän kuluessa 7 kohdan mukaisten tietojen vastaanottamisesta toimitettava korkealaatuiset käännökset valmisteyhteenvedosta, myyntipäällyksmerkinnöistä ja pakkausselosteesta kaikille niiden jäsenvaltioiden, joita tunnustamismenettely koskee, toimivaltaisille viranomaisille.
9. Niiden jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten, joita tunnustamismenettely koskee, on 30 päivän kuluessa tämän artiklan 7 kohdassa tarkoitetun yhteisymmärryksen toteamisesta tehtävä päätös 46, 47 ja 48 artiklan sekä hyväksytyn arviointilausunnon, valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen mukaisesti.

5 JAKSO

KANSALLISTEN MYYNTELUPUEN KOORDINOINTI

40 artikla

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä

1. Perustetaan tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä, jäljempänä 'koordinoitiryhmä', jonka tehtävänä on
 - a) tutkia kaikkia lääkkeen kansalliseen myyntilupaan kahdessa tai useammassa jäsenvaltiossa liittyviä kysymyksiä tämän luvun 3, 4 ja tässä jaksossa sekä 98 artiklassa säädettyjen menettelyjen mukaisesti;
 - b) tutkia lääketurvatoimintaan liittyviä kysymyksiä 112, 114, 116, 120 ja 125 artiklan mukaisesti niiden lääkkeiden osalta, joilla on kansallinen myyntilupa;
 - c) tutkia kansallisiin myyntilupiin tehtäviin muutoksiin liittyviä kysymyksiä 95 artiklan 1 kohdan mukaisesti;
 - d) laatia ja julkaista luettelo lääkkeistä, joista on laadittava yhdenmukaistettu valmisteyhteenvedot 43 artiklan mukaisesti;
 - e) yhdenmukaistaa valmisteyhteenvedot 43 artiklan mukaisesti.

Koordinointiryhmän on ensimmäisen alakohdan b alakohdassa tarkoitettujen lääketurvatoimintaan liittyvien tehtäviensä suorittamiseksi, kuten riskienhallintajärjestelmien hyväksymiseksi ja niiden vaikuttavuuden seuraamiseksi, hyödynnettävä asetuksen (EU) 2026/...⁺ 156 artiklassa tarkoitettun lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean, jäljempänä ‘lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea’, tieteellisiä arviointeja ja suosituksia.

2. Koordinointiryhmässä on jokaisesta jäsenvaltiosta yksi edustaja, joka nimetään kolmen vuoden mittaiseksi, uudistettavissa olevaksi toimikaudeksi. Jäsenvaltiot voivat nimittää yhden varajäsenen kolmen vuoden mittaiseksi, uudistettavissa olevaksi toimikaudeksi. Koordinointiryhmän jäsenillä voi olla apunaan asiantuntijoita.

Tehtäviensä suorittamiseksi koordinointiryhmän jäsenten ja asiantuntijoiden on hyödynnettävä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten käytössä olevia tieteellisiä ja sääntelyyn liittyviä resursseja. Jäsenvaltion kunkin toimivaltaisen viranomaisen on seurattava suoritetuissa arvioinneissa käytetyn asiantuntemuksen tasoa ja tuettava nimettyjen koordinointiryhmän jäsenten ja asiantuntijoiden toimintaa.

Asetuksen (EU) 2026/...⁺ 154 artiklaa sovelletaan koordinointiryhmään avoimuuden ja jäsenten riippumattomuuden osalta.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

3. Lääkevirasto toimii koordinointiryhmän sihteeristönä. Koordinointiryhmä vahvistaa työjärjestyksensä, joka tulee voimaan komission annettua asiasta myönteisen lausunnon. Työjärjestys asetetaan julkisesti saataville.
4. Lääkeviraston pääjohtajalla tai pääjohtajan edustajalla ja komission edustajilla on oikeus osallistua kaikkiin koordinointiryhmän kokouksiin.
5. Koordinointiryhmän jäsenten on huolehdittava siitä, että ryhmän tehtävät ja jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten, mukaan lukien kansallisia myyntilupia käsittelevät neuvoa-antavat elimet, suorittama työ sovitetaan asianmukaisesti yhteen.
6. Ellei tässä direktiivissä muuta säädetä, kaikkien koordinointiryhmässä olevien jäsenvaltioiden edustajien on parhaansa mukaan pyrittävä saamaan aikaan yksimielinen kanta toteutettavista toimenpiteistä. Jos yksimielisyyteen ei päästä, koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden enemmistön kanta ratkaisee.
7. Koordinointiryhmän jäsenten on tehtäviensä päättymisen jälkeenkin oltava paljastamatta sellaisia tietoja, joita koskee salassapitovelvollisuus.

Jäsenvaltioiden eriävät kannat hajautetussa menettelyssä tai tunnustamismenettelyssä

1. Jos 37 artiklan 7 kohdassa tai 39 artiklan 6 kohdassa säädetyn määräajan päättyessä jäsenvaltioiden välillä on mahdollisen vakavan kansanterveydellisen riskin vuoksi erimielisyyttä siitä, voidaanko kansallinen myyntilupa myöntää, asianomaisen jäsenvaltion on annettava hajautetun menettelyn tai tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltiolle, jäljempänä 'viitejäsenvaltio', jäsenvaltioille, joita hajautettu menettely tai tunnustamismenettely koskee, jäljempänä 'asianomaiset jäsenvaltiot', ja hakijalle yksityiskohtainen selvitys näkemyseroista ja kantansa syistä. Kysymykset, joita erimielisyys koskee, on annettava koordinoitiryhmän käsiteltäväksi ilman aiheetonta viivytystä.
2. Ohjeissa, jotka komissio hyväksyy, määritellään mahdollinen vakava kansanterveydellinen riski.
3. Koordinoitiryhmässä jäsenvaltioiden on pyrittävä kaikin tavoin pääsemään sopimukseen toteutettavista toimenpiteistä. Niiden on annettava myyntiluvan hakijalle tilaisuus esittää näkemyksensä suullisesti tai kirjallisesti. Jos jäsenvaltiot pääsevät yksimieliseen sopimukseen 60 päivän kuluessa siitä, kun erimielisyyksistä on ilmoitettu koordinoitiryhmälle, viitejäsenvaltion on todettava yhteisymmärrys, saatettava menettely päätökseen ja ilmoitettava asiasta myyntiluvan hakijalle. Tällöin sovelletaan 37 artiklan 9 kohdassa tai 39 artiklan 9 kohdassa säädettyä menettelyä.

4. Jos asiassa ei päästä yksimieliseen sopimukseen tämän artiklan 3 kohdassa säädettyssä 60 päivän määräajassa, koordinoitiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden enemmistön kanta sekä yksityiskohtainen selvitys kysymyksistä, joista muut jäsenvaltiot eivät ole päässeet sopimukseen, ja kaikista jäsenvaltioiden esittämistä eriävistä kannoista on toimitettava komissiolle. Koordinoitiryhmä voi suositella, että komissio pyytää ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevältä komitealta lausunnon asiasta. Komissio soveltaa 45 artiklassa säädettyä menettelyä. Jos komissio omasta aloitteestaan tai koordinoitiryhmän suosituksen perusteella katsoo, että ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevältä komitealta on pyydettävä lausunto, sovelletaan myös 44 artiklaa.
5. Tämän artiklan 4 kohdassa tarkoitettussa tapauksessa jäsenvaltiot, jotka ovat hyväksyneet viitejäsenvaltion arviointilausunnon, valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausselosteen, voivat hakijan pyynnöstä myöntää lääkkeelle myyntiluvan jo ennen 45 artiklassa säädetyn menettelyn päättymistä. Tässä tapauksessa kansallinen myyntilupa myönnetään, mikä ei kuitenkaan rajoita kyseisen menettelyn lopputulosta.

42 artikla

Jäsenvaltioiden toisistaan poikkeavia päätöksiä koskeva lausuntopyyntömenettely

Jos tiettyä lääkettä koskevia kansallisen myyntiluvan hakemuksia on jätetty 7 ja 10–15 artiklan mukaisesti ja jäsenvaltiot ovat tehneet toisistaan poikkeavia päätöksiä kansallisesta myyntiluvasta, sen muuttamisesta, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta taikka valmisteyhteenvedosta, jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai komissio voi pyytää ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevältä komitealta lausuntoa asiasta 44 ja 45 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamiseksi.

43 artikla

Valmisteyhteenvedon yhdenmukaistaminen

1. Lääkkeiden myyntilupien yhdenmukaistamisen edistämiseksi unionissa jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat ehdottaa koordinoitiryhmälle vuosittain luetteloa lääkkeistä, joista on laadittava yhdenmukaistettu valmisteyhteenvedo.
2. Koordinoitiryhmä voi laatia luettelon lääkkeistä, joista on laadittava yhdenmukaistettu valmisteyhteenvedo, ottaen huomioon kaikkien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ehdotukset, ja sen on päätettävä kyseisten lääkkeiden valmisteyhteenvedojen yhdenmukaistamisesta sekä ilmoitettava asiasta komissiolle.

3. Jos koordinoitiryhmässä edustettuna olevat jäsenvaltiot pääsevät yksimieliseen sopimukseen toteutettavista toimenpiteistä, puheenjohtajan on todettava yhteisymmärrys ja lähetettävä ilmoitus siitä myyntiluvan haltijalle ja jäsenvaltioille. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet kyseisten myyntilupien muuttamiseksi sopimuksessa vahvistetun täytäntöönpanoaikataulun mukaisesti. Myyntiluvan haltijan on toimitettava jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille asianmukainen myyntiluvan ehtojen muuttamista koskeva hakemus sekä päivitetty valmisteyhteenveto ja päivitetty pakkausseloste täytäntöönpanoa koskevan aikataulun mukaisesti.
4. Jos koordinoitiryhmässä edustettuna olevat jäsenvaltiot eivät pääse sopimukseen toteutettavista toimenpiteistä yksimielisesti, edustettuina olevien jäsenvaltioiden enemmistön kanta sekä yksityiskohtainen kuvaus kysymyksistä, joista muut jäsenvaltiot eivät ole päässeet sopimukseen, ja kaikista jäsenvaltioiden esittämistä eriävistä kannoista on toimitettava komissiolle. Komissio soveltaa 45 artiklassa säädettyä menettelyä. Jos komissio omasta aloitteestaan tai koordinoitiryhmän suosituksen perusteella katsoo, että ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevältä komitealta on pyydettävä lausunto, sovelletaan myös 44 artiklaa.

Lausuntopyyntö ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle komitealle

1. Jos asia saatetaan ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean käsiteltäväksi, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea käsittelee asiaa ja antaa perustellun lausunnon 60 päivän kuluessa asian saattamisesta sen käsiteltäväksi.

Asioissa, jotka on toimitettu ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean käsiteltäväksi 42 artiklan, 43 artiklan 4 kohdan tai 98 artiklan mukaisesti, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea voi kuitenkin pidentää tämän kohdan ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettua määräaikaa enintään 90 päivällä.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea voi puheenjohtajansa ehdotuksesta sopia lyhyemmästä määräajasta kuin tämän kohdan ensimmäisessä alakohdassa säädetty määräaika.

2. Asian käsittelyä varten ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea nimeää yhden jäsenistään esittelijäksi. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea voi myös nimetä riippumattomia asiantuntijoita neuvomaan erityiskysymyksissä. Nimetessään tällaisia asiantuntijoita ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea määrittelee asiantuntijoiden tehtävät ja vahvistaa määräajan tehtävien suorittamiselle.
3. Ennen lausunnon antamista ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea tarjoaa myyntiluvan hakijalle tai myyntiluvan haltijalle mahdollisuuden antaa kirjallisia tai suullisia selvityksiä komitean ilmoittamassa määräajassa.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausuntoon on liitettävä valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea voi tarvittaessa kutsua muita henkilöitä antamaan tietoja käsiteltävästä asiasta ja järjestää julkisen kuulemisen asetuksen (EU) 2026/...⁺ 153 artiklan 1 kohdan mukaisesti.

Lääkevirasto laatii yhteistyössä asianomaisten osapuolten kanssa säännöt julkisten kuulemisten järjestämis- ja toteuttamismenettelyistä asetuksen (EU) 2026/...⁺ 153 artiklan 1 kohdan mukaisesti.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea voi keskeyttää tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen määräaikojen kulumisen, jotta myyntiluvan hakija tai myyntiluvan haltija voi valmistella selvityksiään.

4. Lääkeviraston on ilmoitettava ilman aiheetonta viivytystä myyntiluvan hakijalle tai myyntiluvan haltijalle, jos ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon mukaan
 - a) myyntilupahakemus ei täytä kansallisen myyntiluvan myöntämisperusteita;
 - b) myyntiluvan hakijan tai myyntiluvan haltijan 65 artiklan mukaisesti ehdottamaa valmisteyhteenvedoa on muutettava;

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- c) kansallinen myyntilupa on myönnettävä tietyin ehdoin, joita pidetään olennaisina lääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön kannalta, mukaan lukien lääketurvatoiminta;
- d) kansallinen myyntilupa on keskeytettävä, sitä on muutettava tai se on peruutettava;
- e) lääke täyttää 85 artiklassa säädetyt edellytykset, jotka koskevat täyttämättömään lääketieteelliseen tarpeeseen vastaavia lääkkeitä.

Jos myyntiluvan hakija tai myyntiluvan haltija aikoo pyytää ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon uudelleentarkastelua, myyntiluvan hakijan tai myyntiluvan haltijan on ilmoitettava lääkevirastolle kirjallisesti aikomuksestaan 12 päivän kuluessa ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon vastaanottamisesta ja toimitettava pyynnön yksityiskohtaiset perustelut lääkevirastolle 60 päivän kuluessa lausunnon vastaanottamisesta.

Vastaanotettuaan pyynnön perustelut ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitean on 60 päivän kuluessa tarkasteltava lausuntoaan uudelleen asetuksen (EU) 2026/...⁺ 13 artiklan 2 kohdan kolmannen alakohdan mukaisesti. Kyseisen uudelleentarkastelun jälkeen laaditun lopullisen lausunnon perustelut on liitettävä asetuksen (EU) 2026/...⁺ 13 artiklan 3 kohdassa tarkoitettuun arviointilausuntoon.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

5. Lääkeviraston on toimitettava ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lopullinen lausunto 12 päivän kuluessa sen antamisesta jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, komissiolle ja myyntiluvan hakijalle tai myyntiluvan haltijalle yhdessä lääkkeen arviointia ja komitean päätelmien perusteena olevia syitä kuvailevan selvityksen kanssa.

Jos asianomaisen lääkkeen myyntiluvan myöntämistä tai voimassa pitämistä koskeva lausunto kyseisen lääkkeen saattamiseksi markkinoille on myönteinen, lopulliseen lausuntoon on liitettävä seuraavat asiakirjat:

- a) 65 artiklassa tarkoitettu valmisteyhteenveto;
- b) yksityiskohtaiset tiedot mahdollisista 4 kohdan ensimmäisen alakohdan c alakohdassa tarkoitetuista myyntilupaan liittyvistä ehdoista;
- c) yksityiskohtaiset tiedot suositelluista ehdoista tai rajoituksista, jotka koskevat kyseisen lääkkeen turvallista ja tehokasta käyttöä;
- d) myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste.

45 artikla
Komission päätös

1. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon tai 41 artiklan 4 kohdan mukaisen koordinoitiryhmässä edustettuina olevien jäsenvaltioiden enemmistön kannan vastaanottamisesta 12 päivän kuluessa komissio toimittaa 217 artiklan 1 kohdassa tarkoitettulle ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle pysyväälle komitealle kyseistä hakemusta koskevan päätösluonnoksen, jäljempänä 'pätösluonnos', tässä direktiivissä vahvistettujen vaatimusten perusteella.

Asianmukaisesti perustelluissa tapauksissa komissio voi palauttaa ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon tai koordinaatioryhmässä edustettuina olevien jäsenvaltioiden enemmistön kannan tapauksen mukaan lääkevirastolle tai koordinoitiryhmälle uudelleen käsiteltäväksi.

Jos päätösluonnoksessa puolletaan myyntiluvan myöntämistä, siihen on liitettävä 41 artiklan 5 kohdassa tai 44 artiklan 5 kohdan toisessa alakohdassa mainitut asiakirjat tai siinä on oltava viittaus kyseisiin asiakirjoihin.

Jos päätösluonnos poikkeaa ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean tai koordinoitiryhmässä edustettuina olevien jäsenvaltioiden enemmistön kannasta, komissio toimittaa yksityiskohtaisen selvityksen kyseisen poikkeamisen syistä.

Komissio toimittaa päätösluonnoksen jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ja myyntiluvan hakijalle tai myyntiluvan haltijalle.

2. Komissio hyväksyy täytäntöönpanosäädöksillä lopullisen päätöksen 12 päivän kuluessa saatuaan ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean lausunnon.

Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 217 artiklan 2 ja 3 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.
3. Jos jäsenvaltio tuo esiin uusia tärkeitä tieteellisiä tai teknisiä kysymyksiä, joita ei ole käsitelty ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean tai koordinoitiryhmässä edustettuina olevien jäsenvaltioiden enemmistön antamassa kannassa, komissio voi palauttaa myyntilupahakemuksen tapauksen mukaan lääkevirastolle tai koordinoitiryhmälle uudelleen käsiteltäväksi. Tällöin 1 ja 2 kohdassa säädetty menettelyt alkavat alusta, kun lääkeviraston tai koordinoitiryhmän vastaus on vastaanotettu.
4. Edellä 2 kohdassa tarkoitettu päätös osoitetaan kaikille jäsenvaltioille ja annetaan tiedoksi myyntiluvan hakijalle tai myyntiluvan haltijalle. Asianomaisten jäsenvaltioiden ja viitejäsenvaltion on annettava päätös myyntiluvan myöntämisestä, keskeyttämisestä, epäämisestä tai peruuttamisesta tai tarvittavien muutosten tekemisestä luvan ehtoihin, jotta se olisi 2 kohdassa tarkoitetun päätöksen mukainen, 30 päivän kuluessa päätöksen tiedoksiannosta. Myyntiluvan myöntämistä, keskeyttämistä, epäämistä, peruuttamista tai muuttamista koskevassa päätöksessä jäsenvaltioiden on viitattava 2 kohdan mukaisesti tehtyyn päätökseen. Niiden on ilmoitettava asiasta tapauksen mukaan lääkevirastolle tai koordinoitiryhmälle.

5. Jos 44 artiklassa ja tässä artiklassa säädetty menettely aloitetaan 98 artiklan nojalla ja sen soveltamisalaan kuuluu lääkkeitä, joille on myönnetty keskitetty myyntilupa 98 artiklan 2 kohdan toisen alakohdan nojalla, komissio tekee tarvittaessa päätökset asianomaisten myyntilupien muuttamisesta, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta taikka myyntilupien uudistamisesta kieltäytymisestä tämän artiklan mukaisesti.

6 JAKSO

KANSALLISTA MYYNTILUPAA KOSKEVAN HAKEMUKSEN KÄSITTELYN TULOKSET

46 artikla

Kansallisen myyntiluvan myöntäminen

1. Kun jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen myöntää kansallisen myyntiluvan, niiden on ilmoitettava myyntiluvan hakijalle valmisteyhteenvedosta, pakkausselosteesta, myyntipäällysmerkinnöistä sekä mahdollisista 47 ja 48 artiklan mukaisesti vahvistetuista ehdoista ja kyseisten ehtojen täyttämiseksi mahdollisesti asetetuista määräaajoista.
2. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että valmisteyhteenvedossa esitetyt tiedot ovat kansallisen myyntiluvan myöntämisen yhteydessä tai myöhemmin hyväksytyjen tietojen mukaisia.

3. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on laadittava asiakirjoista arviointilausunto ja esitettävä huomioita asianomaista lääkettä koskevista farmaseuttisten ja ei-kliinisten testien ja kliinisten tutkimusten tuloksista, riskienhallintajärjestelmästä, ympäristöriskien arvioinnista ja lääketurvajärjestelmästä.
4. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on ilman aiheetonta viivytystä asetettava arviointilausunto julkisesti saataville yhdessä lausuntonsa perustelujen kanssa poistettuaan niistä ensin liikesalaisuuden piiriin kuuluvat tiedot. Perustelut on ilmoitettava erikseen kunkin hakemuksen kattaman terapeuttisen käyttöaiheen osalta.
5. Edellä 3 ja 4 kohdassa tarkoitettuun julkiseen arviointilausuntoon on sisällyttävä yhteenveto, joka on kirjoitettu väestön kannalta ymmärrettävällä tavalla. Yhteenvetoon on erityisesti sisällyttävä lääkkeen käyttöehtoja käsittelevä osuus.
6. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on ilman aiheetonta viivytystä asetettava julkisesti saataville kansallinen myyntilupa yhdessä valmisteyhteenvedon, pakkausselosteen, 18 artiklan 1 kohdan a ja b alakohdassa tarkoitettujen mikrobilääkkeiden käytön hallintasuunnitelman ja erityisten tietovaatimusten, mahdollisten 47 ja 48 artiklan mukaisesti vahvistettujen ehtojen ja mahdollisten 89 artiklan mukaisesti myöhemmin asetettujen velvoitteiden sekä tällaisten ehtojen ja velvoitteiden noudattamiselle mahdollisesti asetettujen määräaikojen kanssa kunkin sellaisen lääkkeen osalta, jolle ne ovat myöntäneet luvan.

1. Lääkkeen kansallisen myyntiluvan myöntämisen ehtona voi olla yksi tai useampi seuraavista:
 - a) riskienhallintajärjestelmään kuuluvien, lääkkeiden turvallisen käytön varmistavien tiettyjen toimenpiteiden suorittaminen;
 - b) myyntiluvan myöntämisen jälkeisten turvallisuustutkimusten tekeminen;
 - c) sellaisia IX luvussa tarkoitettuja velvoitteita, jotka koskevat epäiltyjen haittavaikutusten kirjaamista tai ilmoittamista, tiukempien velvoitteiden noudattaminen;
 - d) sellaisten muiden ehtojen tai rajoitusten noudattaminen, jotka koskevat kyseisen lääkkeen turvallista ja vaikuttavaa käyttöä;
 - e) riittävän lääketurvajärjestelmän olemassaolo;
 - f) myyntiluvan saamisen jälkeisten tehotutkimusten suorittaminen, jos on herännyt epäilyksiä lääkkeen tehosta ja jos asia voidaan selvittää vasta lääkkeen markkinoille saattamisen jälkeen;
 - g) kun on kyse lääkkeistä, joiden osalta sijaispäätetapahtuman suhde odotettuun terveystulokseen on huomattavan epävarma, myyntiluvan myöntämisen jälkeisen velvoitteen määrittäminen osoittamaan kliininen hyöty, jos se on asianmukaista ja olennaista hyöty-riskisuhteen kannalta;

- h) myyntiluvan myöntämisen jälkeisten ympäristöriskien arviointitutkimusten tekeminen ja seurantatietojen tai käyttöä koskevien tietojen kerääminen tai asianmukaisten riskienhallintatoimenpiteiden toteuttaminen silloin, kun todettuja tai mahdollisia huolenaiheita ympäristölle tai kansanterveydelle aiheutuvista riskeistä, mukaan lukien mikrobilääkeresistenssi, on tarpeen tutkia tarkemmin tai lieventää lääkkeen markkinoille saattamisen jälkeen;
- i) myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tutkimusten tekeminen lääkkeen turvallisen ja vaikuttavan käytön parantamiseksi;
- j) tarvittaessa lääkekohtaisten validointitutkimusten tekeminen eläinpohjaisten valvontamenetelmien korvaamiseksi muilla kuin eläinperäisillä valvontamenetelmillä.

Velvollisuus suorittaa ensimmäisen alakohdan f alakohdassa tarkoitettuja myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tehotutkimuksia on perustettava 90 artiklan nojalla annettuihin delegoituihin säädöksiin.

2. Tarvittaessa kansallisessa myyntiluvassa on vahvistettava määräajat 1 kohdan ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettujen ehtojen täyttämiseksi.

Kansallinen myyntilupa poikkeuksellisissa olosuhteissa

1. Poikkeuksellisissa olosuhteissa, joissa hakijan ei ole mahdollista toimittaa 7 artiklan mukaisessa lääkkeen myyntilupahakemuksessa tai 94 artiklan mukaisessa olemassa olevan myyntiluvan muutosta uutta terapeutista käyttöaihetta koskevassa hakemuksessa täydellisiä tietoja lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi 7 artiklasta poiketen myöntää kansallisen myyntiluvan 46 artiklan nojalla tietyin edellytyksin, jos seuraavat vaatimukset täyttyvät:
 - a) hakija on osoittanut liitteen II mukaisesti, että se ei puolueettomista ja todennettavissa olevista syistä pysty toimittamaan täydellisiä tietoja lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa;
 - b) edellä a alakohdassa tarkoitettuja tietoja lukuun ottamatta hakemus on täydellinen ja täyttää kaikki tämän direktiivin vaatimukset;
 - c) jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten päätökseen sisältyy erityisehtoja, joiden tarkoituksena on erityisesti taata lääkkeen turvallisuus ja varmistaa, että myyntiluvan haltija ilmoittaa jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille kaikista lääkkeen käyttöön liittyvistä vaaratilanteista ja ryhtyy tarvittaessa asianmukaisiin toimiin.

2. Hyväksytyn uuden terapeuttisen käyttöaiheen voimassa pitäminen ja kansallisen myyntiluvan voimassaolo poikkeuksellisissa olosuhteissa edellyttävät 1 kohdassa säädettyjen ehtojen uudelleenarviointia, joka toteutetaan 3 kohdan mukaisesti.
3. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on suoritettava 1 kohdassa tarkoitettujen ehtojen uudelleenarviointi kahden vuoden kuluttua siitä päivästä, jona uusi terapeuttinen käyttöaihe hyväksyttiin tai kansallinen myyntilupa myönnettiin, tai jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten vahvistaman lyhyemmän määrääjän puitteissa ja sen jälkeen riskiperusteisella tiheydellä, jonka jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset määrittävät ja joka ilmoitetaan kansallisessa myyntiluvassa.

Ehtojen uudelleenarviointi suoritetaan, jos myyntiluvan haltija toimittaa hakemuksen, joka koskee hyväksytyn uuden terapeuttisen käyttöaiheen voimassa pitämistä tai kansallisen myyntiluvan voimassaolon säilyttämistä poikkeuksellisissa olosuhteissa.

49 artikla

Kansallisten myyntilupien voimassaolo ja uudistaminen

1. Lääkkeen kansallinen myyntilupa on voimassa rajoittamattoman ajan, sanotun kuitenkin rajoittamatta 4 kohdan soveltamista.
- Poiketen siitä, mitä ensimmäisessä alakohdassa säädetään, 48 artiklan 1 kohdan mukaisesti myönnetty kansallinen myyntilupa on voimassa viisi vuotta.

Poiketen siitä, mitä ensimmäisessä alakohdassa säädetään, jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi kansallista myyntilupaa myöntäessään päättää lääkkeen turvallisuuteen liittyvistä objektiivisesti ja asianmukaisesti perustelluista syistä rajoittaa kansallisen myyntiluvan voimassaoloajan viiteen vuoteen.

2. Edellä 1 kohdan toisessa tai kolmannessa alakohdassa tarkoitetun kansallisen myyntiluvan haltija voi toimittaa kyseisen luvan uudistamista koskevan hakemuksen. Tällainen hakemus on toimitettava vähintään yhdeksän kuukautta ennen kansallisen myyntiluvan voimassaolon päättymistä.
3. Kun uudistamista koskeva hakemus on jätetty 2 kohdassa säädetyssä määräajassa, kansallinen myyntilupa pysyy voimassa siihen asti, kun jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tekee uudistamista koskevan päätöksen.
4. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi uusia kansallisen myyntiluvan hyöty-riskisuhteen uudelleenarvioinnin perusteella. Tällä tavoin uudistettu kansallinen myyntilupa on voimassa rajoittamattoman ajan.

50 artikla

Kansallisen myyntiluvan epääminen

1. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on evättävä kansallinen myyntilupa, jos 7 artiklassa tarkoitettujen tietojen ja asiakirjojen tarkistamisen jälkeen, ja jollei 10–15 artiklassa säädetyistä erityisistä vaatimuksista muuta johdu, se toteaa, että
 - a) hakemuksen tueksi toimitetut tiedot tai asiakirjat eivät täytä 7 artiklan 1–6 kohdan tai 10–15 artiklan vaatimuksia;
 - b) hyöty-riskisuhde ei ole suotuista;
 - c) hakija ei ole asianmukaisesti tai riittävästi osoittanut lääkkeen laatua, turvallisuutta tai tehoa;
 - d) lääkkeen laadullinen ja määrällinen koostumus ei ole ilmoitetun mukainen;
 - e) ympäristöriskien arviointi on puutteellinen tai hakija ei ole perustellut sitä riittävästi tai jos hakija ei ole ottanut riittävästi huomioon ympäristöriskien arvioinnissa havaittuja riskejä, myöskään riskienhallintatoimenpiteillä, paitsi jos hakija on asianmukaisesti perustellut ja näyttänyt toteen puutteellisen tai riittämättömästi perustellun ympäristöriskien arvioinnin syyt ja jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen toteaa, että myyntilupa voidaan myöntää 47 artiklan 1 kohdan h alakohdassa tarkoitetuilla ehdoilla, jotka koskevat myyntiluvan myöntämisen jälkeisten ympäristöriskien arviointitutkimusten tekemistä tai riskienhallintatoimenpiteiden toteuttamista;

- f) hakijan ehdottamat myyntipäällyysmerkinnät tai pakkausseloste eivät ole VI luvun mukaiset tai ne eivät ole valmisteyhteenvedossa lueteltujen tietojen mukaisia.
2. Myyntiluvan hakija tai myyntiluvan haltija vastaa toimitettujen tietojen ja asiakirjojen oikeellisuudesta.

7 JAKSO

LASTENLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT ERITYISET VAATIMUKSET

51 artikla

Lastenlääkettä koskevan hyväksytyn tutkimusohjelman noudattaminen

1. Sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, jolle myyntilupahakemus tai myyntiluvan muutosta koskeva hakemus jätetään tämän luvun tai VIII luvun mukaisesti, on tarkistettava, täyttääkö hakemus 7 artiklan 5 kohdassa säädetyt vaatimukset.
2. Kun myyntilupahakemus tai myyntiluvan muutosta koskeva hakemus jätetään tämän luvun 3 tai 4 jaksossa säädetyllä menettelyllä mukaisesti, viitejäsenvaltion on suoritettava vaatimustenmukaisuuden tarkistus, johon sisältyy tarvittaessa lääkeviraston lausunnon pyytäminen 3 kohdan b alakohdan mukaisesti.

3. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevää komiteaa voidaan pyytää antamaan lausunto siitä, ovatko hakijan suorittamat tutkimukset asetuksen (EU) 2026/...⁺ 79 artiklassa määritellyn lastenlääkettä koskevan hyväksytyn tutkimusohjelman mukaisia, seuraavasti:
- a) hakija voi pyytää lausunnon ennen myyntilupahakemuksen tai myyntiluvan muutosta koskevan hakemuksen jättämistä;
 - b) jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi pyytää lausunnon validoidessaan myyntilupahakemusta tai myyntiluvan muutosta koskevaa hakemusta, johon ei jo sisälly tällaista lausuntoa.
4. Jos esitetään pyyntö 3 kohdan a alakohdan mukaisesti, hakija ei saa toimittaa hakemustaan, ennen kuin ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea on antanut lausuntonsa, ja kopio lausunnosta on liitettävä hakemukseen.
5. Jäsenvaltioiden on otettava asianmukaisesti huomioon kaikki 3 kohdan mukaisesti annetut lausunnot.
6. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen toteaa asianmukaisesti tehdyn myyntilupahakemuksen tai myyntiluvan muutosta koskevan hakemuksen tieteellisen arvioinnin yhteydessä, etteivät tutkimukset vastaa lastenlääkettä koskevaa hyväksyttyä tutkimusohjelmaa, kyseiselle lääkkeelle ei voida myöntää 88 artiklassa säädettyjä palkkioita ja kannustimia.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

52 artikla

Lastenlääkettä koskevasta tutkimusohjelmasta saadut tiedot

1. Jos myyntilupa tai myyntiluvan muutos myönnetään tämän luvun tai VIII luvun mukaisesti,
 - a) kaikkien 7 artiklan 5 kohdan a alakohdassa tarkoitetun lastenlääkettä koskevan hyväksytyn tutkimusohjelman mukaisesti tehtyjen tutkimusten tulokset on sisällytettävä asianomaisen lääkkeen valmisteyhteenvedoon ja tarvittaessa pakkausselosteeseen; tai
 - b) kaikki 7 artiklan 5 kohdan b alakohdassa tarkoitetut vapautukset on ilmoitettava asianomaisen lääkkeen valmisteyhteenvedossa ja tarvittaessa pakkausselosteessa.
2. Jos hakemus vastaa kaikkia hyväksytyssä, loppuun saatetussa lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa olevia toimenpiteitä ja jos hyväksytyn tutkimusohjelman mukaisesti tehtyjen tutkimusten tulokset ilmenevät valmisteyhteenvedosta, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on sisällytettävä myyntilupa lausuma, jonka mukaan hakemus on hyväksytyn, loppuun saatetun lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman mukainen. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on asetettava hyväksytyn loppuun saatetun lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman noudattamista koskevan arvioinnin päätelmät julkisesti saataville.

3. Hakemus, joka koskee sellaisten lääkkeiden, joille on myönnetty myyntilupa tämän luvun tai VIII luvun mukaisesti ja jotka on suojattu joko asetuksen (EY) N:o 469/2009 mukaisella lisäsuojatodistuksella tai lisäsuojatodistuksen myöntämiseen oikeuttavalla patentilla, uusia terapeuttisia käyttöaiheita, mukaan lukien lapsia koskevat käyttöaiheet, uusia lääkemuoja, uusia vahvuuksia ja uusia antoreittejä, voidaan toimittaa ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle komitealle 44 ja 45 artiklassa säädettyä menettelyä noudattaen.
4. Edellä 3 kohdassa tarkoitettussa menettelyssä on pitäydyttävä valmisteyhteenvedon sen kohdan arvioimiseen, jota muutos koskee.

IV luku

Toimitusluokittelu

53 artikla

Lääkkeiden toimitusluokittelu

1. Kun myyntilupa myönnetään, toimivaltaisten viranomaisten on 54 artiklassa säädettyjä perusteita soveltaen määriteltävä lääkkeen toimitusluokittelu seuraavasti:
 - a) lääkemääräystä edellyttävä lääke; tai
 - b) lääke, josta ei edellytetä lääkemääräystä.

2. Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat vahvistaa seuraavia lääkkeiden toimitusluokittelun alaluokkia:
- a) lääkemääräystä edellyttävät lääkkeet, joita koskeva lääkemääräys voidaan uudistaa tai joita koskevaa lääkemääräystä ei voida uudistaa;
 - b) erityislääkemääräystä edellyttävät lääkkeet;
 - c) rajoitetulla lääkemääräyksellä toimitettavat lääkkeet, jotka on varattu käytettäväksi tietyillä erikoisaloilla.

54 artikla

Lääkemääräystä edellyttävät lääkkeet

1. Lääkettä varten edellytetään lääkemääräys 53 artiklan 1 kohdan a alakohdan nojalla, jos
- a) se oikein käytettynäkin todennäköisesti aiheuttaa vaaraa joko suoraan tai välillisesti, jos sitä käytetään ilman lääketieteellistä valvontaa;
 - b) sitä käytetään usein ja hyvin laajalti väärin, ja sen vuoksi se todennäköisesti aiheuttaa suoraan tai välillistä vaaraa ihmisen terveydelle;
 - c) se sisältää aineita tai niistä tehtyjä valmisteita, joiden vaikutus tai joista johtuvat haittavaikutukset edellyttävät lisätutkimuksia;
 - d) lääkäri tavallisesti määrää sen parenteraalisesti annettavaksi;

- e) se on mikrobilääke; tai
- f) se sisältää vaikuttavaa ainetta, jota varten tarvitaan lääkemääräys ympäristöriskien minimointitoimenpiteenä, elleivät muut käyttöolosuhteet muuta edellytä, ja joka on hitaasti hajoava, biokertyvä ja myrkyllinen; erittäin hitaasti hajoava ja erittäin voimakkaasti biokertyvä; hitaasti hajoava, kulkeutuva ja myrkyllinen; tai erittäin hitaasti hajoava ja erittäin kulkeutuva.

2. Jäsenvaltiot voivat asettaa 1 kohdan e alakohdassa tarkoitettujen lääkkeiden määräämiselle tai 1 kohdan f alakohdassa tarkoitettuja vaikuttavia aineita sisältävien lääkkeiden määräämiselle yhden tai useampia seuraavista ehdoista:

- a) rajoitetaan määrättävät lääkemäärät asianomaista hoitoa varten vaadittavaan määrään;
- b) rajoitetaan lääkemääräyksen voimassaoloa; tai
- c) edellytetään tiettyjä mikrobilääkkeitä varten erityislääkemääräys tai rajoitettu lääkemääräys.

3. Jos jäsenvaltio vahvistaa alaluokan erityislääkemääräystä edellyttäville lääkkeille, sen on otettava huomioon seuraavat tekijät:

- a) lääke sisältää vapauttamattomina määrinä ainetta, joka on luokiteltu huumaus- tai psykotrooppiseksi aineeksi kansainvälisissä yleissopimuksissa tarkoitetulla tavalla;

- b) lääke todennäköisesti aiheuttaa väärin käytettynä merkittävän lääkkeiden väärinkäytön vaaran, johtaa riippuvuuteen, tai sitä käytetään laittomiin tarkoituksiin; tai
 - c) lääke sisältää ainetta, jota sen uutuuden tai ominaisuuksien vuoksi voitaisiin varotoimenpiteenä pitää b alakohdassa tarkoitettuun ryhmään kuuluvana.
4. Jos jäsenvaltio vahvistaa alaluokan rajoitettua lääkemääräystä edellyttäville lääkkeille, sen on otettava huomioon seuraavat tekijät:
- a) lääke on farmaseuttisten ominaisuuksiensa tai uutuutensa tai kansanterveyden edun vuoksi varattu hoitoihin, jotka voidaan suorittaa ainoastaan sairaalaolosuhteissa;
 - b) lääkettä käytetään sellaisten sairauksien hoidossa, jotka voidaan todeta ainoastaan sairaalaolosuhteissa tai riittävillä diagnostisilla välineillä varustetuissa laitoksissa, riippumatta siitä missä lääkettä annetaan ja seuranta suoritetaan;
 - c) lääke on tarkoitettu avohoitopotilaille, mutta sen käyttö voi aiheuttaa hyvin vakavia haittavaikutuksia, jotka edellyttävät tarvittaessa erikoislääkärin laatimaa lääkemääräystä ja erityisvalvontaa koko hoidon ajan.

5. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi luopua 1, 3 ja 4 kohdan soveltamisesta ottaen huomioon:
- a) enimmäiskerta-annoksen, enimmäispäiväannoksen, vahvuuden, lääkemuodon, tietyt pakkaustyypit; tai
 - b) muiden kuin 1 kohdan e alakohdassa tarkoitettujen lääkkeiden osalta muut määrittelemänsä käyttöolosuhteet
6. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi olla soveltamatta 1, 3 ja 4 kohtaa 1 kohdan e alakohdassa tarkoitettuihin paikallisesti käytettäviin lääkkeisiin.
7. Jos jäsenvaltio ei vahvista lääkkeille alaluokkia, kyseisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on silti otettava huomioon tämän artiklan 3 ja 4 kohdassa säädetyt perusteet määritellessään, onko tietty lääke lääkemääräystä edellyttävä lääke.

55 artikla

Lääkkeet, joista ei edellytetä lääkemääräystä

Lääkkeestä ei edellytetä lääkemääräystä, jos lääke ei täytä 54 artiklan 1, 3 ja 4 kohdassa vahvistettuja perusteita, tai jos sovelletaan 54 artiklan 5 tai 6 kohtaa

56 artikla

Toimitusluokittelun muuttaminen

Kun uusia seikkoja toimitetaan toimivaltaisten viranomaisten tietoon, niiden on tarkasteltava ja tarvittaessa muutettava lääkkeen toimitusluokittelua soveltaen 54 artiklassa lueteltuja perusteita.

Jos lääkkeestä on potentiaalisesti, odotettavissa tai tosiasiallisesti pulaa, joka vaarantaa potilaiden tarpeet tai kansanterveyden, jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset voivat tilapäisesti muuttaa lääkkeen toimitusluokitusta luokasta 'ei edellytetä lääkemääräystä luokkaan 'lääkemääräystä edellyttävä' tai luokasta 'yleinen lääkemääräys' luokkaan 'rajoitettu lääkemääräys'. Muutos on peruutettava heti, kun pulaa tai pulan riskiä ei enää ole.

57 artikla

Toimitusluokittelun muuttamiseksi esitetyn todistusaineiston dokumentaatio suoja

Jos lääkkeen toimitusluokittelun muutos on hyväksytty laajojen ei-kliinisten testien tai kliinisten tutkimusten perusteella, tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai lääkevirasto saa, käsitellessään toisen myyntiluvan hakijan tai myyntiluvan haltijan hakemusta, joka koskee saman aineen toimitusluokittelun muuttamista, viitata näiden testien tai tutkimusten tuloksiin aikaisintaan vuoden kuluttua ensimmäisen muutoksen hyväksymisestä.

V luku

Myyntiluvan haltijan velvoitteet ja vastuu

58 artikla

Yleiset velvoitteet

1. Jos myyntilupa on myönnetty, myyntiluvan haltija on vastuussa myyntiluvan piiriin kuuluvan lääkkeen asettamisesta saataville markkinoilla. Myyntiluvan haltijan edustajan nimeäminen ei vapauta myyntiluvan haltijaa sen oikeudellisesta vastuusta.
2. Jäsenvaltiossa markkinoille saatettavan lääkkeen myyntiluvan haltijan on ilmoitettava asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle päivämäärä, jona lääke saatetaan markkinoille kyseisessä jäsenvaltiossa, ottaen huomioon hyväksytyt eri valmistemuodot.
3. Jos myyntilupa peruutetaan, kaikkia tämän direktiivin ja asetuksen (EU) 2026/...⁺ asiaankuuluvia säännöksiä sovelletaan edelleen asianmukaisen määräajan ajan lääkkeeseen, joka on saatettu markkinoille kyseisen myyntiluvan nojalla ennen peruuttamispäivää. Toimivaltaisen viranomaisen on hyväksyttävä mainittu määräaika ennen myyntiluvan peruuttamista.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

4. Jäsenvaltiossa markkinoille saatetun lääkkeen myyntiluvan haltijan on huolehdittava vastuunsa puitteissa kyseisen lääkkeen pitämisestä tarkoituksenmukaisesti ja jatkuvasti saatavilla tukkukauppiaille, apteekkeille ja muille henkilöille, joilla on lupa lääkkeiden toimittamiseen, niin että kyseisen jäsenvaltion potilaiden tarpeisiin vastataan.

Ensimmäisen kohdan täytäntöönpanoa koskevien yksityiskohtaisten järjestelyjen on oltava perusteltavissa kansanterveyden suojelun perusteella ja suhteutettuja suojelun tavoitteisiin Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen mukaisesti erityisesti tavaroiden vapaan liikkuvuuden ja kilpailun osalta.

5. Myyntiluvan haltijan on kaikissa valmistus- ja jakeluvaiheissa varmistettava ja todennettava, että lääkkeiden lähtöaineet ja ainesosat ja itse lääkkeet ovat tämän direktiivin, ja tapauksen mukaan asetuksen (EU) 2026/...⁺ ja muun unionin lainsäädännön vaatimusten mukaisia.
6. Kun on kyse lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteistä yhdistelmistä sekä lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmästä, myyntiluvan haltija on vastuussa koko tuotteesta sen osalta, että lääke on tämän direktiivin ja asetuksen (EU) 2026/...⁺ vaatimusten mukainen.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

7. Myyntiluvan haltijan on oltava sijoittautunut unioniin.
8. Jos myyntiluvan haltija katsoo tai sillä on syytä uskoa, että sen markkinoilla saataville asettama lääke ei ole myyntiluvan tai tämän direktiivin tai asetuksen (EU) 2026/...⁺ mukainen, sen on välittömästi
 - a) toteutettava tarvittavat korjaavat toimenpiteet tapauksen mukaan lääkkeen saattamiseksi vaatimusten mukaiseksi, sen poistamiseksi markkinoilta tai sen takaisinvetämiseksi; ja
 - b) ilmoitettava asiasta tapauksen mukaan toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle ja asianomaisille jakelijoille.
9. Myyntiluvan haltijan on pyynnöstä toimitettava tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle riittävästi ilmaisia näytteitä markkinoille saattamiensa lääkkeiden valvonnan suorittamista varten.
10. Myyntiluvan haltijan on pyynnöstä toimitettava tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tai lääkevirastolle kaikki lääkkeen myyntimääriä koskevat tiedot sekä kaikki hallussaan olevat tiedot lääkkeestä tehtyjen lääkemääräysten lukumääristä.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

59 artikla

Erityisvaatimukset, jotka koskevat lääkkeen asettamista saataville ja jakelua jäsenvaltiossa

1. Jotta helpotetaan sellaisen lääkkeen saatavuutta, jolla on voimassa oleva myyntilupa jonkin jäsenvaltion alueella ja johon sovelletaan 83 artiklan mukaista sääntelyyn perustuvaa suojaa tai tapauksen mukaan asetuksen (EU) 2026/...⁺ 73 artiklan mukaista kaupallista yksinoikeutta, jäsenvaltio voi pyytää myyntiluvan haltijaa saattamaan lääkkeen markkinoille kyseisessä jäsenvaltiossa ja jakelemaan sitä, niin että kyseisen jäsenvaltion potilaiden tarpeisiin vastataan jäsenvaltion määrittelemällä tavalla.
2. Sovellettaessa 1 kohtaa jäsenvaltio voi edellyttää, että myyntiluvan haltija toteuttaa yhden tai useamman seuraavista:
 - a) toimittaa voimassa olevan hinnoittelua ja korvattavuutta koskevan hakemuksen kansallisen lainsäädännön mukaisesti;
 - b) täyttää myyntiluvan haltijoita koskevat erityisvaatimukset hankintamenettelyissä kansallisen ja unionin lainsäädännön mukaisesti;
 - c) laatii käyttöönottosuunnitelman 3 kohdan mukaisesti.

Tässä kohdassa tarkoitettujen vaatimusten täytäntöönpanoa koskevien käytännön järjestelyjen on oltava oikeasuhteisia tavoitteeseen nähden ja unionin oikeuden mukaisia.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

3. Sovellettaessa 2 kohdan c alakohdtaa käyttöönottosuunnitelman on sisällettävä tietoa siitä, miten myyntiluvan haltija jakelee lääkettä tietyinä ajanjaksona asianomaisessa jäsenvaltiossa. Myyntiluvan haltijan on laadittava käyttöönottosuunnitelma, ja asianomaisen jäsenvaltion on hyväksyttävä se. Jäsenvaltio voi, silloin kun se on perusteltua, vaatia myyntiluvan haltijaa päivittämään käyttöönottosuunnitelman.
4. Edellä olevan 1 kohdan mukaiset pyynnot sekä 2 kohdassa tarkoitetut käytännön järjestelyt on annettava tiedoksi myyntiluvan haltijalle vuoden kuluessa kyseisen lääkkeen myyntiluvan myöntämisestä. Tämän kohdan mukaisessa tiedonannossa on oltava nimenomainen viittaus tähän artiklaan.

Tämän artiklan soveltamiseksi jäsenvaltion ja myyntiluvan haltijan on tehtävä yhteistyötä vilpittömässä mielessä ja pyrittävä vastuunsa puitteissa parhaansa mukaan varmistamaan kyseisen lääkkeen saatavuus ja jakelu.
5. Jos myyntiluvan haltija ei ole kolmen vuoden kuluessa siitä päivästä, jona jäsenvaltio on esittänyt pyyntönsä tämän artiklan 2 kohdan nojalla, asettanut lääkettä vastuunsa puitteissa saataville eikä toimittanut sitä jatkuvasti kyseisenä ajanjaksona niin, että pyynnön esittäneen jäsenvaltion potilaiden tarpeet täytetään, kyseistä lääkettä koskevaa tämän direktiivin 83 artiklan 2 kohdassa säädettyä sääntelyyn perustuvaa markkinointisuojaajaa ja tapauksen mukaan asetuksen (EU) 2026/...⁺ 74 artiklan 1 kohdassa säädettyä kaupallisen yksinoikeuden pidentämistä ei sovelleta kyseisessä jäsenvaltiossa. Tällöin sovelletaan tämän direktiivin 169 artiklan 5 kohtaa.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

6. Jäsenvaltion on asetettava 5 kohdassa tarkoitetut tiedot julkisesti saataville ilman aiheutonta viivytystä. Asetuksen (EU) 2026/...⁺ mukaisesti myyntiluvan saaneiden lääkkeiden osalta jäsenvaltion on ilmoitettava asiasta myös lääkevirastolle.
7. Poiketen siitä, mitä 83 artiklan 1 kohdassa säädetään, jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset tai lääkevirasto voivat validoida ja arvioida myyntilupahakemuksen kuuden vuoden kuluttua viitelääkkeen sääntelyyn perustuvan dokumentaationsuoja-ajan alkamisesta, jos lääke on viitelääkkeen rinnakkaislääke tai biosimilaarilääke ja jos jäsenvaltio on asettanut kyseistä viitelääkettä koskevat tiedot julkisesti saataville 6 kohdan mukaisesti.

Ensimmäisen alakohdan mukaisesti validoituja ja arvioituja myyntilupia ei saa myöntää ennen sääntelyyn perustuvan dokumentaationsuoja-ajan päättymistä.

8. Tämä artikla ei vaikuta sellaisen kansallisen lainsäädännön tai menettelysääntöjen soveltamiseen, mukaan lukien hinnoittelun ja korvattavuuden, julkisten hankintojen tai muiden menettelyjen osalta, joiden tarkoituksena on kyseisen lääkkeen asettaminen saataville ja jakelu jäsenvaltioiden alueella milloin tahansa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Tämä artikla ei myöskään vaikuta myyntiluvan haltijoiden oikeuteen asettaa saataville ja jaella lääkettä jäsenvaltiossa kansallisen lainsäädännön mukaisia asiaankuuluvia menettelyjä noudattaen riippumatta siitä, onko kyseinen jäsenvaltio esittänyt 1 kohdan mukaisen pyynnön.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

9. Jäsenvaltioiden edustajat voivat pyytää komissiota keskustelemaan tämän artiklan käytännön soveltamiseen liittyvistä kysymyksistä neuvoston päätöksellä 75/320/ETY⁵⁰ perustetussa komiteassa, jäljempänä 'farmasian komitea'. Komissio voi kutsua Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksessa (EU) 2021/2282⁵¹ tarkoitettuja terveysteknologian arvioinneista vastaavia elimiä tai tarvittaessa hinnoittelusta ja korvattavuudesta vastaavia kansallisia elimiä osallistumaan farmasian komitean keskusteluihin.

Farmasian komitea voi vaihtaa näkemyksiä suunnitelluista kansallisista toimenpiteistä, jos tämän artiklan mukaisia velvoitteita ei täytetä.

10. Myyntiluvan haltijan on noudatettava tässä artiklassa vahvistettuja velvoitteita, paitsi poikkeuksellisissa ja ennalta arvaamattomissa olosuhteissa, joita ovat esimerkiksi toimitushäiriöihin liittyvät olosuhteet, tai asianmukaisesti perustelluissa olosuhteissa, joihin myyntiluvan haltija ei voi lainkaan vaikuttaa ja joiden seurauksia ei olisi voitu välttää, vaikka kaikki parhaat ja kohtuulliset toimenpiteet olisi toteutettu. Näissä tapauksissa myyntiluvan haltijan on annettava selvitys tapauksesta ja olosuhteista sekä perusteltava velvoitteen noudattamatta jättämisen syyt.

⁵⁰ Neuvoston päätös 75/320/ETY, tehty 20 päivänä toukokuuta 1975, farmasian komitean perustamisesta (EYVL L 147, 9.6.1975, s. 23, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dec/1975/320/oj>).

⁵¹ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EU) 2021/2282, annettu 15 päivänä joulukuuta 2021, terveysteknologian arvioinnista ja direktiivin 2011/24/EU muuttamisesta (EUVL L 458, 22.12.2021, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj>).

Velvollisuus raportoida julkisesta rahoitustuesta

1. Myyntiluvan haltijoiden on ilmoitettava julkisesti viranomaiselta, julkisrahoitteiselta elimeltä, hyväntekeväisyysjärjestöltä tai voittoa tavoittelemattomalta järjestöltä tai säätiöltä saadusta suorasta rahoitustuesta, joka liittyy kansallisen tai keskitetyn myyntiluvan piiriin kuuluvan lääkkeen tutkimus- ja kehitystoimintaan, riippumatta siitä, mikä oikeussubjekti vastaanotti kyseisen tuen.
2. Myyntiluvan haltijan on 30 päivän kuluessa myyntiluvan myöntämisestä
 - a) laadittava sähköinen ilmoitus, jossa luetellaan
 - i) saadun rahoitustuen määrä ja päivämäärä;
 - ii) yhteisö, joka myönsi i alakohdassa tarkoitetun rahoitustuen;
 - iii) oikeussubjekti, joka vastaanotti i alakohdassa tarkoitetun tuen;
 - b) varmistettava, että sähköinen ilmoitus on paikkansa pitävä ja että riippumaton ulkoinen tarkastaja on tarkastanut sen;
 - c) asetettava sähköinen ilmoitus julkisesti saataville asiaa käsittelevän verkkosivuston kautta;
 - d) ilmoitettava jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tai tarvittaessa lääkevirastolle sähköinen linkki tällaiselle verkkosivustolle.

3. Tämän direktiivin nojalla myyntiluvan saaneiden lääkkeiden osalta jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava sähköinen linkki hyvissä ajoin lääkevirastolle.
4. Myyntiluvan haltijoiden on pidettävä sähköinen linkki ajan tasalla ja tarvittaessa päivitettävä ilmoitusta vuosittain.
5. Jäsenvaltioiden on toteuttava tarvittavat toimenpiteet varmistaakseen, että niiden alueelle sijoittautuneet myyntiluvan haltijan noudattavat 1, 2 ja 4 kohtaa.
6. Komissio antaa täytäntöönpanosäädöksiä, joissa vahvistetaan periaatteet ja muoto 2 kohdan mukaisesti ilmoitettaville tiedoille, viimeistään ... päivänä ...kuuta ... [18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä]. Nämä täytäntöönpanosäädökset annetaan 217 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

61 artikla

Lääkkeiden valmistuksessa käytettyjen aineiden jäljitettävyyys

1. Myyntiluvan haltijan on tarvittaessa varmistettava vaikuttavan aineen, lähtöaineen, apuaineen tai minkä tahansa muun aineen, jonka on tarkoitettu tai jonka odotetaan esiintyvän lääkkeessä, jäljitettävyyys kaikissa valmistus- ja jakeluvaiheissa.
2. Myyntiluvan haltijan on voitava tunnistaa luonnollinen henkilö tai oikeushenkilö, jolta sille on toimitettu vaikuttavaa ainetta, lähtöainetta, apuainetta tai mitä tahansa muuta ainetta, jonka on tarkoitettu tai jonka odotetaan esiintyvän lääkkeessä.

3. Myyntiluvan haltijalla ja tavarantoimittajilla, joilta se on hankkinut vaikuttavaa ainetta, lähtöainetta, apuainetta tai muuta lääkkeen valmistuksessa käytettyä ainetta, on oltava käytössään järjestelmät ja menettelyt, joiden avulla 2 kohdassa tarkoitetut tiedot voidaan pyynnöstä asettaa tapauksen mukaan jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai lääkeviraston saataville.
4. Myyntiluvan haltijalla ja sen tavarantoimittajilla on oltava käytössään järjestelmät ja menettelyt, joiden avulla voidaan tunnistaa muut luonnolliset henkilöt tai oikeushenkilöt, joille 2 kohdassa tarkoitettua vaikuttavaa ainetta, lähtöainetta, apuainetta tai mitä tahansa muuta lääkkeen valmistuksessa käytettävää ainetta on toimitettu. Nämä tiedot on asetettava pyynnöstä tapauksen mukaan jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai lääkeviraston saataville.

62 artikla

Lapsia koskeviin käyttöaiheisiin tarkoitettujen valmisteiden markkinoille saattaminen

Jos on kyse lääkkeestä, joka on lastenlääkettä koskevan hyväksytyn tutkimusohjelman toteuttamisen jälkeen hyväksytty lapsia koskevaa käyttöaihetta varten ja joka on saatettu aiemmin markkinoille muita terapeuttisia käyttöaiheita varten, myyntiluvan haltijan on kahden vuoden kuluessa päivästä, jona lääke on hyväksytty kyseistä lapsia koskevaa käyttöaihetta varten, saatettava lääke markkinoille kyseistä lapsia koskevaa käyttöaihetta varten kaikissa jäsenvaltioissa, joissa kyseinen lääke on jo saatettu markkinoille.

Tämän artiklan nojalla sovellettavat määräajat on esitettävä lääkeviraston koordinoimassa julkisessa rekisterissä.

63 artikla

Lastenlääkkeiden markkinoille saattamisen lopettaminen

Jos lääkkeellä on myyntilupa lapsia koskevaa käyttöaihetta varten ja myyntiluvan haltija on hyötynyt tämän direktiivin 88 artiklan tai asetuksen (EU) 2026/...⁺ 95 artiklan mukaisista palkkioista tai kannustimista ja asiaankuuluvat suoja-ajat ovat rauenneet ja jos myyntiluvan haltija aikoo lopettaa lääkkeen markkinoille saattamisen, myyntiluvan haltijan on siirrettävä myyntilupa kolmannelle osapuolelle tai sallittava kolmannen osapuolen, joka on ilmoittanut aikomuksestaan jatkaa kyseisen lääkkeen markkinoilla pitämistä, käyttää lääkettä koskeviin asiakirjoihin sisältyvää farmaseuttista, prekliinistä ja kliinistä aineistoa tämän direktiivin 15 artiklan nojalla.

Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava tapauksen mukaan jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle aikomuksestaan lopettaa lääkkeen markkinoilla pitäminen vähintään 12 kuukautta ennen markkinoilla pitämisen lopettamista. Tapauksen mukaan jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai lääkeviraston on asetettava nämä tiedot julkisesti saataville.

64 artikla

Myyntiluvan haltijan vastuu

Myyntiluvan myöntäminen ei vaikuta myyntiluvan haltijan siviili- ja rikosoikeudelliseen vastuuseen.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

VI luku

Valmistetiedot

65 artikla

Valmisteyhteenvedo

1. Valmisteyhteenvedon on sisällettävä liitteessä V luetellut tiedot.
2. Kun on kyse 10–13 artiklan mukaisista myyntiluvista ja tällaisten myyntilupien myöhemmistä muutoksista, ja kun yksi tai useampi terapeuttinen käyttöaihe, annostus, lääkemuoto, antotapa tai -reitti tai muu lääkkeen käyttötapa, joka kuuluu viitelääkkeen valmisteyhteenvedoon, kuuluu edelleen lääkkeitä koskevan patentin tai lisäsuojatodistuksen piiriin rinnakkaislääkkeen, biosimilaarilääkkeen, hybridilääkkeen tai biologisen hybridilääkkeen tullessa markkinoille, rinnakkaislääkkeen, biosimilaarilääkkeen, hybridilääkkeen tai biologisen hybridilääkkeen myyntiluvan hakija voi pyytää, ettei näitä tietoja sisällytetä sen myyntilupaan. Tällaisissa tapauksissa valmisteyhteenvedoon on kuitenkin sisällytettävä kaikki lääkkeen turvalliseen käyttöön liittyvät merkitykselliset tiedot.

Pakkausselostetta koskevat yleiset periaatteet

1. Lääkkeissä on oltava pakkausseloste. Myyntiluvan haltijan on asetettava pakkausseloste saataville paperimuodossa pakkauksen sisällä ja sähköisesti 6 kohdan nojalla hyväksytyissä täytäntöönpanosäädöksissä täsmennettyjen eritelmien, standardien ja muotovaatimusten mukaisesti.
2. Pakkausseloste on laadittava ja suunniteltava selkein ja ymmärrettävin ilmaisin, jotka auttavat käyttäjää valmisteiden asianmukaisessa käytössä terveydenhuollon ammattihenkilöiden avustaessa tarvittaessa.
3. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, jäsenvaltiot voivat päättää tiettyjen lääkeryhmien tai kaikkien lääkkeiden osalta potilaita, terveydenhuollon ammattihenkilöstöä ja muita asiaankuuluvia sidosryhmiä kuultuaan, että myyntiluvan haltijoita vaaditaan asettamaan saataville ainoastaan sähköinen pakkausseloste.

Jos jäsenvaltio päättää, että myyntiluvan haltijoita vaaditaan asettamaan saataville ainoastaan sähköinen pakkausseloste

- a) potilaan oikeus saada pyynnöstä ja maksutta tulostettu pakkausseloste on varmistettava;
- b) myyntiluvan haltijaa ei saa estää toimittamasta pakkausselostetta vapaaehtoisesti myös paperimuodossa sähköisen version lisäksi.

On varmistettava, että tiedot asetetaan saataville sähköisessä muodossa, joka on helposti kaikkien potilaiden saatavilla. Myyntiluvan haltija on vastuussa pakkausselosteen sähköisen version laatimisesta ja sen varmistamisesta, että pakkausselosteen sähköinen ja tulostettu versio asetetaan potilaiden saataville helposti.

4. Velvoite asettaa pakkausseloste jäsenvaltiossa saataville paperimuodossa pakkauksen sisällä ei saa olla peruste sille, että myyntiluvan haltija kieltäytyy jakelemasta lääkettä kyseisen jäsenvaltion markkinoilla.
5. Poiketen siitä, mitä tämän artiklan 1 ja 2 kohdassa säädetään, pakkausselostetta ei vaadita, jos 67 ja 76 artiklan nojalla vaaditut tiedot on merkitty ulkopakkaukseen tai sisäpakkaukseen.
6. Komissio hyväksyy viimeistään ... päivänä ...kuuta ... [18 kuukauden kuluttua direktiivin voimaantulopäivästä] täytäntöönpanosäädöksiä, joissa
 - a) vahvistetaan pakkausselosteen, valmisteyhteenvedon ja myyntipäällyksmerkintöjen sähköistä versiota, jäljempänä 'sähköiset valmistetiedot', koskevat yhteiset vaatimukset ja muodot ottaen huomioon käytettävissä olevat tekniikat;
 - b) vahvistetaan kriteerit, jotka koskevat myyntiluvan haltijan suorittamaa a alakohdassa tarkoitettujen valmistetietojen toimittamista suojattujen digitaalisten alustojen ja digitaalisten palvelujen kautta sekä tällaisten digitaalisten alustojen ja palvelujen tarjoamista, perustamista, hallinnointia ja saavutettavuutta;

- c) vahvistetaan tarvittavat menettelyt pakkausselosteen sähköisen version validoimiseksi ja sen asettamiseksi potilaiden saataville;
- d) täsmennetään pakkauksessa annettavat tiedot siitä, miten pakkausselosteen sähköinen versio on saatavilla;
- e) täsmennetään yksityiskohdat siitä, miten 72 artiklan 2 kohdassa tarkoitettu yleisesti tunnustettu maailmanlaajuinen mikrobilääkeresistenssisymboli sisällytetään siihen pakkausselosteen osaan, joka sisältää asianomaista lääkettä koskevat erityiset tiedot sekä tietoa mikrobilääkeresistenssistä ja mikrobilääkkeiden asianmukaisen käytön ja hävittämisen tärkeydestä.

Nämä täytäntöönpanosäädökset annetaan 217 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

- 7. Jäsenvaltioita ja asiaankuuluvia sidosryhmiä kuultuaan lääkevirasto asettaa saataville järjestelmän sähköisten valmistetietojen tallentamiseksi. Järjestelmän on oltava käytettävissä ... päivään ...kuuta [18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] mennessä.
- 8. Kun pakkausselostetta käytetään sähköisesti, on varmistettava henkilötietojen suoja. Tekniikan, joka mahdollistaa pääsyn tietoihin, on taattava henkilötietojen suoja asetuksen (EU) 2016/679 ja direktiivin 2002/58/EY mukaisesti, ja se ei saa mahdollistaa henkilöiden tunnistamista, profilointia tai jäljittämistä, eikä sitä saa käyttää kaupallisiin tarkoituksiin, mukaan lukien mainonta- tai markkinointitoimet.

67 artikla

Pakkausselosteen sisältö

1. Pakkausseloste on laadittava 65 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun valmisteyhteenvedon mukaisesti, ja siinä on oltava liitteessä VI luetellut tiedot.
2. Pakkausseloste on laadittava kohderyhminä olevien potilaiden kuulemisen perusteella selosteen luettavuuden, selkeyden ja käytön helppouden varmistamiseksi.

68 artikla

Myyntipäällyksmerkinnät ulkopakkauksessa tai sisäpakkauksessa

1. Liitteessä IV lueteltujen myyntipäällyksmerkintöjen tietojen on oltava lääkkeiden ulkopakkauksessa tai, jos ulkopakkausta ei ole, sisäpakkauksessa, lukuun ottamatta 69 artiklan 2 ja 3 kohdassa tarkoitettuja pakkauksia.
2. Siirretään komissiolle valta antaa 218 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla
 - a) muutetaan liitteessä IV esitettyä myyntipäällyksmerkintöjen tietojen luetteloa tieteen kehityksen tai potilaiden tarpeiden huomioon ottamiseksi;
 - b) täydennetään liitettä IV vahvistamalla rajoitettu luettelo pakollisista myyntipäällyksmerkintöjen tiedoista, jotka on esitettävä sellaisten monimaapakkausten ulkopakkauksessa, jotka ovat myös monikielisiä.

69 artikla

Läpipainopakkausten ja pienten sisäpakkausten myyntipäällysmarkinnät

1. Muissa kuin 2 ja 3 kohdassa tarkoitetuissa sisäpakkauksissa on oltava liitteessä IV luetellut myyntipäällysmarkintöjen tiedot.
2. Sisäpakkauksissa, jotka ovat tyypiltään läpipainopakkauksia ja jotka on sijoitettu 68 ja 76 artiklassa vahvistetut vaatimukset täyttävään ulkopakkaukseen, on oltava ainakin seuraavat markinnät:
 - a) lääkkeen nimi;
 - b) valmistetta markkinoille saattavan myyntiluvan haltijan nimi;
 - c) viimeinen käyttöpäivä;
 - d) eränumero.
3. Pienissä sisäpakkauksissa, joihin 68 ja 76 artiklassa tarkoitettuja tietoja ei voida sijoittaa näkyville, on oltava ainakin seuraavat markinnät:
 - a) lääkkeen nimi ja tarvittaessa antoreitti;
 - b) antotapa, jos se ei käy ilmi a alakohdassa tarkoitetuista lääkkeen nimestä tai lääkkeen antoreitistä;

- c) viimeinen käyttöpäivä;
- d) eränumero;
- e) sisältö painona, tilavuutena tai yksikköinä.

70 artikla

Turvaominaisuudet

1. Lääkemääräystä edellyttävissä lääkkeissä on oltava liitteessä IV olevassa p alakohdassa tarkoitetut turvaominaisuudet, ellei niitä ole sisällytetty 2 kohdan toisen alakohdan b alakohdan mukaisesti laadittuun luetteloon.

Lääkkeissä, joista ei edellytetä lääkemääräystä, ei edellytetä liitteessä IV olevassa p alakohdassa tarkoitettuja turvaominaisuuksia, paitsi jos ne on sisällytetty 2 kohdan toisen alakohdan b alakohdan mukaisesti laadittuun luetteloon tai jos myyntiluvan haltija päättää esittää kyseiset ominaisuudet.

2. Komissio antaa 218 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään liitettä IV vahvistamalla turvaominaisuuksia koskevat yksityiskohtaiset säännöt.

Näillä delegoiduilla säädöksillä vahvistetaan

- a) liitteessä IV olevassa p alakohdan ii alakohdassa tarkoitettujen turvaominaisuuksien yksilöllisen tunnisteen, joka mahdollistaa lääkkeen aitouden tarkastamisen ja yksittäisten pakkausten tunnistamisen, ominaisuudet ja tekniset eritelvät;

- b) luettelot lääkkeistä tai valmisteryhmistä, joissa lääkemääräystä edellyttävien lääkkeiden osalta ei tarvitse olla turvaominaisuuksia ja lääkkeiden, joista ei edellytetä lääkemääräystä, osalta on oltava liitteessä IV olevassa p alakohdassa tarkoitettut turvaominaisuudet;
- c) komissiolle ilmoittamista koskevat 4 kohdassa säädetyt menettelyt sekä nopea menettely näiden ilmoitusten arviointia ja b alakohdan soveltamiseksi tehtäviä päätöksiä varten;
- d) yksityiskohtaiset säännöt, joiden mukaisesti valmistajat, tukkukauppiaat, farmaseuttinen henkilöstö ja muut luonnolliset tai oikeushenkilöt, joilla on lupa tai valtuudet toimittaa lääkkeitä väestölle, sekä tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset tai lääkevirasto, voivat tarkastaa liitteessä IV olevassa p alakohdassa tarkoitettut turvaominaisuudet;
- e) säännökset, jotka koskevat niiden järjestelmien perustamista, ylläpitoa ja saavutettavuutta, joihin tallennetaan tietoja liitteessä IV olevassa p alakohdassa säädetyistä turvaominaisuuksista, jotka mahdollistavat lääkkeiden aitouden tarkastamisen ja niiden tunnistamisen.

Laatiessaan toisen alakohdan b alakohdassa tarkoitettuja luetteloita komissio ottaa huomioon kyseisiin lääkkeisiin tai lääkeryhmiin liittyvän väärentämisriskin. Tätä tarkoitusta varten käytetään vähintään seuraavia perusteita:

- a) lääkkeen hinta ja myyntimäärä;
- b) aikaisemmin unionissa ja kolmansissa maissa ilmoitettujen lääkeväärennöstapausten lukumäärä ja esiintymistiheys sekä todettujen tapausten lukumäärän ja esiintymistiheyden tähänastinen kehitys;
- c) kyseisten lääkkeiden erityisluonne;
- d) hoidettavien sairauksien vakavuus;
- e) muut mahdolliset kansanterveysriskit.

Toisen alakohdan d alakohdassa tarkoitettujen yksityiskohtaisten sääntöjen on mahdollistettava kunkin toimitetun, liitteessä IV olevassa p alakohdassa tarkoitetuilla turvaominaisuuksilla varustetun lääkepakkauksen aitouden tarkastaminen, ja niissä on määritettävä missä laajuudessa tällainen tarkastaminen on tehtävä. Kyseisiä yksityiskohtaisia sääntöjä vahvistettaessa on otettava huomioon jäsenvaltioiden jakeluketjujen erityispiirteet ja tarve varmistaa, että tarkastustoimenpiteiden vaikutus jakeluketjujen yksittäisiin toimijoihin on oikeasuhteinen.

Toisen alakohdan e alakohdan soveltamiseksi käytettävän tallennusjärjestelmän kustannuksista vastaa tapauksen mukaan turvaominaisuuksin varustetun lääkkeen myyntiluvan haltija tai valmistusluvan haltija.

3. Komission on 2 kohdassa tarkoitettuja delegoituja säädöksiä antaessaan otettava asianmukaisesti huomioon ainakin seuraavat seikat:
- a) unionin lainsäädännössä säädetty henkilötietojen suoja;
 - b) liikesalaisuuksiin liittyvien tietojen suojaamiseen liittyvät oikeutetut edut;
 - c) turvaominaisuuksien käyttämisestä saatavien tietojen omistusoikeus ja luottamuksellisuus; ja
 - d) toimenpiteiden kustannustehokkuus.
4. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava komissiolle ilman lääkemääräystä toimitettavista lääkkeistä, joita niiden näkemyksen mukaan saatetaan väärentää, ja ne voivat ilmoittaa komissiolle lääkkeistä, joihin ei katsota liittyvän väärentämisen riskiä, 2 kohdan kolmannen alakohdan b alakohdassa vahvistettujen perusteiden mukaisesti.
5. Jäsenvaltiot voivat korvattavuuteen tai lääketurvatoimintaan liittyvissä tarkoituksissa ulottaa liitteessä IV olevan p alakohdan ii alakohdassa tarkoitetun turvaominaisuuksien yksilöllisen tunnisteen soveltamisalan koskemaan mitä tahansa lääkemääräyksellä toimitettavia lääkkeitä tai korvattavia lääkkeitä.
6. Tapauksen mukaan jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset tai lääkevirasto voivat lääkkeiden korvattavuuteen, lääketurvatoimintaan tai farmakoepidemiologiaan liittyvissä tarkoituksissa tai valvoakseen potentiaalista, odotettavissa olevaa tai tosiasiallista lääkepulaa sekä arvioidakseen yleistä tarjontatilannetta lääkepulan välttämiseksi käyttää 2 kohdan toisen alakohdan e alakohdassa tarkoitettuun tallennusjärjestelmään sisältyviä tietoja.

7. Jäsenvaltiot voivat potilasturvallisuuden varmistamiseksi ulottaa liitteessä IV olevassa p alakohdassa tarkoitetun peukaloinnin paljastavan mekanismin soveltamisalan koskemaan mitä tahansa lääkkeitä.

71 artikla

Radionuklidien ja radiofarmaseuttisten lääkkeiden myyntipäällyksmerkinnät ja ohjeseloste

1. Tässä luvussa vahvistettujen sääntöjen noudattamisen lisäksi radionuklideja sisältävän lääkkeen ulkopakkaus ja pakkaus tulee merkitä Kansainvälisen atomienergiajärjestön vahvistamien radioaktiivisten aineiden turvallista kuljettamista koskevien määräysten mukaisesti. Lisäksi pakkausmerkintöjen tulee olla 2 ja 3 kohdan säännösten mukaisia.
2. Suojaavassa päällyksessä olevassa merkinnässä tulee olla 68 artiklassa säädetyt tiedot. Lisäksi suojaavassa päällyksessä olevassa pakkausmerkinnöissä on selitettävä tyhjentävästi lääkepullon päällä käytetyt koodit ja tarvittaessa osoitettava radioaktiivisuuden määrä annosta tai lääkepulloa kohden aikana ja päivämääränä määriteltynä, ja pakkauksessa olevien kapselien lukumäärä tai liuosten kohdalla millilitramäärä.
3. Edellä olevan 68 artiklan vaatimusten lisäksi lääkepullon kyljessä olevassa merkinnässä on oltava seuraavat tiedot:
 - a) lääkkeen nimi tai lääkkeen koodi, mukaan lukien radionuklidin nimi tai kemiallinen tunnus;
 - b) erätunniste ja viimeinen kelpoisuuspäivämäärä;

- c) kansainvälinen radioaktiivisuuden tunnus;
 - d) valmistajan nimi ja osoite;
 - e) radioaktiivisuuden määrä siten kuin 2 kohdassa kuvataan.
4. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että yksityiskohtainen ohjeet sisältävä seloste sisällytetään radiofarmaseuttisten lääkkeiden, radionuklidien generaattoreiden, radionuklidien valmistussarjojen ja radionuklidien esiasteiden pakkauksiin. Tämän selosteen teksti on laadittava 67 artiklan 1 kohdan säännösten mukaisesti. Selosteen on lisäksi sisällettävä kaikki varotoimenpiteet, joihin käyttäjän ja potilaan tulee ryhtyä lääkkeen valmistuksen ja annon aikana ja erityisvarotoimenpiteet pakkauksen ja sen käyttämättömän sisällyksen hävittämistä varten.

72 artikla

Mikrobilääkkeitä koskevat erityiset tietovaatimukset

1. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että terveydenhuollon ammattihenkilöstöllä on muun muassa 178 artiklan 1 kohdan c alakohdassa tarkoitettujen lääke-esittelijöiden kautta saatavilla koulutusmateriaalia, joka koskee mikrobilääkeresistentteihin taudinaiheuttajin liittyvien diagnostisten välineiden, testauksen tai muiden diagnoosimenetelmien asianmukaista käyttöä ja josta saa ohjeita mikrobilääkkeiden käyttöä varten. Tämän koulutusmateriaalin on oltava yhteensopiva valmisteyhteenvedon kanssa ja valmisteyhteenvedon mukainen.

2. Myyntiluvan haltijan on sisällytettävä mikrobilääkkeiden pakkausselosteen alkuun osa, joka sisältää maailmanlaajuisen mikrobilääkeresistenssisymbolin, asianomaista lääkettä koskevat erityiset tiedot sekä tietoa mikrobilääkeresistenssistä ja mikrobilääkkeiden asianmukaisen käytön ja hävittämisen tärkeydestä.

Jos jäsenvaltio päättää 66 artiklan 3 kohdan ensimmäisen alakohdan mukaisesti, että myyntiluvan haltijoita vaaditaan asettamaan saataville ainoastaan sähköinen pakkausseloste, tämän kohdan ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetut tiedot asetetaan potilaiden saataville myös paperimuodossa, jäljempänä 'tietokortti'. Tietokortti on esitettävä selkeällä ja välittömästi näkyvällä tavalla. Jäljempänä olevassa 78 artiklassa tarkoitetuissa asianmukaisesti perustelluissa tapauksissa jäsenvaltio voi kuitenkin päättää vapauttaa myyntiluvan haltijat velvoitteesta asettaa tietokortti potilaiden saataville paperimuodossa.

3. Edellä olevassa 2 kohdassa tarkoitettujen tietojen tekstin on oltava yhdenmukainen liitteen VI kanssa.

73 artikla

Luettavuus

Tässä luvussa tarkoitettujen pakkausselosteen ja myyntipäällysmerkintöjen tietojen sekä tietokortin on oltava helposti luettavia, ymmärrettäviä ja pysyviä.

74 artikla

Saavutettavuus vammaisten henkilöiden kannalta

Lääkkeen nimi sekä tarvittaessa lääkkeen vahvuus ja lääkemuoto on ilmaistava ulkopakkauksessa myös pistekirjoituksena. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että 66 artiklassa tarkoitettu pakkausseloste on potilasjärjestöjen pyynnöstä saatavissa maksutta vammaisten henkilöiden, mukaan lukien sokeat ja näkövammaiset henkilöt, kannalta asianmukaisessa muodossa.

75 artikla

Jäsenvaltioiden merkintävaatimukset

1. Poiketen siitä, mitä 81 artiklassa säädetään, jäsenvaltiot voivat vaatia tiettyjen lääkkeen merkintämuotojen käyttöä, joilla voidaan osoittaa:
 - a) lääkkeen hinta,
 - b) korvattavuusehdot;
 - c) lääkkeen toimitusluokitus IV luvun mukaisesti;
 - d) lääkkeiden aitous ja tunnistaminen 70 artiklan 5 kohdan mukaisesti;
 - e) lääkkeen tunnistetiedot kansallisten vaatimusten mukaisesti, myös tilastollisista syistä.

2. Niiden lääkkeiden osalta, joille on myönnetty 6 artiklassa tarkoitettu keskitetty myyntilupa, jäsenvaltioiden on tätä artiklaa soveltaessaan huomioitava 80 artiklan nojalla julkaistut yksityiskohtaiset ohjeet.

76 artikla

Merkit ja kuvamerkit

Ulkopakkaukseen tai jos ulkopakkausta ei ole, sisäpakkaukseen, ja pakkausselosteeseen voi sisältyä merkkejä tai kuvamerkkejä, joiden tehtävänä on selventää tiettyjä 67 artiklan 1 kohdassa sekä 68 ja 72 artiklassa tarkoitettuja tietoja ja muita valmisteyhteenvedon kanssa yhteensopivia tietoja, jotka ovat hyödyllisiä potilaalle, lukuun ottamatta luonteeltaan myynninedistämiseen tähtääviä osia.

77 artikla

Kielivaatimukset

1. Edellä olevassa 67 artiklan 1 kohdassa ja 68 artiklan 1 kohdassa tarkoitettut pakkausseloste ja myyntipäällyksmerkintöjen tiedot on laadittava sen jäsenvaltion, jossa lääke saatetaan markkinoille, tämän direktiivin soveltamiseksi ilmoittamalla yhdellä tai useammalla kyseisen jäsenvaltion virallisella kielellä.

Pakkausselosteen sähköinen versio on laadittava myös englannin kielellä.

2. Edellä oleva 1 kohta ei estä pakkausselosteen ja myyntipäällyksmerkintöjen tietojen esittämistä useilla kielillä, jos samat merkinnät ilmenevät kaikilla käytetyillä kielillä.

3. Edellä olevassa 72 artiklan 2 kohdassa tarkoitettu tietokortti on laadittava sen jäsenvaltion, jossa lääke saatetaan markkinoille, tämän direktiivin soveltamiseksi ilmoittamalla yhdellä tai useammalla kyseisen jäsenvaltion virallisella kielellä.
4. Jäsenvaltio voi myöntää täydellisen tai osittaisen vapautuksen velvoitteesta laatia myyntipäällyksmerkintöjen tiedot, pakkausseloste ja tietokortti sen jäsenvaltion, jossa lääke saatetaan markkinoille, tämän direktiivin soveltamiseksi ilmoittamalla yhdellä tai useammalla kyseisen jäsenvaltion virallisella kielellä.
5. Poiketen siitä, mitä 1, 3 tai 4 kohdassa säädetään, kun on kyse monikielisistä pakkauksista osalta tai sellaisista useissa maissa käytettävistä pakkauksista, jotka ovat myös monikielisiä, jäsenvaltiot voivat sallia, että pakkausselosteessa, myyntipäällyksmerkintöjen tiedoissa ja tietokortissa käytetään ainoastaan sellaista unionin virallista kieltä, jota ymmärretään yleisesti niissä jäsenvaltioissa, joissa monikielistä pakkausta tai monimaapakkausta, joka on myös monikielinen, pidetään kaupan.

78 artikla

Jäsenvaltioiden myöntämät vapautukset

myyntipäällyksmerkintöjä ja pakkausselostetta koskevista vaatimuksista

Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat myöntää poikkeuksia, noudattaen kuitenkin ihmisten terveyden turvaamiseksi tarpeellisina pitämiään toimenpiteitä, sellaisesta velvoitteesta, jonka mukaan 67, 68 ja 69 artiklan nojalla vaaditut tiedot on ilmoitettava myyntipäällyksmerkinnöissä ja pakkausselosteessa, seuraavissa tapauksissa:

- a) jos lääkettä ei ole tarkoitettu toimitettavaksi suoraan potilaalle;
- b) jos lääkkeen saatavuudessa on ongelmia;

- c) jos on pakkauksen tai pakkausselosteen koosta johtuvia tilarajoituksia tai kun on kyse monikielisistä tai useissa maissa käytettävistä pakkauksista tai pakkausselosteista;
- d) kansanterveysuhan yhteydessä;
- e) lääkkeiden saavutettavuuden helpottamiseksi jäsenvaltioissa.

79 artikla

Myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen hyväksyminen

1. Myyntilupahakemusta jätettäessä on myyntiluvan myöntäville tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle toimitettava yksi tai useampi vedos lääkkeen ulkopakkauksesta ja sisäpakkauksesta yhdessä pakkausselosteen kanssa. Lisäksi tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tai lääkevirastolle toimitetaan kohdennettujen potilasryhmien kanssa yhteistyössä suoritettujen arviointien tulokset.
2. Toimivaltaisten viranomaisten on evättävä myyntilupa, jos myyntipäällyksmerkinnät tai pakkausseloste eivät ole tämän luvun tai valmisteyhteenvedossa lueteltujen tietojen mukaisia.
3. Kaikki tämän luvun kattamien myyntipäällyksmerkintöjen tai pakkausselosteen osiin ehdotettavat muutokset, jotka eivät liity valmisteyhteenvetoon, on toimitettava tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle. Jos tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset tai lääkevirasto eivät ole vastustaneet muutosesitystä 90 päivän kuluessa pyynnön toimittamisesta, hakija voi toteuttaa muutoksen.

4. Se, että toimivaltaiset viranomaiset eivät epää myyntilupaa 2 kohdan nojalla tai myyntipäällyksmerkintöjen tai pakkausselosteen muutosta 3 kohdan nojalla, ei muuta valmistajan ja myyntiluvan haltijan yleistä oikeudellista vastuuta.

80 artikla

Myyntipäällyksmerkintöjen tietojen merkintäohjeet

Komissio laatii ja julkaisee jäsenvaltioita ja asianomaisia osapuolia kuultuaan yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat erityisesti:

- a) tiettyjen erityisvaroitusten muotoilemista tiettyjä lääkeryhmiä varten;
- b) mikrobilääkkeiden maltillista käyttöä koskevaa sanamuotoa;
- c) ilman lääkemääräystä toimitettavia lääkkeitä koskevia erityisiä tietoja;
- d) myyntipäällyksmerkintöjen tietojen ja pakkausselosteen tietojen luettavuutta;
- e) lääkkeiden tunnistamismenetelmiä ja alkuperäisyyden toteamismenetelmiä;
- f) tiettyjä apuaineita koskevia tietoja, jotka ilmoitetaan lääkkeiden myyntipäällyksmerkinnöissä;
- g) edellä 75 artiklan täytäntöönpanoa koskevia yhdenmukaistettuja yksityiskohtaisia sääntöjä;
- h) merkkien, kuvamerkkien ja lyhenteiden käyttöä.

81 artikla

Myyntipäällysmarkkinnoilla varustettujen lääkkeiden markkinoille saattaminen

Jäsenvaltiot eivät saa kieltää tai estää lääkkeen markkinoille saattamista alueellaan syistä, jotka liittyvät myyntipäällysmarkkintoihin tai pakkausselosteeseen, jos nämä ovat tämän luvun vaatimusten mukaisia.

82 artikla

Myyntipäällysmarkkintoja ja pakkausselostetta koskevien vaatimusten noudattamatta jättäminen

Jos tämän luvun säännöksiä ei noudateta ja myyntiluvan haltijalle osoitettu huomautus on jäänyt tehottomaksi, jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat keskeyttää lääkkeen myyntiluvan siihen asti, kun kyseisen lääkkeen myyntipäällysmarkkinat ja pakkausseloste saatetaan tämän luvun mukaisiksi.

VII luku

Sääntelyyn perustuva dokumentaationsuoja ja sääntelyyn perustuva markkinointisuoja, täyttämätön lääketieteellinen tarve ja palkkiot lastenlääkkeiden osalta

83 artikla

Sääntelyyn perustuva dokumentaationsuoja ja sääntelyyn perustuva markkinointisuoja

1. Jos lääkkeelle on myönnetty myyntilupa tämän direktiivin 7 artiklan 2 kohdan mukaisesti, toinen myöhemmän myyntiluvan hakija ei saa viitata liitteessä I tarkoitettuihin tietoihin, jotka on toimitettu kyseisen myyntiluvan saamiseksi, kahdeksan vuoden ajanjaksona siitä päivästä, jona kyseiselle lääkkeelle myönnettiin myyntilupa , tai yhdeksän vuoden ajanjaksona tapauksissa, joissa dokumentaationsuojaa pidennetään yhdellä vuodella asetuksen (EU) 2026/...⁺ 41 artiklan 1 kohdan mukaisesti, jäljempänä 'sääntelyyn perustuva dokumentaationsuoja-aika'. Tämän direktiivin 6 artiklan 2 kohdan mukaisesti samaan yleiseen myyntilupaan kuuluvien myyntilupien sääntelyyn perustuva dokumentaationsuoja-aika alkaa päivästä, jona alkuperäinen myyntilupa myönnettiin unionissa.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

2. Lääkettä, jolle myönnetään 1 kohdassa tarkoitettu myöhempi myyntilupa, ei saa saattaa markkinoille yhden vuoden aikana sääntelyyn perustuvan dokumentaationsuoja-ajan päättymisestä, jäljempänä 'sääntelyyn perustuva markkinointisuoja-aika'. Sääntelyyn perustuvaa markkinointisuoja-aikaa voidaan pidentää 84 artiklan mukaisesti.
3. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, asianomainen myyntiluvan haltija voi myöntää toisen myyntiluvan hakijalle pääsyn liitteen I mukaisesti toimittamiinsa tietoihin 15 artiklan mukaisella käyttöluvalla.
4. Poiketen siitä, mitä 1 ja 2 kohdassa säädetään, jos unionin asianomainen viranomainen on myöntänyt pakkolisenssin asetuksen (EU) 2025/2645 tai kansallisten pakkolisenssintekijöiden nojalla, sääntelyyn perustuva dokumentaationsuoja ja sääntelyyn perustuva markkinointisuoja keskeytetään kyseisen pakkolisenssin haltijan osalta pakkolisenssin edellyttämässä laajuudessa ja sen voimassaoloajaksi niiden jäsenvaltioiden alueella, joissa pakkolisenssi on myönnetty.
5. Sääntelyyn perustuvaa dokumentaationsuoja-aikaa on sovellettava myös jäsenvaltioissa, joissa lääkkeellä ei ole myyntilupaa tai sen myyntilupa ei ole enää voimassa.
6. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on asetettava verkkosivustollaan saataville luettelo lääkkeistä, joille ne ovat myöntäneet kansallisen myyntiluvan ja jotka on suojattu sääntelyyn perustuvalla dokumentaationsuojalla ja sääntelyyn perustuvalla markkinointisuojalla, ja ilmoitettava sovellettava pidennys 84 artiklan mukaisesti. Lääkevirasto kokoaa ja julkaisee luettelon hyperlinkeistä tässä kohdassa tarkoitetuille verkkosivustoille.

Pidennetyt sääntelyyn perustuvat markkinointisuoja-ajat

1. Edellä olevassa 83 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua sääntelyyn perustuvaa markkinointisuoja-aikaa jatketaan 12 kuukaudella
 - a) jos myyntiluvan hakija osoittaa alkuperäisen myyntilupahakemuksen tekohetkellä, että lääke vastaa 85 artiklassa tarkoitettuun täyttämättömään lääketieteelliseen tarpeeseen; tai
 - b) kun on kyse uutta vaikuttavaa ainetta sisältävistä lääkkeistä, jos myyntiluvan hakija osoittaa, että
 - i) alkuperäistä myyntilupahakemusta tukevissa kliinisissä lääketutkimuksissa käytetään asiaankuuluvaa näyttöön perustuvaa vertailukohdetta lääkeviraston antamien tieteellisten ohjeiden mukaisesti; ja
 - ii) myyntilupahakemus on jätetty ensimmäisen kerran toimivaltaiselle viranomaiselle unionissa tai enintään 90 päivän kuluessa ensimmäisen myyntilupahakemuksen jättämisestä unionin ulkopuolella; tai

- c) kun on kyse uutta vaikuttavaa ainetta sisältävistä lääkkeistä, jos myyntiluvan hakija osoittaa, että
 - i) alkuperäistä myyntilupahakemusta tukevissa kliinisissä lääketutkimuksissa käytetään asiaankuuluvaa näyttöön perustuvaa vertailukohdetta lääkeviraston antamien tieteellisten ohjeiden mukaisesti; ja
 - ii) lääkkeen tehoa arvioivat ja myyntilupaa varten käytetyt kliiniset lääketutkimukset on tehty useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa; tai
- d) kun on kyse uutta vaikuttavaa ainetta sisältävistä lääkkeistä, jos myyntiluvan hakija perustelee, että b alakohdan i alakohdassa ja c alakohdan i alakohdassa tarkoitetun kaltainen kliininen lääketutkimus ei ole mahdollinen tai soveltuva, ja osoittaa, että
 - i) lääkkeen tehoa arvioivat ja myyntilupaa varten käytetyt kliiniset lääketutkimukset on tehty useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa; ja
 - ii) myyntilupahakemus on jätetty ensimmäisen kerran toimivaltaiselle viranomaiselle unionissa tai viimeistään 90 päivän kuluessa ensimmäisen myyntilupahakemuksen jättämisestä unionin ulkopuolella;

Asetuksen (EU) 2026/...⁺ 20 artiklan mukaisesti myönnetyn ehdollisen myyntiluvan tapauksessa ensimmäisen alakohdan a alakohdassa tarkoitettua jatkamista sovelletaan vain, jos

- lääkkeelle on neljän vuoden kuluessa ehdollisen myyntiluvan myöntämisestä myönnetty myyntilupa asetuksen (EU) 2026/...⁺ 20 artiklan 7 kohdan mukaisesti; ja
- tämän direktiivin 85 artiklan 1 kohdan b alakohdassa tarkoitettujen lääkkeiden tapauksessa asetuksen (EU) 2026/...⁺ 20 artiklan 4 kohdassa tarkoitettuihin tutkimuksiin sisältyy kliinisiä lääketutkimuksia, joissa käytetään mahdollisuuksien ja tarpeen mukaan asiaankuuluvaa näyttöön perustuvaa vertailukohdetta.

2. Sääntelyyn perustuvaa markkinointisuoja-aikaa pidennetään yhdellä vuodella, jos myyntiluvan haltija saa 83 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun sääntelyyn perustuvan dokumentaationsuoja-ajan aikana luvan yhdelle tai useammalle uudelle terapeuttille käyttöaiheelle, joiden on luvan saamiseksi tehdyssä tieteellisessä arvioinnissa ja myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen perusteella katsottu tuottavan huomattavaa kliinistä hyötyä verrattuna olemassa oleviin hoitomuotoihin. Tämä pidennys voidaan myöntää vain kerran.
3. Lääkkeen sääntelyyn perustuvan markkinointisuojan kumulatiivinen kesto saa olla enintään kaksi vuotta sääntelyyn perustuvan dokumentaationsuojan päättymispäivästä, paitsi jos sääntelyyn perustuvaa markkinointisuoja myönnetään yksi vuosi lisää 2 kohdan mukaisesti.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

4. Lääkevirasto vahvistaa tieteellisten ohjeiden antamiseksi tieteellisiä ohjeistoja perusteille, joiden mukaisesti ehdotetaan 1 kohdan b alakohdan i alakohdassa ja c alakohdan i alakohdassa tarkoitettua merkityksellistä ja näyttöön perustuvaa vertailukohdetta kliinisiä lääketutkimuksia varten, ottaen huomioon komission ja asetuksen (EU) 2026/...⁺ 169 artiklassa tarkoitettuun kuulemismenettelyyn osallistuvien viranomaisten tai elinten kuulemisen tulokset.

85 artikla

Täyttämättömään lääketieteelliseen tarpeeseen vastaavat lääkkeet

1. Lääkkeen katsotaan vastaavan täyttämättömään lääketieteelliseen tarpeeseen, jos vähintään yksi sen terapeuttisista käyttöaiheista liittyy hengenvaaralliseen tai vaikeasti toimintakykyä alentavaan sairauteen ja yksi seuraavista edellytyksistä täyttyy:
 - a) unionissa ei ole tällaista sairautta varten myyntiluvan saanutta lääketta;
 - b) lääkkeen käyttö tällaiseen sairauteen johtaa kliinisesti merkittävään tehon paranemiseen tai turvallisuuden paranemiseen vähintään vastaavalla teholla verrattuna olemassa oleviin lääkkeisiin tai muihin unionissa luvan saaneisiin ehkäisy-, diagnoosi- tai hoitomenetelmiin.
2. Asetuksen (EU) 2026/...⁺ 69 artiklassa tarkoitettujen harvinaislääkkeiksi määriteltujen lääkkeiden katsotaan vastaavan täyttämättömään lääketieteelliseen tarpeeseen.
3. Lääkevirasto antaa tieteellisiä ohjeistoja tämän artiklan soveltamisen tueksi. Tätä varten sen on kuultava komissiota ja asetuksen (EU) 2026/...⁺ 169 artiklassa tarkoitetussa kuulemismenettelyssä mukana olevia viranomaisia tai elimiä ja sidosryhmiä.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

Uuteen käyttötarkoitukseen määritettyjen lääkkeiden sääntelyyn perustuva dokumentaationsuoja

1. Lääkkeelle on myönnettävä neljän vuoden pituinen sääntelyyn perustuva dokumentaationsuoja-aika sellaisen uuden terapeuttisen käyttöaiheen osalta, jota varten unionissa ei ole aiemmin ole myönnetty lupaa kyseisten vaikuttavien aineiden osalta, edellyttäen että
 - a) uuden terapeuttisen käyttöaiheen osalta on tehty asianmukaisia kliinisiä tutkimuksia ja tapauksen mukaan ei-kliinisiä tutkimuksia tai kokeita, jotka osoittavat, että käyttöaiheesta on merkittävää kliinistä hyötyä, ja
 - b) lääkkeellä on 10–13 artiklan mukainen myyntilupa eikä sillä ole aiemmin ollut sääntelyyn perustuvaa dokumentaationsuojaa, tai kyseisen lääkkeen alkuperäisen myyntiluvan myöntämisestä on kulunut 25 vuotta.
2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu sääntelyyn perustuva dokumentaationsuoja-aika voidaan myöntää tietyille lääkkeelle vain kerran.
3. Edellä 1 kohdassa tarkoitetun sääntelyyn perustuvan dokumentaationsuoja-ajan aikana myyntiluvassa on mainittava, että lääke on unionissa myyntiluvan saanut olemassa oleva lääke, jolle on myönnetty lupa uutta terapeuttista käyttöaihetta varten.

1. Lääkkeiden patenttioikeuksien tai lisäsuojatodistusten antamaa suojaa ei katsota loukatuksi, kun tarvittavat tutkimukset, lääketutkimukset ja muut toimet toteutetaan seuraaviin tarkoituksiin:
 - a) erityisesti rinnakkaislääkkeiden, biosimilaarilääkkeiden, hybridilääkkeiden tai biologisten hybridilääkkeiden myyntiluvan saaminen ja myyntiluvan myöhempiä muutoksia varten;
 - b) asetuksen (EU) 2021/2282 2 artiklan 5 alakohdassa määriteltujen terveysteknologian arviointien tekeminen;
 - c) hyväksynnän saaminen hinnoittelulle ja korvattavuudelle;
 - d) edellä olevassa a, b ja c alakohdassa tarkoitettuihin toimiin liittyvien myöhempien käytännön vaatimusten noudattaminen;
 - e) hankintatarjouksia koskevan hakemuksen jättäminen unionin ja kansallisen lainsäädännön mukaisesti siltä osin kuin siihen ei liity asianomaisen lääkkeen myyntiä tai myytäväksi tarjoamista tai kaupan pitämistä patenttioikeuksien tai lisäsuojatodistusten antaman suoja-ajan aikana.

Toimintaan, jota harjoitetaan yksinomaan ensimmäisessä alakohdassa säädettyjä tarkoituksia varten, voi kuulua myyntilupahakemuksen jättäminen sekä lääkkeiden tai menetelmien tarjoaminen, valmistus, myynti, toimittaminen, varastointi, maahantuonti, käyttö ja osto, myös kolmansien osapuolten tavarantoimittajien ja palveluntarjoajien toimesta.

2. Edellä olevassa 1 kohdassa tarkoitettuja toimia koskevien päätösten ei katsota loukkaavan kyseisessä kohdassa tarkoitettuja teollis- ja tekijänoikeuksia. Viitelääkkeen teollis- ja tekijänoikeudet eivät ole pätevä peruste 1 kohdassa tarkoitettuja toimia koskevien päätösten epäämiselle, peruuttamiselle tai lykkäämiselle.
3. Tämän artiklan mukainen poikkeus ei koske tällaisen toiminnan tuloksena saatavien lääkkeiden markkinoille saattamista.

88 artikla

Palkkiot lastenlääkkeistä

1. Jos myyntilupahakemuksessa on mukana kaikkien hyväksytyn pediatriksen tutkimussuunnitelman mukaisesti tehtyjen tutkimusten tulokset, patentin tai lisäsuojatodistuksen haltijalla on oikeus saada kuuden kuukauden pidennys neuvoston asetuksen (EY) N:o 469/2009 13 artiklan 1 ja 2 kohdassa tarkoitettuun voimassaoloaikaan.

Ensimmäistä alakohtaa sovelletaan myös siinä tapauksessa, ettei lastenlääkettä koskevan hyväksytyn tutkimusohjelman toteuttaminen johda lapsia koskevan käyttöaiheen hyväksymiseen mutta tutkimusten tulokset ilmoitetaan kyseisen lääkkeen valmisteyhteenvedossa ja soveltuvissa tapauksissa pakkausselosteessa.

2. Tämän direktiivin 52 artiklan 2 kohdassa tai asetuksen (EU) 2026/...⁺ 92 artiklan 2 kohdassa tarkoitetun lausunnon sisällyttämistä myyntilupa on käytettävä 1 kohdan soveltamiseksi.
3. Jos on käytetty III luvun 3 ja 4 jaksossa säädettyjä menettelyjä, 1 kohdassa tarkoitettuun voimassaoloaikaan myönnetään kuuden kuukauden pidennys vain siinä tapauksessa, että lääkkeellä on myyntilupa kaikissa jäsenvaltioissa.
4. Jos kyseessä on uutta terapeutista käyttöaihetta koskeva hakemus, joka johtaa uuden lapsia koskevan käyttöaiheen hyväksymiseen lääkkeen osalta, joka on suojattu joko lisäsuojatodistuksella asetuksen (EY) N:o 469/2009 nojalla tai patentilla, joka oikeuttaa lisäsuojatodistuksen myöntämiseen, 1, 2 ja 3 kohtaa ei sovelleta, jos hakija hakee ja saa 84 artiklan 2 kohdan mukaisesti yhden vuoden pidennyksen kyseisen lääkkeen markkinointisuoja-aikaan sillä perusteella, että tämä uusi lapsia koskeva käyttöaihe tuo merkittävää kliinistä hyötyä olemassa oleviin hoitoihin verrattuna.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

VIII luku

Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset toimenpiteet

89 artikla

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen vaadittavat tutkimukset

1. Kansallisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi asettaa myyntiluvan haltijalle velvoitteen
 - a) toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus, jos myyntiluvan saaneen lääkkeen riskit aiheuttavat huolta. Jos samat huolenaiheet koskevat useampaa kuin yhtä lääkettä, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa kuultuaan kannustettava asianomaisia myyntiluvan haltijoita suorittamaan myyntiluvan myöntämisen jälkeinen yhteinen turvallisuustutkimus;
 - b) toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehotutkimus, jos tietämys sairaudesta tai kliininen metodologia antaa viitteitä siitä, että aiempia tehoarvioita saattaa olla tarpeen tarkistaa merkittävästi. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisen tehotutkimuksen toteuttamisvelvoitteen on perustuttava 90 artiklan nojalla annettuihin delegoituihin säädöksiin ottaen huomioon 127 artiklassa tarkoitetut tieteelliset ohjeet;
 - c) toteuttaa muita myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tutkimuksia lääkkeen turvallisen ja vaikuttavan käytön parantamiseksi, mukaan lukien hoidon optimointi kliinisen kokemuksen perusteella;

- d) toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeinen ympäristöriskien arviointitutkimus tai kerätä seurantatietoja tai käyttöä koskevia tietoja, jos myyntiluvan saaneeseen lääkkeeseen tai muihin samoja vaikuttavia aineita sisältäviin lääkkeisiin liittyy huolta ympäristölle tai kansanterveydelle aiheutuvista riskeistä, mikrobilääkeresistenssi mukaan lukien.

Jos samat huolenaiheet koskevat useampaa kuin yhtä lääkettä ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiset tutkimukset katsotaan tarpeellisiksi, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on lääkevirastoa kuultuaan kannustettava asianomaisia myyntiluvan haltijoita suorittamaan myyntiluvan myöntämisen jälkeinen yhteinen ympäristöriskien arviointitutkimus.

Tässä kohdassa tarkoitetun velvoitteen asettaminen on perusteltava asianmukaisesti, se on annettava tiedoksi kirjallisesti ja siihen on sisällytettävä tutkimuksen esittämiselle ja toteuttamiselle asetetut tavoitteet ja aikataulu.

2. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on annettava myyntiluvan haltijalle mahdollisuus esittää viranomaisen ilmoittamassa määräajassa kirjallisia huomautuksia velvoitteen asettamisesta 1 kohdan mukaisesti, jos myyntiluvan haltija tätä pyytää 30 päivän kuluessa velvoitetta koskevan kirjallisen ilmoituksen vastaanottamisesta.
3. Myyntiluvan haltijan antamien kirjallisten huomautusten pohjalta jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on joko peruutettava tai vahvistettava 1 kohdan mukaisesti asetettu velvoite. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen vahvistaa velvoitteen, kansallista myyntilupaa on muutettava siten, että velvoite sisältyy siihen kansallisen myyntiluvan ehtona, ja riskienhallintajärjestelmää on tarvittaessa päivitettävä vastaavasti.

90 artikla

Delegoidut säädökset myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä tehotutkimuksista

Sen määrittämiseksi, milloin myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tehotutkimusten tekeminen voi olla tarpeen 47 ja 89 artiklan nojalla, siirretään komissiolle valta antaa delegoituja säädöksiä 218 artiklan mukaisesti 47 ja 89 artiklan säännöksiä täydentävien toimenpiteiden täsmentämiseksi.

91 artikla

Kansallisiin myyntilupiin liittyvien ehtojen kirjaaminen

Myyntiluvan haltijan on sisällytettävä kaikki 47 artiklan 1 kohdan a–g ja i alakohdassa, 48 artiklassa ja 89 artiklan 1 kohdan a, b ja c alakohdassa tarkoitetut turvallisuutta ja tehoa koskevat ehdot riskienhallintajärjestelmään.

92 artikla

Myyntiluvan päivittäminen tieteellisen ja teknologisen kehityksen perusteella

1. Sen jälkeen kun kansallinen myyntilupa on myönnetty III luvun mukaisesti, myyntiluvan haltijan on kyseisessä myyntilupahakemuksessa ilmoitettujen valmistus- ja valvontamenetelmien osalta otettava huomioon tieteen ja tekniikan kehitys ja tehtävä myyntiluvan muutoksella mahdollisesti tarvittavat muutokset, jotta lääkkeen valmistus ja valvonta tapahtuisi yleisesti hyväksyttyjen tieteellisten menetelmien mukaisesti.

Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on hyväksyttävä kyseiset muutokset.

2. Myyntiluvan haltijan on ilman aiheetonta viivytystä ilmoitettava jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle uusista tiedoista, jotka voivat aiheuttaa muutoksia 7 ja 10–14 artiklassa, 44 artiklan 5 kohdassa, 65 artiklassa, liitteessä I tai liitteessä II tarkoitettuihin tietoihin tai asiakirjoihin.

Myyntiluvan haltijan on erityisesti ilmoitettava jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ilman aiheetonta viivytystä niiden maiden, joissa asianomaista lääkettä pidetään kaupan, toimivaltaisten viranomaisten asettamista kielloista tai rajoituksista, jotka kohdistuvat myyntiluvan haltijaan tai myyntiluvan haltijan kanssa sopimussuhteessa oleviin yhteisöihin, sekä kaikista muista uusista tiedoista, jotka voivat vaikuttaa kyseisen lääkkeen hyötyjen ja riskien arviointiin. Näihin tietoihin sisältyvät kliinisten tutkimusten tai muiden tutkimusten positiiviset tai negatiiviset tulokset kaikkien terapeuttisten käyttöaiheiden ja väestöryhmien osalta, riippumatta siitä, sisältyvätkö ne kansalliseen myyntilupaan, sekä tiedot lääkkeen muusta kuin myyntiluvan ehtojen mukaisesta käytöstä.

3. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kansallisen myyntiluvan ehdot sekä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkintä ja pakkausseloste pidetään nykyisen tieteellisen tiedon tasalla, mukaan lukien asetuksen (EU) 2026/...⁺ 106 artiklan mukaisesti perustetun Euroopan lääkealan verkkoportaalin kautta julkisesti saatavilla olevat arviointipäätelmät ja suositukset.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

4. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi milloin tahansa pyytää myyntiluvan haltijaa toimittamaan tietoja, jotka osoittavat hyöty-riskisuhteen olevan edelleen suotuisa. Myyntiluvan haltijan on vastattava kaikkiin tällaisiin pyyntöihin kaikilta osin ja asetetussa määräajassa. Myyntiluvan haltijan on myös vastattava kaikilta osin ja asetetussa määräajassa kaikkiin jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen pyyntöihin, jotka koskevat aiemmin määrättyjen toimenpiteiden täytäntöönpanoa, riskien minimointitoimenpiteet mukaan luettuina.
5. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi milloin tahansa pyytää myyntiluvan haltijaa toimittamaan kopion lääketurvajärjestelmän kantatiedostosta. Myyntiluvan haltijan on toimitettava kyseinen kopio viimeistään seitsemän päivän kuluttua pyynnön vastaanottamisesta.
6. Myyntiluvan haltijan on myös vastattava kaikilta osin ja asetetussa määräajassa kaikkiin jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen pyyntöihin, jotka koskevat aiemmin määrättyjen ympäristölle tai kansanterveydelle aiheutuvia riskejä, myös mikrobilääkeresistenssiä, koskevien toimenpiteiden täytäntöönpanoa.

Riskienhallintasuunnitelmien päivittäminen

1. Edellä 10 ja 12 artiklassa tarkoitetun lääkkeen kansallisen myyntiluvan haltijan, joka ei toimittanut riskienhallintasuunnitelmaa 22 artiklan mukaisesti, on toimitettava asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille riskienhallintasuunnitelma ja sen tiivistelmä, jos viitelääkkeen myyntilupa peruutetaan mutta 10 ja 12 artiklassa tarkoitetun lääkkeen myyntilupa pidetään voimassa.

Riskienhallintasuunnitelma ja sen tiivistelmä on toimitettava asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille 60 päivän kuluessa siitä, kun viitelääkkeen myyntilupa peruutetaan myyntiluvan muutoksella.

2. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi asettaa 10 ja 12 artiklassa tarkoitetun lääkkeen kansallisen myyntiluvan haltijalle velvoitteen toimittaa riskienhallintasuunnitelma ja sen tiivistelmä, jos
 - a) muita viitelääkettä koskevia riskienminimointitoimenpiteitä on määrätty; tai
 - b) se on perusteltua lääketurvatoimintaan liittyvistä syistä.
3. Edellä 1 kohdassa ja 2 kohdan a alakohdassa tarkoitetussa tapauksessa riskienhallintasuunnitelma on yhdenmukaistettava viitelääkkeen riskienhallintasuunnitelman kanssa.

4. Edellä 2 kohdassa tarkoitetun velvoitteen asettaminen on perusteltava asianmukaisesti kirjallisesti, siitä on ilmoitettava myyntiluvan haltijalle ja siihen on sisällytettävä määräaika riskienhallintasuunnitelman ja sen tiivistelmän toimittamiselle myyntiluvan muutoksella.

94 artikla

Kansallisten myyntilupien muutos

1. Myyntiluvan haltijan on toimitettava kansallisen myyntiluvan muutosta koskeva hakemus sähköisesti lääkevirastolta saataville asettamien esitysmuotojen mukaisesti, paitsi jos muutos on myyntiluvan haltijan tekemä päivitys tietokannassa oleviin tietoihinsa.
2. Muutokset luokitellaan eri luokkiin sen mukaan, minkä tasoinen riski kansanterveyteen kohdistuu ja minkä tasoinen mahdollinen vaikutus niillä on kyseisen lääkkeen laatuun, turvallisuuteen tai tehoon. Kyseiset luokat vaihtelevat kansallisen myyntiluvan ehtoihin tehtävistä muutoksista, joilla on suurin mahdollinen vaikutus lääkkeen laatuun, turvallisuuteen tai tehoon, muutoksiin, joilla on vähän tai ei lainkaan vaikutusta niihin, ja hallinnollisiin muutoksiin.

3. Muutoshakemusten käsittelymenettelyjen on oltava oikeassa suhteessa muutoksesta aiheutuvaan riskiin ja sen vaikutukseen. Kyseiset menettelyt vaihtelevat menettelyistä, jotka mahdollistavat täytäntöönpanon vasta täydelliseen tieteelliseen arviointiin perustuvan hyväksynnän jälkeen, menettelyihin, jotka mahdollistavat välittömän täytäntöönpanon ja myyntiluvan haltijan myöhemmän ilmoituksen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle. Tällaisiin menettelyihin voi sisältyä myös myyntiluvan haltijan tietokannassa olevien tietojen päivittäminen.
4. Siirretään komissiolle valta antaa 218 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä tämän direktiivin täydentämiseksi vahvistamalla
- a) edellä 2 kohdassa tarkoitetut luokat, joihin muutokset luokitellaan;
 - b) säännöt, jotka koskevat kansallisten myyntilupien ehtoja koskevien muutoshakemusten käsittelyä, mukaan lukien tietokannassa tehtäviä päivityksiä koskevat menettelyt;
 - c) edellytykset yhden hakemuksen jättämiselle, kun on kyse useammasta kuin yhdestä muutoksesta saman kansallisen myyntiluvan ehtoihin tai samasta muutoksesta useiden kansallisten myyntilupien ehtoihin;
 - d) tapaukset, joissa voidaan poiketa muutosmenettelyistä ja panna liitteessä I tarkoitettujen myyntiluvan tietojen päivittäminen suoraan täytäntöön;
 - e) edellytykset ja menettelyt kolmansien maiden toimivaltaisten viranomaisten tai kansainvälisten järjestöjen kanssa tehtävälle yhteistyölle myyntilupien ehtojen muutoksia koskevien hakemusten käsittelyssä.

95 artikla

Myyntilupien muutos

hajautetussa menettelyssä tai tunnustamismenettelyssä

1. Myyntiluvan haltijan hakemus III luvun 3 ja 4 jakson mukaisesti myönnetyn myyntiluvan muuttamiseksi on toimitettava kaikille niille jäsenvaltioille, jotka ovat jo myöntäneet luvan asianomaiselle lääkkeelle 37 tai 39 artiklassa vahvistetun menettelyn nojalla. Sama koskee tapauksia, joissa alkuperäiset myyntiluvat on myönnetty erillisillä menettelyillä.
2. Komission ratkaistavaksi jätettyjen kysymysten osalta 44 ja 45 artiklassa säädettyä menettelyä sovelletaan analogisesti myyntilupiin tehtyihin muutoksiin.

96 artikla

Myyntiluvan muutos lisänäytön perusteella

Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi myyntiluvan hakijan toimittamista tiedoista riippumatta tarkastella saatavilla olevaa lisänäyttöä ja, ilmoitettuaan asiasta myyntiluvan haltijalle, tehdä päätöksen sen perusteella. Tämän perusteella jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi suositella valmisteyhteenvedon päivittämistä, jos lisänäyttö vaikuttaa lääkkeen hyöty-riskisuhteeseen. Tässä tapauksessa myyntiluvan haltijan on toimitettava jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle asianmukainen muutoshakemus sekä päivitetty valmisteyhteenvedo. Sellaisten lääkkeiden osalta, joille on myönnetty lupa 37 tai 39 artiklan mukaisesti, viitejäsenvaltion ja kaikkien asianomaisten jäsenvaltioiden on oltava mukana.

Myyntiluvan muutos pediatrien tutkimusten perusteella

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1901/2006⁵² 45 artiklan 1 kohdan mukaisesti saatujen asiaankuuluvien pediatrien tutkimusten perusteella ja myyntiluvan haltijaa kuultuaan muuttaa asianomaisen lääkkeen kansallista myyntilupaa, minkä johdosta myyntiluvan haltijan on päivitettävä kyseisen lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste.
2. Edellä olevan 1 kohdan nojalla toteutettavat toimet on saatettava päätökseen viimeistään ... päivänä ...kuuta ... [seitsemän vuotta tämän direktiivin voimaantulosta].
3. Kun lääkkeelle on myönnetty myyntilupa III luvun nojalla, jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat asetuksen (EU) 2026/...⁺ 93 artiklan mukaisesti saatujen tietojen perusteella muuttaa asianomaisen lääkkeen myyntilupaa, minkä johdosta myyntiluvan haltijan on päivitettävä kyseisen lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste.

⁵² Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1901/2006, annettu 12 päivänä joulukuuta 2006, lastenlääkkeistä sekä asetuksen (ETY) N:o 1768/92, direktiivin 2001/20/EY, direktiivin 2001/83/EY ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttamisesta (EUVL L 378, 27.12.2006, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj>).

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

4. Jäsenvaltioiden on vaihdettava keskenään tietoja niille toimitetuista pediatriasta tutkimuksista ja tarvittaessa niiden vaikutuksista asianomaisiin kansallisiin myyntilupiin.
5. Lääkevirasto koordinoi tämän artiklan nojalla tapahtuvaa tietojenvaihtoa.

98 artikla

Unionin etua koskevan asian lausuntopyyntömenettely

1. Unionin etua koskevissa erityistapauksissa jäsenvaltiot tai komissio pyytävät ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevältä komitealta lausunnon 44 ja 45 artiklassa säädetyn menettelyn mukaisesti ennen päätöksen tekemistä myyntilupahakemuksesta, myyntiluvan peruuttamisesta väliaikaisesti tai kokonaan taikka tarpeelliseksi katsottavasta myyntiluvan muutoksesta. Jäsenvaltioiden ja komission on tarkasteltava hakijan tai myyntiluvan haltijan pyyntöjä tällaisen lausuntopyynnön tekemiseksi.

Jos lausuntopyyntö perustuu myyntiluvan saaneen lääkkeen lääketurvatoimintaa koskevien tietojen arviointiin, asia on saatettava lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean käsiteltäväksi ja asiassa voidaan soveltaa 119 artiklan 2 kohtaa. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea antaa suosituksen 44 artiklassa tarkoitettua menettelyä noudattaen. Lopullinen suositus toimitetaan ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle komitealle tai tarvittaessa koordinoitiryhmälle, ja asiassa sovelletaan 120 artiklassa säädettyä menettelyä.

Jos jokin 118 artiklan 1 kohdassa luetelluista perusteista täyttyy, sovelletaan kuitenkin 118, 119 ja 120 artiklassa säädettyä menettelyä.

Asianomainen jäsenvaltio tai komissio yksilöivät selvästi ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevässä komiteassa tai lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteassa lausuntoa varten vireille pannun kysymyksen ja ilmoittavat siitä hakijalle tai myyntiluvan haltijalle.

Jäsenvaltioiden ja hakijan tai myyntiluvan haltijan on toimitettava ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle komitealle tai lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle kaikki asianomaista kysymystä koskevat saatavilla olevat tiedot.

2. Jos ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle komitealle tai lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle osoitettu lausuntopyyntö koskee lääkkeiden joukkoa tai terapeutista ryhmää, lääkevirasto voi rajoittaa menettelyn myyntiluvan tiettyihin yksittäisiin osiin. Kyseisessä tapauksessa 95 artiklaa sovelletaan kyseisiin lääkkeisiin ainoastaan, jos niihin sovelletaan III luvun 3 ja 4 jaksossa tarkoitettuja myyntilupamenettelyjä.

Jos tämän artiklan mukaisesti vireille pantu menettely koskee lääkkeiden joukkoa tai terapeutista ryhmää, menettelyyn on sisällytettävä myös lääkkeet, joille on myönnetty keskitetty myyntilupa ja jotka kuuluvat kyseiseen joukkoon tai lääkeryhmään.

3. Jäsenvaltio voi tapauksissa, joissa kiireelliset toimenpiteet ovat tarpeen kansanterveyden suojelemiseksi missä tahansa menettelyn vaiheessa, keskeyttää asianomaisen lääkkeen myyntiluvan ja kieltää lääkkeen käytön alueellaan, kunnes lopullinen päätös on tehty, sanotun kuitenkin rajoittamatta 1 kohdan soveltamista. Jäsenvaltion on viimeistään seuraavana työpäivänä ilmoitettava komissiolle, lääkevirastolle ja muille jäsenvaltioille tällaisen toimenpiteen perusteet.
4. Jos tämän artiklan mukaisesti vireille pannun menettelyn soveltamisalaan, siten kuin se on määritelty 2 kohdassa, kuuluu lääkkeitä, joille on myönnetty keskitetty myyntilupa, komissio voi tapauksissa, joissa kiireelliset toimenpiteet ovat tarpeen kansanterveyden suojelemiseksi missä tahansa menettelyn vaiheessa, keskeyttää asianomaisten lääkkeiden myyntiluvan ja kieltää niiden käytön tai toteuttaa riskinminimointitoimenpiteitä, kunnes lopullinen päätös on tehty. Komissio ilmoittaa lääkevirastolle ja jäsenvaltioille viimeistään seuraavana työpäivänä toimenpiteensä perusteet.

IX luku

Lääketurvatoiminta

1 JAKSO

YLEISET SÄÄNNÖKSET

99 artikla

Jäsenvaltioiden lääketurvajärjestelmät

1. Jäsenvaltioilla on oltava lääketurvajärjestelmä lääketurvatoimintaan liittyvien tehtäviensä suorittamista ja unionin lääketurvatoimintaan osallistumistaan varten.

Jäsenvaltion lääketurvajärjestelmää on käytettävä tietojen keräämiseksi lääkkeiden riskeistä, jotka liittyvät potilaiden terveyteen tai kansanterveyteen. Kyseisiä tietoja on kerättävä erityisesti lääkkeen myyntiluvan mukaisesta käytöstä kuten myös muusta kuin myyntiluvan mukaisesta käytöstä aiheutuvista, ihmiseen kohdistuvista haittavaikutuksista sekä työperäiseen altistumiseen liittyvistä ihmisellä ilmenevistä haittavaikutuksista.

2. Jäsenvaltioiden on lääketurvajärjestelmänsä avulla arvioitava kaikki tiedot tieteellisesti, harkittava vaihtoehtoja riskien minimoimiseksi ja ehkäisemiseksi ja ryhdyttävä tarvittaessa myyntilupaa koskeviin sääntelytoimiin. Niiden on tarkastettava lääketurvajärjestelmänsä säännöllisesti ja toteutettava tarvittaessa korjaavia toimia.

3. Kunkin jäsenvaltion on nimettävä toimivaltainen viranomainen huolehtimaan lääketurvatoimintaan liittyvistä tehtävistä.
4. Komissio voi kehottaa jäsenvaltioita osallistumaan lääketurvatoiminnan teknisten toimenpiteiden kansainväliseen yhdenmukaistamiseen ja standardointiin liittyvään toimintaan, jota lääkevirasto koordinoi.

100 artikla

Jäsenvaltioiden lääketurvatoimintaa koskevat velvollisuudet

1. Jäsenvaltioiden on
 - a) ryhdyttävä tarpeellisiin toimenpiteisiin potilaiden, lääkäreiden, farmaseuttisen henkilöstön ja terveydenhuollon muun ammattihenkilöstön kannustamiseksi ilmoittamaan epäillyistä haittavaikutuksista jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, ja ne tarvittaessa otettava näihin toimenpiteisiin mukaan kuluttajajärjestöjä, potilasjärjestöjä ja terveydenhuollon ammattihenkilöstöä edustavia järjestöjä;
 - b) tehtävä ilmoittamisesta helpompaa potilaille tarjoamalla myös muita kuin verkkopohjaisia ilmoittamistapoja;
 - c) toteutettava kaikki asianmukaiset toimenpiteet täsmällisten ja todennettavissa olevien tietojen saamiseksi epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten tieteellistä arviointia varten;
 - d) varmistettava, että väestö saa hyvissä ajoin tärkeät tiedot lääkkeen käyttöön liittyvistä lääketurvaepäilyistä verkkoportaalin ja tarvittaessa muiden julkisten tiedotuskanavien välityksellä;

- e) varmistettava tiedonkeruumenetelmien ja tarvittaessa epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten seurannan avulla, että toteutetaan kaikki asianmukaiset toimenpiteet, joiden avulla voidaan selvästi tunnistaa jokainen sellainen niiden alueella määrättävä, jaeltava tai myytävä biologinen lääke, josta on tehty epäiltyjä haittavaikutuksia koskeva ilmoitus, ottaen asianmukaisesti huomioon lääkkeen nimi ja eränumero.
2. Edellä olevan 1 kohdan a ja e alakohdan soveltamiseksi jäsenvaltiot voivat asettaa lääkäreille, farmaseuttiselle henkilöstölle ja muulle terveydenhuollon ammattihenkilöstölle erityisiä velvoitteita.

101 artikla

Lääketurvatoimintaan liittyvien tehtävien delegointi jäsenvaltioissa

1. Jäsenvaltio voi siirtää minkä tahansa sille tämän luvun nojalla kuuluvan tehtävän toisen jäsenvaltion hoidettavaksi tämän kirjallisella suostumuksella. Jäsenvaltio ei saa edustaa useampaa kuin yhtä muuta jäsenvaltiota.
2. Tehtävän siirtävän jäsenvaltion on ilmoitettava siirrosta kirjallisesti komissiolle, lääkevirastolle ja kaikille muille jäsenvaltioille. Siirtävän jäsenvaltion ja lääkeviraston on asetettava kyseinen tieto julkisesti saataville.

Myyntiluvan haltijan lääketurvajärjestelmä

1. Myyntiluvan haltijoilla on lääketurvatoimintaan liittyvien tehtävien suorittamista varten oltava käytössään asianomaisen jäsenvaltion 99 artiklan 1 kohdassa säädettyä lääketurvajärjestelmää vastaava lääketurvajärjestelmä.
2. Myyntiluvan haltijoiden on lääketurvajärjestelmänsä avulla arvioitava kaikki tiedot tieteellisesti, harkittava vaihtoehtoja riskien minimoimiseksi ja ehkäisemiseksi ja toteutettava asianmukaisia toimenpiteitä tarpeen mukaan.
3. Myyntiluvan haltijoiden on tarkastettava lääketurvajärjestelmänsä säännöllisesti. Niiden on lisättävä lääketurvajärjestelmän kantatiedostoon tiedote tarkastuksen tärkeimmistä havainnoista ja varmistettava, että tulosten perusteella laaditaan ja pannaan täytäntöön korjaavia toimia koskeva suunnitelma. Tiedote voidaan poistaa korjaavien toimien toteuttamisen jälkeen.
4. Myyntiluvan haltijan on lääketurvajärjestelmässään
 - a) huolehdittava siitä, että sillä on pysyvästi ja jatkuvasti käytettävissään lääketurvatoiminnasta vastaava henkilö, jolla on asianmukainen pätevyys;
 - b) pidettävä yllä lääketurvajärjestelmän kantatiedostoa, ja asetettava se pyynnöstä tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston saataville;
 - c) pidettävä yllä riskienhallintajärjestelmää kutakin lääketta varten;

- d) seurattava tuloksia riskien minimointitoimenpiteistä, jotka sisältyvät riskienhallintasuunnitelmaan tai jotka on vahvistettu myyntilupaan liittyviksi ehdoiksi 47 artiklan 1 kohdan a–g ja i alakohdan ja 48 artiklan nojalla, sekä mahdollisten 89 artiklan 1 kohdan a, b ja c alakohdan mukaisesti asetettujen velvoitteiden noudattamista;
 - e) päivitettävä riskienhallintajärjestelmää ja seurattava lääketurvatietoja sen määrittämiseksi, onko ilmennyt uusia riskejä, ovatko riskit muuttuneet tai onko lääkkeiden riski–hyötysuhde muuttunut.
5. Edellä olevan 4 kohdan a alakohdassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön asuinpaikan ja toimipaikan on oltava unionin alueella, ja hänen on vastattava myyntiluvan haltijan lääketurvajärjestelmän perustamisesta ja ylläpidosta. Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön nimi ja yhteystiedot jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ja lääkevirastolle.
6. Myyntiluvan haltijan on tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston pyynnöstä nimettävä kyseisessä jäsenvaltiossa lääketurvatoimintaan liittyviä kysymyksiä varten yhteyshenkilö, joka raportoi 4 kohdan a alakohdassa tarkoitetulle pätevyysvaatimukset täyttävälle henkilölle.
7. Potilasturvallisuuden varmistamiseksi myyntiluvan haltijoilla on oltava käytössä menettelyt, joilla varmistetaan niiden lääketurvatoimintaan liittyvien tehtävien jatkuva suorittaminen asianmukaisen ajan sen jälkeen, kun myyntilupa on keskeytetty tai peruutettu. Tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston on hyväksyttävä mainittu määräaika ennen myyntiluvan keskeyttämistä tai peruuttamista.

103 artikla

Riskienhallintajärjestelmä

1. Ennen 21 päivää heinäkuuta 2012 myönnettyjen kansallisten myyntilupien haltijoita ei 102 artiklan 4 kohdan c alakohdasta poiketen velvoiteta pitämään yllä riskienhallintajärjestelmää kyseisten kansallisten myyntilupien piiriin kuuluvaa lääkettä varten, sanotun kuitenkin rajoittamatta tämän artiklan 2, 3 ja 4 kohdan soveltamista.
2. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi asettaa kansallisen myyntiluvan haltijalle velvoitteen käyttää 102 artiklan 4 kohdan c alakohdassa tarkoitettua riskienhallintajärjestelmää, jos epäillään olevan riskejä, jotka vaikuttavat myyntiluvan saaneen lääkkeen hyöty-riskisuhteeseen. Tätä varten jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on myös velvoitettava kansallisen myyntiluvan haltija toimittamaan riskienhallintasuunnitelma riskienhallintajärjestelmälle, jonka se aikoo ottaa käyttöön kyseistä lääkettä varten.
3. Edellä 2 kohdassa tarkoitettu velvoite on perusteltava asianmukaisesti, se on annettava tiedoksi kirjallisesti ja siihen on sisällytettävä aikataulu riskienhallintasuunnitelman toimittamiselle.
4. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on annettava kansallisen myyntiluvan haltijalle mahdollisuus esittää viranomaisen ilmoittamassa määräajassa kirjallisia huomautuksia velvoitteen asettamisesta, jos myyntiluvan haltija tätä pyytää 30 päivän kuluessa velvoitetta koskevan kirjallisen ilmoituksen vastaanottamisesta.

5. Kansallisen myyntiluvan haltijan antamien kirjallisten huomautusten pohjalta jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on joko peruutettava tai vahvistettava 2 kohdassa tarkoitettu velvoite. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen vahvistaa kyseisen velvoitteen, myyntilupaa on muutettava vastaavasti siten, että kyseinen velvoite ja osana riskienhallintajärjestelmää toteutettavat toimenpiteet sisältyvät siihen 47 artiklan 1 kohdan a alakohdassa tarkoitettuina kansallisen myyntiluvan ehtoina.

104 artikla

Varat lääketurvatoimintaan liittyviä toimia varten

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on valvottava jatkuvasti lääketurvatoimintaan, viestintäverkkojen toimintaan ja markkinoiden valvontaan liittyviin toimiin tarkoitettujen varojen hoitoa riippumattomuutensa varmistamiseksi kyseisten lääketurvatoimintaan liittyvien toimien suorittamisessa.
2. Edellä oleva 1 kohta ei estä jäsenvaltioiden toimivaltaisia viranomaisia perimästä myyntiluvan haltijoilta maksuja lääketurvatoimintaan liittyvien toimien suorittamisesta sillä edellytyksellä, että riippumattomuus kyseisten lääketurvatoimintaan liittyvien toimien suorittamisessa taataan ehdottomasti.

2 JAKSO

LÄPINÄKYVYYS JA TIEDOTTAMINEN

105 artikla

Kansallinen lääkealan verkkoportaali

1. Kunkin jäsenvaltion on perustettava kansallinen lääkealan verkkoportaali ja pidettävä sitä yllä, ja portaalin on oltava yhteydessä asetuksen (EU) 2026/...⁺ 106 artiklan mukaisesti perustettuun Euroopan lääkealan verkkoportaaliin. Jäsenvaltioiden on asetettava julkisesti saataville kansallisissa lääkealan verkkoportaaleissa ainakin seuraavat tiedot:
 - a) julkiset arviointilausunnot ja yhteenvedot niistä
 - b) valmisteyhteenvedot ja pakkausselosteet
 - c) yhteenvedot sellaisten lääkkeiden riskienhallintasuunnitelmista, joille on myönnetty kansallinen myyntilupa III luvun mukaisesti;
 - d) tieto eri tavoista, joilla terveydenhuollon ammattihenkilöt ja potilaat voivat ilmoittaa lääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille, asetuksen (EU) 2026/...⁺ 104 artiklassa tarkoitetut verkkopohjaiset jäsennellyt standardilomakkeet mukaan luettuina;
 - e) tiedot niiden alueella myyntiluvan saaneiden lääkkeiden toimitusluokittelusta;

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

f) tiedot asetuksen (EU) 2026/...⁺ 125 artiklan 1 kohdan c alakohdassa ja 126 artiklassa tarkoitetusta lääkepuolan tilanteesta.

2. Edellä 1 kohdan c alakohdassa tarkoitettuihin yhteenvetoihin on sisällyttävä kuvaus mahdollisista täydentävistä riskienminimointitoimenpiteistä.

106 artikla

Arviointien julkistaminen

Lääkevirasto asettaa 111–120 artiklassa tarkoitetut lopulliset arviointipäätelmät, suositukset, lausunnot ja päätökset julkisesti saataville Euroopan lääkealan verkkoportaaliassa.

107 artikla

Yleiset tiedonannot

1. Kun myyntiluvan haltija aikoo antaa yleisen tiedonannon lääkkeen käyttöön liittyvistä lääketurvaepäilyjä koskevista tiedoista, sen on viipymättä ja joka tapauksessa tiedonannon antamisajankohtana tai ennen tiedonannon antamista ilmoitettava asiasta jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, lääkevirastolle ja komissiolle.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

2. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että väestölle annettavat tiedot esitetään puolueettomasti ja etteivät ne ole harhaanjohtavia.
3. Jäsenvaltioiden, lääkeviraston ja komission on ilmoitettava toisilleen lääketurvaepäilyjä koskeviin tietoihin liittyvästä yleisestä tiedonannosta vähintään 24 tuntia ennen sen antamista, ellei kyse ole kansanterveyden suojelun edellyttämästä kiireellisestä tiedonannosta.
4. Kun on kyse sellaisten lääkkeiden sisältämistä vaikuttavista aineista, joille on myönnetty myyntilupa useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa, lääkevirasto vastaa turvallisuuteen liittyvien tiedonantojen koordinoinnista jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten välillä ja antaa aikataulut tietojen asettamiselle julkisesti saataville.
5. Jäsenvaltioiden on lääkeviraston koordinoimana pyrittävä kaikin kohtuullisin keinoin sopimaan yhteisestä asianomaisen lääkkeen turvallisuutta koskevasta tiedonannosta ja aikataulusta sen levittämistä varten. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on lääkeviraston pyynnöstä annettava ohjeita turvallisuuteen liittyviä tiedonantoja varten.
6. Kun tapauksen mukaan jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset tai lääkevirasto asettavat 2 ja 3 kohdassa tarkoitettuja tietoja julkisesti saataville, kaikki henkilötiedot ja liikesalaisuuden piiriin kuuluvat tiedot on poistettava, ellei niiden julkaiseminen ole välttämätöntä kansanterveyden suojelun vuoksi.

3 JAKSO

EPÄILTYJEN HAITTAVAIKUTUSTEN KIRJAAMINEN JA ILMOITTAMINEN

108 artikla

Myyntiluvan haltijan suorittama

epäiltyjen haittavaikutusten kirjaaminen ja ilmoittaminen

1. Myyntiluvan haltijoiden on kirjattava kaikki niiden tietoon unionissa tai kolmansissa maissa saatetut epäillyt haittavaikutukset, riippumatta siitä, ovatko potilaat tai terveydenhuollon ammattihenkilöstö ilmoittaneet niistä oma-aloitteisesti vai ovatko ne ilmenneet myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä tutkimuksessa, mukaan lukien tiedot epäillyistä haittavaikutuksista, joita ilmenee, kun valmistetta käytetään myyntiluvan ehtojen vastaisesti.

Myyntiluvan haltijoiden on varmistettava, että kyseiset ilmoitukset ovat unionissa saatavilla yhdestä yhteyspisteestä.

Poiketen siitä, mitä ensimmäisessä kohdassa säädetään, kliinisessä lääketutkimuksessa ilmenevät epäillyt haittavaikutukset on kirjattava ja ilmoitettava asetuksen (EU) N:o 536/2014 mukaisesti.

2. Myyntiluvan haltijat eivät saa kieltäytyä ottamasta tutkittavaksi potilailta, joita voivat olla muiden henkilöiden avustamia, tai terveydenhuollon ammattihenkilöstöltä, sähköisesti tai muulla asianmukaisella tavalla saatuja ilmoituksia epäillyistä haittavaikutuksista, mukaan lukien 109 artiklan mukaisesti vastaanotetut ilmoitukset.

3. Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava asetuksen (EU) 2026/...⁺ 103 artiklassa tarkoitettuun tietokanta- ja tietojenkäsittelyverkkoon, jäljempänä 'Eudravigilance-tietokanta', sähköisesti tiedot kaikista epäillyistä vakavista haittavaikutuksista, jotka ilmenevät unionissa ja kolmansissa maissa, 15 päivän kuluessa siitä päivästä, jona asianomainen myyntiluvan haltija sai tapauksen tietoonsa.

Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava Eudravigilance-tietokantaan sähköisesti tiedot kaikista epäillyistä muista kuin vakavista haittavaikutuksista, jotka ilmenevät unionissa, 90 päivän kuluessa päivästä, jona asianomainen myyntiluvan haltija sai tapauksen tietoonsa.

Sellaisten lääkkeiden, jotka sisältävät lääkeviraston seurannan kohteena asetuksen (EU) 2026/... 108 artiklan mukaisesti luetteloidussa lääketieteellisessä kirjallisuudessa tarkoitettuja vaikuttavia aineita, myyntiluvan haltijoiden ei tarvitse toimittaa Eudravigilance-tietokantaan sähköisesti niitä epäiltyjä haittavaikutuksia, jotka mainitaan kyseisessä luetteloidussa lääketieteellisessä kirjallisuudessa, mutta myyntiluvan haltijoiden on seurattava kaikkea muuta lääketieteellistä kirjallisuutta ja ilmoitettava kaikista siinä mainituista epäillyistä haittavaikutuksista.

4. Myyntiluvan haltijoiden on luotava menettelyt täsmällisten ja todennettavissa olevien tietojen saamiseksi epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten tieteellistä arviointia varten. Niiden on myös kerättävä seurantatietoja ja toimitettava päivitykset sähköisesti Eudravigilance-tietokantaan. Myyntiluvan haltijat eivät toimita Eudravigilance-tietokannasta saatuja ilmoituksia uudelleen Eudravigilance-tietokantaan, elleivät ne sisällä lisätietoja.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

5. Myyntiluvan haltijoiden on toimittava yhteistyössä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja lääkeviraston kanssa epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten päällekkäisyyksien havaitsemiseksi.
6. Tätä artiklaa sovelletaan soveltuvien yrityksiin, jotka toimittavat 4 artiklan 1 tai 4 kohdan mukaisesti käytettyjä lääkkeitä.

109 artikla

Tukkukauppiaiden suorittama epäiltyjen haittavaikutusten kirjaaminen ja ilmoittaminen

Tukkukauppiaiden, jotka jakelevat lääkkeitä 165 artiklan 3–6 kohdan mukaisesti, on kirjattava kaikki niiden tietoon saatetut kyseisiä lääkkeitä koskevat epäillyt haittavaikutukset, riippumatta siitä, ovatko potilaat tai terveydenhuollon ammattihenkilöstö ilmoittaneet niistä oma-aloitteisesti, mukaan lukien epäillyt haittavaikutukset, joita ilmenee, kun valmistetta käytetään myyntiluvan ehtojen vastaisesti. Niiden on toimitettava kyseiset ilmoitukset viipymättä sille myyntiluvan haltijalle, jolla on myyntilupa 165 artiklan 3 kohdassa tarkoitettussa lähtöjäsenvaltiossa.

110 artikla

Jäsenvaltioiden suorittama epäiltyjen haittavaikutusten kirjaaminen ja ilmoittaminen

1. Kunkin jäsenvaltion on kirjattava kaikki epäillyt haittavaikutukset, joita sen alueella ilmenee ja joista se saa tiedon terveydenhuollon ammattihenkilöstöltä ja potilailta, ja ilmoitettava niistä. Tähän sisältyvät kaikki myyntiluvan saaneet lääkkeet sekä lääkkeet, joita käytetään 4 artiklan 1 tai 4 kohdan mukaisesti. Jäsenvaltioiden on tarpeen mukaan otettava potilaita ja terveydenhuollon ammattihenkilöstöä mukaan saamiensa ilmoitusten seurantaan 100 artiklan 1 kohdan c ja e alakohdan noudattamiseksi.

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että ilmoitukset tällaisista haittavaikutuksista voidaan toimittaa kansallisten lääkealan verkkoportaalien kautta tai muulla soveltuvalla tavalla.

2. Kun myyntiluvan haltija toimittaa ilmoituksia, jäsenvaltiot, joiden alueella epäilty haittavaikutus on ilmennyt, voivat ottaa kyseisen myyntiluvan haltijan mukaan ilmoitusten seurantaan.
3. Jäsenvaltioiden on toimittava yhteistyössä viraston ja myyntiluvan haltijoiden kanssa epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten päällekkäisyyksien havaitsemiseksi.
4. Jäsenvaltioiden on toimitettava 1 kohdassa tarkoitettut ilmoitukset epäillyistä vakavista haittavaikutuksista sähköisesti Eudravigilance-tietokantaan 15 päivän kuluessa ilmoitusten vastaanottamisesta.

Jäsenvaltioiden on toimitettava 1 kohdassa tarkoitetut ilmoitukset epäillyistä muista kuin vakavista haittavaikutuksista sähköisesti Eudravigilance-tietokantaan 90 päivän kuluessa ilmoitusten vastaanottamisesta.

Myyntiluvan haltijoilla ja tarpeen mukaan myyntiluvan hakijoilla on oltava pääsy tässä kohdassa tarkoitettuihin ilmoituksiin Eudravigilance-tietokannan kautta.

5. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että niiden tietoon saatetut ilmoitukset, jotka koskevat lääkkeen käyttöön liittyvästä virheestä johtuvia epäiltyjä haittavaikutuksia, toimitetaan sähköisesti Eudravigilance-tietokantaan sekä asetetaan kyseisessä jäsenvaltiossa potilasturvallisuudesta vastaavien viranomaisten, elinten, järjestöjen ja laitosten saataville. Niiden on myös varmistettava, että kyseisessä jäsenvaltiossa lääkkeitä vastaaville viranomaisille ilmoitetaan epäillyistä haittavaikutuksista, jotka on saatettu kyseisessä jäsenvaltiossa muiden viranomaisten tietoon. Nämä ilmoitukset on esitettävä asianmukaisesti asetuksen (EU) 2026/...⁺ 104 artiklassa tarkoitetuissa lomakkeissa.
6. Jäsenvaltiot eivät saa asettaa myyntiluvan haltijoille mitään muita lääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittamiseen liittyviä velvoitteita, ellei se ole lääketurvatoimintaa koskevista syistä perusteltua.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

4 JAKSO

MÄÄRÄAIKAISET TURVALLISUUSKATSAUKSET

III artikla

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

1. Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava lääkevirastolle sähköisesti määräaikaiset turvallisuuskatsaukset, jotka sisältävät
 - a) yhteenvedot lääkkeen hyöty-riskisuhteen kannalta merkityksellisistä tiedoista, myös tulokset kaikista tutkimuksista, ja huomioonotettavat seikat niiden mahdollisesta vaikutuksesta myyntilupaan;
 - b) lääkkeen hyöty-riskisuhteen tieteellisen arvioinnin;
 - c) kaikki lääkkeen myynnin määrää koskevat tiedot ja myyntiluvan haltijalla olevat lääkemääräysten lukumäärää koskevat tiedot, myös arvio lääkkeelle altistuneesta väestöstä.

Ensimmäisen alakohdan c alakohdan mukaisesti toimitetuissa tiedoissa on erotettava toisistaan myynti ja myyntimäärät, jotka ovat toteutuneet yhtäältä unionissa ja toisaalta unionin ulkopuolella.

2. Edellä 1 kohdan ensimmäisen alakohdan b alakohdassa tarkoitetun arvioinnin on perustuttava kaikkiin saatavilla oleviin tietoihin, mukaan lukien tiedot, jotka saadaan muita kuin hyväksytyjä terapeuttisia käyttöaiheita ja väestöryhmiä koskevista kliinisistä lääketutkimuksista.
3. Lääkevirasto asettaa 1 kohdassa tarkoitetut määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kansallisten toimivaltaisten viranomaisten sekä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean ja koordinoitiryhmän jäsenten saataville asetuksen (EU) 2026/...⁺ 105 artiklan nojalla perustetun määräaikaisten turvallisuuskatsausten tietokannan välityksellä.
4. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, 10 tai 14 artiklassa tarkoitettujen lääkkeiden myyntiluvan haltijoiden on toimitettava tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tai lääkevirastolle määräaikaisia turvallisuuskatsauksia tällaisista lääkkeistä ainoastaan seuraavissa tapauksissa:
 - a) tätä koskeva velvollisuus on säädetty myyntiluvan ehdoksi 47 tai 48 artiklan mukaisesti; tai
 - b) jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääkevirasto pyytää tätä lääketurvatoimintaan liittyviin tietoihin perustuvien epäilyjen nojalla tai sen johdosta, että vaikuttavaa ainetta koskevia myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä määräaikaisia turvallisuuskatsauksia ei ole toimitettu.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, 130 artiklassa tai 138 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen lääkkeiden rekisteröintien haltijoiden on toimitettava määräaikaista turvallisuuskatsauksia tällaisista lääkkeistä ainoastaan, kun jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tätä pyytää lääketurvatoimintaan liittyviin tietoihin perustuvien epäilyjen nojalla.

Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai tapauksen mukaan lääkeviraston on toimitettava lausunnot tämän kohdan ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettujen määräaikaisten turvallisuuskatsausten arvioinnista lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle, joka harkitsee, tarvitaanko yhteinen arviointilausunto kaikista samaa vaikuttavaa ainetta sisältävien lääkkeiden myyntiluvista, ja ilmoittaa asiasta koordinoitiryhmälle tai ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle komitealle 112 artiklan 4 kohdassa ja 114 artiklassa tarkoitettujen menettelyjen soveltamiseksi.

112 artikla

Määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheys

1. Edellä 111 artiklassa tarkoitettujen määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheys on mainittava myyntiluvassa.

Määräaikaisten turvallisuuskatsausten määritetyn toimittamistiheyden mukaiset toimituspäivämäärät on laskettava myyntiluvan myöntämispäivästä.

2. Sellaisten myyntilupien, jotka on myönnetty ennen 21 päivää heinäkuuta 2012 ja joiden osalta määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheyttä ja -päivämääriä ei ole säädetty myyntiluvan ehdoksi, haltijoiden on toimitettava määräaikaiset turvallisuuskatsaukset tämän kohdan toisen alakohdan mukaisesti, ellei myyntiluvassa ole vahvistettu muuta toimitustiheyttä tai muita toimituspäivämääriä tai ellei niitä ole määritetty 4, 5 tai 6 kohdan mukaisesti.

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset on toimitettava tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle viipymättä pyydettyä tai seuraavasti:

- a) jos lääkettä ei vielä ole saatettu markkinoille, vähintään kuuden kuukauden välein myyntiluvan myöntämisen jälkeen ja markkinoille saattamiseen saakka;
 - b) jos lääke on saatettu markkinoille, vähintään kerran vuodessa ensimmäistä markkinoille saattamista seuraavien viiden ensimmäisen vuoden ajan, kolmen vuoden välein seuraavien kuuden vuoden ajan ja tämän jälkeen viiden vuoden välein.
3. Edellä olevan 2 kohdan säännöksiä sovelletaan myös lääkkeisiin, joille on myönnetty myyntilupa ainoastaan yhdessä jäsenvaltiossa ja joihin ei sovelleta 4 kohdan säännöksiä.

4. Jos eri myyntilupien alaiset lääkkeet sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta tai samaa vaikuttavien aineiden yhdistelmää, 1 ja 2 kohdan soveltamisesta johtuvien määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheyttä ja -päivämääriä voidaan muuttaa ja yhdenmukaistaa, jotta on mahdollista suorittaa yhteinen arviointi määräaikaisten turvallisuuskatsausten työnjakomenettelyssä ja määrätä unionin viitepäivä, josta katsausten toimittamispäivämäärät lasketaan.

Katsausten yhdenmukaistetun toimitustiheyden ja unionin viitepäivän voi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean kuulemisen jälkeen määrittää toinen seuraavista:

- a) ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea, jos vähintään yksi kyseistä vaikuttavaa ainetta sisältävien lääkkeiden myyntiluvista on myönnetty asetuksen (EU) 2026/...⁺ 3 artiklassa säädetyn keskitetyn menettelyn mukaisesti;
- b) koordinoitiryhmä, muissa kuin a alakohdassa tarkoitetuissa tapauksissa.

Lääkevirasto asettaa tämän kohdan nojalla määritetyn katsausten yhdenmukaistetun toimitustiheyden julkisesti saataville. Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava myyntiluvan ehtojen muuttamista koskeva hakemus vastaavasti.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

5. Sovellettaessa 4 kohtaa unionin viitepäivä samaa vaikuttavaa ainetta tai samaa vaikuttavien aineiden yhdistelmää sisältävien lääkkeiden osalta on yksi seuraavista:
- a) päivämäärä, jona unionissa myönnettiin ensimmäinen myyntilupa kyseistä vaikuttavaa ainetta tai kyseistä vaikuttavien aineiden yhdistelmää sisältävälle lääkkeelle;
 - b) jos a alakohdassa tarkoitettua päivämäärää ei voida varmistaa, aikaisin kyseistä vaikuttavaa ainetta tai kyseistä vaikuttavien aineiden yhdistelmää sisältävän lääkkeen myyntilupien tiedossa olevista päivämääristä.
6. Myyntiluvan haltijat saavat toimittaa ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle komitealle tai, tapauksen mukaan, koordinointiryhmälle pyyntöjä unionin viitepäivien määrittämiseksi tai määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheyden muuttamiseksi jollakin seuraavista perusteista:
- a) kansanterveyteen liittyvät syyt;
 - b) kaksinkertaisen arvioinnin välttäminen;
 - c) kansainvälisen yhdenmukaistamisen aikaansaaminen.

Tällaiset pyynnot on toimitettava kirjallisesti ja perusteltava asianmukaisesti. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean tai koordinoitiryhmän on lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa kuultuaan joko hyväksyttävä tai hylättävä tällaiset pyynnot. Lääkevirasto asettaa unionin viitepäiviä tai määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheyttä koskevat mahdolliset muutokset julkisesti saataville. Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava myyntiluvan ehtojen muuttamista koskeva hakemus vastaavasti.

7. Virasto julkistaa unionin viitepäiviä ja määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheyttä koskevan luettelon Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

Edellä olevan 4, 5 ja 6 kohdan soveltamisesta johtuvat muutokset myyntiluvassa täsmennettyihin määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheyteen tai toimituspäivämääriin tulevat voimaan neljän kuukauden kuluttua ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetusta julkistamisesta.

113 artikla

Määräaikaisten turvallisuuskatsausten arviointi

Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on arvioitava määräaikaiset turvallisuuskatsaukset sen selvittämiseksi, onko ilmennyt uusia riskejä tai ovatko riskit muuttuneet taikka onko lääkkeiden hyöty-riskisuhde muuttunut.

Määräaikaisten turvallisuuskatsausten yhteinen arviointi

1. Määräaikaisten turvallisuuskatsausten yhteinen arviointi on tehtävä niistä lääkkeistä, jotka ovat saaneet myyntiluvan useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa, ja 112 artiklan 4, 5 ja 6 kohdassa tarkoitetuissa tapauksissa kaikista niistä lääkkeistä, jotka sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta tai samaa vaikuttavien aineiden yhdistelmää ja joille on vahvistettu unionin viitepäivä ja määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheys.

Yhteisen arvioinnin suorittaa toinen seuraavista:

- a) jäsenvaltio, jonka koordinoitiryhmä on nimennyt, silloin kun yhtään kyseisistä myyntiluvista ei ole myönnetty asetuksen (EU) 2026/...⁺ 3 artiklassa säädetyn keskitetyn menettelyn mukaisesti;
- b) raportoiija, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea on nimennyt, silloin kun ainakin yksi kyseisistä myyntiluvista on myönnetty asetuksen (EU) 2026/...⁺ 3 artiklassa säädetyn keskitetyn menettelyn mukaisesti.

Valitessaan jäsenvaltiota toisen alakohdan a alakohdan mukaisesti koordinoitiryhmän on otettava huomioon, toimiiko jokin jäsenvaltio viitejäsenvaltiona III luvun 3 ja 4 jakson mukaisesti.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

2. Jäsenvaltion tai tapauksen mukaan raportoijan on laadittava arviointilausunto 60 päivän kuluessa määräaikaisten turvallisuuskatsauksen vastaanottamisesta ja lähetettävä se lääkevirastolle ja asianomaisille jäsenvaltioille. Lääkevirasto lähettää lausunnon myyntiluvan haltijalle.

Jäsenvaltiot ja myyntiluvan haltija voivat 30 päivän kuluessa arviointilausunnon vastaanottamisesta toimittaa huomautuksia lääkevirastolle ja jäsenvaltiolle tai raportoijalle. Jos lausunto sisältää kysymyksiä myyntiluvan haltijalle, myyntiluvan haltijan on annettava vastaukset kyseisten 30 päivän kuluessa.

3. Raportoijan tai jäsenvaltion on 15 päivän kuluessa 2 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettujen huomautusten vastaanottamisesta saatettava arviointilausunto ajan tasalle mahdollisten huomautusten perusteella ja toimitettava se lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea hyväksyy seuraavassa kokouksessaan arviointilausunnon sellaisenaan tai muutoksin ja antaa suosituksen. Suosituksessa on mainittava mahdolliset eriävät kannat perusteluineen.

Lääkevirasto lisää hyväksytyn arviointilausunnon ja suosituksen asetuksen (EU) 2026/...⁺ 105 artiklalla perustettuun määräaikaisten turvallisuuskatsausten tietokantaan ja toimittaa ne myyntiluvan haltijalle.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

115 artikla

Määräaikaisia turvallisuuskatsauksia koskevat sääntelytoimet

Edellä 113 artiklassa tarkoitettujen määräaikaisten turvallisuuskatsausten arvioinnin jälkeen jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on harkittava, ovatko kyseisen lääkkeen myyntilupaa koskevat toimenpiteet tarpeen, ja tapauksen mukaan pidettävä myyntilupa voimassa, muutettava sitä tai keskeytettävä tai peruutettava se.

116 artikla

Menettely määräaikaisia turvallisuuskatsauksia koskevia sääntelytoimia varten

1. Kun on kyse 114 artiklan 1 kohdan mukaisesta määräaikaisten turvallisuuskatsausten yhteisestä arvioinnista, jossa suositetaan useampaa kuin yhtä myyntilupaa – joista yksikään ei ole keskitetty myyntilupa – koskevia toimenpiteitä, koordinoitiryhmän on 30 päivän kuluessa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean arviointilausunnon vastaanottamisesta tarkasteltava lausuntoa ja muodostettava kanta kyseisten myyntilupien voimassa pitämisestä, muuttamisesta, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta, mukaan lukien sovitun kannan täytäntöönpanoa koskeva aikataulu.

2. Jos koordinoitiryhmässä edustettuna olevat jäsenvaltiot pääsevät yksimielisesti sopimukseen toteutettavista toimenpiteistä, puheenjohtajan on todettava yhteisymmärrys ja lähetettävä ilmoitus siitä myyntiluvan haltijalle ja jäsenvaltioille. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet kyseisten myyntilupien pitämiseksi voimassa, muuttamiseksi, keskeyttämiseksi taikka peruuttamiseksi yhteisymmärryksessä vahvistetun täytäntöönpanoaikataulun mukaisesti.

Kun sovitaan myyntiluvan muuttamisesta, myyntiluvan haltijan on toimitettava jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille asianmukainen muutoshakemus sekä päivitetty valmisteyhteenveto ja päivitetty pakkausseloste täytäntöönpanoa koskevan aikataulun mukaisesti.

Jos asiassa ei päästä yksimieliseen sopimukseen, koordinoitiryhmässä edustettuina olevien jäsenvaltioiden enemmistön kanta on toimitettava komissiolle, joka soveltaa 45 artiklassa säädettyä menettelyä.

Jos koordinoitiryhmässä edustettuina olevien jäsenvaltioiden aikaansaama sopimus tai jäsenvaltioiden enemmistön kanta ei ole 114 artiklan 3 kohdassa tarkoitetun lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen mukainen, koordinoitiryhmän on liitettävä sopimukseen tai enemmistön kantaan yksityiskohtainen selvitys eroavuuksien tieteellisistä syistä yhdessä suosituksen kanssa.

3. Kun on kyse 114 artiklan 1 kohdan mukaisesta määräaikaisten turvallisuuskatsausten yhteisestä arvioinnista, jossa suositetaan useampaa kuin yhtä myyntilupaa – joista ainakin yksi on keskitetty myyntilupa – koskevia toimenpiteitä, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean on 30 päivän kuluessa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean arviointilausunnon vastaanottamisesta tarkasteltava arviointilausuntoa ja annettava lausunto kyseisten myyntilupien voimassa pitämisestä, muuttamisesta, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta, mukaan lukien kyseisen lausunnon täytäntöönpanoa koskeva aikataulu.
4. Jos 3 kohdassa tarkoitettu ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunto poikkeaa 114 artiklan 3 kohdassa tarkoitettua lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksesta, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean on liitettävä lausuntoonsa yksityiskohtainen selvitys eroavuuksien tieteellisistä syistä yhdessä suosituksen kanssa.
5. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean 3 kohdassa tarkoitetun lausunnon perusteella komissio hyväksyy täytäntöönpanosäädöksellä
 - a) jäsenvaltioille osoitetun päätöksen toimenpiteistä, jotka on toteutettava sellaisten myyntilupien suhteen, jotka jäsenvaltiot ovat myöntäneet ja joita tässä jaksossa säädetty menettely koskee; ja
 - b) siinä tapauksessa, että lausunnossa todetaan myyntilupaa koskevien sääntelytoimien olevan tarpeen, päätöksen keskitettyjen myyntilupien, joita tässä jaksossa säädetty menettely koskee, muuttamisesta, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta.

6. Edellä olevaa 45 artiklaa sovelletaan tämän artiklan 5 kohdan a alakohdassa tarkoitettun päätöksen hyväksymiseen ja sen täytäntöönpanoon jäsenvaltioissa.
7. Tämän artiklan 5 kohdan b alakohdassa tarkoitettuun päätökseen sovelletaan asetuksen (EU) 2026/...⁺ 14 artiklaa. Jos komissio hyväksyy tällaisen päätöksen, se voi asetuksen (EU) 2026/...⁺ 59 artiklan nojalla myös hyväksyä jäsenvaltioille osoitetun päätöksen.

5 JAKSO

SIGNAALIEN HAVAITSEMINEN

117 artikla

Signaalien seuranta ja havaitseminen

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on yhteistyössä lääkeviraston kanssa toteuttava seuraavat toimenpiteet niiden lääkkeiden osalta, joille on myönnetty myyntilupa III luvun mukaisesti:
 - a) riskienhallintasuunnitelmiin sisältyvien riskienminimointitoimenpiteiden tulosten sekä 47 artiklan 1 kohdan a–g ja i alakohdassa ja 48 artiklassa tarkoitettujen ehtojen ja 89 artiklan 1 kohdan a, b ja c alakohdan mukaisesti mahdollisesti asetettujen velvoitteiden pohjalta saatujen tulosten seuranta;
 - b) riskienhallintajärjestelmän päivitysten arviointi;

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- c) Eudravigilance-tietokantaan sisältyvien tietojen seuranta, jotta voidaan selvittää, onko olemassa uusia riskejä tai ovatko riskit muuttuneet ja vaikuttavatko kyseiset riskit hyöty-riskisuhteeseen.
2. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on suoritettava uusia tai muuttuneita riskejä tai hyöty-riskisuhteen muutoksia koskevien signaalien alustava arviointi ja priorisointi. Jos se katsoo, että seurantatoimet voivat olla tarpeen, kyseisiä signaaleja arvioidaan ja kaikista mahdollisista myyntilupaa koskevista jatkotoimista sovitaan asian laajuuden ja vakavuuden vaatimassa aikataulussa. Kyseisten signaalien arviointi voidaan tarvittaessa sisällyttää määräämällisen turvallisuuskatsauksen meneillään olevan arviointiin tai tämän direktiivin 94–98 ja 118–120 artiklan tai asetuksen (EU) 2026/...⁺ 57 artiklan mukaiseen vireillä olevaan menettelyyn.
3. Lääkeviraston, jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja myyntiluvan haltijoiden on ilmoitettava toisilleen, jos havaitaan uusia tai muuttuneita riskejä tai hyöty-riskisuhteen muutoksia.
4. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että myyntiluvan haltijat ilmoittavat lääkevirastolle ja jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille, jos havaitaan uusia tai muuttuneita riskejä tai hyöty-riskisuhteen muutoksia.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

6 JAKSO

KIIREELLINEN UNIONIN MENETTELY

118 artikla

Kiireellisen unionin menettelyn vireillepano

1. Jäsenvaltio tai tarvittaessa komissio panee vireille tässä jaksossa säädetyn menettelyn lääketurvatoiminnan tietojen arviointiin perustuvien huolenaiheiden perusteella, jäljempänä 'kiireellinen unionin menettely', ilmoittamalla muille jäsenvaltioille, lääkevirastolle ja komissiolle, jos
 - a) se harkitsee myyntiluvan peruuttamista väliaikaisesti tai kokonaan;
 - b) se harkitsee lääkkeen toimittamisen kieltämistä;
 - c) se harkitsee myyntiluvan uudistamatta jättämistä; tai
 - d) se on saanut myyntiluvan haltijalta tiedon siitä, että tämä on turvallisuussyistä keskeyttänyt lääkkeen markkinoille saattamisen tai toteuttanut toimenpiteitä myyntiluvan peruuttamiseksi tai aikoo toteuttaa tällaisia toimenpiteitä taikka ei ole hakenut myyntiluvan uudistamista.

2. Jäsenvaltio tai tarvittaessa komissio ilmoittaa lääketurvatoiminnan tietojen arviointiin perustuvien huolenaiheiden perusteella muille jäsenvaltioille, lääkevirastolle ja komissiolle, jos se katsoo, että uuden vasta-aiheen lisääminen, suositellun annostuksen pienentäminen tai lääkkeen terapeuttisten käyttöaiheiden rajoittaminen on tarpeen. Tiedoissa on esitettävä pääpiirteittäin harkittu toimenpide ja sen perusteet.

Jos kiireellisiä toimia pidetään tarpeellisina ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetuissa tapauksissa, jäsenvaltion tai tapauksen mukaan komission on pantava vireille kiireellinen unionin menettely.

Jos kiireellistä unionin menettelyä ei panna vireille sellaisten lääkkeiden osalta, joille on myönnetty myyntilupa III luvun 3 ja 4 jakson mukaisesti, asia on tuotava koordinoitiryhmän tietoon.

Unionin etua koskevissa tapauksissa sovelletaan 98 artiklaa.

3. Kun kiireellinen unionin menettely pannaan vireille, lääkevirasto tarkastaa, koskeeko turvallisuushuoli muita lääkkeitä kuin niitä, joihin 1 ja 2 kohdassa tarkoitettut tiedot liittyvät, tai koskeeko se kaikkia samaan lääkkeiden joukkoon tai lääkeryhmään kuuluvia lääkkeitä.

Jos asianomainen lääke on saanut myyntiluvan useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa, lääkevirasto ilmoittaa 2 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettulle kiireellisen unionin menettelyn vireillepanijalle ilman aiheutonta viivytystä tarkastuksen tuloksen, ja tällöin sovelletaan 119 ja 120 artiklassa säädettyjä menettelyjä. Muussa tapauksessa turvallisuushuolen käsittely kuuluu asianomaiselle jäsenvaltiolle. Lääkevirasto tai tarvittaessa jäsenvaltio ilmoittaa myyntiluvan haltijoille, että kiireellinen unionin menettely on pantu vireille.

4. Tapauksissa, joissa kiireelliset toimenpiteet ovat välttämättömiä kansanterveyden suojelemiseksi, jäsenvaltio voi keskeyttää asianomaisen lääkkeen myyntiluvan ja kieltää lääkkeen käytön alueellaan siihen asti, kun lopullinen päätös on tehty kiireellisellä unionin menettelyllä, sanotun kuitenkin rajoittamatta tämän artiklan 1 ja 2 kohdan taikka 119 ja 120 artiklan soveltamista. Jäsenvaltion on viimeistään seuraavana työpäivänä ilmoitettava komissiolle, lääkevirastolle ja muille jäsenvaltioille tällaisen toimenpiteen perusteet.
5. Komissio voi missä tahansa 119 ja 120 artiklan mukaisen menettelyn vaiheessa pyytää jäsenvaltiota, jossa lääkkeelle on myönnetty myyntilupa, toteuttamaan välittömästi väliaikaisia toimenpiteitä.

Jos menettelyn soveltamisalaan, sellaisena kuin se on määritetty 1 ja 2 kohdan mukaisesti, sisältyy keskitetyn myyntiluvan piiriin kuuluvia lääkkeitä, komissio voi kiireellisen unionin menettelyn missä tahansa vaiheessa toteuttaa välittömästi väliaikaisia toimenpiteitä kyseisten myyntilupien suhteen.

6. Edellä 1 ja 2 kohdassa tarkoitetut tiedot voivat koskea yksittäisiä lääkkeitä, tiettyä joukkoa lääkkeitä tai tiettyyn lääkeryhmään kuuluvia lääkkeitä.

Jos lääkevirasto toteaa, että turvallisuushuoli koskee useampia lääkkeitä kuin niitä, joihin 1 ja 2 kohdassa tarkoitetut tiedot liittyvät, tai että se koskee kaikkia lääkkeitä, jotka kuuluvat samaan lääkkeiden joukkoon tai samaan lääkeryhmään, lääkevirasto laajentaa menettelyn soveltamisalaa vastaavasti.

Jos kiireellinen unionin menettely koskee tiettyä joukkoa lääkkeitä tai tiettyyn lääkeryhmään kuuluvia lääkkeitä, menettelyyn on sisällytettävä myös sellaiset kyseiseen joukkoon kuuluvat lääkkeet tai tiettyyn lääkeryhmään kuuluvat lääkkeet, jotka kuuluvat keskitetyn myyntiluvan piiriin.

7. Ilmoittaessaan 1 ja 2 kohdassa tarkoitetut tiedot jäsenvaltion on asetettava lääkeviraston saataville kaikki käytettävissään olevat asiaankuuluvat tieteelliset tiedot ja jäsenvaltion mahdollisesti tekemät arvioinnit.

119 artikla

Kiireelliseen unionin menettelyyn liittyvä tieteellinen arviointi

1. Edellä 118 artiklan 1 ja 2 kohdassa tarkoitettujen tietojen vastaanottamisen jälkeen lääkevirasto julkistaa Euroopan lääkealan verkkoportaalissa ilmoituksen kiireellisen unionin menettelyn vireille panemisesta. Myös jäsenvaltiot voivat ilmoittaa kiireellisen unionin menettelyn vireillepanosta kansallisissa lääkealan verkkoportaaleissaan.

Ilmoituksessa on mainittava lääkeviraston käsiteltäväksi 118 artiklan mukaisesti saatettu asia ja lääkkeet sekä tarvittaessa kyseessä olevat vaikuttavat aineet. Sen on sisällettävä tiedot myyntiluvan haltijoiden, terveydenhuollon ammattihenkilöiden ja väestön oikeudesta toimittaa lääkevirastolle menettelyn kannalta merkityksellisiä tietoja, ja siinä on ilmoitettava, miten tällaisia tietoja voidaan toimittaa.

2. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea tekee arvioinnin lääkeviraston käsiteltäväksi 118 artiklan mukaisesti toimitetusta asiasta. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean asetuksen (EU) 2026/...⁺ 159 artiklan mukaisesti nimittämän raportoijan on toimittava tiiviissä yhteistyössä ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean asetuksen (EU) 2026/...⁺ 159 artiklan mukaisesti nimittämän raportoijan ja kyseisen lääkkeen viitejäsenvaltion kanssa.

Ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettua arviointia varten myyntiluvan haltija voi esittää huomautuksia kirjallisesti.

Mikäli asian kiireellisyys sen sallii, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea voi järjestää julkisia kuulemisia, jos se katsoo sen perustelluista syistä ja erityisesti turvallisuushuolen laajuus ja vakavuus huomioon ottaen aiheelliseksi. Kuulemiset on järjestettävä lääkeviraston määrittelemien yksityiskohtaisten sääntöjen mukaisesti, ja niistä on ilmoitettava Euroopan lääkealan verkkoportaalissa. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on kuulemisessa otettava asianmukaisesti huomioon myös lääkkeen terapeuttinen vaikutus ja kliininen konteksti. Ilmoituksessa on määriteltävä yksityiskohtaiset osallistumissäännöt.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

Lääkevirasto laatii yhteistyössä asianomaisten osapuolten kanssa säännöt julkisten kuulemisten järjestämis- ja toteuttamismenettelyistä asetuksen (EU) 2026/...⁺ 153 artiklan 1 kohdan mukaisesti.

Jos myyntiluvan haltijalla tai muulla henkilöllä, joka aikoo toimittaa tietoja, on luottamuksellisia, menettelyn aiheen kannalta merkityksellisiä tietoja, tämä voi pyytää lupaa esittää kyseiset tiedot lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle ei-julkisessa kuulemisessa.

3. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on 60 päivän kuluessa tietojen toimittamisesta annettava suositus perusteluineen ja kiinnitettävä erityistä huomiota lääkkeen terapeuttiseen vaikutukseen. Suosituksessa on mainittava mahdolliset eriävät kannat perusteluineen. Kiireellisessä tapauksessa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea voi puheenjohtajansa ehdotuksesta päättää lyhyemmästä määräajasta. Suositukseen on sisällyttävä jokin seuraavista johtopäätöksistä tai niiden yhdistelmä:

- a) lisäarviointi tai -toimenpiteet unionin tasolla eivät ole tarpeen;
- b) myyntiluvan haltijan olisi toteutettava tietojen lisäarviointi sekä kyseisen arvioinnin tulosten seuranta;
- c) myyntiluvan haltijan olisi teetettävä myyntiluvan saamisen jälkeinen turvallisuustutkimus sekä kyseisen tutkimuksen tulosten seuranta-arviointi;

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- d) jäsenvaltioiden tai myyntiluvan haltijan olisi toteutettava riskinminimointitoimenpiteitä;
 - e) myyntilupa olisi peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan taikka se olisi jätettävä uusimatta;
 - f) myyntilupaa olisi muutettava.
4. Edellä olevan 3 kohdan d alakohtaa sovellettaessa suosituksessa on mainittava suositellut riskienminimointitoimenpiteet sekä mahdolliset ehdot tai rajoitukset, jotka myyntiluvalla olisi asetettava, ja niiden täytäntöönpanon määräaika.
5. Edellä olevan 3 kohdan f alakohdan soveltamiseksi silloin, kun suositellaan valmisteyhteenvedon, myyntipäälyysmerkintöjen tai pakkausselosteen muuttamista tai tietojen lisäämistä niihin, suosituksessa on ehdotettava, mikä on tällaisen muutettavan tai lisättävän tiedon sanamuoto, ja ilmoitettava, mihin se olisi sijoitettava valmisteyhteenvedossa, myyntipäälyysmerkinnöissä tai pakkausselosteessa.

Kiireellisen unionin menettelyn yhteydessä annetun suosituksen seurantoimet

1. Kun kiireellisen unionin menettelyn soveltamisalaan, sellaisena kuin se on määritettynä 118 artiklan 6 kohdan mukaisesti, ei kuulu yhtään keskitettyä myyntilupaa, koordinoitiryhmän on 119 artiklan 3 kohdan mukaisesti 30 päivän kuluessa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean antaman suosituksen vastaanottamisesta tarkasteltava suositusta ja muodostettava kanta kyseisen myyntiluvan voimassa pitämisestä, muuttamisesta, keskeyttämisestä, peruuttamisesta tai uudistamatta jättämisestä, mukaan lukien sovitun kannan täytäntöönpanoa koskeva aikataulu. Jos kanta on vahvistettava kiireellisesti, koordinoitiryhmä voi puheenjohtajansa ehdotuksesta päättää lyhyemmästä määräajasta.
2. Jos koordinoitiryhmässä edustettuina olevat jäsenvaltiot pääsevät yksimielisesti sopimukseen toteutettavista toimenpiteistä, puheenjohtajan on todettava yhteisymmärrys ja lähetettävä ilmoitus siitä myyntiluvan haltijalle ja jäsenvaltioille. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet kyseisen myyntiluvan pitämiseksi voimassa, muuttamiseksi, keskeyttämiseksi tai peruuttamiseksi taikka sen uudistamatta jättämiseksi sopimuksessa vahvistetun täytäntöönpanoaikataulun mukaisesti.

Kun sovitaan myyntiluvan muuttamisesta, myyntiluvan haltijan on toimitettava jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille asianmukainen muutoshakemus sekä päivitetty valmisteyhteenveto ja päivitetty pakkausseloste täytäntöönpanoa koskevan aikataulun mukaisesti.

Jos asiassa ei päästä yksimieliseen sopimukseen, koordinoitiryhmässä edustettuina olevien jäsenvaltioiden enemmistön kanta on toimitettava komissiolle, joka soveltaa 45 artiklassa säädettyä menettelyä.

Jos koordinoitiryhmässä edustettuina olevien jäsenvaltioiden aikaansaama sopimus tai koordinoitiryhmässä edustettuina olevien jäsenvaltioiden enemmistön kanta ei ole 119 artiklan 3 kohdassa tarkoitetun lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen mukainen, koordinoitiryhmän on liitettävä sopimukseen tai enemmistön kantaan yksityiskohtainen selvitys eroavuuksien tieteellisistä syistä yhdessä suosituksen kanssa.

3. Jos menettelyn soveltamisalaan, sellaisena kuin se on määritettynä 118 artiklan 6 kohdan mukaisesti, kuuluu ainakin yksi keskitetty myyntilupa, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean on 30 päivän kuluessa 119 artiklan 3 kohdassa tarkoitetun lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean antaman suosituksen vastaanottamisesta tarkasteltava suositusta ja annettava lausunto kyseisten myyntilupien voimassa pitämisestä, muuttamisesta, keskeyttämisestä, peruuttamisesta taikka uudistamatta jättämisestä. Jos lausunto tarvitaan kiireellisesti, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea voi puheenjohtajansa ehdotuksesta päättää lyhyemmästä määräajasta.

Jos tämän kohdan ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettujen ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden käsittelevän komitean lausunto poikkeaa 119 artiklan 3 kohdassa tarkoitettujen lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksesta, ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden käsittelevän komitean on liitettävä lausuntoonsa yksityiskohtainen selvitys eroavuuksien tieteellisistä syistä yhdessä suosituksen kanssa.

4. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean 3 kohdassa tarkoitettujen lausunnon perusteella komissio hyväksyy täytäntöönpanosäädöksellä
 - a) jäsenvaltioille osoitetun päätöksen toimenpiteistä, jotka on toteutettava sellaisten myyntilupien suhteen, jotka jäsenvaltiot ovat myöntäneet ja joita kiireellinen unionin menettely koskee;
 - b) siinä tapauksessa, että lausunnossa todetaan myyntilupaa koskevien sääntelytoimien olevan tarpeen, päätöksen keskitettyjen myyntilupien, joita kiireellinen unionin menettely koskee, muuttamisesta, keskeyttämisestä, peruuttamisesta tai uudistamatta jättämisestä.
5. Edellä olevaa 45 artiklaa sovelletaan tämän artiklan 4 kohdan a alakohdassa tarkoitettujen päätösten hyväksymiseen ja sen täytäntöönpanoon jäsenvaltioissa.
6. Tämän artiklan 4 kohdan b alakohdassa tarkoitettuun päätökseen sovelletaan asetuksen (EU) 2026/...⁺ 14 artiklaa. Jos komissio hyväksyy tällaisen päätöksen, se voi asetuksen (EU) 2026/...⁺ 59 artiklan nojalla myös hyväksyä jäsenvaltioille osoitetun päätöksen.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

7 JAKSO

MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISTEN TURVALLISUUSTUTKIMUSTEN, JOTKA EIVÄT OLE INTERVENTIOTUTKIMUKSIA, VALVONTA

121 artikla

Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset turvallisuustutkimukset, jotka eivät ole interventiotutkimuksia

1. Tätä jaksoa sovelletaan myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin, jotka eivät ole interventiotutkimuksia ja jotka ovat myyntiluvan haltijan alulle panemia, hallinnoimia tai rahoittamia, joko vapaaehtoisesti taikka 47 tai 89 artiklan nojalla asetetun velvoitteen johdosta, ja joihin liittyy turvallisuustietojen keruu potilailta tai terveydenhuollon ammattihenkilöiltä.
2. Tämän jakson säännöksillä ei rajoiteta niiden jäsenvaltioiden ja unionin vaatimusten soveltamista, joilla on tarkoitus varmistaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin, jotka eivät ole interventiotutkimuksia, osallistuvien hyvinvointi ja oikeudet.
3. Tutkimuksia ei saa suorittaa, jos tutkimuksen tekeminen edistää lääkkeen käyttöä.
4. Terveydenhuollon ammattihenkilöille maksetaan myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin, jotka eivät ole interventiotutkimuksia, osallistumisesta korvausta ainoastaan käytetystä ajasta ja aiheutuneista kuluista.
5. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi vaatia myyntiluvan haltijaa toimittamaan tutkimussuunnitelmat ja tutkimuksen edistymistä kuvaavat raportit tutkimuksen suorittamisjäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille.

6. Myyntiluvan haltijan on 12 kuukauden kuluessa tietojen keruun päättymisestä toimitettava tutkimuksen loppuraportti tutkimuksen suorittamisjäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille.
7. Tutkimuksen aikana myyntiluvan haltijan on seurattava tuotettua tietoa ja arvioitava sen vaikutuksia kyseisen lääkkeen hyöty-riskisuhteeseen.

Uudet tiedot, joilla voi olla vaikutusta lääkkeen hyöty-riskisuhteen arviointiin, on ilmoitettava niiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, jossa lääkkeelle on myönnetty myyntilupa 92 artiklan mukaisesti.

Tämän kohdan toisessa alakohdassa säädetty velvollisuus ei vaikuta säännöksiin, joiden nojalla myyntiluvan haltijan on asetettava tutkimustulokset saataville 111 artiklassa tarkoitetuissa määräaikaissa turvallisuuskatsauksissa.

8. Jäljempänä olevaa 122–125 artiklaa sovelletaan yksinomaan 1 kohdassa tarkoitettuihin tutkimuksiin, jotka suoritetaan 47 tai 89 artiklan nojalla asetetun velvoitteen mukaisesti.

122 artikla

*Myyntiluvan myöntämisen jälkeistä turvallisuustutkimusta,
joka ei ole interventiotutkimus, koskevan tutkimussuunnitelman hyväksyminen*

1. Myyntiluvan haltijan on ennen tutkimuksen tekemistä toimitettava tutkimussuunnitelman luonnos lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle, lukuun ottamatta tutkimuksia, jotka on tarkoitus tehdä vain yhdessä jäsenvaltiossa, joka edellyttää tutkimusta 89 artiklan mukaisesti. Tällaisten tutkimusten osalta myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimussuunnitelman luonnos tutkimuksen suorittamisjäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.
2. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai tapauksen mukaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on 60 päivän kuluessa 1 kohdassa tarkoitetun tutkimussuunnitelman luonnoksen toimittamisesta toimitettava
 - a) tutkimussuunnitelman vahvistava kirje;
 - b) yksityiskohtaisesti perusteltu kirje, jossa vastustetaan tutkimusta, jos
 - i) se katsoo, että tutkimuksen tekeminen edistää lääkkeen käyttöä;
 - ii) se katsoo, että tutkimuksen suunnittelu ei täytä tutkimuksen tavoitteita; tai
 - c) kirje, jossa ilmoitetaan myyntiluvan haltijalle, että tutkimus on kliininen lääketutkimus, joka kuuluu asetuksen (EU) N:o 536/2014 soveltamisalaan.

3. Tutkimus voidaan aloittaa ainoastaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai tapauksen mukaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean antaman kirjallisen vahvistuksen jälkeen.

Jos on toimitettu 2 kohdan a alakohdassa tarkoitettu tutkimussuunnitelman luonnoksen vahvistava kirje, myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimussuunnitelma niiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, joissa tutkimus on tarkoitus suorittaa, minkä jälkeen ne voivat aloittaa tutkimuksen vahvistetun tutkimussuunnitelman mukaisesti.

123 artikla

*Myyntiluvan myöntämisen jälkeistä turvallisuustutkimusta,
joka ei ole interventiotutkimus, koskevan tutkimussuunnitelman päivittäminen*

Tutkimuksen aloittamisen jälkeen kaikki tutkimussuunnitelmaan tehtävät merkittävät muutokset on ennen niiden toteuttamista toimitettava jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tai, tapauksen mukaan, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai tapauksen mukaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on arvioitava muutokset ja ilmoitettava myyntiluvan haltijalle niiden vahvistamisesta tai vastustamisesta. Myyntiluvan haltijan on tarvittaessa ilmoitettava asiasta niille jäsenvaltioille, joissa tutkimus suoritetaan.

124 artikla

*Myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen,
joka ei ole interventiotutkimus, loppuraportti*

1. Kun tutkimus on saatettu päätökseen, myyntiluvan haltijan on toimitettava loppuraportti jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tai tapauksen mukaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle 12 kuukauden kuluessa tietojen keruun päättymisestä, jollei jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea ole antanut kirjallisesti tätä koskevaa vapautusta.
2. Myyntiluvan haltijan on arvioitava, onko tutkimuksen tuloksilla vaikutusta myyntilupa- ja tarvittaessa toimitettava jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille myyntiluvan muutosta koskeva hakemus.
3. Myyntiluvan haltijan on toimitettava sähköisesti tutkimustulosten tiivistelmä yhdessä tutkimuksen loppuraportin kanssa tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tai lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle.

125 artikla

*Myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen,
joka ei ole interventiotutkimus, loppuraporttiin perustuvat suositukset*

1. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea voi tutkimuksen tulosten pohjalta ja myyntiluvan haltijaa kuultuaan antaa myyntilupaa koskevia suosituksia perusteluineen. Suosituksissa on mainittava mahdolliset eriävät kannat perusteluineen.

2. Kun 1 kohdan nojalla annetaan suosituksia, jotka koskevat kansallisen myyntiluvan muuttamista, keskeyttämistä tai peruuttamista, koordinointiryhmässä edustettuina olevien jäsenvaltioiden on muodostettava kanta asiasta ja otettava siinä huomioon 1 kohdassa tarkoitettu suositus sekä sisällytettävä siihen sovitun kannan täytäntöönpanoa koskeva aikataulu.

Jos koordinointiryhmässä edustettuina ovat jäsenvaltiot pääsevät sopimukseen toteutettavista toimenpiteistä yksimielisesti, puheenjohtajan on todettava yhteisymmärrys ja lähetettävä ilmoitus siitä myyntiluvan haltijalle ja jäsenvaltioille. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet kyseisen myyntiluvan muuttamiseksi, keskeyttämiseksi tai peruuttamiseksi sopimuksessa vahvistetun täytäntöönpanoaikataulun mukaisesti.

Kun sovitaan myyntiluvan muuttamisesta, myyntiluvan haltijan on toimitettava jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille asianmukainen muutoshakemus sekä päivitetty valmisteyhteen veto ja päivitetty pakkausseloste täytäntöönpanoa koskevan aikataulun mukaisesti.

Sopimus on asetettava julkisesti saataville asetuksen (EU) 2026/...⁺ 106 artiklan mukaisesti perustetussa Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

3. Jos asiassa ei päästä yksimieliseen sopimukseen, koordinoitiryhmässä edustettuina olevien jäsenvaltioiden enemmistön kanta sekä yksityiskohtainen kuvaus kysymyksistä, joista jäsenvaltiot eivät ole päässeet sopimukseen, ja kaikki jäsenvaltioiden esittämät eriävät kannat tieteellisine perusteluineen on toimitettava komissiolle, joka soveltaa 45 artiklassa säädettyä menettelyä.
4. Jos koordinoitiryhmässä edustettuina olevien jäsenvaltioiden aikaansaama sopimus tai jäsenvaltioiden enemmistön kanta ei ole lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean 1 kohdassa tarkoitetun suosituksen mukainen, koordinoitiryhmän on liitettävä sopimukseen tai enemmistön kantaan yksityiskohtainen selvitys eroavuuksien tieteellisistä syistä yhdessä suosituksen kanssa.

8 JAKSO

TÄYTÄNTÖÖNPANO, OHJEET JA RAPORTOINTI

126 artikla

Lääketurvatoimintaan liittyvät täytäntöönpanosäädökset

1. Komissio hyväksyy tässä direktiivissä tarkoitetun lääketurvatoiminnan toteuttamisen yhdenmukaistamiseksi täytäntöönpanosäädöksiä seuraavilla alueilla, joiden osalta lääketurvatoiminnasta säädetään 99, 102, 103, 108–111, 117, 122 ja 124 artiklassa sekä liitteessä I olevassa 14, 15 ja 16 kohdassa:
 - a) myyntiluvan haltijan pitämän lääketurvajärjestelmän kantatiedoston sisältö ja sen ylläpitoa koskevat säännöt;
 - b) jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja myyntiluvan haltijan lääketurvatoimintaa koskevalle laatujärjestelmälle asetettavat vähimmäisvaatimukset;
 - c) kansainvälisesti sovittujen termien, muotojen ja standardien käyttöä lääketurvatoiminnan toteuttamisessa koskevat säännöt;
 - d) Eudravigilance-tietokannan tietojen seuranta koskevat vähimmäisvaatimukset sen selvittämiseksi, onko ilmennyt uusia riskejä tai ovatko riskit muuttuneet;
 - e) jäsenvaltioiden ja myyntiluvan haltijan suorittaman, epäiltyjä haittavaikutuksia koskevan sähköisen raportoinnin muoto ja sisältö;

- f) sähköisesti toimitettavien määräaikaisten turvallisuuskatsausten ja riskienhallintasuunnitelmien muoto ja sisältö;
- g) myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä turvallisuustutkimuksia, jotka eivät ole interventiotutkimuksia, koskevien tutkimussuunnitelmien, tiivistelmien ja lopullisten tutkimusraporttien muoto.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitetuissa täytäntöönpanosäädöksissä on otettava huomioon lääketurvatoiminnan alalla tehty kansainvälinen yhdenmukaistaminen, ja niitä on tarpeen mukaan tarkasteltava uudelleen teknisen ja tieteellisen kehityksen huomioon ottamiseksi. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 217 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

127 artikla

Ohjeet lääketurvatoiminnan helpottamiseksi

Lääkevirasto laatii yhteistyössä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja muiden asianomaisten osapuolten kanssa

- a) ohjeet lääketurvatoiminnan hyvistä toimintatavoista jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, lääkevirastolle ja myyntiluvan haltijoille;
- b) tieteelliset ohjeet myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tehotutkimusten tekemisestä.

Lääkevirasto julkaisee raportin jäsenvaltioiden ja lääkeviraston toteuttamista lääketurvatoimintaan kuuluvista tehtävistä kolmen vuoden välein. Ensimmäinen raportti julkaistaan viimeistään ... päivänä ...kuuta ... [viisi vuotta tämän direktiivin voimaantulopäivästä].

X luku

Homeopaattiset lääkkeet ja perinteiset kasvipäiset lääkkeet

1 JAKSO

HOMEOPAATTISIA LÄÄKKEITÄ KOSKEVAT ERITYISSÄÄNNÖKSET

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että unionissa valmistetut ja markkinoille saatettavat homeopaattiset lääkkeet on rekisteröity 130 ja 131 artiklan mukaisesti tai niille on myönnetty myyntilupa 137 artiklan 1 kohdan mukaisesti, paitsi jos tällaiset homeopaattiset lääkkeet on rekisteröity tai niille on myönnetty lupa kansallisen lainsäädännön mukaisesti viimeistään 31 päivänä joulukuuta 1993. Kun on kyse rekisteröinneistä, III luvun 3 ja 4 jaksoa sekä 41 artiklan 1, 2 ja 3 kohtaa sovelletaan soveltuvin osin.

2. Jäsenvaltioiden on otettava käyttöön 130 artiklassa tarkoitettu yksinkertaistettu rekisteröintimenettely homeopaattisia lääkkeitä varten.

130 artikla

Homeopaattisten lääkkeiden yksinkertaistettu rekisteröintimenettely

1. Homeopaattisiin lääkkeisiin, jotka täyttävät kaikki seuraavat edellytykset, voidaan soveltaa yksinkertaistettua rekisteröintimenettelyä:
 - a) ne annetaan suun kautta tai ulkoisesti;
 - b) homeopaattisen lääkkeen myyntipäällysmerkinnöistä, homeopaattisten lääkkeiden nimestä tai mistään niihin liittyvistä tiedoista ei ilmene erityistä terapeuttista käyttöaihetta;
 - c) niissä on riittävä laimennusaste lääkkeen turvallisuuden takaamiseksi.
2. Edellä olevan 1 kohdan c alakohdan soveltamiseksi homeopaattinen lääke ei saa sisältää joko enempää kuin 1/10 000 osan kantatinktuurasta tai enempää kuin 1/100 osan pienimmästä tavanomaisessa lääkehoidossa (allopatia) käytetystä annoksesta niiden vaikuttavien aineiden osalta, joiden mukanaolo allopaattisessa lääkkeessä edellyttää lääkemääräystä.
3. Siirretään komissiolle valta antaa 218 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan tämän artiklan 2 kohtaa tieteen ja tekniikan kehityksen huomioon ottamiseksi.

Rekisteröinnin yhteydessä jäsenvaltioiden on määriteltävä homeopaattisen lääkkeen jakelua koskeva toimitusluokittelu.

4. Niitä perusteita ja menettelytapasäännöksiä, joista säädetään 1 artiklan 9 kohdassa, 33 artiklassa, III luvun 6 jaksossa sekä 194, 198 ja 205 artiklassa, sovelletaan soveltuvin osin homeopaattisten lääkkeiden yksinkertaistettuun rekisteröintimenettelyyn, lukuun ottamatta terapeuttisen vaikutuksen osoittamista.

131 artikla

Yksinkertaistettua rekisteröintiä koskevat hakemusvaatimukset

1. Homeopaattisen lääkkeen yksinkertaistetun rekisteröinnin haltijan on oltava sijoittautunut unioniin.
2. Yksinkertaistettua rekisteröintiä koskeva hakemus voi käsittää samasta homeopaattisesta kannasta tai samoista homeopaattisista kannoista johdetun homeopaattisen lääkesarjan. Erityisesti asianomaisten homeopaattisten lääkkeiden farmaseuttisen laadun ja tuote-erien yhdenmukaisuuden osoittamiseksi hakemukseen on sisällyttävä seuraavat:
 - a) homeopaattisen kannan tai homeopaattisten kantojen tieteellinen nimi tai muu farmakopeassa sille annettu nimi, sekä ilmoitus eri antoreiteistä, lääkemuodoista ja laimennusasteista, jotka on tarkoitus rekisteröidä;

- b) hakemusasiakirjat, joissa kuvataan, kuinka homeopaattinen kanta tai homeopaattiset kannat saadaan ja tarkastetaan, ja joissa perustellaan niiden homeopaattinen käyttö riittävän kirjallisuuden pohjalta;
- c) valmistusta ja valvontaa koskeva tiedosto jokaisesta lääke muodosta sekä laimennus- ja potensointimenetelmää koskeva kuvaus;
- d) jos homeopaattinen lääke sisältää biologisia aineita, asiakirjat toimenpiteistä, jotka on toteutettu sen varmistamiseksi, ettei siinä esiinny taudinaiheuttajia;
- e) valmistuslupa kyseessä olevalle homeopaattiselle lääkkeelle;
- f) jäljennökset mahdollisista rekisteröinneistä ja myyntiluvista, jotka on saatu samalle homeopaattiselle lääkkeelle muissa jäsenvaltioissa;
- g) yksi tai useampi vedos rekisteröitävien homeopaattisten lääkkeiden ulkopakkauksesta ja sisäpakkauksesta;
- h) tiedot homeopaattisen lääkkeen säilyvyydestä ja kestoajasta;
- i) hakijan, sekä tarvittaessa valmistajan, nimi tai toiminimi sekä koti- tai päätoimipaikka.

132 artikla

Hajautetun menettelyn ja tunnustamismenettelyn soveltaminen homeopaattisiin lääkkeisiin

1. Edellä olevassa 130 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuihin homeopaattisiin lääkkeisiin ei sovelleta 41 artiklan 4 ja 5 kohtaa, 42–45 artiklaa ja 98 artiklaa.
2. Jäljempänä 137 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuihin homeopaattisiin lääkkeisiin ei sovelleta III luvun 3–5 jaksoa.

133 artikla

Homeopaattisten lääkkeiden myyntipäällysmarkinnat

Homeopaattiset lääkkeet, lukuun ottamatta 130 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja homeopaattisia lääkkeitä, on varustettava myyntipäällysmarkkinoin VI luvun mukaisesti, ja niiden homeopaattinen luonne on ilmoitettava markkinöissä selkeällä ja helposti luettavalla tavalla.

134 artikla

Tiettyjen homeopaattisten lääkkeiden myyntipäällysmarkintoja koskevat erityiset vaatimukset

1. Edellä 130 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkkeiden myyntipäällysmarkkinöissä ja tarvittaessa pakkausselosteessa on oltava ilmaisun ”homeopaattinen lääke” selkeän maininnan lisäksi seuraavat tiedot eikä muita tietoja:
 - a) kannan tai kantojen tieteellinen nimi, jota seuraa laimennusaste, 5 artiklan 1 kohdan 67 alakohdan mukaisesti käytetyn farmakopean tunnuksia käyttäen;

- b) rekisteröinnin haltijan sekä tarvittaessa valmistajan nimi ja osoite;
- c) antotapa ja tarvittaessa antoreitti;
- d) homeopaattisen lääkkeen lääkemuoto ja sisältö painona, tilavuutena tai annosyksikköinä;
- e) viimeinen käyttöpäivämäärä selkeästi ilmaistuna (kuukausi, vuosi);
- f) tarvittaessa erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet;
- g) erityisvaroitukset, jos tarpeellisia homeopaattisen lääkkeen kohdalla;
- h) valmistajan eränumero;
- i) rekisteröintinumero;
- j) maininta ”homeopaattinen lääke ilman hyväksyttyjä terapeuttisia käyttöaihteita”;
- k) varoitus, jossa potilaita neuvotaan olemaan keskeyttämättä terveydenhuollon ammattihenkilöiden määräämää tai ohjeistamaa käynnissä olevaa lääketieteellistä hoitoa, kun he käyttävät homeopaattista lääkettä;

- l) pakkausselosteessa: päivä, jolloin pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu;
- m) luettelo niistä apuaineista, joilla tiedetään olevan tunnettu vaikutus ja jotka sisältyvät 80 artiklan mukaisesti julkaistuihin yksityiskohtaisiin ohjeisiin.

Ensimmäisen alakohdan a alakohdan osalta, jos homeopaattinen lääke koostuu kahdesta tai useammasta kannasta, myyntipäällyksmerkinnöissä voidaan kantojen tieteellisten nimien lisäksi mainita keksitty nimi.

- 2. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, jäsenvaltiot voivat vaatia tietynlaisten myyntipäällyksmerkintöjen käyttämistä osoittamaan
 - a) homeopaattisen lääkkeen hinnan;
 - b) korvattavuusehdot.

135 artikla

Homeopaattisten lääkkeiden mainonta

Homeopaattisiin lääkkeisiin sovelletaan XIII lukua, lukuun ottamatta 179 artiklan 1 kohtaa, jota ei sovelleta 130 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuihin homeopaattisiin lääkkeisiin. Edellä 130 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkkeiden mainonnassa saa kuitenkin käyttää ainoastaan 134 artiklan 1 kohdassa yksilöityjä tietoja.

136 artikla

Homeopaattisia lääkkeitä koskeva tietojenvaihto

Jäsenvaltioiden on toimitettava toisilleen kaikki tiedot, jotka ovat tarpeen unionissa valmistettujen ja markkinoille saatettujen homeopaattisten lääkkeiden laadun ja vaarattomuuden takaamiseksi, ja erityisesti 205 ja 206 artiklassa tarkoitetut tiedot.

137 artikla

Homeopaattisia lääkkeitä koskevat muut vaatimukset

1. Muille homeopaattisille lääkkeille kuin niille, joita tarkoitetaan 130 artiklan 1 kohdassa, myönnetään myyntilupa 7 ja 10–15 artiklan mukaisesti.
2. Jäsenvaltio voi ottaa käyttöön tai pitää voimassa alueellaan erityisiä sääntöjä, joita sovelletaan muita kuin 130 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja homeopaattisia lääkkeitä koskeviin ei-kliinisiin testeihin ja kliinisiin tutkimuksiin, kyseisessä jäsenvaltiossa harjoitettavan homeopatian periaatteiden ja luonteen mukaisesti.

Tässä tapauksessa asianomaisen jäsenvaltion on ilmoitettava komissiolle voimassa olevista erityisistä säännöksistä.

3. Homeopaattisiin lääkkeisiin, lukuun ottamatta 130 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja homeopaattisia lääkkeitä, sovelletaan IX luvun säännöksiä. Homeopaattisiin lääkkeisiin sovelletaan XI luvun, XII luvun 1 jakson ja XIV luvun säännöksiä.

2 JAKSO

PERINTEISIIN KASVIPERÄISIIN LÄÄKKEISIIN SOVELLETTAVAT

ERITYISSÄÄNNÖKSET

138 artikla

Perinteisten kasviperäisten lääkkeiden yksinkertaistettu rekisteröintimenettely

1. Kasviperäisiin lääkkeisiin, jotka täyttävät kaikki seuraavat edellytykset, voidaan soveltaa yksinkertaistettua rekisteröintimenettelyä, jäljempänä 'perinteiseen käyttöön perustuva rekisteröinti':
 - a) niiden terapeuttiset käyttöaiheet soveltuvat yksinomaan perinteisille kasviperäisille lääkkeille, jotka koostumuksensa ja käyttöaiheensa puolesta on tarkoitettu ja suunniteltu käytettäväksi ilman, että lääkäri tekee diagnoosin, antaa lääkemääräyksen tai valvoo hoitoa;
 - b) ne on tarkoitettu annettaviksi vain tietyn vahvuusina a tietyillä annostuksilla;
 - c) ne ovat suun kautta, ulkoisesti tai inhalaationa otettavia valmisteita;
 - d) 140 artiklan 1 kohdan c alakohdassa vahvistettu perinteisen käytön ajanjakso on täyttynyt;
 - e) 140 artiklan 1 kohdan c alakohdassa tarkoitetut tiedot kasviperäisen lääkkeen perinteisestä käytöstä ovat riittävät.

Ensimmäisen alakohdan e alakohdassa tarkoitetun kasviperäisen lääkkeen käyttöä koskevat tiedot katsotaan riittäviksi, kun on osoitettu, että asianomainen kasviperäinen lääke ei ole haitallinen tietyissä erikseen määritellyissä käyttöolosuhteissa, ja kasviperäisen lääkkeen farmakologisia vaikutuksia tai tehoa voidaan pitää uskottavina pitkään jatkuneen käytön ja kokemuksen perusteella.

2. Kasviperäisen lääkkeen sisältämät vitamiinit tai kivennäisaineet, joiden turvallisuudesta on perusteltua näyttöä, eivät estä kasviperäisen lääkkeen rekisteröimistä 1 kohdan mukaisesti edellyttäen, että näiden vitamiinien tai kivennäisaineiden vaikutus on kasviperäisten vaikuttavien aineiden vaikutusta täydentävä yhdessä tai useammassa ilmoitetussa erityisessä terapeuttisessa käyttöaiheessa.
3. Jos jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset kuitenkin katsovat, että 1 kohdassa säädetty edellytykset täyttävä kasviperäinen lääke, jäljempänä 'perinteinen kasviperäinen lääke', täyttää 6 artiklan mukaisen kansallisen myyntiluvan tai 130 artiklan mukaisen yksinkertaistetun rekisteröinnin perusteet, tämän jakson säännöksiä ei sovelleta.

139 artikla

Perinteistä kasviperäistä lääkettä koskevan hakemusasiakirja-aineiston toimittaminen

1. Perinteiseen käyttöön perustuvan rekisteröinnin hakijan ja haltijan on oltava unioniin sijoittautuneita.
2. Saadakseen valmisteeseen rekisteröidä perinteisen käytön perusteella hakijan on tehtävä perinteiseen käyttöön perustuva rekisteröintihakemus asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

Perinteiseen käyttöön perustuva rekisteröintiä koskevat hakemusvaatimukset

1. Perinteiseen käyttöön perustuvaan rekisteröintihakemukseen on liitettävä
 - a) seuraavat tiedot ja asiakirjat:
 - i) liitteessä I olevassa 1, 2, 3, 5–11, 16, 17 ja 18 kohdassa tarkoitettut tiedot ja asiakirjat;
 - ii) liitteessä I olevan 12 kohdan a alakohdassa tarkoitettujen farmaseuttisten tutkimusten tulokset;
 - iii) valmisteyhteenveto ilman liitteessä V täsmennettyjä farmakologisia ominaisuuksia, paitsi jos se on tarpeen valmisteen turvallisen käytön kannalta;
 - iv) kun kyseessä ovat 5 artiklan 1 kohdan 69 alakohdassa tai 138 artiklan 2 kohdassa tarkoitettut yhdistelmät, asianomaiseen yhdistelmään liittyvät 138 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan e alakohdassa tarkoitettut tiedot;
 - b) tiedot kaikista hakijan toisessa jäsenvaltiossa tai kolmannessa maassa saamista asianomaisen kasvipärisen lääkkeen kansallisista myyntiluvista ja rekisteröinneistä sekä yksityiskohtaiset tiedot kansallisen myyntiluvan tai rekisteröinnin epäämispäätöksistä riippumatta siitä, onko kyseiset päätökset tehty unionissa vai kolmannessa maassa, sekä näiden päätösten perustelut;

- c) kirjallisuus- tai asiantuntijanäyttöä siitä, että kyseinen kasviperäinen lääke tai sitä vastaava valmiste on ollut käytössä lääkkeenä yhtäjaksoisesti vähintään 30 vuoden ajan ennen hakemuksen tekopäivää, ja tästä ajasta vähintään 15 vuotta unionissa;
- d) bibliografinen katsaus turvallisuutta koskevista tiedoista sekä asiantuntijalausunto ja, jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen sitä pyytää, kasviperäisen lääkkeen turvallisuuden arvioimiseksi tarvittavat tiedot.

Ensimmäisen alakohdan a alakohdan iv alakohdan soveltamiseksi, jos yksittäisiä vaikuttavia aineita ei tunneta riittävästi, tietojen on koskettava myös yksittäisiä vaikuttavia aineita.

Ensimmäisen kohdan c alakohdan soveltamiseksi sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, jossa perinteiseen käyttöön perustuvaa rekisteröintiä haetaan, pyynnöstä 145 artiklassa tarkoitettu työryhmä, jäljempänä 'kasviperäisiä lääkkeitä käsittelevä työryhmä', laatii lausunnon kyseisen kasviperäisen lääkkeen tai sitä vastaavan valmisteen ensimmäisen kohdan c alakohdassa tarkoitettua pitkään jatkunutta käyttöä koskevan näytön riittävydestä. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on toimitettava työryhmälle hakemusta tukevat asiakirjat.

Ensimmäisen alakohdan d alakohdan soveltamiseksi yhdistelmien osalta turvallisuustietojen on koskettava myös yksittäisiä vaikuttavia aineita, jos ne eivät ole riittävän tunnettuja.

Liitettä II sovelletaan soveltuvin osin ensimmäisen alakohdan a alakohdassa yksilöityihin tietoihin ja asiakirjoihin.

2. Edellä 1 kohdan ensimmäisen alakohdan c alakohdassa tarkoitettu vähintään 30 vuoden yhtäjaksoinen käyttö lääkkeenä on katsottava osoitetuksi, vaikka vastaavan valmisteen kaupan pitäminen ei olisi perustunut erityiseen myyntilupaan. Se on katsottava osoitetuksi myös silloin, kun vastaavan valmisteen sisältämien ainesosien lukumäärää tai niiden määriä on vähennetty tänä aikana.
3. Jos kasvipiperäistä lääkettä on käytetty unionissa alle 15 vuotta mutta se on muutoin oikeutettu perinteiseen käyttöön perustuvaan rekisteröintiin 1 kohdan mukaisesti, sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, jossa perinteiseen käyttöön perustuva rekisteröintihakemus on jätetty, on siirrettävä perinteiseen käyttöön perustuvaa rekisteröintiä koskeva hakemus kasvipiperäisiä lääkkeitä käsittelevän työryhmän käsiteltäväksi ja toimitettava asiaa koskevat asiakirjat käsittelyn tueksi.

Kasvipiperäisiä lääkkeitä käsittelevän työryhmän on tarkasteltava, täytyvätkö muut 138 artiklassa tarkoitetut perinteiseen käyttöön perustuvaa rekisteröintiä koskevat kriteerit kuin perinteisen käytön ajanjakso. Jos kasvipiperäisiä lääkkeitä käsittelevä työryhmä katsoo, että rekisteröinti on mahdollinen, se laatii 145 artiklan 3 kohdassa tarkoitetun unionin kasvimonografian, joka jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on otettava huomioon tehdessään perinteiseen käyttöön perustuvaa hakemusta koskevan lopullisen päätöksen.

141 artikla

Hajautetun menettelyn tai tunnustamismenettelyn muotoisen myyntilupamenettelyn soveltaminen perinteisiin kasvipiperäisiin lääkkeisiin

1. Edellä olevaa III luvun 3–5 jaksoa sovelletaan soveltuvin osin 138 artiklan mukaisesti myönnettyihin perinteiseen käyttöön perustuviin rekisteröinteihin.
2. Arvioidessaan muiden kuin 1 kohdassa tarkoitettujen perinteisten kasvipiperäisten lääkkeiden perinteiseen käyttöön perustuvaa rekisteröintihakemusta kunkin jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on otettava asianmukaisesti huomioon muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tämän jakson mukaisesti myöntämät rekisteröinnit.

142 artikla

Perinteiseen käyttöön perustuvan rekisteröinnin epääminen

1. Perinteiseen käyttöön perustuva rekisteröinti on evättävä, jos hakemus ei ole 138, 139 tai 140 artiklan mukainen tai jos vähintään yksi seuraavista ehdoista täyttyy:
 - a) laadullinen tai määrällinen koostumus ei ole ilmoitetun mukainen;
 - b) terapeuttiset käyttöaiheet eivät ole 138 artiklassa asetettujen ehtojen mukaiset;
 - c) kyseinen perinteinen kasvipiperäinen lääke voi olla haitallinen tavanomaisissa käyttöolosuhteissa;

- d) perinteistä käyttöä koskevat tiedot ovat puutteelliset, etenkin jos farmakologisia vaikutuksia tai tehoa ei pitkään jatkuneen käytön ja kokemuksen perusteella voida pitää uskottavina;
 - e) farmaseuttista laatua ei ole osoitettu riittävällä tavalla tai se on riittämätön.
2. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on toimitettava perinteiseen käyttöön perustuvan rekisteröinnin hakijalle, komissiolle ja pyynnöstä kaikille jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille perinteiseen käyttöön perustuvan rekisteröinnin epäämistä koskevat päätökset ja niiden perustelut.

143 artikla

Luettelo kasvipärisistä aineista, kasvirohdostuotteista sekä niiden yhdistelmistä

1. Komissio hyväksyy täytäntöönpanosäädöksiä luettelon laatimiseksi perinteisissä kasvipärisissä lääkkeissä käytettävistä kasvipärisistä aineista, kasvirohdostuotteista ja niiden yhdistelmistä ottaen huomioon kasvipärisiä lääkkeitä käsittelevän työryhmän laatiman ehdotuksen luetteloksi. Nämä täytäntöönpanosäädökset annetaan 217 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen. Kyseiseen luetteloon sisältyvät kunkin kasvipärisen aineen osalta terapeutiset käyttöaiheet, määritelty vahvuus ja annostus, antoreitti sekä kaikki muut tiedot, jotka ovat tarpeen kyseisen kasvipärisen aineen käyttämiseksi turvallisesti perinteisenä kasvipärisenä lääkkeenä.

2. Jos perinteiseen käyttöön perustuva rekisteröintihakemus koskee 1 kohdassa tarkoitettuun luetteloon sisältyvää kasviperäistä ainetta tai kasvirohdostuotetta tai niiden yhdistelmää, 140 artiklan 1 kohdan b, c ja d alakohdassa tarkoitettuja tietoja ei vaadita ja 142 artiklan 1 kohdan c ja d alakohtaa ei sovelleta.
3. Jos kasviperäinen aine tai kasvirohdostuote tai niiden yhdistelmä ei enää sisälly 1 kohdassa tarkoitettuun luetteloon, kyseistä ainetta sisältäviä kasviperäisiä lääkkeitä koskevat 2 kohdassa tarkoitetut perinteiseen käyttöön perustuvat rekisteröinnit on peruutettava, jollei 140 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja tietoja ja asiakirjoja toimiteta kolmen kuukauden kuluessa.

144 artikla

Perinteisiä kasviperäisiä lääkkeitä koskevat muut vaatimukset

1. Tämän direktiivin 1 artiklan 5 kohdan a ja b alakohtaa, 1 artiklan 9 kohtaa, 6–9 artiklaa, 32, 33, 47, 49, 60, 64, 91, 92, 94, 191, 194, 205, 206, 207 ja 209 artiklaa ja IV, IX, XI, XII ja XV lukua sekä komission direktiiviä (EU) 2017/1572⁵³ sovelletaan soveltuvien osin tämän jakson mukaisesti myönnettyihin perinteiseen käyttöön perustuviin rekisteröinteihin.
2. Edellä 66–69 ja 73–82 artiklassa sekä liitteessä IV säädettyjen vaatimusten lisäksi perinteisen kasviperäisen lääkkeen myyntipäällysmerkinnöissä ja pakkausselosteessa on oltava maininta siitä, että
 - a) valmiste on perinteinen kasviperäinen lääke, jonka käyttö tiettyihin terapeuttisiin käyttöaiheisiin perustuu yksinomaan sen pitkään jatkuneeseen käyttöön; ja

⁵³ Komission direktiivi (EU) 2017/1572, annettu 15 päivänä syyskuuta 2017, Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY täydentämisestä siltä osin kuin on kyse ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden hyvän tuotantotavan periaatteista ja yleisohjeista (EUVL L 238, 16.9.2017, s. 44, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2017/1572/oj>).

- b) käyttäjän olisi otettava yhteys lääkäriin tai asianmukaisen pätevyyden omaavaan terveydenhuollon ammattihenkilöön, jos oireet jatkuvat kyseisen perinteisen kasviperäisen lääkkeen käytön aikana tai jos ilmenee sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu pakkausselosteessa.

Jäsenvaltiot voivat vaatia, että myyntipäällysmerkinnöissä ja pakkausselosteessa mainitaan myös kyseisen perinteisen käytön luonne.

3. Tämän jakson mukaisesti rekisteröidyn perinteisen kasviperäisen lääkkeen mainonnassa on XIII luvussa vahvistettujen vaatimusten lisäksi esitettävä seuraava maininta: ”Perinteinen kasviperäinen lääke, jonka käyttö tiettyihin terapeutisiin käyttöaiheisiin perustuu yksinomaan sen pitkään jatkuneeseen käyttöön”.

145 artikla

Kasviperäisiä lääkkeitä käsittelevä työryhmä

1. Perustetaan kasviperäisiä lääkkeitä käsittelevä työryhmä. Kyseinen työryhmä on osa lääkevirastoa asetuksen (EU) 2026/...⁺ 148 artiklan g alakohdan nojalla, ja sillä on seuraava toimivalta:
- a) perinteiseen käyttöön perustuvien rekisteröintien osalta
- i) suorittaa 140 artiklan 1 ja 3 kohdasta johtuvat tehtävät;
- ii) laatia ehdotus 143 artiklan 1 kohdassa tarkoitetuksi kasviperäisten aineiden, kasvirohdostuotteiden ja niiden yhdistelmien luetteloksi;

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- iii) laatia perinteisiä kasvipärisiä lääkkeitä varten tämän artiklan 3 kohdassa tarkoitettut unionin monografiat;
- b) kasvipäristen lääkkeiden myyntilupien osalta laatia kasvipärisille lääkkeille tämän artiklan 3 kohdassa tarkoitettut unionin kasvimonografiat;
- c) edellä 138 artiklassa tarkoitettujen perinteisten kasvipäristen lääkkeiden osalta, kun on kyse III luvun 5 jakson tai 98 artiklan nojalla tapahtuvasta lääkeviraston käsiteltäväksi siirtämisestä, suorittaa 44 artiklassa tarkoitettut tehtävät;
- d) kun lääkeviraston käsiteltäväksi siirretään III luvun 5 jakson tai 98 artiklan nojalla asia, joka koskee kasvipärisiä aineita tai kasvirohdostuotteita sisältäviä lääkkeitä, jotka eivät ole perinteisiä kasvipärisiä lääkkeitä, antaa tarvittaessa lausunto kyseisestä kasvipärisestä aineesta.

Asianmukainen koordinointi ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean toiminnan kanssa on varmistettava menettelyllä, jonka lääkeviraston pääjohtaja vahvistaa asetuksen (EU) 2026/...⁺ 151 artiklan 10 kohdan e alakohdan mukaisesti.

2. Kunkin jäsenvaltion on nimettävä kasvipärisiä lääkkeitä käsittelevään työryhmään yksi varsinainen jäsen ja yksi varajäsen kolmen vuoden toimikaudeksi, joka voidaan uusia.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

Varajäsenet edustavat varsinaisia jäseniä ja äänestävät varsinaisten jäsenten puolesta näiden poissaollessa. Varsinaiset jäsenet ja varajäsenet valitaan sen aseman ja kokemuksen perusteella, joka heillä on kasvipärisien lääkkeiden arvioinnin alalla, ja he edustavat jäsenvaltioiden toimivaltaisia viranomaisia.

Kasvipärisiä lääkkeitä käsittelevän työryhmän jäsenten lisäksi työryhmässä voi olla tiettyihin tieteen tai tekniikan aloihin erikoistuneita asiantuntijoita.

3. Kasvipärisiä lääkkeitä käsittelevän työryhmän on laadittava unionin kasvimonografiat kasvipärisiä lääkkeitä varten 14 artiklan mukaisesti toimitettujen hakemusten osalta sekä perinteisiä kasvipärisiä lääkkeitä varten.

Jos unionin kasvimonografiat on laadittu, jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on otettava ne huomioon hakemusta tutkiessaan. Jos asianomaista unionin kasvimonografiaa ei ole vielä laadittu, voidaan viitata muihin asianmukaisiin monografioihin, julkaisuihin tai tietoihin.

Kun uusia unionin kasvimonografioita laaditaan, perinteiseen käyttöön perustuvan rekisteröinnin haltijan on harkittava, onko rekisteröintiasiakirjoihin tarpeen tehdä niistä johtuvat muutokset. Perinteiseen käyttöön perustuvan rekisteröinnin haltijan on ilmoitettava kaikista tällaisista muutoksista asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

Kasvimonografiat on julkaistava.

4. Tieteellisiin työryhmiin sovellettavia asetuksen (EU) 2026/...⁺ 153 artiklan 3, 4 ja 5 kohdan säännöksiä sovelletaan soveltuvin osin kasvipärisiä lääkkeitä käsittelevään työryhmään.
5. Kasvipärisiä lääkkeitä käsittelevä työryhmä laatii työjärjestyksensä.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

XI luku

Valmistus ja tuonti

1 JAKSO

LÄÄKKEIDEN VALMISTUS JA TUONTI

146 artikla

Valmistuslupa

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeiden valmistamiseksi niiden alueilla tarvitaan lupa, jäljempänä 'valmistuslupa'. Valmistuslupa vaaditaan myös silloin, kun valmistetut lääkkeet on tarkoitettu vientiin.
2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu valmistuslupa vaaditaan lääkkeiden valmistamiseksi sekä kokonaan että osittain, mukaan lukien osiin jakamiseen, pakkaamiseen ja pakkaustyypeihin liittyviä eri toimia varten.

Valmistuslupa koskee ainoastaan hakemuksessa yksilöityjä lääkeryhmiä, lääkemuotoja, valmistustoimia ja tiloja.

3. Poiketen siitä, mitä 2 kohdassa säädetään, valmistuslupaa ei vaadita seuraaville:
- a) valmistusta, osiin jakamista taikka pakkaamisen tai pakkaustyypin muuttamista varten, jos nämä toimet suorittaa ainoastaan vähittäisjakelua varten farmaseuttinen henkilöstö yleisölle avoimessa apteekissa tai muu jäsenvaltioissa tällaisiin toimiin oikeutettu henkilö; tai
 - b) valmistusvaiheet, mukaan lukien testaus, jotka suoritetaan 29 ja 152 artiklan mukaisesti hajautetuissa valmistuspaikoissa 155 artiklassa tarkoitetun, keskusvalmistuspaikan pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön vastuulla.
4. Valmistuslupa vaaditaan myös kolmansista maista peräisin olevien lääkkeiden tuontiin jäsenvaltioihin.
- Tätä lukua, 198 artiklan 5 kohtaa ja 201 artiklaa sovelletaan lääkkeiden tuontiin kolmansista maista.
5. Jäsenvaltioiden on lisättävä valmistuslupia koskevat tiedot 191 artiklan 15 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.

147 artikla
Valmistuslupahakemus

1. Saadakseen valmistusluvan hakijan on toimitettava hakemus sähköisesti asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle. Jäsenvaltiot voivat ... päivään ...kuuta ... [seitsemän vuotta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] saakka sallia hakemusten toimittamisen paperimuodossa.

Valmistuslupahakemuksen on sisällettävä seuraavat tiedot:

- a) hakijan nimi tai tapauksen mukaan toiminimi ja vakituinen osoite;
- b) valmistettavat tai tuotavat lääkkeet ja lääkemuodot sekä suoritettavat valmistustoimet ja paikka, jossa toiminta tapahtuu;
- c) näyttö siitä, että hakijan käytettävissä on b alakohdassa yksilöityjä tarkoituksia varten sopivat ja riittävät tilat, tekniset laitteet ja valvontamahdollisuudet, jotka täyttävät asianomaisen jäsenvaltion tämän direktiivin mukaisesti säätämät edellytykset lääkkeiden valmistuksen, mukaan lukien varastoinnin, ja valvonnan osalta;
- d) näyttö siitä, että hakijan käytettävissä on vähintään yksi 155 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö.

2. Jos kyseessä on valmistuslupahakemus, joka koskee hajautetun valmistuksen valvonnasta vastaavaa keskusvalmistuspaikkaa, hakemukseen on sisällyttävä myös seuraavat tiedot:
- a) kuvaus kaikista lääkkeistä, joiden valmistusvaiheita hajautetuissa valmistuspaikoissa suoritetaan, mukaan lukien kyseisten lääkkeiden osalta hajautetuissa valmistuspaikoissa suoritettavat valmistustoimet, mukaan lukien testaus;
 - b) näyttö siitä, että hakijalla on käytettävissään asianmukaiset menettelyt ja resurssit hajautettujen valmistuspaikkojen valvontaa varten 151 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan e alakohdan mukaisesti;
 - c) kunkin hajautetun valmistuspaikan osalta hakemuksen tekohetkellä 155 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön kirjallinen vahvistus siitä, että hakija on todentanut 163 artiklassa tarkoitettujen hyvän tuotantotavan periaatteiden noudattamisen tekemällä auditoinnin.
3. Hakijan on esitettävä hakemustaan tukevat tiedot sähköisessä muodossa. Jäsenvaltiot voivat ... päivään ...kuuta ... [seitsemän vuotta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] saakka sallia tietojen toimittamisen paperimuodossa.

148 artikla

Valmistuslupan myöntäminen

1. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on tehtävä tarkastus 147 artiklan mukaisesti toimitettuun hakemukseen sisältyvien tietojen oikeellisuuden varmistamiseksi.

Jos tietojen oikeellisuus vahvistetaan ensimmäisen alakohdan mukaisesti tai joka tapauksessa enintään 90 päivän kuluessa 147 artiklan mukaisesti toimitetun hakemuksen vastaanottamisesta, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on myönnettävä tai evättävä valmistuslupa.

Poiketen siitä, mitä toisessa alakohdassa säädetään, tarkastus voidaan perustelluissa tapauksissa tehdä valmistusluvan myöntämisen jälkeen.

2. Sen varmistamiseksi, että 147 artiklassa tarkoitetut tiedot annetaan asianmukaisesti, jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi myöntää valmistusluvan tietyin ehdoin.

149 artikla

Valmistusluvan muutokset

Jos valmistusluvan haltija pyytää muutosta 147 artiklan 1 kohdan toisessa alakohdassa ja 147 artiklan 2 kohdan a ja b alakohdassa tarkoitettuihin tietoihin, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on tehtävä päätös valmistuslupa-an pyydetystä muutoksesta enintään 30 päivän kuluessa tällaisesta pyynnöstä. Poikkeuksellisissa tapauksissa kyseistä määräaikaa voidaan pidentää 90 päivään.

150 artikla
Lisätietopyyntö

Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi pyytää hakijaa toimittamaan lisätietoja 147 artiklan nojalla annettujen tietojen ja 155 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön osalta.

Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen pyytää lisätietoja ensimmäisen alakohdan nojalla, 148 artiklan 1 kohdan toisessa alakohdassa ja 149 artiklassa tarkoitettujen määräaikojen kulumisen keskeytetään siihen asti, kun lisätiedot on toimitettu.

151 artikla
Valmistusluvan haltijan velvollisuudet

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että valmistusluvan haltijat
 - a) pitävät palveluksessaan henkilökuntaa, joka täyttää jäsenvaltion lainsäädännön edellyttämät vaatimukset sekä valmistuksen että valvonnan osalta;
 - b) luovuttavat lääkkeitä ainoastaan jäsenvaltioiden kansallisen lainsäädännön mukaisesti;
 - c) ilmoittavat etukäteen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle kaikista muutoksista, jotka halutaan tehdä mihin tahansa 147 artiklan nojalla annettuun tietoon;
 - d) sallivat jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen pääsyn tiloihinsa milloin tahansa;

- e) antavat 155 artiklassa tarkoitetuille pätevyysvaatimukset täyttävälle henkilölle mahdollisuuden suorittaa tehtävänsä, tarvittaessa myös hajautetuissa valmistuspaikoissa, esimerkiksi antamalla heidän käyttöönsä kaikki tarpeelliset resurssit ja varmistamalla heidän pääsyä tiloihin, mukaan lukien asiaankuuluvat sähköiset järjestelmät ja hajautettuja valmistuspaikkoja koskevat asiakirjat;
- f) noudattavat kaikissa asiaankuuluvissa tiloissa ja jatkuvasti 163 artiklassa tarkoitettuja lääkkeiden hyvän tuotantotavan periaatteita;
- g) käyttävät ainoastaan sellaisia vaikuttavia aineita, jotka on valmistettu vaikuttavia aineita koskevien, 163 artiklassa tarkoitettujen hyvän tuotantotavan periaatteiden mukaisesti ja jaeltu vaikuttavia aineita koskevien, 163 artiklassa tarkoitettujen hyvien jakelutapojen periaatteiden mukaisesti;
- h) ilmoittavat viipymättä jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ja myyntiluvan haltijalle, jos ne saavat tiedon siitä, että niiden valmistusluvan piiriin kuuluvat lääkkeet ovat tai niiden epäillään olevan väärennöksiä, riippumatta siitä, millä tavalla kyseisiä lääkkeitä on jaeltu;
- i) varmistavat, että valmistajat, maahantuojat tai jakelijat, joilta valmistusluvan haltijat saavat vaikuttavia aineita, ovat rekisteröityneet sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, johon ne ovat sijoittautuneet; ja
- j) tarkastavat vaikuttavien aineiden ja apuaineiden aitouden ja laadun.

Ensimmäisen alakohdan c alakohdan osalta jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle on joka tapauksessa ilmoitettava viipymättä, jos 155 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö korvataan odottamatta.

Ensimmäisen alakohdan f ja g alakohdan soveltamista varten valmistusluvan haltijoiden on varmistettava, että vaikuttavien aineiden valmistaja ja jakelijat noudattavat 163 artiklassa tarkoitettuja hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen periaatteita, tekemällä säännöllisiä auditointeja vaikuttavien aineiden valmistajan ja jakelijoiden valmistus- ja jakelupaikoissa. Valmistusluvan haltijoiden on todennettava vaatimusten noudattaminen joko itse tai niiden puolesta sopimuksen nojalla toimivan tahon välityksellä.

2. Valmistusluvan haltijan on varmistettava, että apuaineet soveltuvat käytettäviksi lääkkeissä, todentamalla asianmukainen hyvä tuotantotapa 164 artiklassa tarkoitetun vakioitun riskinarvioinnin perusteella.
3. Valmistusluvan haltijan on varmistettava, että 2 kohdan mukaisesti todennettua asianmukaista hyvää tuotantotapaa noudatetaan. Valmistusluvan haltijan on dokumentoitava 1 ja 2 kohdan mukaisesti toteutetut toimenpiteet.

152 artikla

Hajautettujen valmistuspaikkojen rekisteröinti ja valvonta

1. Keskusvalmistuspaikan valmistusluvan haltijan on rekisteröitävä kaikki hajautetut valmistuspaikkansa tämän artiklan mukaisesti.

2. Keskusvalmistuspaikan valmistusluvan haltijan on pyydettävä sen jäsenvaltion toimivaltaista viranomaista, jossa hajautettu valmistuspaikka sijaitsee, rekisteröimään kyseinen hajautettu valmistuspaikka.
3. Edellä olevan 2 kohdan soveltamiseksi keskusvalmistuspaikan valmistusluvan haltijan on toimitettava rekisteröintilomake, joka sisältää seuraavat tiedot:
 - a) hajautetun valmistuspaikan nimi tai toiminimi ja osoite, todiste sen sijoittautumisesta unioniin ja hajautetun valmistuspaikan paikalliseksi yhteyshenkilöksi nimetyn henkilön nimi ja yhteystiedot sekä hajautetun valmistuspaikan kirjallinen vahvistus siitä, että se tukee rekisteröintihakemusta;
 - b) lääkemuodot ja lääkkeet, joiden valmistustoimia, mukaan lukien testaus, hajautetussa valmistuspaikassa suoritetaan, kyseisten lääkkeiden osalta suoritettavat valmistustoimet, mukaan lukien testaus, ja tarvittaessa viittaus 29 artiklassa tarkoitettuun asiaankuuluvaan myyntilupaan tai myyntilupahakemukseen;
 - c) tiedot hajautetun valmistuspaikan tiloista ja asiaankuuluvien toimien toteuttamiseen tarvittavista teknisistä laitteista;
 - d) viittaus keskusvalmistuspaikan valmistuslupaan;

- e) jäljempänä olevassa 155 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön kirjallinen vahvistus siitä, että lääkkeen valmistusluvan haltija on auditoinnein varmistanut, että hajautetussa valmistuspaikassa noudatetaan 163 artiklassa tarkoitettuja hyvän tuotantotavan periaatteita ja, kun hajautetun valmistuspaikan sijaintijäsenvaltion toimivaltainen viranomainen sitä pyytää, asianomaisen hajautetun valmistuspaikan viimeisin auditointiraportti;
 - f) näyttö siitä, että 155 artiklassa tarkoitetulla pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on keskusvalmistuspaikassa käytettävissään asianmukaiset resurssit 157 artiklan 4 kohdassa tarkoitettujen, hajautetun valmistuspaikan valvontaan liittyvien tehtävien suorittamiseksi.
4. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikki toimet päävalmistuspaikassa ja hajautetuissa valmistuspaikoissa toteutetaan 163 ja 164 artiklassa tarkoitettujen hyvän tuotantotavan periaatteiden ja 29 artiklassa tarkoitetun myyntiluvan mukaisesti.
5. Keskusvalmistuspaikan valmistusluvan haltija ei voi aloittaa toimintaa hajautetussa valmistuspaikassa ennen kuin hajautetun valmistuksen käyttö on hyväksytty 29 artiklan 1 kohdan mukaisesti ja myyntiluvan haltija on varmistanut, että
- a) sen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen, jossa vastaava keskusvalmistuspaikka sijaitsee, on antanut sille luvan;

- b) sen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen, jossa hajautettu valmistuspaikka sijaitsee, on rekisteröinyt sen; ja
 - c) jäljempänä 191 artiklan 15 kohdassa tarkoitetussa unionin tietokannassa on yhteys hajautetun valmistuspaikan rekisteröinnin ja sen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen, jossa keskusvalmistuspaikka sijaitsee, myöntämän vastaavan keskusvalmistuspaikan luvan välille.
6. Sen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen, jossa hajautettu valmistuspaikka sijaitsee, on valvottava hajautetussa valmistuspaikassa suoritettavia valmistustoimia, mukaan lukien testaus, 191 artiklan mukaisesti.
7. Hajautetun valmistuspaikan rekisteröintiin on tarvittaessa sisällyttävä valmistuspaikan rekisteröinti sen kattamaan lääkkeeseen kuuluvan vaikuttavan aineen valmistuspaikaksi.
8. Kun hajautetussa valmistuspaikassa toteutettavaan valmistustoimintaan sisältyy vaihteita, jotka liittyvät hajautetusti valmistetun lääkkeen vaikuttavan aineen valmistukseen, kyseiset vaiheet on sisällytettävä 3 kohdan b, c, e ja f alakohdan mukaisesti toimitettaviin tietoihin.

9. Hajautettua valmistuspaikkaa tämän artiklan 6 kohdan nojalla valvova jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi suorittaa 191 artiklan 1 kohdan toisen alakohdan a alakohdassa tarkoitetun tarkastuksen. Tällaisissa tapauksissa kyseisen toimivaltaisen viranomaisen on tehtävä yhteistyötä keskusvalmistuspaikkaa valvovan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen kanssa. Jos tarkastuksen tulos osoittaa, että hakija ei noudata 163 artiklassa tarkoitettuja hyvän tuotantotavan periaatteita, hajautettua valmistuspaikkaa valvovan jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen ei saa rekisteröidä kyseistä yksikköä 191 artiklan 15 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan tai, jos kyseinen yksikkö on jo rekisteröity 191 artiklan 15 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan, sen on poistettava yksikkö kyseisestä tietokannasta.
10. Hajautettua valmistuspaikkaa 6 kohdan nojalla valvovan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on tehtävä yhteistyötä niiden asiaankuuluvien viranomaisten kanssa, jotka muiden unionin säädösten nojalla vastaavat valmistustoimien, mukaan lukien testaus, valvonnasta, kun kyse on lääkkeistä, jotka on valmistettu hajautetussa valmistuspaikassa ja joiden testauksessa tai valmistuksessa käytetään raaka-aineita, lääkkeitä, joita säännellään muulla asialla koskevalla unionin lainsäädännöllä, tai lääkkeitä, jotka on tarkoitettu yhdistettäväksi lääkinnällisiin laitteisiin tai *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettuihin lääkinnällisiin laitteisiin.

Jos erityisiä valmistustoimia, mukaan lukien testaus, suoritetaan sellaisten ihmisperäisiä aineita sisältävien, niistä koostuvien tai niistä johdettujen lääkkeiden osalta, joiden tietyt valmistustoimet, mukaan lukien testaus, suoritetaan hajautetussa valmistuspaikassa, joka on hyväksytty myös asetuksen (EU) 2024/1938 nojalla, ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettuun yhteistyöhön on kuuluttava tietojen jakaminen kaikista hajautettuun valmistuspaikkaan liittyvistä toimista, joita toimivaltaiset viranomaiset ovat toteuttaneet hoitaessaan tehtäviään.

Päävalmistuspaikkoja ja hajautettuja valmistuspaikkoja valvovien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on tehtävä yhteistyötä ja vaihdettava tietoja keskusvalmistuspaikan hyväksymisestä, hajautettujen valmistuspaikkojen rekisteröinnistä ja kyseisten valmistuspaikkojen valvonnasta.

11. Päävalmistuspaikkoja ja hajautettuja valmistuspaikkoja valvovien jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten ja lääkeviraston tai myyntilupaa valvovan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on tarvittaessa tehtävä yhteistyötä ja vaihdettava tietoja. Jos ne havaitsevat keskusvalmistuspaikassa tai hajautetuissa valmistuspaikoissa puutteita, jotka voisivat vaikuttaa asianomaisen lääkkeen laatuun tai turvallisuuteen, niiden on ilmoitettava asiasta tapauksen mukaan asiaankuuluville jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle ilman aiheetonta viivytystä.
12. Jos ilmenee tilanne, jolla on vaikutusta hajautetussa valmistuspaikassa valmistettavan tai testattavan lääkkeen laatuun tai turvallisuuteen, myyntiluvan haltijan ja keskusvalmistuspaikan pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön on ilmoitettava asiasta ilman aiheetonta viivytystä päävalmistuspaikkaa ja hajautettuja valmistuspaikkoja valvovien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ja tapauksen mukaan myyntilupaa valvovalle toimivaltaiselle viranomaiselle tai lääkevirastolle, joka toteuttaa asianmukaiset toimet.
13. Sen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen, joka valvoo hajautettua valmistuspaikkaa, voi tarvittaessa keskeyttää tai peruuttaa hajautetun valmistuspaikan rekisteröinnin kokonaan tai osittain, jos tämän artiklan 2–7 kohdassa säädetyt edellytykset eivät enää täyty. Tällaisessa tapauksessa kyseisen toimivaltaisen viranomaisen on ilman aiheetonta viivytystä ilmoitettava asiasta 11 kohdassa tarkoitetuille toimivaltaisille viranomaisille ja tallennettava keskeyttämistä tai peruuttamista koskevat tiedot 191 artiklan 15 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.

153 artikla

Turvaominaisuuksiin liittyvät edellytykset

1. Liitteessä IV olevassa p alakohdassa tarkoitettuja turvaominaisuuksia ei saa osittain tai kokonaan poistaa tai peittää, elleivät seuraavat edellytykset täyty:
 - a) valmistusluvan haltija on ensin tarkastanut kyseisen lääkkeen aitouden sekä varmistanut sen, ettei sitä ole peukaloitu;
 - b) valmistusluvan haltija noudattaa liitteen IV säännöksiä korvaamalla kyseiset turvaominaisuudet vastaavilla turvaominaisuuksilla avaamatta lääkkeen sisäpakkausta;
 - c) turvaominaisuuksien korvaamisessa noudatetaan 163 artiklassa tarkoitettuja lääkkeiden hyvän tuotantotavan periaatteita; ja
 - d) turvaominaisuuksien muuttamista valvoo jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen.

Sovellettaessa b alakohtaa turvaominaisuuksien katsotaan vastaavan alkuperäisiä turvaominaisuuksia, jos:

- a) ne täyttävät 70 artiklan 2 kohdan nojalla annetuissa delegoiduissa säädöksissä asetetut vaatimukset; ja

- b) niillä voidaan yhtä tehokkaasti tunnistaa lääke, tarkastaa sen aitous ja paljastaa lääkkeen peukalointi.
2. Valmistusluvan haltijat, 1 kohdassa tarkoitettuja toimintoja suorittavat valmistusluvan haltijat mukaan luettuina, katsotaan valmistajiksi ja ne ovat siten direktiivissä (EU) 2024/2853 säädetyissä tapauksessa ja siinä säädetyin ehdoin vastuussa vahingoista.

154 artikla

Mahdollisesti väärennetyt lääkkeet

1. Poiketen siitä, mitä 1 artiklan 2 kohdassa säädetään, ja rajoittamatta XII luvun 1 jakson säännösten soveltamista, jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että unionin alueelle tuotavia lääkkeitä, joita ei ole tarkoitus saattaa markkinoille unionissa, ei lasketa liikkeelle unionin markkinoille, jos on riittävät perusteet epäillä, että kyseiset lääkkeet ovat väärennetyjä.
2. Jäsenvaltioiden on annettava julkisia tietoja toimista, joita ne ovat toteuttaneet lääkeväärennösten torjumiseksi, mukaan lukien täytäntöönpanon valvontatoimet. Tätä varten niiden on tehtävä yhteistyötä potilas- ja kuluttajajärjestöjen ja tarvittaessa täytäntöönpanoa valvovien jäsenvaltioiden viranomaisten kanssa.

3. Sen vahvistamiseksi, mitkä tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitetut tarvittavat toimenpiteet ovat, siirretään komissiolle toimivalta hyväksyä 218 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tämän artiklan 1 kohdan säännöksiä määrittelemällä huomioon otettavat perusteet ja tehtävät tarkastukset arvioitaessa, ovatko lääkkeet, jotka on tuotu unionin alueelle mutta joita ei ole tarkoitettu markkinoille saatettaviksi, mahdollisesti väärennetyjä.

155 artikla

Pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön tavoitettavuus

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että valmistusluvan haltijalla on pysyvästi ja jatkuvasti käytettävissään vähintään yksi sellainen pätevyysvaatimukset 156 artiklassa säädettyjen edellytysten mukaisesti täyttävä henkilö, joka asuu ja toimii unionissa ja joka vastaa erityisesti 157 artiklassa määriteltujen tehtävien suorittamisesta.
2. Valmistusluvan haltija, joka on luonnollinen henkilö ja joka henkilökohtaisesti täyttää liitteessä III säädetyt pätevyysedellytykset, voi itse ottaa 1 kohdassa tarkoitetun vastuun.
3. Jos valmistuslupa myönnetään 148 artiklan nojalla hakemuksessa mainitulle keskusvalmistuspaikalle, tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö vastaa myös 157 artiklan 4 kohdassa tarkoitettujen hajautettuja valmistuspaikkoja koskevien tehtävien suorittamisesta. Tätä varten tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettuihin palveluihin keskusvalmistuspaikassa käytettävissä olevien resurssien on oltava oikeassa suhteessa hajautettujen valmistuspaikkojen määrään ja näissä valmistuspaikoissa toteutettuun toimintaan.

156 artikla

Pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että 155 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö täyttää liitteessä III säädetyt pätevyysvaatimukset.
2. Valmistusluvan haltijan ja pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön on varmistettava, että pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön käytännön kokemus on sopivaa sertifioitavien valmistetyyppien kannalta.
3. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi ottaa käyttöön asianmukaiset hallinnolliset menettelyt, joilla varmistetaan, että 155 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö täyttää liitteessä III vahvistetut edellytykset.

157 artikla

Pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön vastuut

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että 155 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, tämän kuitenkin rajoittamatta kyseisen henkilön ja valmistusluvan haltijan suhdetta, on 158 artiklassa tarkoitettujen menettelytapojen mukaisesti velvollinen varmistamaan
 - a) asianomaisessa jäsenvaltiossa valmistettavien lääkkeiden osalta, että lääkkeen jokainen tuotantoerä on valmistettu ja tarkastettu kyseisessä jäsenvaltiossa voimassa olevaa lainsäädäntöä noudattaen ja myyntiluvan vaatimusten mukaisesti;

- b) kolmansista maista tuotavien lääkkeiden osalta, vaikka ne olisi valmistettu unionissa, että jokaiselle tuotantoerälle on jossakin jäsenvaltiossa tehty täydellinen laatuanalyysi, määrällinen analyysi ainakin kaikkien vaikuttavien aineiden osalta ja kaikki muut tutkimukset ja tarkastukset, jotka ovat tarpeen lääkkeen laadun varmistamiseksi myyntiluvan vaatimusten mukaisesti.

Edellä 155 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön on varmistettava sellaisten lääkkeiden osalta, jotka on tarkoitus saattaa markkinoille unionissa, että liitteessä IV olevassa p alakohdassa tarkoitetut turvaominaisuudet on kiinnitetty pakkaukseen.

Lääke-erät, jotka ovat olleet ensimmäisen alakohdan b alakohdassa tarkoitettujen valvontatoimien kohteena jossakin jäsenvaltiossa, on vapautettava näistä valvontatoimista, jos ne saatetaan toisen jäsenvaltion markkinoille siten, että niihin on liitetty pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön allekirjoittamat valvontaraportit.

2. Jos kyse on kolmannesta maasta tuodusta lääkkeestä ja jos unionin ja viejämaan välillä on sovittu aiheellisista järjestelyistä, joilla varmistetaan, että lääkkeen valmistaja soveltaa vähintään unionin sääntöjä vastaavia hyvän tuotantotavan vaatimuksia ja että 1 kohdan ensimmäisen alakohdan b alakohdassa säädetyt valvontatoimet on suoritettu viejämaassa, pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö voidaan vapauttaa velvollisuudesta suorittaa nämä tarkastukset.

3. Kaikissa tapauksissa ja etenkin jos lääkkeet luovutetaan myyntiin, pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön on annettava tähän tarkoitukseen varatussa rekisterissä tai muussa muodossa todistus siitä, että jokainen tuotantoerä täyttää tämän artiklan säännökset; mainittu rekisteri tai muu formaatti on pidettävä ajan tasalla suoritettavien toimien keston ajan ja sen on oltava jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen saatavilla asianomaisen jäsenvaltion kansallisessa lainsäädännössä määrätyn ajan, kuitenkin vähintään viisi vuotta.
4. Edellä olevan 155 artiklan 3 kohdan soveltamiseksi pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön on lisäksi
- a) valvottava hajautetuissa valmistuspaikoissa suoritettavia valmistustoimia, mukaan lukien testaus, sen varmistamiseksi, että ne ovat 163 artiklassa tarkoitettujen hyvän tuotantotavan periaatteiden sekä myyntiluvan mukaisia;
 - b) tehtävä hajautetuissa valmistuspaikoissa säännöllisiä auditointeja, mukaan lukien määräaikaisten tarkastuskäynnit, ja annettava kirjallinen vahvistus siitä, että keskusvalmistuspaikan valmistusluvan haltija on varmistanut, että hajautetussa valmistuspaikassa noudatetaan 163 artiklassa tarkoitettuja hyvän tuotantotavan periaatteita;
 - c) toimitettava vuosittain sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa hajautettu valmistuspaikka sijaitsee, selvitys 152 artiklan 3 kohdan nojalla toimitetussa rekisteröintilomakkeessa annetuissa tiedoissa tapahtuneista muutoksista.

Muutoksista, jotka saattavat vaikuttaa hajautetussa valmistuspaikassa valmistettavien tai testattavien lääkkeiden laatuun tai turvallisuuteen, on ilmoitettava välittömästi.

Siirretään komissiolle valta antaa 218 artiklan mukaisesti delegoitu säädös, jolla täydennetään ensimmäisen alakohdan c alakohtaa täsmentämällä pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön tekemä ilmoitus.

158 artikla

Ammatilliset menettelytapasäännöt

1. Jäsenvaltioiden on varmistuttava 155 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön tehtävien suorittamisesta, joko tarpeellisin hallinnollisin toimenpitein tai saattamalla tällaiset henkilöt ammatillisten menettelytapasääntöjen alaisiksi.
2. Jäsenvaltiot voivat säätää 155 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön toiminnan keskeyttämisestä tilapäisesti, jos kyseistä pätevyysvaatimukset täyttävää henkilöä vastaan on aloitettu hallinnollinen tai kurinpidollinen menettely 157 artiklassa säädettyjen velvollisuuksien laiminlyönnin vuoksi. Pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön toiminnan tilapäinen keskeyttäminen koskee kaikkia asianomaisia valmistuslupia.
3. Kun kyseessä on hajautettu valmistus, keskusvalmistuspaikkaa ja hajautettuja valmistuspaikkoja valvovien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten, jos ne ovat eri viranomaisia, on tehtävä yhteistyötä 1 ja 2 kohdassa tarkoitettujen toimenpiteiden toteuttamiseksi.

Vientiin tarkoitettulle lääkkeelle myönnettävät todistukset

1. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on valmistajan, viejän tai tuojana olevan kolmannen maan toimivaltaisten viranomaisten pyynnöstä myönnettävä vientitodistus, jolla todistetaan, että lääkkeiden valmistajalla on valmistuslupa, tai viitattava valmistuslupaan ja 191 artiklan 15 kohdassa tarkoitettussa unionin tietokannassa saatavilla olevaan hyvän tuotantotavan noudattamista koskevaan todistukseen (GMP-todistus).
2. Sovellettaessa 1 kohtaa, jos valmistajalla ei ole myyntilupaa, sen on toimitettava 1 kohdassa tarkoitettun todistuksen antamisesta vastaavalle jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaisille ilmoitus, jossa selostetaan miksi myyntilupaa ei ole saatavilla
3. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai tapauksen mukaan lääkeviraston on myyntiluvan haltijan tai myyntiluvan hakijan pyynnöstä myönnettävä lääkkeelle todistus sovellettavia Maailman terveysjärjestön hallinnollisia järjestelyjä noudattaen.
4. Sovellettaessa tämän artiklan 3 kohtaa tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston on toimitettava vientiin tarkoitetuista, alueellaan myyntiluvan saaneista lääkkeistä valmisteyhteenveto, jonka ne ovat hyväksyneet 46 artiklan mukaisesti, tai tapauksen mukaan viitattava julkisesti saataville asettamaansa valmisteyhteenvetoon.

2 JAKSO

VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTUS, TUONTI JA JAKELU

160 artikla

Vaikuttavien aineiden maahantuojien, valmistajien ja jakelijoiden rekisteröinti

1. Unioniin sijoittautuneiden vaikuttavien aineiden maahantuojien, valmistajien ja jakelijoiden on rekisteröitävä toimintansa sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, johon ne ovat sijoittautuneet.
2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettujen vaikuttavien aineiden maahantuojien, valmistajien ja jakelijoiden on haettava rekisteröintiä toimittamalla rekisteröintilomake sähköisessä muodossa jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle viimeistään 60 päivää ennen toimintansa suunniteltua aloittamista. Jäsenvaltiot voivat ... päivään ...kuuta ... [seitsemän vuotta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] saakka sallia rekisteröintilomakkeiden toimittamisen paperimuodossa.
3. Rekisteröintilomakkeen on sisällettävä ainakin seuraavat tiedot:
 - a) nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite;
 - b) vaikuttavat aineet, joita on tarkoitus maahantuoda, valmistaa tai jaella;
 - c) toiminnassa käytettäviä tiloja ja teknisiä laitteita koskevat tiedot.

4. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi riskinarvioinnin perusteella päättää suorittaa tarkastuksen. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen ilmoittaa tarkastuksen suorittamisesta rekisteröinnin hakijalle 60 päivän kuluessa rekisteröintilomakkeen vastaanottamisesta, toiminta ei saa alkaa, ennen kuin jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen on ilmoittanut rekisteröinnin hakijalle, että tämä voi aloittaa toiminnan. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen ei ole ilmoittanut rekisteröinnin hakijalle tarkastuksen suorittamisesta 60 päivän kuluessa rekisteröintilomakkeen vastaanottamisesta, hakija voi aloittaa toimintansa.
5. Jos tämän artiklan 4 kohdan mukaisesti suoritettun tarkastuksen tulos osoittaa, että rekisteröinnin hakija ei noudata 163 artiklassa tarkoitettuja vaikuttavien aineiden hyvän tuotantotavan tai hyvien jakelutapojen periaatteita, toimivaltainen viranomainen ei saa rekisteröidä kyseistä yksikköä 191 artiklan 15 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.
6. Edellä 1 kohdassa tarkoitettujen vaikuttavien aineiden maahantuojien, valmistajien ja jakelijoiden on vuosittain toimitettava jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle sähköisesti luettelo 3 kohdassa tarkoitettussa rekisteröintilomakkeessa annetuissa tiedoissa tapahtuneista muutoksista. Muutoksista, jotka saattavat vaikuttaa valmistettavien, maahantuotavien tai jaeltavien vaikuttavien aineiden laatuun tai turvallisuuteen, on ilmoitettava välittömästi.
7. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on lisättävä tämän artiklan 3 kohdan nojalla toimitetut tiedot 191 artiklan 15 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.

8. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi tarvittaessa keskeyttää tai peruuttaa yksikön rekisteröinnin kokonaan tai osittain, jos tämän artiklan 3 kohdassa ja 161 artiklassa säädetyt edellytykset eivät enää täyty. Tällaisessa tapauksessa jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilman aiheetonta viivytystä ilmoitettava asiasta muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ja lääkevirastolle ja tallennettava keskeyttämistä tai peruuttamista koskevat tiedot 191 artiklan 15 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.

161 artikla

Vaikuttavien aineiden tuontiedellytykset

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava asianmukaisia toimenpiteitä varmistaa, että vaikuttavien aineiden valmistamisessa, maahantuonnissa ja jakelussa niiden alueella, vientiin tarkoitetut vaikuttavat aineet mukaan luettuina, noudatetaan 163 artiklassa tarkoitettuja vaikuttavien aineiden hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen periaatteita.
2. Vaikuttavia aineita saa maahantuoda ainoastaan, jos seuraavat edellytykset täyttyvät:
 - a) vaikuttavia aineita valmistettaessa on noudatettu hyvän tuotantotavan periaatteita, jotka ovat vähintään vastaavat kuin 163 artiklassa tarkoitettut periaatteet; ja
 - b) vaikuttavien aineiden mukana on viejänä toimivan kolmannen maan toimivaltaisen viranomaisen antama kirjallinen vahvistus siitä, että
 - i) maasta vietävää vaikuttavaa ainetta valmistavaan valmistuspaikkaan sovelletaan hyvän tuotantotavan periaatteita, jotka ovat vähintään vastaavat kuin 163 artiklassa tarkoitettut periaatteet;

- ii) kyseinen valmistuspaikka kuuluu säännöllisen, tiukan ja avoimen valvonnan sekä hyvän tuotantotavan tehokkaan täytäntöönpanon, kuten toistuvien ja ilman ennakoilmoitusta tehtävien tarkastusten, piiriin, millä varmistetaan vähintään vastaavanlainen kansanterveyden suojelu kuin unionissa; ja
- iii) viejänä toimiva kolmas maa toimittaa unionille tiedot havaituista vaatimusten noudattamatta jättämisistä ilman aiheutonta viivytystä.

- 3. Tämän artiklan 2 kohdan b alakohdassa asetettuja edellytyksiä ei sovelleta, jos viejämaa sisältyy 162 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuun luetteloon.
- 4. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi poiketa tämän artiklan 2 kohdan b alakohdassa säädettyistä edellytyksistä ajanjaksoksi, joka ei ylitä 191 artiklan 13 kohdan mukaisesti annetun hyvää tuotantotavan noudattamista koskevan todistuksen voimassaoloaikaa, jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai lääkevirasto on tarkastanut vaikuttavaa ainetta vientiä varten valmistavan valmistuspaikan ja sen on todettu noudattavan 163 artiklassa tarkoitettuja hyvän tuotantotavan periaatteita.

162 artikla

Kolmansista maista tuodut vaikuttavat aineet

1. Komissio arvioi kolmannen maan pyynnöstä, voidaanko unioniin vietäviin vaikuttaviin aineisiin sovellettavalla kolmannen maan lainsäädännöllä ja vastaavilla valvonta- ja täytäntöönpanotoimenpiteillä varmistaa vastaavan tasoinen kansanterveyden suojeleminen unionissa.

Arvioinnissa, joka suoritetaan sähköisessä muodossa toimitettujen asiaa koskevien asiakirjojen tarkasteluna ja, ellei tätä toiminta-alaa varten ole käytössä 157 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuja järjestelyjä, arviointi sisältää myös kolmannen maan sääntelyjärjestelmän tarkastelun paikan päällä sekä tarvittaessa kolmannen maan suorittaman tarkastuksen tarkkailun yhdessä tai useammassa vaikuttavien aineiden valmistuspaikassa.

2. Komissio voi tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitetun arvioinnin perusteella hyväksyä täytäntöönpanosäädöksiä kolmannen maan sisällyttämiseksi luetteloon ja tämän kohdan toisessa alakohdassa säädettyjen vaatimusten soveltamiseksi. Nämä täytäntöönpanosäädökset annetaan 217 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

Arvioidessaan kolmannen maan sääntelykehystä 1 kohdan nojalla komissio ottaa huomioon seuraavat seikat:

- a) hyvää tuotantotapaa koskevat kyseisen kolmannen maan säännöt;
- b) tarkastusten säännöllisyys sen varmistamiseksi, että hyvää tuotantotapaa noudatetaan;

- c) hyvän tuotantotavan täytäntöönpanon tehokkuus;
 - d) se, miten säännöllisesti ja nopeasti kolmas maa toimittaa tiedot niistä vaikuttavien aineiden valmistajista, jotka eivät noudata vaatimuksia.
3. Komissio tarkastaa säännöllisesti, täyttyvätkö 1 kohdassa säädetyt edellytykset. Ensimmäinen tarkastus tehdään viimeistään kolmen vuoden kuluttua siitä, kun kolmas maa on sisällytetty 2 kohdassa tarkoitettuun luetteloon.
4. Komissio suorittaa 1 kohdassa tarkoitetun arvioinnin ja 3 kohdassa tarkoitetun tarkastuksen yhteistyössä lääkeviraston ja jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa.

3 JAKSO

HYVÄN TUOTANTOTAVAN JA HYVIEN JAKELUTAPOJEN PERIAATTEET

163 artikla

Lääkkeisiin ja vaikuttaviin aineisiin sovellettavat säännöt

Komissio antaa 218 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä tämän direktiivin täydentämiseksi täsmentämällä

- a) lääkkeiden hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen periaatteet, joita täydennetään tarvittaessa erityisesti lääkemuotoihin, lääkkeisiin tai valmistustoimintaan hyvän tuotantotavan periaatteiden mukaisesti sovellettavilla erityistoimenpiteillä;

b) vaikuttavien aineiden hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen periaatteet.

Ensimmäisen alakohdan a alakohdan nojalla täsmennettävissä periaatteissa on oltava lääkkeiden välittämistä koskevia erityismääräyksiä.

Ensimmäisen kohdan mukaisesti täsmennettävien periaatteiden on oltava tarvittaessa johdonmukaisia muussa unionin oikeudellisessa kehyksessä vahvistettujen hyvän käytännön periaatteiden kanssa.

Lääkevirasto laatii, erityisesti asetuksen (EU) 2026/...⁺ 148 artiklan k alakohdassa tarkoitetun tarkastustyöryhmänsä välityksellä yhteisymmärryksessä komission kanssa hyviä tuotanto- ja jakelutapoja koskevat ohjeet, mukaan lukien ATMP-lääkkeitä koskevat erityiset ohjeet.

164 artikla

Apuaineisiin sovellettavat säännöt

Siirretään komissiolle valta antaa 218 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tätä direktiiviä 151 artiklan 2 kohdassa tarkoitetun apuaineiden asianmukaisen hyvän tuotantotavan varmistamiseksi suoritettavan vakioidun riskinarvioinnin osalta. Riskinarvioinnissa on otettava huomioon muihin asianmukaisiin laatujärjestelmiin perustuvat vaatimukset sekä apuaineiden lähde ja käyttötarkoitus sekä aiemmat laadun puutteita koskevat tapaukset.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

XII luku

Tukkukauppa ja etämyynti

1 JAKSO

LÄÄKKEIDEN TUKKUKAUPPA JA VÄLITTÄMINEN

165 artikla

Lääkkeiden tukkukauppa

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että niiden alueella on jakelussa ainoastaan sellaisia lääkkeitä, joille on myönnetty myyntilupa unionin oikeuden mukaisesti, sanotun kuitenkin rajoittamatta 6 artiklan soveltamista.
2. Tukkukaupan, mukaan lukien varastointi, osalta lääkkeillä on oltava joko keskitetty myyntilupa tai kansallinen myyntilupa.
3. Tukkukauppiaiden, jotka aikovat hankkia lääkkeen jostain jäsenvaltiosta, jäljempänä 'lähtöjäsenvaltio', on ilmoitettava myyntiluvan haltijalle ja sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa lääkettä on määrä jaella, jäljempänä 'määräjäsenvaltio', aikomuksestaan jaella kyseistä lääkettä määräjäsenvaltiossa.

4. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että tukkukauppias osoittaa, että lähtöjäsenvaltiosta hankitulla ja määrjäjäsenvaltiossa jaellulla lääkkeellä on jo myyntilupa määrjäjäsenvaltiossa, mukaan lukien se, että lääkkeillä on yhteinen alkuperä. Jäsenvaltio voi asettaa lisävaatimuksia, joiden täyttymistä se pitää tarpeellisenä sen osoittamiseksi, että lähtöjäsenvaltiossa myyntiluvan saanutta lääkettä ja määrjäjäsenvaltiossa myyntiluvan saanutta lääkettä voidaan kohtuudella pitää samana valmisteena.

Määrjäjäsenvaltion on kieltäydyttävä sallimasta tukkukauppiaan lähtöjäsenvaltiosta harjoittamaa lääkkeen rinnakkaiskauppaa, jos määrjäjäsenvaltio katsoo, että sallimalla tällaisen rinnakkaiskaupan kierrettäisiin 39 artiklassa vahvistettua tunnustamismenettelyä.

5. Kun on kyse kansallisen myyntiluvan piiriin kuuluvista lääkkeistä, tämän artiklan 3 kohdassa tarkoitettu määrjäjäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle annettava ilmoitus ei rajoita kyseisen jäsenvaltion kansallisen lainsäädännön mukaisten lisämenettelyjen soveltamista eikä maksujen suorittamista kyseisille viranomaisille ilmoitusten käsittelystä. Jäsenvaltio voi vaatia, että kyseinen lääke merkitään 77 artiklan mukaisesti. Jäsenvaltio voi myös vaatia, että sähköiset valmistetiedot annetaan 66 artiklan 3 kohdan mukaisesti.

6. Kun on kyse keskitetyn myyntiluvan piiriin kuuluvista lääkkeistä, tukkukauppiaan on toimitettava sama 3 kohdassa tarkoitettu ilmoitus lääkevirastolle, joka vastaa lääkkeitä koskevassa unionin lainsäädännössä ja myyntiluvissa vahvistettujen edellytysten noudattamisen tarkastamisesta. Lääkevirastolle on suoritettava maksu tästä tarkastuksesta.

166 artikla

Lääkkeiden tukkukauppalupa

1. Jokaisen jäsenvaltion on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeiden tukkukauppa sen alueella edellyttää lupaa, jäljempänä 'tukkukauppalupa'. Tukkukauppaluovassa on ilmoitettava tilat, lääkeryhmät ja tukkukauppatoimet, joita varten lupa on voimassa.
2. Jos henkilöt, joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden toimittamiseen väestölle, voivat kansallisen lainsäädännön mukaan harjoittaa myös lääkkeiden tukkukauppaa, on näiltä henkilöiltä vaadittava 1 kohdassa tarkoitettu lupa.
3. Edellä olevan 148 artiklan nojalla myönnettyyn valmistuslupa on sisällyttävä lupa valmistusluvan kattamien lääkkeiden tukkukauppaan. Tukkukauppalupa ei vapauta 146 artiklassa säädetystä velvollisuudesta pitää hallussa valmistuslupaa ja noudattaa sen osalta asetettuja ehtoja, vaikka valmistus- tai tuontitoiminta olisi toissijaista tukkukauppatoimintaan nähden.

4. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on lisättävä tukkukauppapaluvia koskevat tiedot 191 artiklan 15 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.
5. Jos jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen myöntää tukkukauppapaluan, sen on varmistettava, että lääkkeiden tukkukaupan harjoittamiseen luvan saaneiden henkilöiden valvonta ja heidän toimitilojensa tarkastukset suoritetaan asianmukaisin väliajoin.

Se voi keskeyttää tai peruuttaa tukkukauppapaluan, jos 165 ja 167 artiklassa säädetty edellytykset eivät enää täyty tai jos 169 artiklassa säädettyjä velvoitteita ei enää täytetä. Tällaisessa tapauksessa jäsenvaltion on ilman aiheetonta viivytystä ilmoitettava asiasta muille jäsenvaltioille ja komissiolle.

6. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomaisen katsoo, että 165 ja 167 artiklassa säädetty tukkukauppapaluan myöntämisen edellytykset eivät täyty ja jos 169 artiklassa säädettyjä velvoitteita ei täytetä toisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen myöntämän tukkukauppapaluan osalta, sen on ilman aiheetonta viivytystä ilmoitettava asiasta komissiolle ja kyseisen toisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle. Toisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on toteutettava tarpeellisiksi katsomansa toimenpiteet ja ilmoitettava näistä toimenpiteistä ja niiden syistä komissiolle ja ensimmäisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

167 artikla
Tukkukauppapuhakemus

1. Saadakseen tukkukauppapuhvan hakijan on tehtävä sähköinen hakemus jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle. Jäsenvaltiot voivat ... päivään ...kuuta ... [seitsemän vuotta tämän direktiivin soveltamispäivästä] saakka sallia hakemusten toimittamisen paperimuodossa.
2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettuun hakemukseen on sisällytettävä seuraavat tiedot:
 - a) vahvistus ja todiste siitä, että hakijalla on jäsenvaltiossa vakituinen osoite ja käytettävissään sopivat ja riittävät tilat, laitteet ja välineet lääkkeiden asianmukaisen säilyttämisen ja jakelun varmistamiseksi;
 - b) vahvistus ja todiste siitä, että hakijan käytettävissä on asianmukaisesti koulutettu henkilökunta ja erityisesti vastuhenkilö, joka täyttää jäsenvaltion kansallisessa lainsäädännössä säädetyt pätevyysvaatimukset ja edellytykset;
 - c) sitoumus hakijalle 169 artiklan mukaisesti kuuluvien velvollisuuksien täyttämiseen.

168 artikla

Tukkukauppaluvan myöntäminen

1. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on tehtävä tarkastus 167 artiklan mukaisesti tehtyyn hakemukseen sisältyvien tietojen oikeellisuuden vahvistamiseksi.

Kun tietojen oikeellisuus vahvistetaan ensimmäisen alakohdan mukaisesti tai joka tapauksessa viimeistään 90 päivän kuluttua 167 artiklan mukaisesti toimitetun hakemuksen vastaanottamisesta, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on myönnettävä tai evättävä tukkukauppalupa.

Poiketen siitä, mitä toisessa alakohdassa säädetään, tarkastus voidaan perustelluissa tapauksissa tehdä tukkukauppaluvan myöntämisen jälkeen.

2. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi vaatia hakijaa toimittamaan sähköisesti kaikki lisätiedot, jotka ovat tarpeen tukkukauppaluvan myöntämiseksi. Tällöin 1 kohdassa säädetyn määräajan kulumisen keskeytyy, kunnes tarvittavat lisätiedot on toimitettu.
3. Jäsenvaltiot voivat ... päivään ...kuuta ... [seitsemän vuotta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] saakka sallia 2 kohdassa tarkoitettujen tietojen toimittamisen paperimuodossa.
4. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi myöntää tukkukauppaluvan tietyin ehdoin.

5. Tukkukauppalupaa sovelletaan ainoastaan luvassa eriteltyihin tukkukauppatoimintoihin, lääkeryhmiin ja tiloihin.

169 artikla

Tukkukauppaluvan haltijan velvollisuudet

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että tukkukauppaluvan haltijoilta edellytetään, että nämä
- a) pitävät palveluksessaan henkilökuntaa, joka täyttää jäsenvaltion lainsäädännön edellyttämät tukkukauppaa koskevat vaatimukset;
 - b) antavat jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle milloin tahansa pääsyn 167 artiklan 2 kohdan a alakohdassa tarkoitettuihin tiloihinsa, laitteisiinsa ja välineisiinsä;
 - c) hankkivat, mukaan lukien maksutapahtumina, lääketoimituksensa ainoastaan henkilöiltä, joilla itsellään on tukkukauppalupa unionissa tai 166 artiklan 3 kohdassa tarkoitettu valmistuslupa;
 - d) toimittavat, mukaan lukien maksutapahtumana, lääkkeitä ainoastaan henkilöille, jotka ovat itse tukkukauppaluvan haltijoita tai joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden toimittamiseen väestölle;

- e) varmistavat, että niiden vastaanottamat lääkkeet eivät ole väärennetyjä, tarkastamalla ulkopakkauksen turvaominaisuudet 70 artiklan 2 kohdan toisen alakohdan nojalla annetuissa delegoiduissa säädöksissä vahvistettujen vaatimusten mukaisesti;
- f) ovat laatineet valmiussuunnitelman, joka takaa tarvittaessa valmisteen tehokkaan takaisinvedon, jonka tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset määräävät tai komissio määrää tai joka toteutetaan yhteistyössä kyseisen lääkkeen valmistajan tai myyntiluvan haltijan kanssa;
- g) pitävät kirjaa kaikista vastaanottamistaan, lähettämistään ja välittämistään lääkkeistä mainiten ainakin seuraavat tiedot:
 - i) päivä, jona lääke on vastaanotettu, lähetetty tai välitetty,
 - ii) lääkkeen nimi,
 - iii) lääkkeen vastaanotettu, toimitettu tai välitetty määrä,
 - iv) tapauksen mukaan lääkkeen toimittajan tai vastaanottajan nimi ja osoite,
 - v) lääkkeen eränumero ainakin lääkkeistä, joissa on 70 artiklassa tarkoitetut turvaominaisuudet;
- h) pitävät g alakohdassa tarkoitetun kirjanpidon toimivaltaisten viranomaisten saatavilla valvontaa varten viiden vuoden ajan;

- i) noudattavat 163 artiklassa tarkoitettuja lääkkeiden hyvien jakelutapojen periaatteita;
- j) pitävät yllä laatujärjestelmää, jossa esitetään niiden toimintaan liittyvät vastuut, prosessit ja riskienhallintatoimenpiteet;
- k) ilmoittavat välittömästi jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ja tarvittaessa myyntiluvan haltijalle vastaanottamistaan tai niille tarjotuista lääkkeistä, joiden ne toteavat tai epäilevät olevan lääkeväärennöksiä;
- l) takaavat vastuunsa puitteissa jatkuvasti asianmukaisen lääkevalikoiman riittävän ja jatkuvan tarjonnan tietyn maantieteellisen alueen vaatimusten täyttämiseksi ja toimittavat pyydetty toimitukset koko kyseisellä alueella kansallisen lainsäädännön vaatimusten mukaisessa kohtuullisessa ajassa;
- m) tekevät myyntiluvan haltijoiden, jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja lääkeviraston kanssa yhteistyötä asetuksen (EU) 2026/...⁺ X luvussa tarkoitettujen toimitusvarmuutta koskevien toimenpiteiden osalta;
- n) tekevät myyntiluvan haltijoiden ja jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa yhteistyötä asetuksen (EU) 2026/...⁺ X luvussa tarkoitetun pulan ja kriittisen pulan seurannan ja hallinnan osalta.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

2. Jos lääke on hankittu toiselta tukkukauppiaalta, valmisteet vastaanottavan tukkukauppaluvan haltijan on varmistettava, että toimittajana oleva tukkukauppias noudattaa hyvien jakelutapojen periaatteita. Tähän sisältyy myös sen varmistaminen, onko toimittajana olevalla tukkukauppiaalla tukkukauppalupa tai 166 artiklan 3 kohdassa tarkoitettu valmistuslupa.
3. Jos lääke on hankittu valmistajalta tai maahantuojalta, tukkukauppaluvan haltijan on varmistettava, että valmistajalla tai maahantuojalla on valmistuslupa.
4. Jos lääke on hankittu lääkkeiden välittäjän kautta, tukkukauppaluvan haltijan on varmistettava, että kyseinen lääkkeen välittäjä täyttää 174 artiklassa asetetut vaatimukset.
5. Kun on kyse lääkkeestä, johon jäsenvaltiossa ei tämän direktiivin 59 artiklan 5 kohdan nojalla sovelleta tämän direktiivin 83 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua sääntelyyn perustuvaa markkinointisuoja tai asetuksen (EU) 2026/...⁺ 74 artiklan 1 kohdassa tarkoitettua kaupallisen yksinoikeuden laajentamista, tukkukauppaluvan haltija tai lääkkeiden etämyyntiä harjoittava henkilö tai yhteisö ei saa asettaa rinnakkaislääkettä, biosimilaarilääkettä, hybridilääkettä tai biologista hybridilääkettä saataville sellaisen toisen jäsenvaltion markkinoilla, jossa sovelletaan tämän direktiivin 83 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua sääntelyyn perustuvaa markkinointisuoja ja tapauksen mukaan asetuksen (EU) 2026/...⁺ 74 artiklan 1 kohdassa tarkoitettua kaupallisen yksinoikeuden laajentamista, sääntelyyn perustuvan markkinointisuojan aikana tai kaupallisen yksinoikeuden aikana.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

Jos tällainen rinnakkaislääke, biosimilaarilääke, hybridilääke tai biologinen hybridilääke on tarkoitettu vietäväksi jäsenvaltioon, jossa sääntelyyn perustuvan markkinointisuojan aikaa ja kaupallisen yksinoikeuden suoja-aikaa ei sovelleta tämän direktiivin 59 artiklan 5 kohdan nojalla, tukkukauppaluvan haltijan on pidettävä erityistä kirjanpitoa jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten saatavilla kolmen vuoden ajan.

170 artikla

Lääkkeiden toimitusvelvollisuus

1. Kun on kyse lääkkeiden toimittamisesta apteekkihenkilöstölle ja muille henkilöille, joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden toimittamiseen väestölle, jäsenvaltiot eivät saa asettaa ankarampia, varsinkaan julkisen palvelun velvollisuuksia toisen jäsenvaltion myöntämän tukkukauppaluvan haltijalle, kuin mitä ne asettavat henkilöille, joille ne itse ovat myöntäneet luvan vastaavan toiminnan harjoittamiseen.
2. Jäsenvaltiossa markkinoille saatetun lääkkeen tukkukauppiaiden on huolehdittava vastuunsa puitteissa kyseisen lääkkeen riittävästä ja jatkuvasta toimittamisesta apteekkihenkilöstölle ja muille henkilöille, joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden toimittamiseen väestölle, niin että kyseisen jäsenvaltion potilaiden tarpeet tulevat täytetyiksi.
3. Tämän artiklan täytäntöönpanoa koskevien yksityiskohtaisten sääntöjen on lisäksi oltava perusteltavissa kansanterveyden suojelun perusteella ja oltava suhteutettuja tällaisen suojelun tavoitteisiin Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen mukaisesti, erityisesti tavaroiden vapaata liikkuvuutta ja kilpailua koskevilta osin.

171 artikla

Toimitettujen lääkkeiden mukana seuraavat asiakirjat

1. Tukkukauppaluvan haltijan on annettava kaikista lääketoimituksista, jotka menevät henkilölle, jolla on lupa tai oikeus lääkkeen toimittamiseen väestölle kyseisessä jäsenvaltiossa, asiakirja, joka voidaan toimittaa sähköisessä muodossa ja josta käy ilmi
 - a) toimituspäivä;
 - b) lääkkeen nimi ja lääkemuoto;
 - c) lääkkeen toimitettu määrä;
 - d) lääkkeen toimittajan ja vastaanottajan nimi ja osoite;
 - e) lääkkeiden eränumero ainakin valmisteista, joissa on 70 artiklassa tarkoitetut turvaominaisuudet.
2. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että henkilöt, joilla on lupa tai oikeus lääkkeen toimittamiseen väestölle, pystyvät toimittamaan tiedot, jotka mahdollistavat jokaisen lääkkeen jakeluketjun jäljittämisen.

172 artikla

Tukkukauppaa koskevat kansalliset vaatimukset

Tämä luku ei estä soveltamasta jäsenvaltioiden asettamia tiukempia vaatimuksia, jotka koskevat seuraavien tukkukauppaa:

- a) huumausaineet tai psykotrooppiset aineet;
- b) verestä peräisin olevat lääkkeet;
- c) immunologiset lääkkeet; ja
- d) radiofarmaseuttiset lääkkeet.

173 artikla

Tukkukauppa kolmansiin maihin

Jos kyseessä on lääkkeiden tukkukauppa kolmansiin maihin, 165 artiklaa ja 169 artiklan 1 kohdan d alakohtaa ei sovelleta.

Kun tukkukauppiat toimittavat lääkkeitä kolmansissa maissa oleville henkilöille, niiden on varmistettava, että toimitukset tehdään ainoastaan henkilöille, joilla on lupa tai oikeus vastaanottaa lääkkeitä tukkujakelua tai väestölle toimittamista varten kyseisen kolmannen maan sovellettavien säännösten ja hallinnollisten määräysten mukaisesti.

Edellä olevaa 171 artiklaa sovelletaan lääkkeiden toimittamiseen kolmansiin maihin henkilöille, joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden toimittamiseen väestölle.

174 artikla

Lääkkeiden välittäminen

1. Lääkkeitä välittävien henkilöiden on varmistettava, että välitetyillä lääkkeillä on unionin oikeuden mukaisesti myönnetty voimassa oleva myyntilupa.

Lääkkeitä välittävillä henkilöillä on oltava vakituinen osoite ja yhteystiedot unionissa sen varmistamiseksi, että toimivaltaisilla viranomaisilla on tiedossaan heidän tarkat tunnistamis- ja sijaintitietonsa ja että ne voivat olla heihin yhteydessä ja valvoa heidän toimintaansa.

Lääkkeiden välittämiseen sovelletaan soveltuvin osin 169 artiklan 1 kohdan f–k alakohdassa asetettuja vaatimuksia.

2. Lääkkeitä saavat välittää ainoastaan henkilöt, jotka ovat rekisteröityneet sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa heidän 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettu vakituinen osoitteensa sijaitsee. Rekisteröintiä varten kyseisten henkilöiden on toimitettava sähköisesti jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ainakin nimensä, toiminimensä ja vakituisen osoitteensa. Heidän on ilmoitettava sähköisesti jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ilman aiheetonta viivytystä kaikista kyseisten tietojen muutoksista.

Jäsenvaltiot voivat ... päivään ...kuuta ... [seitsemän vuotta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] saakka sallia ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettujen tietojen toimittamisen paperimuodossa.

Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on tallennettava ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettut tiedot julkiseen rekisteriin.

3. Jäljempänä olevassa 191 artiklassa tarkoitettujen tarkastusten toteuttamisesta vastaa se jäsenvaltio, johon lääkkeiden välittäjä on rekisteröitynyt.

Jos lääkkeitä välittävä henkilö ei noudata tässä artiklassa asetettuja vaatimuksia, jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi päättää, että kyseinen henkilö poistetaan 2 kohdassa tarkoitettusta rekisteristä. Tässä tapauksessa jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava asiasta kyseiselle henkilölle.

2 JAKSO

ETÄMYYNNTI VÄESTÖLLE

175 artikla

Etämyyntiä koskevat yleiset vaatimukset

1. Rajoittamatta kansallista lainsäädäntöä, jossa kielletään lääkemääräystä edellyttävien lääkkeiden tarjoaminen etämyynnillä väestölle tietoyhteiskunnan palvelujen avulla, jäsenvaltioiden on varmistettava, että lääkkeitä tarjotaan etämyynnillä väestölle sellaisten palvelujen avulla, jotka määritellään Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä (EU) 2015/1535⁵⁴, seuraavin ehdoin:
- a) luonnollisella henkilöllä tai oikeushenkilöllä, joka tarjoaa lääkkeitä myyntiin, on lupa tai valtuudet toimittaa lääkkeitä väestölle, myös etämyyntinä, sen jäsenvaltion kansallisen lainsäädännön mukaisesti, johon kyseinen henkilö on sijoittautunut;

⁵⁴ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi (EU) 2015/1535, annettu 9 päivänä syyskuuta 2015, teknisiä määräyksiä ja tietoyhteiskunnan palveluja koskevia määräyksiä koskevien tietojen toimittamisessa noudatettavasta menettelystä (EUVL L 241, 17.9.2015, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2015/1535/oj>).

- b) edellä a alakohdassa tarkoitettu henkilö on ilmoittanut jäsenvaltiolle, johon kyseinen henkilö on sijoittautunut, ainakin seuraavat tiedot:
- i) nimi tai toiminimi sekä toimipaikan, josta näitä lääkkeitä toimitetaan, pysyvä osoite;
 - ii) päivä, jona lääkkeiden tarjoaminen väestölle etämyynnillä tietoyhteiskunnan palvelujen avulla on aloitettu;
 - iii) tarkoitukseen käytettävän verkkosivuston osoite sekä kaikki verkkosivuston tunnistamiseen tarvittavat tiedot;
 - iv) tarvittaessa tietoyhteiskunnan palvelujen avulla etämyynnillä väestölle tarjottavien lääkkeiden IV luvun mukainen toimitusluokittelu;
- c) lääkkeet ovat määräjäsenvaltion kansallisen lainsäädännön vaatimusten mukaisia 6 artiklan 1 kohdan mukaisesti;
- d) rajoittamatta Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2000/31/EY⁵⁵ säädettyjen tietovaatimusten soveltamista lääkkeitä etämyynnillä väestölle tarjoavalla verkkosivuston on sisällettävä vähintään
- i) jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai b alakohdan mukaisesti ilmoitetun viranomaisen yhteystiedot;

⁵⁵ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2000/31/EY, annettu 8 päivänä kesäkuuta 2000, tietoyhteiskunnan palveluja, erityisesti sähköistä kaupankäyntiä, sisämarkkinoilla koskevista tietyistä oikeudellisista näkökohdista (Direktiivi sähköisestä kaupankäynnistä) (EYVL L 178, 17.7.2000, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2000/31/oj>).

- ii) hyperlinkki 177 artiklassa tarkoitetulle sijoittautumisjäsenvaltion verkkosivustolle;
- iii) 176 artiklassa tarkoitettu yhteinen tunnus, jonka on oltava selvästi esillä verkkosivuston jokaisella sivulla, joka liittyy lääkkeiden tarjoamiseen etämyynnillä väestölle.

Ensimmäisen alakohdan b alakohdassa tarkoitetut tiedot on tarvittaessa päivitettävä.

Yhteisessä tunnuksessa on oltava hyperlinkki 177 artiklan 1 kohdan c alakohdassa tarkoitetussa luettelossa olevan henkilön tietueeseen

- 2. Jäsenvaltiot voivat asettaa ehtoja tietoyhteiskunnan palvelujen avulla etämyynnillä väestölle tarjottavien lääkkeiden vähittäisjakelulle alueellaan, jos se on kansanterveyden suojelun kannalta perusteltua.
- 3. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että muihin kuin 1 kohdassa tarkoitettuihin henkilöihin, jotka tarjoavat väestölle lääkkeitä tietoyhteiskunnan palvelujen avulla etämyynnillä ja toimivat kyseisten jäsenvaltioiden alueella, kohdistetaan tehokkaita, oikeasuhteisia ja varoittavia seuraamuksia, sanotun kuitenkin rajoittamatta direktiivin 2000/31/EY ja tässä jaksossa vahvistettujen vaatimusten soveltamista.

176 artikla

Yhteistä tunnusta koskevat vaatimukset

1. On otettava käyttöön yhteinen tunnus, joka on tunnistettavissa kaikkialla unionissa ja jonka perusteella voidaan yksilöidä jäsenvaltio, johon lääkkeitä etämyynnillä väestölle tarjoava henkilö on sijoittautunut. Tunnuksen on oltava selvästi esillä verkkosivustoilla, joilla tarjotaan lääkkeitä etämyynnillä väestölle, 175 artiklan 1 kohdan d alakohdan mukaisesti.
2. Jotta tätä yhteistä tunnusta käytettäisiin yhdenmukaisesti, komissio hyväksyy täytäntöönpanosäädöksiä, jotka koskevat
 - a) teknisiä, sähköisiä ja salausta koskevia vaatimuksia, joiden avulla voidaan tarkastaa yhteisen tunnuksen aitous;
 - b) yhteisen tunnuksen mallia.

Näitä täytäntöönpanosäädöksiä on tarvittaessa muutettava tieteellisen ja teknisen kehityksen huomioon ottamiseksi. Nämä täytäntöönpanosäädökset annetaan 217 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

1. Kunkin jäsenvaltion on perustettava verkkosivusto, joka sisältää ainakin
 - a) tietoa kansallisesta lainsäädännöstä, jota sovelletaan lääkkeiden tarjoamiseen väestölle etämyynnillä tietoyhteiskunnan palvelujen avulla, mukaan luettuna tieto siitä, että lääkkeiden luokittelussa ja niiden toimitusehdoissa voi olla jäsenvaltiokohtaisia eroja;
 - b) tietoa yhteisen tunnuksen tarkoituksesta;
 - c) luettelon henkilöistä, jotka tarjoavat lääkkeitä etämyynnillä väestölle kyseisessä jäsenvaltiossa tietoyhteiskunnan palvelujen avulla 175 kohdan mukaisesti, sekä näiden verkkosivustojen osoitteet;
 - d) taustatietoa väestölle tietoyhteiskunnan palvelujen avulla laittomasti toimitettavien lääkkeiden riskeistä.

Ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettulla verkkosivustolla on oltava hyperlinkki 2 kohdassa tarkoitettulle verkkosivustolle.

2. Lääkevirasto perustaa verkkosivuston, jolla annetaan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan b ja d alakohdassa tarkoitetut tiedot sekä tietoa lääkeväärennöksiin sovellettavasta unionin lainsäädännöstä ja jossa on hyperlinkit 1 kohdassa tarkoitetuille jäsenvaltioiden verkkosivustoille. Lääkeviraston verkkosivustolla on nimenomaisesti mainittava, että jäsenvaltioiden verkkosivustot sisältävät tietoa henkilöistä, joilla on lupa tai oikeus toimittaa lääkkeitä etämyyntinä asianomaisessa jäsenvaltiossa.
3. Komissio toteuttaa tai edistää yhteistyössä tapauksen mukaan jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai lääkeviraston kanssa väestölle suunnattuja tiedotuskampanjoita lääkeväärennösten vaaroista. Näillä kampanjoilla lisätään kuluttajien tietoisuutta riskeistä, jotka liittyvät etämyynnillä laittomasti toimitettuihin lääkkeisiin, sekä yhteisen tunnuksen ja 1 ja 2 kohdassa tarkoitettujen verkkosivustojen toiminnasta.

XIII luku

Mainonta

178 artikla

Lääkemainonnan määritelmä

1. Tässä luvussa 'lääkemainonnalla' tarkoitetaan kaikenlaista tiedotustoimintaa tai kannustimia, joiden tarkoituksena on edistää lääkkeiden määräämistä, toimittamista, myyntiä tai kulutusta.

Siihen sisältyvät erityisesti

- a) väestöön kohdistuva lääkemainonta;
- b) lääkkeiden määräämiseen, antoon tai toimittamiseen oikeutetuille henkilöille, joista käytetään tässä luvussa nimitystä terveydenhuollon ammattihenkilöt, suunnattu lääkemainonta
- c) lääke-esittelijöiden käynnit terveydenhuollon ammattihenkilöiden luona;
- d) maksuttomien lääkenäytteiden toimittaminen;
- e) kannustimet lääkkeiden määräämiseen tai toimittamiseen lahjan tai edun tarjoamisen tai lupaamisen muodossa, olivatpa ne rahana tai luontoissuorituksena;

- f) sellaisten myynninedistämiseen tähtäävien kokousten tukeminen, joihin osallistuu terveydenhuollon ammattihenkilöitä;
- g) sellaisten tieteellisten tapahtumien sponsorointi tai muu taloudellinen tukeminen, joihin osallistuu terveydenhuollon ammattihenkilöitä, mukaan lukien maksut tapahtuman järjestävälle taholle ja osallistujien matka-, majoitus- ja ateriakulujen maksaminen tällaisten tapahtumien yhteydessä;
- h) lääkkeisiin liittyvä mainonta, jossa ei viitata tiettyihin nimenomaisiin lääkkeisiin.

2. Tämä luku ei koske

- a) myyntipäällyksmerkintöjä ja pakkausselosteita, joihin sovelletaan VI lukua;
- b) kirjeenvaihtoa siitä riippumatta, onko sen mukana muuta kuin myynninedistämiseen tähtäävää aineistoa, jota tarvitaan tiettyä lääkettä koskevaan kysymykseen vastaamiseksi, edellyttäen että sillä ei edistetä lääkkeen määräämistä tai kulutusta;
- c) asiapohjaisia, tiedottavia ilmoituksia ja viiteasiakirjoja, jotka koskevat esimerkiksi pakkausten muutoksia, varoituksia haittavaikutuksista osana lääkkeisiin liittyviä yleisiä varotoimia, myyntiluetteloita ja hintalistoja, edellyttäen että ne eivät sisällä lääkkeitä koskevia väitteitä;
- d) ihmisten terveyteen tai sairauksiin liittyviä tietoja, edellyttäen että niissä ei viitata edes epäsuorasti lääkkeisiin.

179 artikla

Lääkemainontaa koskevat yleiset säännökset

1. Jäsenvaltioiden on kiellettävä sellaisen lääkkeen mainonta, jolle ei ole myönnetty myyntilupaa.
2. Lääkemainonnan on kaikilta osiltaan oltava asianomaisen valmisteyhteenvedon tietojen mukaista.
3. Lääkemainonnan on
 - a) kannustettava lääkkeen järkevään käyttöön esittelemällä se objektiivisesti ja liioittelematta sen ominaisuuksia;
 - b) oltava paikkansapitävää ja todennettavissa eikä se saa olla harhaanjohtavaa;
 - c) oltava sellaista, että se ei houkuttele lääkkeen liialliseen käyttöön tai väärinkäyttöön.
4. Kaikenlainen mainonta, jolla pyritään saattamaan muita lääkkeitä kielteiseen valoon, on kiellettyä. Myös mainonta, jossa annetaan ymmärtää, että tietty lääke on turvallisempi tai tehokkaampi kuin jokin toinen lääke, on kiellettyä, paitsi jos tämä laatu-, turvallisuus- tai tehovertailu perustuu objektiivisesti valmisteyhteenvedon.

180 artikla

Lääkemainontaa koskevat rajoitukset

1. Jäsenvaltioiden on kiellettävä väestöön kohdistuva sellaisten lääkkeiden mainonta, jotka
 - a) edellyttävät IV luvun mukaisesti lääkemääräystä;
 - b) sisältävät aineita, jotka on luokiteltu kansainvälisissä yleissopimuksissa tarkoitetuiksi psykotrooppisiksi tai huumausaineiksi.
2. Lääkkeitä saa mainostaa väestölle, jos ne on koostumuksensa ja käyttötarkoituksensa puolesta tarkoitettu ja suunniteltu käytettäväksi ilman terveydenhuollon ammattihenkilön antamaa diagnoosia tai lääkemääräystä taikka tämän suorittamaa hoidon seurantaa, tarvittaessa farmaseuttisen henkilöstön antamien ohjeiden mukaisesti.
3. Jäsenvaltiot voivat kieltää alueellaan
 - a) väestöön kohdistuvan korvattavien lääkkeiden mainonnan;
 - b) lääkkeisiin liittyvän mainonnan, jossa ei viitata tiettyyn lääkkeeseen.
4. Edellä 1 kohdassa tarkoitettua kieltoa ei sovelleta rokottamisen edistämiskampanjoihin, jos jäsenvaltiot suorittavat tai hyväksyvät kyseiset kampanjat.

5. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu kielto ei rajoita direktiivin 2010/13/EU 21 artiklan soveltamista.
6. Jäsenvaltioiden on kiellettävä lääketeollisuuden suora, myynninedistämistarkoituksessa tapahtuva lääkkeiden jakelu väestölle.
7. Jäsenvaltiot voivat keskeyttää lääkkeen mainonnan, jos kyseisestä lääkkeestä on pulaa tai siitä saattaa syntyä pulaa. Keskeyttäminen on peruutettava heti, kun pulaa tai pulan riskiä ei enää ole.
8. Jäsenvaltiot voivat soveltaa tiukempia toimenpiteitä lääkkeen antoon oikeutetuille terveydenhuollon ammattihenkilöille suunnattuun lääkemainontaan.

181 artikla

Väestöön kohdistuva mainonta

1. Rajoittamatta sitä, mitä 180 artiklassa säädetään, kaiken väestöön kohdistuvan lääkemainonnan on
 - a) oltava laadittu siten, että viestin mainonnallinen tarkoitus käy selvästi ilmi ja että valmiste tunnistetaan selvästi lääkkeeksi; ja
 - b) sisällettävä ainakin seuraavat tiedot:
 - i) lääkkeen nimi, sekä yleisnimi, jos lääke sisältää ainoastaan yhtä vaikuttavaa ainetta;

- ii) lääkkeen oikean käytön ja hävittämisen kannalta välttämättömät tiedot;
- iii) nimenomainen, helposti luettava kehoitus lukea huolellisesti tapauksen mukaan pakkausselosteen tai ulkopakkauksen ohjeet ja ottaa yhteyttä lääkäriin tai farmaseuttiseen henkilöstöön lisätietojen saamiseksi.

2. Jäsenvaltiot voivat päättää, että väestöön kohdistuva lääkemainonta voi 1 kohdasta poiketen sisältää ainoastaan lääkkeen tai sen vaikuttavan aineen nimen tai tavaramerkin, jos se on tarkoitettu ainoastaan muistuttamaan lääkkeestä.

182 artikla

Väestöön kohdistuvaa mainontaa koskevat rajoitukset

1. Väestöön kohdistuva lääkemainonta ei saa sisältää mitään aineistoa, joka
- a) antaa vaikutelman siitä, että lääkärisikäily tai leikkaus on tarpeeton, erityisesti tarjoamalla diagnoosia tai ehdottamalla hoitoa minkä tahansa viestintävälineen välityksellä;
 - b) antaa ymmärtää, että lääkkeen ottamisen vaikutukset ovat taatut, että siihen ei liity haittavaikutuksia tai että lääke vaikuttaa tehokkaammin tai vastaavasti kuin toinen hoito tai lääke;

- c) antaa ymmärtää, että henkilön terveydentila voi kohentua lääkettä ottamalla;
- d) antaa ymmärtää, että lääkkeen ottamatta jättäminen voisi vaikuttaa henkilön terveydentilaan;
- e) on kohdistettu ainoastaan tai pääasiassa lapsille;
- f) viittaa suoraan tai välillisesti tutkijoiden, terveydenhuollon ammattihenkilöiden, terveydenhuoltolaitosten tai sellaisten muiden kuin edellä mainittuihin ryhmiin kuuluvien henkilöiden antamiin suosituksiin, jotka kuuluisuutensa tai ammatillisen toimintansa vuoksi voisivat kannustaa kuluttamaan lääkkeitä;
- g) samaistaa lääkkeen elintarvikkeeseen, kosmeettiseen valmisteeseen tai muuhun kulutustavaraan;
- h) antaa ymmärtää, että lääkkeen turvallisuus tai teho johtuu siitä, että se on peräisin luonnosta;
- i) voisi siinä kuvaillun tai yksityiskohtaisesti esitetyn potilaskertomuksen vuoksi johtaa virheelliseen itse tehtyyn diagnoosiin;
- j) viittaa väitteisiin parantumisesta sopimattomin, pelästyttävin tai harhaanjohtavin ilmaisin;
- k) sisältää sopimattomalla, pelästyttävällä tai harhaanjohtavalla tavalla kuvallisia esityksiä sairauden tai vamman ihmisruumiissa aiheuttamista muutoksista tai lääkkeen vaikutuksesta ihmisruumiiseen tai sen osiin.

2. Tämän artiklan 1 kohdan d alakohtaan sisältyvää kieltoa ei sovelleta 180 artiklan 4 kohdassa tarkoitettuihin rokottamisen edistämiskampanjoihin.

183 artikla

Terveystenhuollon ammattihenkilöille suunnattu mainonta

1. Terveystenhuollon ammattihenkilöille suunnatun lääkemainonnan on sisällettävä molemmat seuraavista:

- a) olennaiset tiedot, jotka ovat yhdenmukaisia valmisteyhteenvedon kanssa;
- b) lääkkeen toimitusluokittelu.

Jäsenvaltiot voivat myös edellyttää, että tällainen mainonta sisältää eri pakkaustyyppien myynti- tai ohjehinnat sekä korvattavuusehdot.

2. Jäsenvaltiot voivat päättää, että terveydenhuollon ammattihenkilöille suunnattu lääkemainonta voi 1 kohdasta poiketen sisältää ainoastaan lääkkeen nimen tai sen kansainvälisen yleisnimen, jos sellainen on olemassa, tai tavaramerkin, jos se on tarkoitettu ainoastaan muistuttamaan lääkkeestä.

184 artikla

Terveysthuollon ammattihenkilöille suunnattua mainontaa tukeva aineisto

1. Kaiken lääketä koskevan asiakirja-aineiston, joka toimitetaan kyseisen lääkkeen myynninedistämisen yhteydessä lääkkeen määräämiseen, antoon tai toimittamiseen oikeutetuille henkilöille, on sisällettävä vähintään 183 artiklan 1 kohdassa luetellut tiedot, ja siinä on ilmoitettava päivämäärä, jolloin se laadittiin tai sitä tarkistettiin viimeksi.
2. Kaikkien 1 kohdassa tarkoitettuun asiakirja-aineistoon sisältyvien tietojen on oltava täsmällisiä, ajan tasalla, todennettavia ja riittävän täydellisiä, jotta vastaanottaja voi muodostaa oman käsityksensä asianomaisen lääkkeen hoidollisesta arvosta.
3. Lääketieteellisistä julkaisuista tai muista tieteellisistä teoksista otettujen lainausten, taulukoiden ja muun havainnollistavan aineiston, joita käytetään 1 kohdassa tarkoitetussa asiakirja-aineistossa, on oltava tarkasti toistettuja, ja niiden lähde on osoitettava täsmällisesti.

185 artikla

Lääke-esittelijöitä koskevat velvollisuudet

1. Lääke-esittelijöiden työnantajan on annettava heille riittävä koulutus, ja heillä on oltava riittävät tieteelliset tiedot, jotta he pystyvät antamaan esittelemistään lääkkeitä täsmälliset ja mahdollisimman täydelliset tiedot. Lääke-esittelijöiden antamien tietojen on oltava 179 artiklan mukaisia.

2. Jokaisen käynnin aikana lääke-esittelijöiden on annettava tapaamilleen henkilöille tai heidän saatavilleen jokaisen esittelemänsä lääkkeen valmisteyhteyteen veto sekä, jos jäsenvaltion lainsäädäntö sen sallii, 183 artiklan 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitetut tiedot hinnasta ja korvattavuusehdoista.
3. Lääke-esittelijöiden on toimitettava 190 artiklan 1 kohdassa tarkoitetulle tieteelliselle palvelulle kaikki tiedot mainostamansa lääkkeen käytöstä, erityisesti mahdollisista haittavaikutuksista, jotka heidän tapaamansa henkilöt ovat heille ilmoittaneet.

186 artikla

Lääkkeiden myynninedistäminen

1. Mainostettaessa lääkkeitä terveydenhuollon ammattihenkilöille heille ei saa antaa, tarjota tai luvata lahjoja, rahallista hyötyä tai luontoisetua.
2. Edellä 1 kohdassa säädetty ei estä vieraanvaraisuuden tarjoamista myynninedistämistapahtumissa. Tällaisen vieraanvaraisuuden on aina oltava tiukasti rajattu tapahtuman päätarkoitukseen. Vieraanvaraisuutta ei saa ulottaa muihin henkilöihin kuin terveydenhuollon ammattihenkilöihin.
3. Terveydenhuollon ammattihenkilöt eivät saa pyytää tai hyväksyä mitään 1 kohdassa kiellettyä tai 2 kohdan vastaista kannustinta.
4. Edellä olevat 1, 2 ja 3 kohta eivät vaikuta jäsenvaltioiden tämänhetkisiin toimenpiteisiin tai kauppatapoihin, jotka koskevat hintoja, voittomarginaaleja ja alennuksia.

187 artikla

Vieraanvaraisuus tieteellisten tapahtumien yhteydessä

Edellä oleva 186 artiklan 1 kohta ei estä vieraanvaraisuuden tarjoamista suoraan tai välillisesti täysin ammatillisissa tai tieteellisissä tarkoituksissa järjestetyissä tapahtumissa. Tällaisen vieraanvaraisuuden on oltava tiukasti rajattu tapahtuman tieteelliseen päätavoitteeseen, ja sen on oltava arvoltaan vähäistä. Vieraanvaraisuutta ei saa ulottaa muihin henkilöihin kuin terveydenhuollon ammattihenkilöihin.

188 artikla

Maksuttomien lääkenäytteiden jakaminen

1. Maksuttomia lääkenäytteitä voidaan jakaa poikkeuksellisesti ja ainoastaan lääkkeiden määräämiseen oikeutetuille henkilöille seuraavin edellytyksin:
 - a) kunkin lääkkeen näytteiden määrä on rajattu vuotta ja lääkkeen määräämiseen oikeutettua henkilöä kohti;
 - b) kaiken näytteiden jakamisen on tapahduttava lääkkeen määräämiseen tai toimittamiseen oikeutetun henkilön kirjallisesta pyynnöstä, joka on päivätty ja allekirjoitettu;
 - c) näytteitä toimittavilla henkilöillä on oltava asianmukainen valvonta- ja vastuujärjestelmä;
 - d) näytteet eivät saa olla suurempia kuin pienin markkinoilla oleva pakkaus;
 - e) jokainen näyte on merkittävä tekstillä ”ilmainen lääkenäyte – ei myytäväksi” tai muulla vastaavan sisältöisellä ilmauksella;

- f) jokaiseen näytteeseen on liitettävä jäljennös valmisteyhteenvedosta;
 - g) sellaisia lääkenäytteitä ei saa jakaa, jotka sisältävät kansainvälisissä yleissopimuksissa tarkoitetuiksi psykotrooppisiksi aineiksi tai huumausaineiksi luokiteltuja aineita tai antibiootteja.
- 2. Jäsenvaltiot voivat päättää, että ilman lääkemääräystä toimitettavien lääkkeiden ilmaishäytteitä voidaan jakaa poikkeuksellisesti myös henkilöille, joilla on oikeus toimittaa niitä, 1 kohdassa säädetyin edellytyksin.
 - 3. Jäsenvaltiot voivat asettaa lisärajoituksia tiettyjen lääkenäytteiden maksuttomalle jakelulle.

189 artikla

Mainontaa koskevien säännösten täytäntöönpano jäsenvaltioissa

- 1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että lääkemainonnan valvomiseksi on olemassa asianmukaiset ja tehokkaat menetelmät. Tällaisiin menetelmiin, jotka voivat perustua ennakkotarkastusjärjestelmään, on joka tapauksessa kuuluttava säännökset, joiden mukaisesti henkilöt tai järjestöt, joiden edun katsotaan kansallisen lainsäädännön mukaan edellyttävän minkä tahansa tämän luvun kanssa yhteensopimattoman mainoksen kieltämistä, voivat nostaa kanteen tällaista mainosta vastaan tai saattaa kyseisen mainoksen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen käsiteltäväksi, jotta tämä joko ratkaisee valituksen tai ryhtyy tarpeellisiin oikeustoimiin.

2. Jäsenvaltioiden on annettava 1 kohdassa tarkoitettujen säännösten mukaisesti jäsenvaltioiden tuomioistuimille tai toimivaltaisille viranomaisille valtuudet, joilla ne voivat, katsoessaan tällaiset toimenpiteet tarpeellisiksi ottaen huomioon kaikki asiaan liittyvät etunäkökohdat ja erityisesti yleisen edun,
- a) määrätä harhaanjohtavan mainonnan keskeytettäväksi tai ryhtyä tarpeellisiin oikeustoimiin keskeyttämisen määräämiseksi; tai
 - b) jos harhaanjohtavaa mainontaa ei ole vielä julkaistu, mutta julkaiseminen on lähellä, kieltää kyseisen julkaisemisen tai ryhtyä tarpeellisiin oikeustoimiin julkaisukiellon määräämiseksi.

Jäsenvaltioiden on annettava jäsenvaltioiden tuomioistuimille tai toimivaltaisille viranomaisille ensimmäisen alakohdan a ja b alakohdassa tarkoitetut valtuudet, vaikka olemassa ei olisi näyttöä tosiasiallisesta menetyksestä tai vahingosta taikka mainostajan tahallisuudesta tai huolimattomuudesta.

3. Jäsenvaltioiden on säädettävä, että 2 kohdassa tarkoitetut toimenpiteet voidaan toteuttaa kiireellistä menettelyssä joko väliaikaisina tai lopullisina.

Kukin jäsenvaltio päättää, kumman ensimmäisessä alakohdassa säädetyistä vaihtoehdosta se valitsee.

4. Jotta voidaan poistaa lopullisella päätöksellä keskeytettäväksi määrätyn harhaanjohtavan mainonnan jatkuvat vaikutukset, jäsenvaltiot voivat antaa tuomioistuimille tai jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille valtuudet
- a) vaatia kyseisen päätöksen julkaisemista kokonaan tai osittain ja sellaisessa muodossa kuin ne pitävät asianmukaisena;
 - b) vaatia lisäksi oikaisun julkaisemista.
5. Jos olemassa ei ole arvonsiirtojen julkistamista koskevia kansallisia sääntöjä, jäsenvaltioiden on asetettava 105 artiklassa tarkoitettuun kansalliseen lääkealan verkkoportaaliin julkisesti saataville luettelo, joka sisältää linkit toimialajärjestöjen ja myyntiluvan haltijoiden ylläpitämille tietojen julkistamiseen tarkoitetuille verkkoalustoille, joilla ilmoitetaan tapauksen mukaan 185–188 artiklassa tarkoitettuihin mainontatoimiin liittyvät arvonsiirrot, ja pidettävä yllä tätä luetteloa. Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava tarvittavat linkit, ja niillä on vastuu julkistettujen tietojen oikeellisuuden ja oikea-aikaisen julkaisemisen varmistamisesta.
6. Edellä olevan 1–4 kohdan soveltaminen ei sulje pois itsesääntelyelinten suorittamaa lääkemainonnan vapaaehtoista valvontaa ja näihin elimiin turvautumista, jos niissä on mahdollista panna vireille menettely 1 kohdassa tarkoitettujen oikeudellisten tai hallinnollisten menettelyjen lisäksi.

Myyntiluvan haltijan suorittama mainontaa koskevien säännösten täytäntöönpano

1. Myyntiluvan haltijoiden on perustettava organisaatioonsa tieteellinen palvelu, joka on vastuussa niiden markkinoille saattamia lääkkeitä koskevista tiedoista.
2. Myyntiluvan haltijan on
 - a) pidettävä lääkemainonnan valvonnasta vastaavien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai elinten saatavilla tai toimitettava niille näyte kaikesta sen yrityksestä tai voittoa tavoittelemattomista yhteisöistä lähtöisin olevasta mainonnasta sekä selvitys mainoksen kohderyhmästä, levittämistavasta ja ensimmäisestä levittämispäivämäärästä;
 - b) varmistettava, että sen yrityksen tai voittoa tavoittelemattomien yhteisöjen lääkemainonta on tämän luvun vaatimusten mukaista;
 - c) osoitettava, että sen yrityksen tai voittoa tavoittelemattomien yhteisöjen palkkaamat lääke-esittelijät ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen ja täyttävät heille 185 artiklan 2 ja 3 kohdassa asetetut velvollisuudet;
 - d) annettava lääkemainonnan valvonnasta vastaaville jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille tai elimille niiden tehtävien suorittamiseksi tarvittavat tiedot ja apu;

- e) varmistettava, että lääkemainonnan valvonnasta vastaavien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai elinten tekemiä päätöksiä noudatetaan välittömästi ja täysin.
3. Jäsenvaltiot eivät saa kieltää saman lääkkeen yhteisiä myynninedistämistoimia, joita myyntiluvan haltija ja yksi tai useampi haltijan nimeämä yritys toteuttavat.

XIV luku

Valvonta ja tarkastukset

1 JAKSO

VALVONTA

191 artikla

Valvonta- ja tarkastusjärjestelmä

1. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on yhteistyössä lääkeviraston ja tarvittaessa muiden jäsenvaltioiden kanssa varmistettava tämän direktiivin, mukaan lukien 163 ja 164 artiklassa tarkoitettujen hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen periaatteiden, noudattaminen.

Ensimmäisen alakohdan soveltamiseksi jäsenvaltion toimivaltaisella viranomaisella on oltava käytössä valvontajärjestelmä, johon sisältyvät seuraavat toimenpiteet:

- a) ennalta ilmoitettavat ja tarvittaessa ilman ennakoilmoitusta suoritettavat paikalla tehtävät tarkastukset;
 - b) etätarkastukset, silloin kun ne ovat perusteltuja;
 - c) vaatimustenmukaisuuden valvontatoimet;
 - d) edellä a, b ja c alakohdassa tarkoitettujen toimenpiteiden tehokas seuranta.
2. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen ja lääkeviraston on vaihdettava tietoja 1 kohdan toisen alakohdan a ja b alakohdassa tarkoitetuista suunnitelluista tai suoritetuista tarkastuksista ja tehtävä yhteistyötä tällaisten tarkastusten koordinoinnissa.
3. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on varmistettava, että asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen viralliset edustajat toteuttavat 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettut toimenpiteet sopivalla, riskeihin perustuvalla tiheydellä seuraavien tahojen toimitiloissa tai niiden toiminnan osalta:
- a) unionissa tai kolmansissa maissa sijaitsevat lääkkeiden valmistajat, mukaan lukien tarvittaessa keskusvalmistuspaikat tai hajautetut valmistuspaikat, ja unionissa sijaitsevat lääkkeiden tukkukauppiat;

- b) unionissa tai kolmansissa maissa sijaitsevat vaikuttavien aineiden valmistajat ja unionissa sijaitsevat vaikuttavien aineiden maahantuojat ja jakelijat.
4. Soveltaakseen 3 kohdassa tarkoitettua riskeihin perustuvaa lähestymistapaa jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi
- a) hyödyntää luotettujen unionin ulkopuolisten sääntelyviranomaisten tarkastusraportteja;
 - b) ottaa huomioon, sijaitseeko vaikuttavan aineen valmistaja kolmannessa maassa, joka sisältyy 162 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuun luetteloon.
5. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen katsoo sen aiheelliseksi, esimerkiksi jos on syytä epäillä, että tätä direktiiviä, mukaan lukien 163 ja 164 artiklassa tarkoitettua hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen periaatteet, ei ole noudatettu, sen viralliset edustajat voivat toteuttaa tämän artiklan 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettuja toimenpiteitä seuraavien tahojen toimitiloissa tai toiminnan osalta:
- a) lääkkeiden valmistusluvan tai tukkukauppaluvan hakijat;
 - b) vaikuttavien aineiden valmistusta, maahantuontia ja jakelua koskevan rekisteröinnin hakijat;
 - c) hajautetut valmistuspaikat, joista on tehty rekisteröintipyyntö, ja rekisteröidyt hajautetut valmistuspaikat;

- d) myyntiluvan haltijat;
 - e) lääkkeiden valmistajat ja tukkukauppiaat, unionissa tai kolmansissa maissa sijaitsevat vaikuttavien aineiden valmistajat ja jakelijat sekä unionissa sijaitsevat lääkkeiden tai vaikuttavien aineiden maahantuojat, sanotun kuitenkin rajoittamatta 3 kohdan soveltamista;
 - f) apuaineiden, toiminnallisten apuaineiden, lähtöaineiden tai välituotteiden valmistajat, jotka sijaitsevat asianomaisen jäsenvaltion alueella tai kolmannessa maassa;
 - g) apuaineiden, toiminnallisten apuaineiden, lähtöaineiden tai välituotteiden maahantuojat, jotka sijaitsevat asianomaisen jäsenvaltion alueella;
 - h) lääkkeitä välittävät henkilöt, jotka sijaitsevat asianomaisen jäsenvaltion alueella;
 - i) kolmannet osapuolet, joiden kanssa myyntiluvan haltija tai myyntiluvan hakija on tehnyt sopimuksen tiettyjen tehtäviensä hoitamisesta tai liitteen II mukaisesti toimitetun näytön tai tietojen valmistelemisesta.
6. Edellä 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitetut toimenpiteet voidaan toteuttaa myös jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, komission tai lääkeviraston pyynnöstä unionissa tai kolmansissa maissa tai tarvittaessa pyytämällä virallista lääkevalvontalaboratoriota tai jäsenvaltion tähän tarkoitukseen nimeämää laboratoriota testaamaan näytteitä.

7. Kunkin jäsenvaltion on varmistettava, että sen toimivaltaisten viranomaisten virallisilla edustajilla on valtuudet ja velvollisuus toteuttaa yksi tai useampi seuraavista toimista:
- a) tarkastaa lääkkeiden, vaikuttavien aineiden tai apuaineiden valmistajien tuotantolaitokset ja kaupalliset laitokset sekä kaikki laboratoriot, joiden tehtäväksi valmistusluvan haltija on antanut todentamisia ja valvontatoimia 9 artiklan nojalla;
 - b) tutkia kaikki asiakirjat ja aineistot tämän direktiivin noudattamisen varmistamiseksi ja hankkia näyttöä, kuten jäljennöksiä asiakirjoista, valokuvista tai videoista;
 - c) ottaa tarkastuksen aikana näytteitä tai pyytää näytteitä osana 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettuja toimenpiteitä, mukaan lukien tarvittava olennainen testausmateriaali tai reagenssi, jotta virallinen lääkevalvontalaboratorio tai jäsenvaltion tähän tarkoitukseen nimeämä laboratorio voi suorittaa riippumattomia testejä;
 - d) tarkastaa myyntiluvan haltijan tai sellaisten yritysten, joille myyntiluvan haltija on antanut tehtäväksi IX luvussa kuvattujen toimintojen toteuttamisen, toimitilat, tallenteet, asiakirjat ja lääketurvajärjestelmän kantatiedoston.
8. Tämän artiklan 1 kohdan toisen alakohdan a ja b alakohdassa tarkoitettut tarkastukset on suoritettava 193 artiklassa tarkoitettujen periaatteiden mukaisesti.

9. Kunkin tämän artiklan 3 ja 5 kohdan mukaisesti suoritettun tarkastuksen jälkeen asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on annettava raportti siitä, ovatko tarkastetut toiminnot 163 ja 164 artiklassa tarkoitettujen hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen periaatteiden mukaisia.
10. Sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, jonka viralliset edustajat ovat suorittaneet tarkastuksia 3 ja 5 kohdan mukaisesti, on toimitettava alustava raporttinsa tarkastetulle yksikölle.
11. Ennen raportin hyväksymistä jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on annettava tarkastetulle yksikölle tilaisuus esittää huomautuksia.
12. Jäsenvaltio, komissio tai lääkevirasto voi velvoittaa kolmanteen maahan sijoittautuneen, lääkkeen tai vaikuttavan aineen valmistajan suostumaan tässä artiklassa tarkoitettuun tarkastukseen, sanotun kuitenkin rajoittamatta unionin ja kolmansien maiden välillä mahdollisesti sovittujen järjestelyjen soveltamista.
13. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on 90 päivän kuluessa tämän artiklan 3 ja 5 kohdan mukaisesti suoritettusta tarkastuksesta annettava tarkastetulle yksikölle todistus hyvän tuotantotavan tai hyvien jakelutapojen noudattamisesta, jos tarkastuksen tulos osoittaa, että tarkastettu yksikkö noudattaa 163 ja 164 artiklassa tarkoitettuja hyvän tuotantotavan tai hyvien jakelutapojen periaatteita.

14. Jos tämän artiklan 3 ja 5 kohdan mukaisesti suoritettun tarkastuksen tulokset osoittavat, että tarkastettu yksikkö ei noudata 163 ja 164 artiklassa tarkoitettuja hyvän tuotantotavan tai hyvien jakelutapojen periaatteita, asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on annettava lausunto vaatimustenvastaisuudesta ja peruutettava todistus hyvän tuotantotavan tai hyvien jakelutapojen noudattamisesta tapauksen mukaan joko kokonaan tai osittain.
15. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on talletettava myöntämänsä hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen noudattamista koskevat todistukset unionin tietokantaan, jota lääkevirasto hallinnoi unionin puolesta. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on tallennettava kyseiseen tietokantaan myös tiedot, jotka koskevat hajautettuja valmistustoimia harjoittavien hajautettujen valmistuspaikkojen ja vaikuttavien aineiden maahantuojien, valmistajien ja jakelijoiden rekisteröintiä sekä 152 artiklan 5 kohdan b ja c alakohdan ja 152 artiklan 9 ja 13 kohdan sekä vastaavasti 160 artiklan 7 ja 8 kohdan nojalla tiedot, jotka koskevat hajautettua valmistustoimintaa harjoittavien hajautettujen valmistuspaikkojen rekisteröintiä.
16. Jos tämän artiklan 3 ja 5 kohdan mukaisesti suoritettun tarkastuksen tulos osoittaa, että tarkastettu yksikkö ei noudata lakisääteisiä vaatimuksia tai 163 ja 164 artiklassa tarkoitettuja hyvän tuotantotavan tai hyvien jakelutapojen periaatteita, tiedot on tallennettava tarvittaessa tämän artiklan 15 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.

17. Jos 7 kohdan d alakohdan mukaisesti suoritettun toiminnan perusteella päätellään, että myyntiluvan haltija ei noudata lääketurvajärjestelmää, sellaisena kuin se on kuvattu lääketurvajärjestelmän kantatiedostossa, eikä IX lukua, asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on saatettava puutteet myyntiluvan haltijan tietoon ja annettava tälle mahdollisuus toimittaa huomautuksia.

Tällaisissa tapauksissa asianomaisen jäsenvaltion on ilmoitettava asiasta muille jäsenvaltioille, lääkevirastolle ja komissiolle.

Tarvittaessa asianomaisen jäsenvaltion on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että myyntiluvan haltijaan kohdistetaan 209 artiklassa säädettyjä tehokkaita, oikeasuhteisia ja varoittavia seuraamuksia.

192 artikla

Tarkastuksia koskeva yhteistyö

1. Jäsenvaltioiden yhden tai useamman toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä tämän direktiivin 191 artiklan 3 ja 5 kohdassa tarkoitettuja tarkastuksia voivat suorittaa useamman kuin yhden jäsenvaltion viralliset edustajat yhdessä lääkeviraston tarkastajien kanssa, jos kyseiset jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset sitä nimenomaisesti pyytävät, asetuksen (EU) 2026/...⁺ 54 artiklan 1 kohdan mukaisesti, jäljempänä 'yhteistarkastus'.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, joka vastaanottaa yhteistarkastusta koskevan pyynnön, on kaikin kohtuullisesti toteutettavissa olevin toimin, ottaen huomioon käytettävissään olevat resurssit, pyrittävä hyväksymään tällainen pyyntö ja koordinoimaan ja tukemaan yhteistä tarkastusta, jos

- a) on osoitettu tai on perusteltu syy epäillä, että pyynnön vastaanottaneen jäsenvaltion alueella toteutetut toimet aiheuttavat lääkkeen turvallisuutta tai laatua koskevan riskin yhteistä tarkastusta pyytävän toimivaltaisen viranomaisen jäsenvaltiossa, ja asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset ovat yhtä mieltä siitä, että tarkastus on tarpeen;
- b) yhteistarkastusta pyytävän jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tarvitsee pyynnön vastaanottaneessa jäsenvaltiossa saatavilla olevaa teknistä erityisasiantuntemusta;
- c) pyynnön vastaanottaneen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen on samaa mieltä siitä, että yhteistarkastuksen tekemiseen on muita perusteltuja syitä, kuten tarkastajien koulutus tai hyvien käytäntöjen jakaminen.

2. Yhteistarkastukseen osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja tapauksen mukaan lääkeviraston on tehtävä ennen tarkastusta sopimus, jossa täsmennetään vähintään seuraavat:

- a) yhteistarkastuksen soveltamisala ja tavoite;
- b) osallistuvien tarkastajien tehtävät tarkastuksen aikana ja sen jälkeen, mukaan lukien tarkastusta johtavan viranomaisen nimeäminen;
- c) kunkin toimivaltaisen viranomaisen valtuudet ja vastuualueet.

Kun yhteistarkastus suoritetaan jonkin jäsenvaltion alueella, kyseisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen toimii yhteisen tarkastuksen johtavana viranomaisena, jollei jäsenvaltioiden kesken muuta sovita;

3. Yhteistarkastukseen osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja tapauksen mukaan lääkeviraston on sitouduttava kyseisessä sopimuksessa hyväksymään yhdessä tarkastuksen tulokset.
4. Kun yhteistarkastus suoritetaan jossakin jäsenvaltiossa, kyseisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on varmistettava, että yhteistarkastus suoritetaan sen jäsenvaltion kansallisen lainsäädännön mukaisesti, jossa yhteistarkastus suoritetaan.
5. Jäsenvaltiot voivat laatia yhteisiä tarkastusohjelmia rutiininomaisesti tehtävien yhteisten tarkastusten helpottamiseksi. Jäsenvaltiot voivat toteuttaa tällaisia ohjelmia 2 ja 3 kohdassa tarkoitetun sopimuksen mukaisesti.
6. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi pyytää toisen jäsenvaltion toimivaltaista viranomaista ottamaan vastuun jonkin 191 artiklan 3 ja 5 kohdassa tarkoitetuista tarkastuksensa suorittamisesta.
7. Pyynnön vastaanottaneen toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava pyynnön esittäneelle toimivaltaiselle viranomaiselle 10 päivän kuluessa 6 kohdan mukaisen pyynnön vastaanottamisesta, hyväksyykö se tarkastuksen suorittamista koskevan pyynnön. Jos se hyväksyy pyynnön, se on toimivaltaisena viranomaisena vastuussa tämän jakson mukaisen tarkastuksen suorittamisesta.

8. Edellä olevan 6 kohdan soveltamiseksi, ja jos pyyntöön on suostuttu, pyynnön esittäneen toimivaltaisen viranomaisen on hyvissä ajoin toimitettava tarkastuksen suorittamiseksi tarvittavat asiaankuuluvat tiedot pyynnön hyväksyneelle jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

193 artikla

Valvontaan ja tarkastuksiin sovellettavat periaatteet

1. Komissio antaa 218 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä tämän direktiivin täydentämiseksi vahvistamalla periaatteet, joita sovelletaan
- a) 191 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuun valvontajärjestelmään;
 - b) 192 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuihin yhteistarkastuksiin;
 - c) 191 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuun jäsenvaltioiden ja lääkeviraston väliseen tietojenvaihtoon ja yhteistyöhön tarkastusten koordinoimiseksi valvontajärjestelmässä;
 - d) 191 artiklan 4 kohdan a alakohdassa tarkoitettuihin luotettuihin unionin ulkopuolisiin sääntelyviranomaisiin; ja
 - e) keskusvalmistuspaikkaa ja hajautettuja valmistuspaikkoja valvovien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja 152 artiklan 11 kohdassa tarkoitetun, tapauksen mukaan myyntilupaa valvovan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston väliseen tietojenvaihtoon ja yhteistyöhön hajautetun valmistuksen osalta.

2. Jäsenvaltioiden on yhteistyössä lääkeviraston kanssa vahvistettava 146 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun valmistusluvan, 166 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun tukkukauppaluvan, 191 artiklan 9 kohdassa tarkoitetun raportin, 191 artiklan 13 kohdassa tarkoitettujen hyvää tuotantotapaa koskevien todistusten ja hyvien jakelutapojen noudattamista koskevien todistusten sekä 191 artiklan 14 kohdassa tarkoitetun vaatimustenvastaisuutta koskevan lausunnon muoto ja sisältö.

2 JAKSO

VALVONTA

194 artikla

Lääkkeiden valvonta

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeen myyntiluvan haltija, ja tarvittaessa valmistusluvan haltija, toimittavat näyttöä liitteessä II vahvistettujen menetelmien mukaisesti suoritetusta lääkkeen tai sen ainesosien valvonnasta sekä lääkkeen valmistusprosessin välivaiheessa suoritetuista valvontatoimista.

195 artikla

Immunologisia lääkkeitä ja ihmisverestä ja -veriplasmasta peräisin olevia lääkkeitä koskevien tarkastusraporttien toimittaminen

Edellä olevan 194 artiklan soveltamiseksi jäsenvaltiot voivat vaatia, että immunologisten lääkkeiden ja ihmisverestä ja -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden valmistajat toimittavat jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle jäljennökset kaikista pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön 157 artiklan mukaisesti allekirjoittamista valvontaraporteista.

196 artikla

Jäsenvaltioiden suorittama tiettyjen lääkkeiden erävalvonta

1. Jos jäsenvaltio pitää sitä kansanterveyden kannalta tarpeellisena, se voi vaatia, että seuraavien lääkkeiden myyntiluvan haltija luovuttaa näytteet jokaisesta lääke-erästä ja tarvittaessa pakkaamattomasta valmisteesta virallisen lääkevalvontalaboratorion tai jäsenvaltion tähän tarkoitukseen osoittaman laboratorion tutkittavaksi ennen markkinoille vapauttamista:
 - a) elävät rokotteet,
 - b) pikkulasten ja muiden riskiryhmien primaariseen rokotukseen käytettävät immunologiset lääkkeet,
 - c) kansanterveydellisissä rokotusohjelmissä käytettävät immunologiset lääkkeet,

- d) uudet immunologiset lääkkeet taikka uutta tai muunneltua tai kyseiselle valmistajalle uutta teknologiaa käyttämällä valmistetut immunologiset lääkkeet, yleensä myyntiluvassa mainittuna siirtymäaikana.

Jos toinen jäsenvaltio on kuitenkin aikaisemmin tutkinut lääke-erän ja ilmoittanut sen täyttävän hyväksytyt laatuvaatimukset, ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettu jäsenvaltio ei saa vaatia kyseisen lääkkeen myyntiluvan haltijaa toimittamaan näytteitä kyseisestä erästä. Tällöin ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettun jäsenvaltion on tunnustettava kyseisen toisen jäsenvaltion antama vaatimustenmukaisuusvakuutus.

Myyntiluvan haltijan on virallista lääkevalvontalaboratoriota kuullen toteutettava kohtuulliset toimenpiteet näytteiden toimittamiseksi tutkittavaksi ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettulla tavalla omien valvontatoimiensa alussa. Jäsenvaltioiden on huolehdittava, että jokainen tällainen tutkimus suoritetaan 30 päivän kuluessa sekä näytteiden että myyntiluvan haltijan 194 artiklan mukaisesti suorittamia tarkastuksia koskevien asiakirjojen vastaanottamisesta. Tätä määräaika pidennetään 60 päivään, jos se on tutkimuksen suorittamisen kannalta välttämätöntä.

2. Jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset voivat kansanterveyden vuoksi ja jos jäsenvaltion lainsäädännössä niin säädetään, vaatia, että ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden myyntiluvan haltija luovuttaa näytteet jokaisesta lääke-erästä ja sitä vaadittaessa myös pakkaamattomasta valmisteesta virallisen lääkevalvontalaboratorion tai jäsenvaltion tähän tarkoitukseen osoittaman laboratorion tutkittavaksi ennen markkinoille vapauttamista, paitsi jos toisen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset ovat aiemmin tutkineet kyseessä olevan erän ja ilmoittaneet sen täyttävän hyväksytyt laatuvaatimukset, jolloin toisen jäsenvaltion antama vaatimustenmukaisuusvakuutus on tunnustettava.

Myyntiluvan haltijan on virallista lääkevalvontalaboratoriota kuullen toteutettava kohtuulliset toimenpiteet näytteiden toimittamiseksi tutkittavaksi ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettulla tavalla omien valvontatoimiensa alussa. Jäsenvaltioiden on huolehdittava, että jokainen tällainen tutkimus suoritetaan 30 päivän kuluessa sekä näytteiden että myyntiluvan haltijan 194 artiklan mukaisesti suorittamia tarkastuksia koskevien asiakirjojen vastaanottamisesta. Tätä määräaika pidennetään 60 päivään, jos se on tutkimuksen suorittamisen kannalta välttämätöntä.

Ihmisperäisistä aineista johdettujen lääkkeiden valmistusprosessit

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että ihmisperäisistä aineista johdettujen lääkkeiden valmistuksessa käytetyt valmistus- ja puhdistusprosessit ovat, sikäli kuin se tekniikan kehityksen kannalta on mahdollista, asianmukaisesti validoidut, niiden avulla on mahdollista varmistua jatkuvasti valmistuserien yhdenmukaisuudesta ja niillä taataan, ettei tiettyjä virus- tai muiden vieraiden aineiden kontaminaatioita esiinny.
2. Sovellettaessa 1 kohtaa valmistajien on ilmoitettava jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille menetelmät, joita ne käyttävät patogeenisten virusten tai muiden vieraiden aineiden, jotka voivat levitä ihmisperäisistä aineista johdettujen lääkkeiden välityksellä, vähentämiseen tai tuhoamiseen. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi luovuttaa näytteet lääke-erästä ja sitä vaadittaessa myös pakkaamattomasta valmisteesta valtion laboratorion tai tähän tarkoitukseen osoitetun laboratorion tutkittavaksi joko 32 artiklan mukaisesti tapahtuvan hakemuksen arvioinnin yhteydessä tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

XV luku

Myyntilupien rajoitukset

198 artikla

Myyntiluvan keskeyttäminen, peruuttaminen tai muuttaminen

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai keskitetyn myyntiluvan tapauksessa komission on keskeytettävä tai peruutettava lääkkeen myyntilupa taikka muutettava sitä, jos katsotaan, että lääke on haitallinen, että sillä ei ole terapeuttista tehoa, että hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa tai että lääkkeen laadullinen ja määrällinen koostumus ei vastaa ilmoitettua. Lääkkeellä ei katsota olevan terapeuttista tehoa, kun on osoitettu, että sillä ei voida saavuttaa hoidollisia tuloksia.
2. Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat tai keskitetyn myyntiluvan tapauksessa komissio voi keskeyttää tai peruuttaa myyntiluvan taikka muuttaa sitä, jos on havaittu ympäristöön tai kansanterveyteen kohdistuva vakava riski, johon myyntiluvan haltija ei ole puuttanut riittävästi.
3. Myyntilupa voidaan keskeyttää tai peruuttaa taikka sitä voidaan muuttaa myös, jos ilmenee, että 7 ja 10–15 artiklassa ja liitteessä I–V edellytetyt hakemuksen tueksi esitetyt tiedot ja asiakirjat ovat virheellisiä tai niitä ei ole muutettu 92 artiklan mukaisesti, tai jos jotakin tämän direktiivin 47, 48 ja 89 artiklassa tai asetuksen (EU) 2026/...⁺ 19, 20 ja 21 artiklassa tarkoitettua ehtoa ei ole täytetty tai 194 artiklassa tarkoitettuja tarkastuksia ei ole suoritettu.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

4. Edellä olevaa 3 kohtaa sovelletaan myös tapauksissa, joissa lääkkeen valmistusta ei suoriteta liitteen I nojalla toimitettujen tietojen mukaisesti tai joissa tarkastuksia ei suoriteta noudattaen liitteessä II vahvistettuja tarkastusmenetelmiä.
5. Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat tai keskitetyn myyntiluvan tapauksessa komissio voi keskeyttää tai peruuttaa myyntiluvan tietyn valmisteryhmän tai kaikkien valmisteiden osalta, jos jokin 147 artiklassa säädetty vaatimus ei enää täyty.

199 artikla

Lääkkeen toimituskielto tai markkinoilta poistaminen

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai keskitetyn myyntiluvan tapauksessa komission on toteutettava, tämän kuitenkin rajoittamatta 198 artiklassa säädettyjen toimenpiteiden soveltamista, kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeen toimittaminen kielletään ja lääke vedetään pois markkinoilta, jos katsotaan, että
 - a) lääke on haitallinen;
 - b) lääkkeeltä puuttuu terapeuttinen teho;
 - c) hyöty-riskisuhde ei ole suotuista;
 - d) lääkkeen laadullinen ja määrällinen koostumus ei vastaa ilmoitettua;

- e) 194 artiklan nojalla vaadittuja tarkastuksia ei ole suoritettu;
 - f) jotakin muuta lääkkeen valmistusluvan myöntämiseen liittyvää vaatimusta tai velvollisuutta ei ole täytetty; tai
 - g) myyntiluvan haltija on havainnut ympäristölle tai lääkkeen vapautumisesta ympäristöön kansanterveydelle aiheutuvan vakavan riskin, eikä se ole puuttunut riskiin riittävästi.
2. Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat tai keskitetyn myyntiluvan tapauksessa komissio voi rajoittaa valmisteiden toimituskiellon tai markkinoilta poistamisen koskemaan kiistanalaisia eriä.
3. Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat tai keskitetyn myyntiluvan tapauksessa komissio voi poikkeustapauksissa ja tietyinä siirtymäaikana sallia lääkkeen, jonka toimittaminen on kielletty tai joka on poistettu markkinoilta 1 ja 2 kohdan mukaisesti, toimittamisen potilaille, joita jo hoidetaan kyseisellä lääkkeellä.

200 artikla

Epäillyt lääkeväärennökset ja lääkkeet, joissa epäillään olevan laatuvirheitä

1. Jäsenvaltioilla on oltava käytössä järjestelmä, jolla pyritään estämään terveydelle vaarallisiksi epäiltyjen lääkkeiden päätyminen potilaille.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitetun järjestelmän on katettava epäiltyjä lääkeväärennöksiä sekä lääkkeitä, joissa epäillään olevan laatuvirheitä, koskevien ilmoitusten vastaanottaminen ja käsittely. Järjestelmän on myös katettava myyntiluvan haltijoiden suorittamat lääkkeiden takaisinvedot ja jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai keskitettyjen myyntilupien tapauksessa komission määräämät lääkkeiden markkinoilta poistamiset kaikilta toimitusketjun toimijoilta sekä tavanomaisena työaikana että sen ulkopuolella. Järjestelmän on mahdollistettava myös lääkkeiden takaisinveto niitä saaneilta potilailta, tarvittaessa terveydenhuollon ammattihenkilöiden avustuksella.
3. Jos lääke aiheuttaa tai sen epäillään aiheuttavan vakavan kansanterveysriskin, sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, jossa kyseessä oleva valmiste ensimmäiseksi yksilöitiin, on ilman aiheetonta viivytystä annettava ilmoitus nopeassa hälytysjärjestelmässä kaikille jäsenvaltioille ja kaikille toimitusketjun toimijoille kyseisessä jäsenvaltiossa. Jos tällaisten lääkkeiden todetaan päätyneen potilaille, on annettava 24 tunnin kuluessa kiireellinen yleinen tiedonanto kyseisten lääkkeiden vetämiseksi takaisin potilailta. Tiedonannoissa on oltava riittävästi tietoa epäillystä laatuvirheestä tai väärennöksestä ja niihin liittyvistä riskeistä.

201 artikla

Valmistusluvan keskeyttäminen tai peruuttaminen tai kolmansista maista peräisin oleva tuonti

Edellä 199 artiklassa täsmennettyjen toimenpiteiden lisäksi jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi määrätä lääkkeiden valmistuksen tai kolmansista maista peräisin olevan tuonnin keskeyttäväksi tilapäisesti taikka keskeyttää tai peruuttaa valmistusluvan tietyn valmisteryhmän tai kaikkien valmisteiden osalta, jos 148, 151, 157 ja 194 artiklaa ei noudateta.

202 artikla

Epääminen, keskeyttäminen tai peruuttaminen tämän direktiivin asettamissa rajoissa

1. Lääkkeen myyntilupaa ei saa evätä, keskeyttää eikä peruuttaa muilla kuin tässä direktiivissä säädetyillä perusteilla.
2. Päätöstä lääkkeen valmistuksen tai kolmansista maista peräisin olevan tuonnin tilapäisestä keskeyttämisestä, lääkkeen toimituskiellosta tai sen markkinoilta poistamisesta ei saa tehdä muilla kuin 198 artiklan 5 kohdassa ja 199 ja 201 artiklassa säädetyillä perusteilla.

XVI luku

Yleiset säännökset

203 artikla

Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset

1. Jäsenvaltioiden on nimettävä toimivaltaiset viranomaiset suorittamaan tässä direktiivissä säädettyjä tehtäviä.
2. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että käytettävissä on riittävät taloudelliset resurssit henkilöstön ja muiden sellaisten resurssien hankkimiseksi, joita toimivaltaiset viranomaiset tarvitsevat tässä direktiivissä ja asetuksessa (EU) 2026/...⁺ edellytettyjen toimintojen suorittamiseen.
3. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on tehtävä yhteistyötä keskenään sekä lääkeviraston ja komission kanssa suorittaessaan tämän direktiivin ja asetuksen (EU) 2026/...⁺ mukaisia tehtäviään asianmukaisen soveltamisen ja täytäntöönpanon varmistamiseksi. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on toimitettava toisilleen kaikki asiaankuuluvat tiedot kohtuullisen ajan kuluessa.
4. Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat kansanterveyteen liittyvien tehtäviensä ja erityisesti lääkkeiden arvioinnin ja seurannan tueksi käsitellä kliinisistä tutkimuksista ja muista lähteistä peräisin olevia henkilökohtaisia terveystietoja, myös reaali maailman dataa, lisätäkseen tieteellisen arvioinnin luotettavuutta tai voidakseen paremmin todentaa hakijan tai myyntiluvan haltijan väitteet.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

Tämän direktiivin mukaisesti toteutettavaan henkilötietojen käsittelyyn sovelletaan asetuksia (EU) 2016/679 ja (EU) 2018/1725.

204 artikla

Yhteistyö muiden viranomaisten kanssa

1. Jäsenvaltioiden on tätä direktiiviä täytäntöön pannessaan varmistettava, että kun ilmenee kysymyksiä lääkkeen sääntelyasemasta ja sen yhteydestä asetuksessa (EU) 2024/1938 tarkoitettuihin ihmisperäisiin aineisiin, jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset kuulevat lääkevirastoa ja kyseisen asetuksen nojalla perustettuja asiaankuuluvia viranomaisia.
2. Direktiiviä täytäntöön pannessaan jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet varmistaakseen yhteistyön lääkkeistä vastuussa olevien toimivaltaisten viranomaisten ja tulliviranomaisten välillä.

3. Sääntelyvarmuuden ja monialaisen yhteistyön parantamiseksi jäsenvaltiot ja lääkevirasto voivat pyytää komissiota järjestämään tarvittaessa lääkeviraston ja muun unionin säädösten nojalla perustettujen asiaankuuluvien neuvoa-antavien elinten ja sääntelyelinten välisiä yhteisiä kokouksia, joissa arvioidaan tämän direktiivin soveltamiseksi valmisteiden ja aineiden sääntelyasemaa koskevia uusia suuntauksia ja kysymyksiä ja pyritään sopimaan sääntelyasemaa koskevista yhteisistä periaatteista. Näiden yhteisten kokousten tiivistelmät ja päätelmät, mukaan lukien kunkin elimen lausunnot ja päätelmät, asetetaan julkisesti saataville. Komissio voi järjestää tällaisia yhteisiä kokouksia myös omasta aloitteestaan.

205 artikla

Jäsenvaltioiden tietojenvaihto lääkkeiden valmistus- tai tukkukauppaluista

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että niiden toimivaltaiset viranomaiset toimittavat toisilleen tiedot, jotka ovat tarpeellisia 146 ja 166 artiklassa tarkoitettujen lupien, 191 artiklan 13 kohdassa tarkoitettujen todistusten tai myyntilupien edellytysten täyttymisen takaamiseksi.
2. Jäsenvaltioiden on perustellusta pyynnöstä lähetettävä 191 artiklan 9 kohdassa tarkoitettu raportti sähköisesti toisen jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle.

3. Päätelmät, jotka on tehty 191 artiklan 13 tai 14 kohdan mukaisesti, ovat voimassa koko unionissa.
4. Kuitenkin poikkeustapauksissa, joissa jokin jäsenvaltio ei voi kansanterveydellisistä syistä hyväksyä 191 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun tarkastuksen perusteella tehtyjä päätelmiä, kyseisen jäsenvaltion on ilman aiheetonta viivytystä ilmoitettava asiasta komissiolle ja lääkevirastolle. Lääkevirasto ilmoittaa asiasta asianomaisille jäsenvaltioille.
5. Kun komissiolle ilmoitetaan näistä näkemyseroista, se voi asianomaisia jäsenvaltioita kuultuaan pyytää, että ensimmäisen tarkastuksen suorittanut tarkastaja tekee uuden tarkastuksen; tarkastajan mukana voi olla kaksi tarkastajaa muista kuin erimielisyyden osapuolina olevista jäsenvaltioista.

206 artikla

Tiedot toimituskiellosta tai muista myyntilupaan liittyvistä toimista

1. Jokaisen jäsenvaltion on toteutettava kaikki asianmukaiset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että päätökset myyntiluvan myöntämisestä, myyntilupahakemuksen hylkäämisestä tai myyntiluvan peruuttamisesta, myyntilupahakemuksen hylkäämistä tai myyntiluvan peruuttamista koskevan päätöksen peruuttamisesta, toimituskiellosta tai valmisteiden markkinoilta poistamisesta yhdessä kyseisen päätösten perustelujen kanssa saatetaan lääkeviraston tietoon ilman aiheetonta viivytystä.

2. Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava ilman aiheetonta viivytystä kyseisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle kaikista toimista, jotka se toteuttaa keskeyttääkseen lääkkeen kaupan pitämisen, poistaakseen lääkkeen markkinoilta, pyytääkseen myyntiluvan peruuttamista tai jättääkseen hakematta myyntiluvan uusimista, sekä tällaisten toimien perusteet.

Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava, perustuuko tämän kohdan ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettu toimi johonkin 198 artiklassa tai 199 artiklan 1 kohdassa säädetyistä perusteista, ja täsmennettävä toimen perusteet.

3. Myyntiluvan haltijan on myös tehtävä tämän artiklan 2 kohdassa tarkoitettu ilmoitus tapauksissa, joissa toimi on toteutettu kolmannessa maassa ja tällainen toimi perustuu johonkin 198 artiklassa tai 199 artiklan 1 kohdassa säädetyistä perusteista.
4. Myyntiluvan haltijan on lisäksi ilmoitettava lääkevirastolle, jos tämän artiklan 2 tai 3 kohdassa tarkoitettu toimi perustuu johonkin 198 artiklassa tai 199 artiklan 1 kohdassa tarkoitetuista perusteista.
5. Myyntiluvan haltijan on tehtävä tässä artiklassa tarkoitettut ilmoitukset sähköisesti lääkeviraston saataville asettamien esitysmuotojen mukaisesti. Lääkevirasto kuulee jäsenvaltioita esitysmuotoja laatiessaan.
6. Lääkevirasto toimittaa 4 kohdan mukaisesti vastaanotetut ilmoitukset kaikille jäsenvaltioille ilman aiheetonta viivytystä.

7. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että asiaankuuluvat tiedot 1 ja 2 kohdan nojalla suoritetuista toimista, jotka voisivat vaikuttaa kansanterveyden turvaamiseen kolmansissa maissa, saatetaan ilman aiheetonta viivytystä Maailman terveysjärjestön tietoon ja lääkevirastolle toimitetaan jäljennös ilmoituksesta.
8. Lääkevirasto julkistaa vuosittain luettelon lääkkeistä, joilta on evätty myyntilupa tai joiden myyntilupa on peruutettu tai keskeytetty unionissa, jotka on poistettu markkinoilta tai joiden toimittaminen on kielletty, sekä tällaisten toimien perusteet.

207 artikla

Päätöksistä ilmoittaminen

1. Kaikki tässä direktiivissä tarkoitetut jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten päätökset on perusteltava yksityiskohtaisesti.
2. Kaikista tällaisista päätöksistä on annettava tieto asianomaiselle osapuolelle, jolle on samalla tiedotettava voimassa olevan lainsäädännön mukaisista muutoksenhakumahdollisuuksista sekä muutoksenhaun määräajoista.
3. Myyntilupien myöntämisestä tai peruuttamisesta tehdyt päätökset on asetettava julkisesti saataville.

Lääkkeen myyntiluvan myöntäminen kansanterveyteen liittyvistä syistä

1. Jos jäsenvaltiossa ei ole myyntilupaa tai vireillä olevaa myyntilupahakemusta lääkkeelle, jolla on toisessa jäsenvaltiossa III luvun mukainen myyntilupa, jäsenvaltio voi, jos se on perusteltua kansanterveydellisistä syistä, kuten tarve varmistaa kyseisen lääkkeen saanti, saatavuus ja toimitusvarmuus, antaa luvan saattaa kyseinen lääke markkinoille.
2. Jos jäsenvaltio käyttää 1 kohdassa säädettyä mahdollisuutta, sen on ryhdyttävä tarvittaviin toimiin varmistaakseen, että tämän direktiivin ja erityisesti sen IV, VI, IX, XIII ja XIV luvussa sekä 209 artiklassa tarkoitettuja vaatimuksia noudatetaan. Jäsenvaltiot voivat päättää vapauttaa 1 kohdan nojalla myyntiluvan saaneet lääkkeet 77 artiklan 1 ja 2 kohdan mukaisista velvoitteista.
3. Ennen myyntiluvan myöntämistä 1 kohdan nojalla
 - a) jäsenvaltion on ilmoitettava myyntiluvan haltijalle siinä jäsenvaltiossa, jossa kyseiselle lääkkeelle on myönnetty myyntilupa, ehdotuksesta myöntää kyseiselle lääkkeelle myyntilupa tämän artiklan nojalla;

b) jäsenvaltio voi pyytää a alakohdassa tarkoitetun jäsenvaltion toimivaltaista viranomaista toimittamaan jäljennökset 46 artiklan 3 kohdassa tarkoitetusta arviointilausunnosta ja kyseisen lääkkeen voimassa olevasta myyntiluvasta. Jos tällainen pyyntö esitetään, kyseisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on toimitettava 30 päivän kuluessa pyynnön vastaanottamisesta jäljennös arviointilausunnosta ja kyseisen lääkkeen myyntiluvasta.

4. Komissio perustaa 1 kohdan nojalla luvan saaneiden lääkkeiden julkisesti saatavilla olevan rekisterin. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava komissiolle, jos lääkkeelle myönnetään tai siltä peruutetaan lupa 1 kohdan nojalla, ja ilmoitettava myös myyntiluvan haltijan nimi tai toiminimi ja pysyvä osoite.

Komissio muuttaa ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettua lääkerekisteriä vastaavasti ja asettaa kyseisen rekisterin saataville verkkosivustollaan.

209 artikla

Seuraamukset

1. Jäsenvaltioiden on säädettävä tämän direktiivin nojalla annettujen kansallisten säännösten rikkomiseen sovellettavista seuraamuksista ja toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet niiden täytäntöönpanon varmistamiseksi. Seuraamusten on oltava tehokkaita, oikeasuhteisia ja varoittavia. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava nämä säännöt ja toimenpiteet ja kaikki niitä koskevat myöhemmät muutokset komissiolle viipymättä.

Seuraamukset eivät saa olla lievempiä kuin seuraamukset, joita sovelletaan kansallisen lainsäädännön luonteeltaan ja merkitykseltään vastaavaan rikkomiseen.

2. Edellä 1 kohdan ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettujen sääntöjen on koskettava muun muassa seuraavia:
 - a) lääkeväärennosten valmistus, jakelu, välitys, tuonti ja vienti sekä lääkeväärennosten etämyynti väestölle;
 - b) tässä direktiivissä vahvistettujen, vaikuttavien aineiden valmistamista, jakelua, tuontia ja vientiä koskevien säännösten noudattamatta jättäminen;
 - c) tässä direktiivissä vahvistettujen, apuaineiden käyttöä koskevien säännösten noudattamatta jättäminen;
 - d) tässä direktiivissä vahvistettujen lääketurvatoimintaa koskevien säännösten noudattamatta jättäminen;
 - e) tässä direktiivissä vahvistettujen mainontaa koskevien säännösten noudattamatta jättäminen.
3. Seuraamuksissa on tarvittaessa otettava huomioon lääkeväärennosten aiheuttama kansanterveydellinen riski.

210 artikla

Käyttämättömien tai vanhentuneiden lääkkeiden kerääminen ja käsittely

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että käyttämättömille tai vanhentuneille lääkkeille on asianmukaiset ja helposti saatavilla olevat keräysjärjestelmät ja että kerätyt lääkkeet käsitellään asianmukaisesti sovellettavan unionin ja kansallisen ympäristölainsäädännön mukaisesti ottaen huomioon parhaat käytettävissä olevat tekniikat.

211 artikla

Käyttämättömien lääkkeiden uudelleentoimittaminen väestölle

1. Edellä olevan 210 artiklan mukaisesti kerättyjä lääkkeitä ei toimiteta uudelleen potilaille.
2. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, jäsenvaltiot voivat sallia apteekin kerätä tiettyjä käyttämättömiä lääkkeitä, jotka ovat reseptilääkkeitä ja jotka on jo toimitettu potilaille, toimittaakseen ne uudelleen potilaille, joita kyseinen apteekki palvelee, jos kaikki seuraavat edellytykset täyttyvät:
 - a) lääkkeen kerää ja toimittaa uudelleen sama apteekki, joka toimitti sen ensimmäisen kerran;
 - b) ja jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen on antanut kyseiselle apteekille tämän pyynnöstä luvan toimittaa lääkkeitä uudelleen;

- c) käyttämättömän lääkkeen keräämisestä ei aiheudu haittaa potilaalle, jolle se alun perin toimitettiin;
- d) kerättyä lääkettä ei ole aiemmin toimitettu uudelleen;
- e) kun lääke toimitettiin ensimmäisen kerran, se oli tarkoitus mahdollisesti toimittaa uudelleen ja lääkkeen toimittanut apteekki sovelsi tarvittavia suojatoimia varmistaakseen, ettei kyseistä lääkettä peukaloida ja että sen säilytystä ja kuljetusta koskevia vaatimuksia noudatetaan;
- f) uudelleentoimitettava lääke on tarkoitettu tietyn nimetyn potilaan käyttöön;
- g) sen jälkeen kun f alakohdassa tarkoitettu potilas on saanut apteekilta tiedon uudelleentoimitetun lääkkeen käytöstä ja sovellettavan kansallisen lainsäädännön uudelleentoimittamista koskevista säännöistä tämän artiklan mukaisesti, hän on antanut nimenomaisen kirjallisen suostumuksensa siihen, että hänelle toimitetaan uudelleentoimitettua lääkettä.

3. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että ennen kuin apteekki toimittaa lääkkeitä uudelleen potilaille 2 kohdan mukaisesti, kyseinen apteekki

- a) tarkastaa, ettei asianomainen lääke ole lääkeväärennös;
- b) tarkastaa, ettei lääkkeen viimeinen käyttöpäivä ole jo mennyt ja että lääkettä on säilytetty ja se on kuljetettu asiaankuuluvien vaatimusten mukaisesti;

- c) kirjaa ylös lääkkeen nimen ja eränumeron, sen potilaan nimen, jolta lääke on kerätty, ja lääkkeen saavan potilaan nimen takaisinvento, tutkimuksia ja valvontaa varten.
4. Jäsenvaltiot voivat asettaa rajoittavia lisäehtoja, joiden mukaisesti lääkkeitä voidaan toimittaa uudelleen potilaille niiden alueella.
5. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että lääkkeiden keräämisellä ja uudelleentoimittamisella ei pyritä saamaan taloudellista hyötyä eikä tuomaan uudelleentoimitettuja lääkkeitä toimitusketjuun.
6. Jäsenvaltioiden on vahvistettava säännöt, jotka koskevat vastuuta uudelleentoimitettujen lääkkeiden käytöstä mahdollisesti aiheutuvasta haitasta silloin, kun haitta on seurausta siitä, että lääkkeen ensimmäisen toimittamisen ja apteekkiin palauttamisen välillä ei ole varmistettu asianmukaisia säilytys- tai kuljetusolosuhteita tai ei ole varmistettu, että uudelleentoimitettua valmistetta ei ole väärennetty.
7. Edellä 70 artiklan 2 kohdan e alakohdassa tarkoitettuun tallennusjärjestelmään sisältyviä turvaominaisuuksia koskevia tietoja ei saa muuttaa lääkkeen keräämisen tai uudelleentoimituksen yhteydessä.
8. Tätä artiklaa ei sovelleta etämyynnillä tarjottuihin lääkkeisiin.

9. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava komissiolle kansalliset sääntönsä, jotka ne panevat täytäntöön tämän artiklan soveltamisalalla. Jäsenvaltioiden on etenkin ilmoitettava
- a) lääketyypit, joiden uudelleentoimittaminen on sallittua tämän artiklan mukaisesti;
 - b) niiden apteekkien luokat, joilla on oikeus lääkkeiden uudelleenjakeluun;
 - c) muut turvatoimet ja rajoittavat lisäehdot, jotka on otettu käyttöön 2 kohdan e alakohdan ja 4 kohdan mukaisesti.

212 artikla

Etunäkökohtia koskeva ilmoitus

1. Jäsenvaltioiden on riippumattomuuden ja läpinäkyvyyden vuoksi varmistettava, että lääkkeiden lupien myöntämisestä vastaavan toimivaltaisen viranomaisen henkilöstön jäsenillä, esittelijöillä ja asiantuntijoilla, jotka osallistuvat lupien myöntämiseen ja lääkevalvontaan, ei ole lääketeollisuudessa suoria tai välillisiä taloudellisia tai muita sidonnaisuuksia, jotka saattaisivat vaikuttaa heidän puolueettomuuteensa ja riippumattomuuteensa.

Lupien myöntämisestä vastaavan toimivaltaisen viranomaisen henkilöstön jäsenten, esittelijöiden ja asiantuntijoiden, jotka osallistuvat lupien myöntämiseen ja lääkevalvontaan, on annettava vuosittain selvitys taloudellisista sidonnaisuuksistaan ja päivitettävä kyseistä selvitystä tarvittaessa.

2. Lisäksi jäsenvaltioiden on varmistettava, että niiden toimivaltainen viranomainen saattaa oman ja lääkelupia käsittelevien komiteoidensa työjärjestyksen, komiteoiden kokousten esityslistat ja pöytäkirjat sekä tehdyt päätökset, myös vähemmistöön jääneet mielipiteet, julkisesti saataville.

XVII luku

Yhdistynyttä kuningaskuntaa Pohjois-Irlannin osalta koskevat erityiset säännökset

213 artikla

Yhdistynyttä kuningaskuntaa Pohjois-Irlannin osalta koskevat säännökset

1. Poiketen siitä, mitä 58 artiklan 7 kohdassa säädetään, Pohjois-Irlannin osalta toimivat Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset voivat myöntää myyntilupia
 - a) muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin sijoittautuneille myyntiluvan hakijoille;
 - b) muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin sijoittautuneille myyntiluvan haltijoille III luvun 3 ja 4 jaksossa säädetyn tunnustamismenettelyn tai hajautetun menettelyn mukaisesti.

Pohjois-Irlannin osalta toimivat Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset voivat laajentaa ennen 20 päivää huhtikuuta 2022 myönnettyjä myyntilupia koskemaan muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin sijoittautuneita myyntiluvan haltijoita.

2. Poiketen siitä, mitä 32 artiklan 7 ja 8 kohdassa, 36 artiklan 1 kohdassa sekä 38 artiklan 1 kohdassa säädetään, jos myyntilupahakemus on jätetty yhdessä tai useammassa jäsenvaltiossa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa Pohjois-Irlannin osalta tai jos Yhdistyneessä kuningaskunnassa on jätetty myyntilupahakemus Pohjois-Irlannin osalta lääkkeestä, jota jo tutkitaan tai jolle on jo myönnetty myyntilupa jossakin jäsenvaltiossa, Yhdistynyttä kuningaskuntaa Pohjois-Irlannin osalta koskevaa hakemusta ei tarvitse jättää III luvun 3 ja 4 jakson mukaisesti, jos kaikki seuraavat edellytykset täyttyvät:
 - a) Yhdistyneen kuningaskunnan myyntiluvan Pohjois-Irlannin osalta myöntää Pohjois-Irlannin osalta toimiva Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen unionin lainsäädännön mukaisesti, ja tällainen unionin lainsäädännön noudattaminen on varmistettu kyseisen myyntiluvan voimassaoloaikana;
 - b) lääkkeet, joille Pohjois-Irlannin osalta toimiva Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen on myöntänyt luvan, asetetaan potilaiden tai loppukäyttäjien saataville ainoastaan Pohjois-Irlannin alueella, eikä niitä aseteta saataville missään jäsenvaltiossa.

3. Edellä olevaa 54 artiklan 1 kohdan e alakohtaa ei sovelleta Yhdistyneeseen kuningaskuntaan ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa Pohjois-Irlannin osalta.
4. Sellaisen lääkkeen myyntiluvan haltija, jolle on jo myönnetty myyntilupa Yhdistynyttä kuningaskuntaa varten Pohjois-Irlannin osalta III luvun 3 ja 4 jakson mukaisesti ennen 20 päivää huhtikuuta 2022, voi vetää Yhdistynyttä kuningaskuntaa Pohjois-Irlannin osalta koskevan myyntiluvan pois tunnustamismenettelystä tai hajautetusta menettelystä ja jättää kyseistä lääkettä koskevan myyntilupahakemuksen Pohjois-Irlannin osalta toimiville Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaisille viranomaisille 2 kohdan mukaisesti.
5. Kun on kyse muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa suoritetusta 9 artiklassa tarkoitettusta laadunvalvontatestauksesta, joka koskee tämän artiklan 10 kohdassa tarkoitettuun luetteloon sisältyviä muita kuin komission hyväksymiä lääkkeitä, Pohjois-Irlannin osalta toimivat Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset voivat tapauskohtaista arviointia suorittamatta katsoa, että kyseessä on 9 artiklan b alakohdassa tarkoitettu perusteltu tapaus, edellyttäen että
 - a) kunkin asianomaisen lääke-erän on vapauttanut tuotantopaikalla unionissa tai Pohjois-Irlannissa pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö tai sellainen pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö tuotantopaikalla muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa, joka soveltaa 157 artiklassa vahvistettuja laatuvaatimuksia vastaavia laatuvaatimuksia;

- b) laadunvalvontatestauksen suorittavan ulkopuolisen tahon nimeämää laitosta valvoo Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen, myös paikalla tehtävillä tarkastuksilla;
 - c) jos erän vapauttaa pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, jolla on asuinpaikka ja toimipaikka muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa, valmistuslupan haltija vakuuttaa, ettei sillä ole käytettävissään pätevyysvaatimukset täyttävää henkilöä, jolla oli asuinpaikka ja toimipaikka unionissa 20 päivänä huhtikuuta 2022.
6. Poiketen siitä, mitä 146 artiklan 1 kohdassa säädetään, Pohjois-Irlannin osalta toimivien Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaisten viranomaisten on sallittava sellaisten 166 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen tukkukauppaluvan haltijoiden, joilla ei ole asiaankuuluvaa valmistuslupaa, tuovan lääkkeitä muista Yhdistyneen kuningaskunnan osista kuin Pohjois-Irlannista edellyttäen, että kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:
- a) lääkkeille on suoritettu laadunvalvontatestaus joko unionissa 157 artiklan 3 kohdan mukaisesti tai muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa 9 artiklan b alakohdan mukaisesti;
 - b) pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö on vapauttanut lääke-erät 157 artiklan 1 kohdan mukaisesti unionissa tai, kun on kyse lääkkeistä, joille Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset ovat myöntäneet luvan Pohjois-Irlannin osalta, muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa soveltaen 157 artiklan 1 kohdassa vahvistettuja laatuvaatimuksia vastaavia laatuvaatimuksia;

- c) jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen, komissio tai Pohjois-Irlannissa markkinoille saatettujen lääkkeiden osalta Pohjois-Irlannin osalta toimiva Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen on myöntänyt asianomaisen lääkkeen myyntiluvan unionin lainsäädännön mukaisesti;
 - d) lääkkeet asetetaan potilaiden tai loppukäyttäjien saataville ainoastaan Pohjois-Irlannissa.
7. Niiden lääke-erien osalta, jotka viedään jostakin jäsenvaltiosta muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin ja tuodaan sen jälkeen Pohjois-Irlantiin, ei vaadita 157 artiklan 1 kohdan ensimmäisessä ja toisessa alakohdassa tarkoitettuja tuonnin yhteydessä tehtäviä tarkastuksia edellyttäen, että kyseisille erille on suoritettu tällaiset tarkastukset jäsenvaltiossa ennen niiden vientiä muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin ja että niiden mukana on 157 artiklan 1 kohdan kolmannessa alakohdassa tarkoitettut valvontaraportit.
8. Jos valmistusluvan myöntää Pohjois-Irlannin osalta toimiva Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen, 155 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön asuinpaikka ja toimipaikka voi olla muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa. Tätä kohtaa ei sovelleta, jos valmistusluvan haltijalla on jo käytettävissään pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, jolla oli asuinpaikka ja toimipaikka unionissa 20 päivänä huhtikuuta 2022.

9. Poiketen siitä, mitä 102 artiklan 5 kohdassa säädetään, jos myyntiluvan myöntää Pohjois-Irlannin osalta toimiva Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen, 102 artiklan 4 kohdan a alakohdassa tarkoitettujen pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön asuinpaikka ja toimipaikka voi olla muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa. Tätä kohtaa ei sovelleta, jos myyntiluvan haltijalla on 20 päivänä huhtikuuta 2022 jo käytettävissään pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, jolla on asuinpaikka ja toimipaikka unionissa.
10. Pohjois-Irlannin osalta toimivien Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaisten viranomaisten on julkaistava verkkosivustollaan luettelo lääkkeistä, joihin ne ovat soveltaneet tai aikovat soveltaa tässä artiklassa säädettyjä poikkeuksia, ja varmistettava, että luetteloa päivitetään vähintään kuuden kuukauden välein ja että sitä hallinnoidaan riippumattomasti.

214 artikla

Yhdistyneessä kuningaskunnassa toteutetut sääntelytehtävät

1. Komissio seuraa jatkuvasti Yhdistyneessä kuningaskunnassa tapahtuvaa kehitystä, joka voi vaikuttaa suojelun tasoon niiden 102 artiklan 4 kohdassa, 155 artiklan 3 kohdassa ja 213 artiklan 6 ja 7 kohdassa tarkoitettujen sääntelytehtävien osalta, joita toteutetaan muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa, ottaen erityisesti huomioon seuraavat seikat:
 - a) säännöt, jotka koskevat myyntilupien myöntämistä, myyntiluvan haltijan velvoitteita, valmistuslupien myöntämistä, valmistusluvan haltijan velvoitteita, pätevyysvaatimukset täyttävää henkilöä ja tämän velvoitteita, laadunvalvontatestausta, erien vapauttamista ja lääketurvatoimintaa, siten kuin niistä säädetään Yhdistyneen kuningaskunnan lainsäädännössä;
 - b) se, varmistavatko Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset a alakohdassa tarkoitettujen sääntöjen tosiasiallisen täytäntöönpanon alueellaan muun muassa tekemällä alueellaan sijaitsevien myyntiluvan haltijoiden, valmistusluvan haltijoiden ja tukkukauppiaiden tarkastuksia ja auditointeja ja näiden tiloissa paikalla tehtäviä tarkastuksia, jotka koskevat a alakohdassa tarkoitettujen sääntelytehtävien hoitamista.

2. Jos komissio toteaa, että Yhdistyneessä kuningaskunnassa lääkkeiden valmistusta, jakelua ja käyttöä koskevilla säännöillä sekä kyseisten sääntöjen tosiasiallisella täytäntöönpanolla varmistettu kansanterveyden suojelun taso ei enää vastaa olennaisilta osin unionissa taattua tasoa, tai jos komissiolla ei ole käytettävissään riittävästi tietoja, joiden perusteella se voisi arvioida, varmistetaanko Yhdistyneessä kuningaskunnassa olennaisilta osin vastaava kansanterveyden suojelun taso, komissio ilmoittaa kirjallisesti Yhdistyneelle kuningaskunnalle tästä havainnosta ja esittää asiaa koskevat yksityiskohtaiset perustelut.

Komissio käy ensimmäisen alakohdan nojalla tehtyä kirjallista ilmoitusta seuraavien kuuden kuukauden ajan neuvotteluja Yhdistyneen kuningaskunnan kanssa kyseisen kirjallisen ilmoituksen antamiseen johtaneen tilanteen korjaamiseksi. Perustelluissa tapauksissa komissio voi pidentää tätä määräaikaa kolmella kuukaudella.

3. Jos 2 kohdan ensimmäisen alakohdan nojalla annettuun kirjalliseen ilmoitukseen johtanutta tilannetta ei korjata 2 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitetussa määräajassa, siirretään komissiolle valta antaa delegoitu säädös, jolla muutetaan tai täydennetään niitä 1 kohdassa tarkoitettuja säännöksiä, joiden soveltaminen keskeytetään.
4. Jos 3 kohdan mukainen delegoitu säädös on annettu, delegoidussa säädöksessä täsmennettyjä 1 kohdan johdantokappaleessa tarkoitettuja säännöksiä lakataan soveltamasta delegoidun säädöksen voimaantuloa seuraavan kuukauden ensimmäisenä päivänä.

5. Jos 3 kohdan nojalla annettuun delegoituun säädökseen johtanut tilanne on korjattu, komissio antaa delegoidun säädöksen, jossa täsmennetään säännökset, joiden soveltaminen oli keskeytetty ja joita sovelletaan jälleen. Tässä tapauksessa tämän kohdan nojalla annetussa delegoidussa säädöksessä täsmennettyjä säännöksiä sovelletaan jälleen tämän kohdan nojalla annetun delegoidun säädöksen voimaantuloa seuraavan kuukauden ensimmäisestä päivästä.

215 artikla

Pohjois-Irlannin markkinoille saatettuja lääkkeitä koskevat poikkeukset

Edellä 213 artiklan 2, 6, 7 ja 8 kohdassa säädetyt poikkeukset eivät vaikuta tässä direktiivissä säädettyihin myyntiluvan haltijan velvoitteisiin varmistaa Pohjois-Irlannin markkinoille saatetun lääkkeen laatu, turvallisuus ja teho.

XVIII luku

Loppusäännökset

216 artikla

Liitteiden muutokset

Siirretään komissiolle valta antaa 218 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan liitteitä I–VI niiden mukauttamiseksi tieteelliseen ja tekniseen kehitykseen ja joilla muutetaan 23 artiklaa sen 2, 3, 4 ja 6 kohdassa vahvistettujen ympäristöriskien arviointia koskevien vaatimusten osalta.

217 artikla

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä pysyvä komitea

1. Komissiota avustaa ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä pysyvä komitea. Tämä komitea on asetuksessa (EU) N:o 182/2011 tarkoitettu komitea.
2. Kun viitataan tähän kohtaan, sovelletaan asetuksen (EU) N:o 182/2011 5 artiklaa.
3. Kun ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean lausunto on tarkoitus hankkia kirjallista menettelyä noudattaen ja kun tähän kohtaan viitataan, kyseinen menettely päätetään tuloksettomana ainoastaan, jos komitean puheenjohtaja näin päättää lausunnon antamiselle asetetussa määräajassa.
4. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean työjärjestys on asetettava julkisesti saataville.
5. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean on varmistettava, että sen työjärjestys mukautetaan tarpeeseen saattaa lääkkeitä nopeasti potilaiden saataville ja että siinä otetaan huomioon komitealle III luvun nojalla kuuluvat tehtävät ja 45 artiklassa säädetty menettely.

1. Komissiolle siirrettyä valtaa antaa delegoituja säädöksiä koskevat tässä artiklassa säädetyt edellytykset.
2. Siirretään komissiolle ... päivästä ...kuuta ... [tämän direktiivin voimaantulopäivä] alkaen viiden vuoden ajaksi 5 artiklan 2 kohdassa, 25 artiklan 5 kohdassa, 26 artiklan 9 kohdassa, 27 artiklan 3 ja 4 kohdassa, 31 artiklan 2 ja 3 kohdassa, 68 artiklan 2 kohdassa, 70 artiklan 2 kohdassa, 90 artiklassa, 94 artiklan 4 kohdassa, 130 artiklan 3 kohdassa, 154 artiklan 3 kohdassa, 157 artiklan 4 kohdassa, 163 ja 164 artiklassa, 193 artiklan 1 kohdassa ja 216 artiklassa tarkoitettu valta antaa delegoituja säädöksiä. Komissio laatii siirrettyä säädösvaltaa koskevan kertomuksen viimeistään yhdeksän kuukautta ennen tämän viiden vuoden kauden päättymistä. Säädösvallan siirtoa jatketaan ilman eri toimenpiteitä samanpituisiksi kausiksi, jollei Euroopan parlamentti tai neuvosto vastusta tällaista jatkamista viimeistään kolme kuukautta ennen kunkin kauden päättymistä.

Siirretään komissiolle ... päivästä ...kuuta ... [tämän direktiivin voimaantulopäivä] määräämättömäksi ajaksi 214 artiklan 3 ja 5 kohdassa tarkoitettu valta antaa delegoituja säädöksiä.

3. Euroopan parlamentti tai neuvosto voi milloin tahansa peruuttaa 5 artiklan 2 kohdassa, 25 artiklan 5 kohdassa, 26 artiklan 9 kohdassa, 27 artiklan 3 ja 4 kohdassa, 31 artiklan 2 ja 3 kohdassa, 68 artiklan 2 kohdassa, 70 artiklan 2 kohdassa, 90 artiklassa, 94 artiklan 4 kohdassa, 130 artiklan 3 kohdassa, 154 artiklan 3 kohdassa, 157 artiklan 4 kohdassa, 163 ja 164 artiklassa, 193 artiklan 1 kohdassa, 214 artiklan 3 ja 5 kohdassa ja 216 artiklassa tarkoitetun säädösvallan siirron. Peruuttamispäätöksellä lopetetaan tuossa päätöksessä mainittu säädösvallan siirto. Peruuttaminen tulee voimaan sitä päivää seuraavana päivänä, jona sitä koskeva päätös julkaistaan *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*, tai jonakin myöhempänä, kyseisessä päätöksessä mainittuna päivänä. Peruuttamispäätös ei vaikuta jo voimassa olevien delegoitujen säädösten pätevyYTEEN.
4. Ennen kuin komissio hyväksyy delegoidun säädöksen, se kuulee kunkin jäsenvaltion nimeämiä asiantuntijoita paremmasta lainsäädännöstä 13 päivänä huhtikuuta 2016 tehdyssä toimielinten välisessä sopimuksessa vahvistettujen periaatteiden mukaisesti.
5. Heti delegoidun säädöksen annettuaan komissio antaa sen tiedoksi yhtäaikaaisesti Euroopan parlamentille ja neuvostolle.
6. Edellä olevan 5 artiklan 2 kohdan, 25 artiklan 5 kohdan, 26 artiklan 9 kohdan, 27 artiklan 3 ja 4 kohdan, 31 artiklan 2 ja 3 kohdan, 68 artiklan 2 kohdan, 70 artiklan 2 kohdan, 90 artiklan, 94 artiklan 4 kohdan, 130 artiklan 3 kohdan, 154 artiklan 3 kohdan, 157 artiklan 4 kohdan, 163 ja 164 artiklan, 193 artiklan 1 kohdan, 214 artiklan 3 ja 5 kohdan tai 216 artiklan nojalla annettu delegoitu säädös tulee voimaan ainoastaan, jos Euroopan parlamentti tai neuvosto ei ole kahden kuukauden kuluessa siitä, kun asianomainen säädös on annettu tiedoksi Euroopan parlamentille ja neuvostolle, ilmaissut vastustavansa sitä tai jos sekä Euroopan parlamentti että neuvosto ovat ennen mainitun määräajan päättymistä ilmoittaneet komissiolle, että ne eivät vastusta säädöstä. Euroopan parlamentin tai neuvoston aloitteesta tätä määräaikaä jatketaan kahdella kuukaudella.

219 artikla

Kertomus

1. Komissio esittää viimeistään ... päivänä ...kuuta ... [12 vuotta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] Euroopan parlamentille ja neuvostolle kertomuksen tämän direktiivin soveltamisesta, mukaan lukien arvio sen tavoitteiden saavuttamisesta ja sen täytäntöönpanemiseksi tarvittavista resursseista. Kertomuksessa arvioidaan erityisesti seuraavia seikkoja:

- a) sääntelysuoja-aikojen tarkistettu kehys;
- b) säännökset, joilla parannetaan 59 artiklassa säädettyä lääkkeiden saatavuutta;
- c) homeopaattisia lääkkeitä koskevan kehyksen asianmukaisuus;
- d) mukautettujen kehysten soveltaminen 31 artiklan nojalla.

Kertomus perustuu muun muassa jäsenvaltioiden toimittamiin tietoihin.

Jos jäsenvaltio on soveltanut 59 artiklaa, komissiolle toimitettaviin tietoihin on sisällyttävä arvio siitä, voidaanko kyseisessä artiklassa säädetyillä säännöillä varmistaa asianomaisten lääkkeiden riittävä, oikea-aikainen ja jatkuva saatavuus kyseisessä jäsenvaltiossa.

2. Komissio antaa viimeistään ... päivänä ...kuuta ... [12 vuotta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] Euroopan parlamentille ja neuvostolle kertomuksen VI luvun täytäntöönpanosta. Kertomus perustuu muun muassa jäsenvaltioiden ja myyntiluvan haltijoiden toimittamiin tietoihin, ja se sisältää arvion siitä, onko kyseisessä luvussa säädetty digitalisaation taso edelleen asianmukainen. Komissio esittää kyseisen arvioinnin perusteella tarvittaessa lainsäädäntöehdotuksia tämän direktiivin muuttamiseksi tai tekee uusia ehdotuksia, myös tietokortin antamisesta ainoastaan sähköisessä muodossa.
3. Komissio antaa viimeistään ... päivänä ...kuuta ... [seitsemän vuotta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] Euroopan parlamentille ja neuvostolle kertomuksen 23 artiklan soveltamisesta ja lääkkeiden ympäristöriskien arvioinnin vaikutuksista ihmisten terveyden ja ympäristön suojeluun. Kertomus perustuu muun muassa lääkeviraston, jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja myyntiluvan haltijoiden toimittamiin tietoihin. Siihen sisältyy arvio siitä, voidaanko 23 artiklassa säädetyillä säännöillä vähentää asianmukaisesti ympäristöön ja kansanterveyteen kohdistuvia riskejä. Arviointia suorittaessaan komissio ottaa huomioon unionin lainsäädännössä jo vahvistetut talouden toimijoiden tämänhetkiset ympäristönsuojeluvaihtoehdot. Komissio esittää kyseisen arvioinnin perusteella tarvittaessa lainsäädäntöehdotuksia tämän direktiivin muuttamiseksi tai tekee uusia ehdotuksia, myös ympäristöriskien arvioinnin laajentamisesta koskemaan kaikkien lääkkeiden valmistusvaihetta.

220 artikla

Kumoaminen

1. Kumotaan direktiivi 2001/83/EY ... päivästä ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä].
2. Kumotaan direktiivi 2009/35/EY ... päivästä ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä].
3. Viittauksia kumottuihin direktiiveihin 2001/83/EY ja 2009/35/EY pidetään viittauksina tähän direktiiviin. Viittauksia kumottuun direktiiviin 2001/83/EY pidetään viittauksina tähän direktiiviin liitteessä VIII olevan vastaavuustaulukon mukaisesti.

221 artikla

Siirtymäsäännökset

1. Menettelyt, jotka koskevat direktiivin 2001/83/EY 19 artiklan mukaisesti ennen ... päivää ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] jätettyjä lääkkeiden myyntilupahakemuksia ja jotka olivat vireillä ... päivänä ...kuuta ... [sitä päivää edeltävä päivä, jona on kulunut 24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä], on saatettava päätökseen direktiivin 2001/83/EY mukaisesti.

2. Menettelyt, jotka on käynnistetty direktiivin 2001/83/EY 29, 30, 31 ja 107 i artiklan nojalla ennen ... päivää ...kuuta ... [18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] ja jotka olivat vireillä ... päivänä ...kuuta ... [sitä päivää edeltävä päivä, jona on kulunut 24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä], on saatettava päätökseen kyseisen direktiivin, sellaisena kuin sitä sovelletaan ... päivänä ...kuuta ... [sitä päivää edeltävä päivä, jona on kulunut 24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä], 32–34 artiklan tai tapauksen mukaan 107 k artiklan mukaisesti.
3. Tätä direktiiviä sovelletaan myös lääkkeisiin, joille on myönnetty myyntilupa direktiivin 2001/83/EY mukaisesti ennen ... päivää ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä].

Tätä direktiiviä sovelletaan myös homeopaattisten lääkkeiden ja perinteisten kasvipäristen lääkkeiden rekisteröintiin, jotka on tehty direktiivin 2001/83/EY mukaisesti ennen ... päivää ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä].
4. Poiketen siitä, mitä tämän direktiivin VI luvussa säädetään, lääkkeitä, jotka on saatettu markkinoille direktiivin 2001/83/EY mukaisesti ennen ... päivää ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä], voidaan edelleen asettaa saataville markkinoilla ... päivään ...kuuta ... [seitsemän vuotta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] saakka edellyttäen, että ne ovat direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin sitä sovelletaan ... päivänä ...kuuta ... [sitä päivää edeltävä päivä, jona on kulunut 24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä], V osastossa säädettyjen myyntipäällyksmerkintöjä ja pakkausselostetta koskevien säännösten mukaisia.

5. Poiketen siitä, mitä tämän direktiivin 84 artiklassa säädetään, viiteläkkeisiin, joita koskeva myyntilupahakemus on jätetty ennen ... päivää ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä], sovelletaan direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin sitä sovelletaan ... päivänä ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä], 10 artiklassa säädettyjä dokumentaatio suoja-aikoja koskevia säännöksiä.
6. Poiketen siitä, mitä tämän artiklan 3 kohdassa säädetään, tämän direktiivin 60 artiklassa tarkoitettuja raportointivelvoitteita ei sovelleta lääkkeisiin, joille on myönnetty myyntilupa direktiivin 2001/83/EY mukaisesti ennen ... päivää ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä].
7. Lääkkeiden, joille on myönnetty myyntilupa ennen ... päivää ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] ja joiden myyntiluvan voimassaolo päättyy kyseisen päivämäärän jälkeen, myyntiluvan uusimisessa noudatetaan 49 artiklassa tarkoitettuja menettelyjä.
8. Lääkkeitä, jotka on saatettu markkinoille ennen ... päivää ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] ja jotka eivät ole tämän direktiivin vaatimusten mukaisia, voidaan pitää kaupan varastojen loppumiseen asti.

9. Edellä olevan 66 artiklan 1 kohdan vaatimusta, jonka mukaan pakkausseloste on asetettava saataville sähköisessä muodossa, sovelletaan
- a) välittömästi sellaisten lääkkeiden osalta, joita koskeva myyntilupahakemus on jätetty ... päivän ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] jälkeen, edellyttäen että 66 artiklan 6 kohdassa tarkoitetut täytäntöönpanosäädökset on annettu;
 - b) ... päivästä ...kuuta [viisi vuotta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] sellaisten lääkkeiden osalta, joille on myönnetty myyntilupa ennen ... päivää ...kuuta ... [tämän direktiivin voimaantulopäivä], ja sellaisten lääkkeiden osalta, joita koskeva myyntilupahakemus on jätetty ennen ... päivää ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä], paitsi jos myyntiluvan haltija päättää noudattaa vaatimusta aikaisemmin ja edellyttäen, että 66 artiklan 6 kohdassa tarkoitetut täytäntöönpanosäädökset on annettu.
10. Lääkkeitä, joille on myönnetty myyntilupa ennen ... päivää ...kuuta ... [tämän direktiivin voimaantulopäivä] ja joiden osalta ei noudateta vaatimusta pakkausselosteen asettamisesta saataville sähköisessä muodossa, voidaan 66 artiklan 1 kohdan nojalla edelleen saattaa markkinoille, jaella, jakaa, myydä ja käyttää kyseisten lääkkeiden varastojen loppumiseen asti.
11. Maltan toimivaltaiset viranomaiset voivat pitää voimassa myyntiluvat, jotka on myönnetty, joiden voimassaoloa on jatkettu tai jotka on pidetty voimassa direktiivin 2001/83/EY 126 c artiklan mukaisesti ja jotka ovat voimassa tämän direktiivin voimaantulopäivänä, ... päivään ...kuuta ... [viisi vuotta ja kuusi kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] saakka.

1. Jäsenvaltioiden on saatettava tämän direktiivin noudattamisen edellyttämät lait, asetukset ja hallinnolliset määräykset voimaan viimeistään ... päivänä ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä]. Niiden on viipymättä toimitettava nämä säännökset kirjallisina komissiolle. Jäsenvaltioiden on sovellettava näitä säännöksiä ... päivästä ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] alkaen.
2. Jäsenvaltiot voivat kuitenkin soveltaa tämän direktiivin 59 artiklaa ... päivästä ...kuuta ... [12 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] alkaen sellaisten lääkkeiden osalta, joille on myönnetty myyntilupa tämän direktiivin voimaantulopäivän jälkeen. Sellaisen lääkkeen osalta, jolle on myönnetty myyntilupa asetuksen (EY) N:o 726/2004 tai direktiivin 2001/83/EY mukaisesti ... päivän ...kuuta ... [tämän direktiivin voimaantulopäivä] ja ... päivän ...kuuta ... [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] välisenä aikana, direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 1 kohdan toista alakohtaa ei sovelleta jäsenvaltiossa, joka on esittänyt tämän direktiivin 59 artiklan mukaisen pyynnön, jos myyntiluvan haltija ei ole asettanut lääkettä saataville eikä tarjonnut sitä jatkuvasti saataville kyseisessä jäsenvaltiossa tämän direktiivin 59 artiklan mukaisesti.

3. Kyseisissä jäsenvaltioiden antamissa säännöksissä on viitattava tähän direktiiviin tai niihin on liitettävä tällainen viittaus, kun ne julkaistaan virallisesti. Niissä on myös mainittava, että voimassa olevissa laeissa, asetuksissa ja hallinnollisissa määräyksissä olevat viittaukset tällä direktiivillä kumottuihin direktiiveihin on katsottava viittauksiksi tähän direktiiviin. Jäsenvaltioiden on säädettävä siitä, miten viittaukset ja maininnat tehdään.
4. Jäsenvaltioiden on toimitettava tässä direktiivissä säännellyistä kysymyksistä antamansa keskeiset kansalliset säännökset kirjallisina komissiolle.

223 artikla
Voimaantulo

Tämä direktiivi tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

224 artikla
Osoitus

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty ...ssa/ssä ... päivänä ...kuuta ...

Euroopan parlamentin puolesta
Puhemies

Neuvoston puolesta
Puheenjohtaja

LIITE I

Myyntilupahakemuksessa esitettävät tiedot ja asiakirjat

- 1) Hakijan ja tapauksen mukaan valmistajan nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite.
- 2) Lääkkeen nimi.
- 3) Lääkkeen kaikkien ainesosien laatu ja määrä, mukaan lukien Maailman terveysjärjestön suosittelema lääkkeen kansainvälinen yleisnimi (INN-nimi), jos sellainen on, tai kemiallinen nimi.
- 4) Ympäristöriskien arviointi 23 ja 24 artiklassa säädettyjen vaatimusten mukaisesti.
- 5) Muuntogeenisistä organismeista koostuvien tai niitä sisältävien lääkkeiden osalta ympäristöriskien arviointi, jossa yksilöidään ja luonnehditaan ihmisten terveydelle, eläimille ja ympäristölle aiheutuvat mahdolliset vaarat. Arviointi on suoritettava asetuksen (EU) 2026/...⁺ 8 artiklassa kuvattujen osioiden ja tämän direktiivin liitteen II vaatimusten mukaisesti noudattaen Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/18/EY¹ liitteessä II esitettyjä periaatteita ja ottaen huomioon lääkkeiden erityispiirteet.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

¹ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/18/EY, annettu 12 päivänä maaliskuuta 2001, geneettisesti muunnettujen organismien tarkoituksellisesta levittämisestä ympäristöön ja neuvoston direktiivin 90/220/ETY kumoamisesta (EYVL L 106, 17.4.2001, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/18/oj>).

- 6) Kuvaus valmistusmenetelmästä.
- 7) Terapeuttiset käyttöaiheet, vasta-aiheet ja haittavaikutukset.
- 8) Annostus, lääkemuoto, antotapa ja -reitti sekä arvioitu kesto aika.
- 9) Syyt, joiden perusteella on toteutettava ennakoivia ja turvatoimia lääkkeen säilytyksen aikana, annettaessa sitä potilaille ja hävitettäessä jätteitä, sekä tiedot lääkkeen mahdollisesti aiheuttamista ympäristöriskeistä.
- 10) Kuvaus valmistajan käyttämistä valvontamenetelmistä.
- 11) Kirjallinen vahvistus siitä, että lääkkeen valmistaja on suorittanut 151 artiklan mukaisia tarkastuksia sen varmistamiseksi, että vaikuttavan aineen valmistaja noudattaa 163 artiklassa tarkoitettuja hyvän tuotantotavan periaatteita. Kirjallisessa vahvistuksessa on oltava viittaus tarkastusten päivämäärään sekä lausunto, jonka mukaan tarkastuksen tulos vahvistaa valmistuksen olevan hyvän tuotantotavan periaatteiden mukaista.
- 12) Tulokset
 - a) farmaseuttisista (fysikaalis-kemiallisista, biologisista tai mikrobiologisista) tutkimuksista,
 - b) ei-kliinisistä (toksikologisista ja farmakologisista) tutkimuksista,
 - c) kliinisistä lääketutkimuksista.

- 13) Tarvittaessa näyttö muista kliinisistä tietolähteistä (muista kuin interventiotutkimuksista, rekistereistä).
- 14) Hakijan lääketurvajärjestelmää koskeva yhteenveto, joka sisältää seuraavat tiedot:
- a) näyttö siitä, että hakijalla on käytettävissään pätevyysvaatimukset täyttävä lääketurvatoiminnasta vastaava henkilö,
 - b) jäsenvaltiot, joissa pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö asuu ja toimii,
 - c) pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön yhteystiedot,
 - d) hakijan allekirjoittama lausunto siitä, että hakijalla on käytettävissään tarvittavat resurssit IX luvussa lueteltujen tehtävien ja velvoitteiden täyttämiseksi,
 - e) viittaus paikkaan, jossa kyseistä lääkettä koskevaa lääketurvajärjestelmän kantatiedostoa säilytetään.
- 15) Riskienhallintasuunnitelma, jossa kuvataan riskienhallintajärjestelmä, jonka hakija ottaa käyttöön kyseistä lääkettä varten, sekä sen tiivistelmä.
- 16) Lausunto siitä, että unionin ulkopuolella suoritettut kliiniset lääketutkimukset täyttävät asetuksen (EU) N:o 536/2014 eettiset vaatimukset.
- 17) Valmisteyhteenveto 65 artiklan mukaisesti, malli lääkkeen ulkopakkauksesta, jossa on liitteessä IV vaaditut merkinnät, ja sisäpakkauksesta, jossa on 69 artiklassa säädetyt merkinnät, sekä 67 artiklan mukainen pakkausseloste.

- 18) Asiakirja, joka osoittaa, että valmistajalla on kotimaassaan lupa lääkkeiden valmistukseen.
- 19) Jäljennös seuraavista:
- a) toisessa jäsenvaltiossa tai kolmannessa maassa myönnetty myyntilupa asianomaisen lääkkeen saattamiseksi markkinoille, yhteenveto turvallisuustiedoista, mukaan lukien määräaikaisiin turvallisuuskatsauksiin sisältyvät tiedot, jos sellaisia on saatavilla, ja raportit epäillyistä haittavaikutuksista sekä luettelo jäsenvaltioista, joissa tämän direktiivin mukaisesti jätetty myyntilupahakemus on käsiteltävänä;
 - b) hakijan 65 artiklan mukaisesti esittämä tai jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten 46 artiklan mukaisesti hyväksymä valmisteyhteenveto sekä 67 artiklan mukaisesti esitetty tai jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten 79 artiklan mukaisesti hyväksymä pakkausseloste;
 - c) yksityiskohtaiset tiedot sekä unionissa että kolmansissa maissa tehdyistä myyntiluvan epäämispäätöksistä ja päätösten perustelut.

- 20) Jäljennös lääkeviraston päätöksestä, jolla lääke määritetään asetuksen (EU) 2026/...⁺ 66 artiklassa tarkoitetulla tavalla harvinaislääkkeeksi ja jäljennös asiaa koskevasta lääkeviraston tieteellisistä päätelmistä, jotka ovat sen päätöksen perusteluina.
- 21) Jos myyntilupahakemus koskee mikrobilääkettä, hakemuksen on sisällettävä myös seuraavat tiedot:
- a) mikrobilääkkeiden käytön hallintasuunnitelma, jossa esitetään erityisesti
 - i) tiedot riskienhallintatoimenpiteistä, joilla rajoitetaan lääkkeen käyttöön, määräämiseen ja antamiseen liittyvän mikrobilääkeresistenssin kehittymistä;
 - ii) tiedot tavoista, joilla myyntiluvan haltija aikoo seurata kyseistä mikrobilääkeresistenssiä ja raportoida siitä tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tai lääkevirastolle;
 - iii) tiedot toimenpiteistä, joilla valvotaan hallinnan vaikuttavuutta;
 - b) kuvaus 72 artiklassa hahmotelluista erityisistä tietovaatimuksista;
 - c) tiedot pakkauskoosta, jonka on vastattava tavanomaista annostusta ja hoidon kestoa.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

- 22) Radionuklidien generaattoria koskevan myyntilupahakemuksen on 7 ja 10 artiklassa säädettyjen vaatimusten lisäksi sisällettävä myös
- a) yleiskuvaus järjestelmästä sekä yksityiskohtainen kuvaus järjestelmän niistä osista, jotka voivat vaikuttaa tytärnuklidivalmisteen koostumukseen tai laatuun; ja
 - b) eluaatin tai sublimaatin laatua ja määrää koskevat tiedot.
- 23) Hyviä tuotantotapoja koskevat todistukset.
-

LIITE II

Lääkkeiden testaukseen liittyvät
analyttiset, farmakologis-toksikologiset ja kliiniset standardit ja tutkimussuunnitelmat

Sisällysluettelo

Johdanto ja yleiset periaatteet

Osa I: Myyntilupa-asiakirjojen vakiovaatimukset

1. Moduuli 1: Hallinnolliset tiedot
 - 1.1 Sisällysluettelo
 - 1.2 Hakemuslomake
 - 1.3 Valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste
 - 1.3.1 Valmisteyhteenvedo
 - 1.3.2 Myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste
 - 1.3.3 Mallit ja näytteet
 - 1.3.4 Jäsenvaltioissa jo hyväksytyt valmisteyhteenvedot
 - 1.4 Tiedot asiantuntijoista
 - 1.5 Erilaisia hakemustyyppisiä koskevat erityisvaatimukset

- 1.6 Ympäristöriskien arviointi
- 2. Moduuli 2: Tiivistelmät
 - 2.1 Yleinen sisällysluettelo
 - 2.2 Johdanto
 - 2.3 Yleinen laatutiivistelmä
 - 2.4 Ei-kliininen katsaus
 - 2.5 Kliininen katsaus
 - 2.6 Ei-kliininen tiivistelmä
 - 2.7 Kliininen tiivistelmä
- 3. Moduuli 3: Kemiaallisia ja/tai biologisia vaikuttavia aineita sisältävien lääkkeiden kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot
 - 3.1 Esitysmuoto ja -tapa
 - 3.2 Sisältö: peruseriaatteet ja -vaatimukset
 - 3.2.1 Vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet
 - 3.2.1.1 Yleiset tiedot ja lähtö- ja raaka-aineita koskevat tiedot
 - 3.2.1.2 Vaikuttavien aineiden valmistusprosessi

- 3.2.1.3 Vaikuttavien aineiden ominaispiirteiden kuvaus
- 3.2.1.4 Vaikuttavien aineiden tarkastus
- 3.2.1.5 Referenssistandardit tai -materiaalit
- 3.2.1.6 Vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi
- 3.2.1.7 Vaikuttavien aineiden säilyvyys
- 3.2.2 Lopullinen lääkevalmiste
 - 3.2.2.1 Lopullisen lääkevalmisteen kuvaus ja koostumus
 - 3.2.2.2 Farmaseuttinen tuotekehitys
 - 3.2.2.3 Lopullisen lääkevalmisteen valmistusprosessi
 - 3.2.2.4 Apuaineiden tarkastus
 - 3.2.2.5 Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus
 - 3.2.2.6 Referenssistandardit tai -materiaali
 - 3.2.2.7 Lopullisen lääkevalmisteen säilytysastia ja sulkeminen
 - 3.2.2.8 Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys
- 4. Moduuli 4: Ei-kliiniset tutkimusraportit
 - 4.1 Esitysmuoto ja -tapa

- 4.2 Sisältö: peruseriaatteet ja -vaatimukset
 - 4.2.1 Farmakologia
 - 4.2.2 Farmakokinetiikka
 - 4.2.3 Toksikologia
- 5. Moduuli 5: Kliiniset tutkimusraportit
 - 5.1 Esitysmuoto ja -tapa
 - 5.2 Sisältö: peruseriaatteet ja -vaatimukset
 - 5.2.1 Biofarmaseuttiset tutkimusraportit
 - 5.2.2 Ihmisperäisiin biomateriaaleihin liittyvän farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit
 - 5.2.3 Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit
 - 5.2.4 Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit
 - 5.2.5 Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit
 - 5.2.5.1 Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit
 - 5.2.5.2 Kontrollioimattomia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit, useammasta kuin yhdestä tutkimuksesta saatujen tietojen analysointiraportit ja muut kliiniset tutkimusraportit
 - 5.2.6 Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit

5.2.7 Tapausselostuslomakkeet ja potilastiedot

II osa: Erityiset myyntilupa-asiakirjat ja vaatimukset

1. Lääkkeen vakiintunut käyttö
2. Olennaisilta osiltaan samanlaiset lääkkeet
3. Erityistilanteissa vaadittavat lisätiedot
4. Samankaltaiset biologiset lääkkeet
5. Kiinteäannoksiset yhdistelmälääkkeet
6. Lupahakemusasiakirjat poikkeuksellisissa olosuhteissa
7. Sekamuotoiset myyntilupahakemukset

III osa: Erityiset lääkevalmisteet

1. Biologiset lääkkeet
 - 1.1 Veriplasmasta peräisin olevat lääkkeet
 - 1.2 Rokotteet
2. Radiofarmaseuttiset lääkkeet ja prekursorit
 - 2.1 Radiofarmaseuttiset lääkkeet
 - 2.2 Radioleimaustarkoituksiin käytettävät radiofarmaseuttiset prekursorit

3. Homeopaattiset lääkkeet
4. Kasvipäriset lääkkeet
5. Harvinaislääkkeet

IV osa: Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet

1. Johdanto
2. Määritelmät
3. Moduulia 3 koskevat erityisvaatimukset
 - 3.1 Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset
 - 3.2 Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset
 - 3.2.1 Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet
 - 3.2.1.1 Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät yhden tai useamman yhdistelmänukleiinihapposekvenssin tai yhden tai useamman geneettisesti muunnetun mikro-organismin tai viruksen
 - 3.2.1.2 Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät geneettisesti muunnettuja soluja
 - 3.2.2 Erityisvaatimukset
 - 3.3 Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudostuotteen tuotantoa koskevat erityisvaatimukset
 - 3.3.1 Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet

3.3.2 Erityisvaatimukset

3.3.2.1 Lähtöaineet

3.3.2.2 Valmistusprosessi

3.3.2.3 Ominaispiirteiden kuvaus ja kontrollistrategia

3.3.2.4 Apuaineet

3.3.2.5 Kehitystutkimukset

3.3.2.6 Referenssimateriaalit

3.4 Laitteita sisältäviä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

3.4.1 Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 7 artiklassa tarkoitetut laitteita sisältävät pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet

3.4.2 Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät yhdistelmälääkkeet

4. Moduulia 4 koskevat erityisvaatimukset

4.1 Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

4.2 Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

4.2.1 Farmakologia

4.2.2 Farmakokinetiikka

- 4.2.3 Toksikologia
- 4.3 Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudostuotteita koskevat erityisvaatimukset
 - 4.3.1 Farmakologia
 - 4.3.2 Farmakokinetiikka
 - 4.3.3 Toksikologia
- 5. Moduulia 5 koskevat erityisvaatimukset
 - 5.1 Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset
 - 5.2 Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset
 - 5.2.1 Ihmisiä koskevat farmakokineettiset tutkimukset
 - 5.2.2 Ihmisiä koskevat farmakodynaamiset tutkimukset
 - 5.2.3 Turvallisuustutkimukset
 - 5.3 Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset
 - 5.3.1 Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet, joiden vaikutustapa perustuu määriteltujen aktiivisten biomolekyylien tuotantoon
 - 5.3.2 Somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden komponenttien biodistributio, pysyvyys ja pitkäaikainen pysyvyys siirteenä

5.3.3 Turvallisuustutkimukset

5.4 Kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset

5.4.1 Farmakokineettiset tutkimukset

5.4.2 Farmakodynaamiset tutkimukset

5.4.3 Turvallisuustutkimukset

Johdanto ja yleiset periaatteet

- 1) Myyntilupahakemukseen liitetty 8 artiklan ja 10 artiklan 1 kohdan mukaiset tiedot ja asiakirjat on esitettävä tässä liitteessä asetettujen vaatimusten mukaisesti ja niiden on oltava seuraavien komission julkaisemien ohjeiden mukaisia: ”The rules governing medicinal products in the European Community” (Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan yhteisössä), Volume 2 B, Notice to applicants, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD), jäljempänä ’Euroopan yhteisön CTD-esitysmuoto’.
- 2) Tiedot ja asiakirjat on esitettävä viitenä moduulina: moduulissa 1 on Euroopan unionia koskevia hallinnollisia tietoja, moduulissa 2 on laatua koskeva, ei-kliininen ja kliininen tiivistelmä, moduulissa 3 on kemiallisia, farmaseuttisia ja biologisia tietoja, moduulissa 4 ovat ei-kliiniset raportit ja moduulissa 5 ovat kliinisiä tutkimuksia koskevat raportit. Tässä esitystavassa käytetään kaikille ICH-alueille¹ (Euroopan unioni, Yhdysvallat, Japani) yhteistä muotoa. Kyseisten viiden moduulin on oltava muodoltaan, sisällöltään ja numeroinniltaan täysin 1 kohdassa mainitun hakijoiden oppaan (Notice to Applicants) osassa 2 B kuvattujen yksityiskohtien mukaiset.

¹ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

- 3) Euroopan yhteisön CTD-esitysmuotoa käytetään kaiken tyyppisissä myyntilupahakemuksissa riippumatta sovellettavasta menettelystä (keskitetty menettely, tunnustamismenettely tai kansallinen menettely) ja siitä, onko kyseessä täydellinen, lyhennetty, kirjallisuuteen perustuva vai suostumukseen perustuva hakemus. Samoin sitä sovelletaan kaiken tyyppisiin tuotteisiin, myös uusiin kemiallisiin yhdisteisiin (NCE), radiofarmaseuttisiin valmisteisiin, veriplasmasta peräisin oleviin lääkkeisiin, rokotteisiin, kasviperäisiin lääkkeisiin jne.
- 4) Kootessaan asiakirjoja myyntilupahakemusta varten hakijoiden on otettava huomioon myös ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean hyväksymät ja Euroopan lääkeviraston / viraston julkaisemat tieteelliset ohjeet, jotka koskevat ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa, ja muut lääkkeitä koskevat unionin ohjeet, jotka komissio on julkaissut julkaisun ”The rules governing medicinal products in the European Community” eri osissa.
- 5) Asiakirja-aineiston laatua koskevassa osassa (kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot) sovelletaan kaikkia Euroopan farmakopean monografioita, mukaan lukien yleisimonografioita ja yleisiä lukuja.
- 6) Valmistusprosessin on oltava direktiivin (EU) 2017/1572 mukainen ja niiden hyvien tuotantotapojen periaatteiden ja yleisohjeiden mukainen, jotka komissio on julkaissut julkaisun ”The rules governing medicinal products in the European Community” osassa 4.

- 7) Hakemukseen on liitettävä kaikki tiedot, lääkkeen kannalta sekä suotuisat että kielteiset, joilla on merkitystä asianomaisen lääkkeen arvioinnissa. Kaikki merkitykselliset yksityiskohtaiset tiedot on annettava erityisesti niistä lääkkeiden farmakologis-toksikologisista tai kliinisistä tutkimuksista tai tutkimuksista, jotka ovat keskeneräisiä tai on keskeytetty, ja/tai terapeuttisia käyttöaiheita koskevista suoritetuista tutkimuksista, jotka eivät käy ilmi hakemuksesta.
- 8) Kaikkien unionissa suoritettavien kliinisten lääketutkimusten on oltava asetuksen (EU) N:o 536/2014 vaatimusten mukaisia. Jotta unionin ulkopuolella suoritettut kliiniset tutkimukset, jotka liittyvät unionissa käytettäväksi tarkoitettuihin lääkkeisiin, voitaisiin ottaa huomioon lupahakemusta arvioitaessa, ne on hyvän kliinisen käytännön ja eettisten periaatteiden osalta suunniteltava, toteuttava ja raportoitava asetuksen (EU) N:o 536/2014 säännöksiä vastaavien periaatteiden mukaisesti. Tutkimukset on suoritettava muun muassa Helsingin julistuksessa esitettyjen eettisten periaatteiden mukaisesti.
- 9) Ei-kliiniset (farmakologis-toksikologiset) tutkimukset on suoritettava hyvän laboratoriokäytäntöön liittyvien Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiveissä 2004/9/EY² ja 2004/10/EY³ vahvistettujen säännösten mukaisesti.
- 10) Jäsenvaltioiden on myös varmistettava, että kaikki eläinkokeet tehdään direktiivin 2010/63/EU mukaisesti.

² Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/9/EY, annettu 11 päivänä helmikuuta 2004, hyvän laboratoriokäytännön (GLP) tarkastamisesta ja todentamisesta (EUVL L 50, 20.2.2004, s. 28, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/9/oj>).

³ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/10/EY, annettu 11 päivänä helmikuuta 2004, hyvän laboratoriokäytännön periaatteiden noudattamista kemiallisten aineiden kokeissa ja periaatteiden noudattamisen todentamista koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä (EUVL L 50, 20.2.2004, s. 44, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/10/oj>).

- 11) Hyötyjen ja haittojen jatkuvaa arviointia varten toimivaltaiselle viranomaiselle on annettava kaikki uudet tiedot, joita ei ole alkuperäisessä lupahakemuksessa, ja kaikki lääketurvatoimintaa koskevat tiedot. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen kaikki muutokset asiakirjojen tietoihin on annettava toimivaltaisille viranomaisille myyntiluvan ehtojen muutosten tutkimista koskevien asetuksen (EY) N:o 1234/2008⁴ mukaisesti tai tarvittaessa kansallisten säännösten mukaisesti sekä komission julkaisun ”The rules governing medicinal products in the European Community” osan 9 vaatimusten mukaisesti.

Tämä liite on jaettu neljään eri osaan:

- Osassa I kuvataan vakiohakemuksen muoto, valmisteyhtenveto, myyntipäällysmerkinnät, pakkausseloste ja pakkausta koskevat vaatimukset (moduulit 1–5).
- Osassa II selostetaan erityishakemuksia koskevat poikkeukset, jotka koskevat vakiintunutta lääkinnällistä käyttöä, olennaisilta osiltaan samanlaisia valmisteita, kiinteitä yhdistelmä-lääkevalmisteita, samankaltaisia biologisia valmisteita, poikkeuksellisia olosuhteita ja sekamuotoisia hakemuksia (osittain kirjallisuustietoihin ja osittain omiin tutkimuksiin perustuvia).
- Osassa III käsitellään erityisiä hakemusvaatimuksia, jotka koskevat biologisia lääkkeitä (veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja, rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja), radiofarmaseuttisia lääkkeitä, homeopaattisia lääkevalmisteita, kasviperäisiä lääkkeitä ja harvinaislääkkeitä.

⁴ Komission asetus (EY) N:o 1234/2008, annettu 24 päivänä marraskuuta 2008, ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden myyntilupien ehtojen muutosten tutkimisesta (EUVL L 334 12.12.2008, s. 7, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj>).

- Osa IV käsittelee pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä ja koskee erityisvaatimuksia, jotka on asetettu geeniterapiassa käytettäville lääkkeille (joissa käytetään ihmisen autologista tai allogeenista järjestelmää tai ksenogeenista järjestelmää) ja sekä ihmisistä että eläimistä peräisin oleville soluterapiassa käytettäville lääkkeille ja ksenogeenisille siirännäislääkkeille.

OSA I

MYYNTELUPA-ASIAKIRJOJEN VAKIOVAATIMUKSET

1. MODUULI 1: HALLINNOLLISET TIEDOT

1.1 **Sisällysluettelo**

Myyntilupahakemuksen moduuleista 1–5 on esitettävä kattava sisällysluettelo.

1.2 **Hakemuslomake**

Hakemuksen kohteena olevasta lääkkeestä on ilmoitettava nimi, vaikuttavien aineiden nimet sekä lääkemuoto, antoreitti, vahvuus ja pakkausmuoto, mukaan lukien päällys.

Hakijan on ilmoitettava nimensä ja osoitteensa, valmistajien nimet ja osoitteet, eri valmistusvaiheisiin liittyvät valmistuspaikat (mukaan luettuna lopputuotteen valmistaja ja vaikuttavien aineiden valmistajat) sekä tarvittaessa maahantuojaan nimi ja osoite.

Hakijan on annettava tiedot hakemuksen tyypistä ja mahdollisesti toimitetuista näytteistä.

Hakijan on liitettävä hallinnollisiin tietoihin jäljennökset 146 artiklassa määritellystä valmistusluvasta, luettelo niistä maista, joissa lupa on myönnetty, jäljennökset 65 artiklan mukaisista valmisteyhteenvedoista, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, sekä luettelo maista, joissa lupahakemus on jätetty.

Kuten hakemuslomakkeessa mainitaan, hakijoiden on toimitettava mm. yksityiskohtaiset tiedot hakemuksen kohteena olevasta lääkkeestä, hakemuksen oikeusperusta, ehdotettu myyntiluvan haltija ja valmistaja(t), tiedot harvinaislääkkeen tilanteesta, tieteellisistä lausunnoista ja pediatriinen kehitysohjelma.

1.3 Valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste

1.3.1 *Valmisteyhteenvedo*

Hakijan on esitettävä 65 artiklan mukainen valmisteyhteenvedo.

1.3.2 *Myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste*

Ehdotukset sisä- ja ulkopakkauksen sekä pakkausselosteen merkinnöiksi on toimitettava. Niiden on oltava yhtenevät kaikkien, ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden merkintöjä ja pakkausselostetta koskevassa 66–82 artiklassa ja liitteissä IV ja VI lueteltujen pakollisten mainintojen kanssa.

1.3.3 *Mallit ja näytteet*

Hakijan on toimitettava kyseistä lääkettä varten näytteet tai mallit sisä- ja ulkopakkauksesta, merkinnöistä ja pakkausselosteista.

1.3.4 *Jäsenvaltioissa jo hyväksytyt valmisteyhteenvedot*

Hakemuslomakkeen hallinnollisiin tietoihin on tarvittaessa liitettävä jäljennökset kaikista valmisteyhteenvedoista 65 ja 46 artiklan 1–5 kohdan mukaisesti, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, ja luettelo maista, joissa lupahakemus on jätetty.

1.4 **Tiedot asiantuntijoista**

Direktiivin 8 artiklan 2 kohdan mukaan asiantuntijoiden on annettava yksityiskohtaiset lausunnot havainnoistaan, jotka koskevat myyntilupahakemuksen asiakirja-aineistoa ja tietoja ja erityisesti moduuleja 3, 4 ja 5 (kemiallisesta, farmaseuttisesta ja biologisesta, ei-kliinisestä sekä kliinisestä asiakirja-aineistosta). Asiantuntijoiden on tarkasteltava kriittisiä seikkoja, jotka liittyvät lääkkeen laatuun ja eläimillä ja ihmisillä tehtyihin tutkimuksiin, sekä esitettävä kaikki arvioinnin kannalta olennaiset tiedot.

Nämä vaatimukset täytetään toimittamalla yleinen laatutiivistelmä, ei-kliininen katsaus (eläimillä tehtyjä tutkimuksia koskevat tiedot) ja kliininen katsaus, jotka esitetään myyntilupahakemuksen asiakirja-aineiston moduulissa 2. Moduulissa 1 on esitettävä asiantuntijoiden allekirjoittama lausunto sekä lyhyt selostus heidän koulutustaustastaan ja ammatillisesta kokemuksestaan. Asiantuntijoilla on oltava soveltuva tekninen tai ammatillinen pätevyys. Asiantuntijan ammatillinen suhde hakijaan on ilmoitettava.

1.5 Erilaisia hakemustyyppejä koskevat erityisvaatimukset

Erilaisia hakemustyyppejä koskevia erityisvaatimuksia käsitellään tämän liitteen osassa II.

1.6 Ympäristövaarojen arviointi

Myyntilupahakemusten on tarvittaessa sisällettävä ympäristöriskien arviointi, jossa arvioidaan lääkkeen käytöstä ja/tai hävittämisestä ympäristölle mahdollisesti koituvat riskit ja tehdään ehdotuksia asianmukaisiksi merkintöjä koskeviksi säännöksiksi. Arvioinnissa on tarkasteltava ympäristövaaroja, jotka liittyvät direktiivin 2001/18/EY 2 artiklassa tarkoitetuista geneettisesti muunnetuista organismeista (GMO) koostuvien tai niitä sisältävien lääkkeiden levittämiseen.

Ympäristöriskejä koskevat tiedot on esitettävä moduulin 1 liitteenä.

Tiedot on esitettävä direktiivin 2001/18/EY säännösten mukaisesti, ja kaikki komission kyseisen direktiivin täytäntöönpanon yhteydessä julkaisemat ohjeet on otettava huomioon.

Tiedot on esitettävä seuraavasti:

- johdanto
- jäljennös kaikista kirjallisista luvista, jotka koskevat geneettisesti muunnettujen organismien tarkoituksellista levittämistä ympäristöön tutkimus- ja kehitystarkoituksessa direktiivin 2001/18/EY B osan mukaisesti
- direktiivin 2001/18/EY liitteissä II–IV vaaditut tiedot, geneettisesti muunnetun organismin havaitsemis- ja yksilöintimenetelmät sekä yksilöllinen tunnistus mukaan luettuina, ja kaikki ympäristöriskien arvioinnin kannalta merkittävät lisätiedot geneettisesti muunnetusta organismista tai valmisteesta
- ympäristöriskien arviointia (ERA) käsittelevä raportti, joka on laadittu direktiivin 2001/18/EY liitteissä III ja IV olevien tietojen perusteella ja kyseisen direktiivin liitteen II mukaisesti

- johtopäätös, jossa otetaan huomioon edellä olevat tiedot ja ympäristövaarojen arviointi ja jossa ehdotetaan soveltuvaa riskienhallintastrategiaa ja joka sisältää kyseisen geneettisesti muunnetun organismin ja kyseisen valmisteen kannalta merkittävän suunnitelman myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä valvonnasta sekä erityistiedot, jotka on mainittava valmisteyhteenvedossa, merkinnöissä ja pakkausselosteessa
- väestölle tiedottamista koskevat aiheelliset toimenpiteet.

Mukana on oltava laatijan päivätty allekirjoitus, tiedot laatijan koulutuksesta ja ammattikokemuksesta sekä lausunto laatijan suhteesta hakijaan.

2. MODUULI 2: TIIVISTELMÄT

Tämän moduulin on tarkoitus sisältää tiivistelmät myyntilupaa koskevan asiakirja-aineiston moduuleissa 3, 4 ja 5 esitetyistä kemiallisista, farmaseuttisista ja biologisista tiedoista, ei-kliinisistä tiedoista ja kliinisistä tiedoista sekä tämän direktiivin 8 artiklassa kuvatut raportit/katsaukset.

Kriittiset kohdat on käsiteltävä ja analysoitava. Tietoja koskevat tiivistelmät, myös taulukkomuotoiset, on toimitettava. Raporttien on sisällettävä tarkat viittaukset pääasiakirja-aineiston sisältämiin tietoihin, jotka on esitetty moduulissa 3 (kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset asiakirjat), moduulissa 4 (ei-kliiniset asiakirjat) ja moduulissa 5 (kliiniset asiakirjat).

Moduulin 2 sisältämien tietojen on oltava muodoltaan, sisällöltään ja numeroinniltaan täysin edellä mainitun hakijan oppaan niteessä 2 kuvattujen yksityiskohtien mukaiset. Katsausten ja tiivistelmien on oltava seuraavien peruseriaatteiden ja -vaatimusten mukaisia:

2.1 Yleinen sisällysluettelo

Moduulin 2 on sisällettävä luettelo moduuleissa 2–5 esitetyistä tieteellisistä asiakirjoista.

2.2 Johdanto

Farmakologista luokkaa, vaikutustapaa ja sen lääkkeen ehdotettua kliinistä käyttöä, jolle markkinoille saattamista koskevaa lupaa haetaan, koskevat tiedot on toimitettava.

2.3 Yleinen laatutiivistelmä

Yleiseen laatutiivistelmään on sisällytettävä kemiallisia, farmaseuttisia ja biologisia tietoja koskeva katsaus.

Tärkeimpiä kriittisiä parametrejä ja laatunäkökohtiin liittyviä seikkoja ja perusteita on painotettava tapauksissa, joissa sovellettavia ohjeita ei ole noudatettu. Tässä asiakirjassa on noudatettava moduulissa 3 lueteltujen asiaa koskevien tietojen muotoa ja järjestystä.

2.4 Ei-kliininen katsaus

Integroitu ja kriittinen arvio lääkkeen ei-kliinisestä arvioinnista eläimillä / *in vitro* on esitettävä. Mukaan on liitettävä analyysimenetelmistä ja sovellettavista suuntaviivoista poikkeamista koskeva kuvaus ja perustelut.

Muiden kuin biologisten lääkkeiden osalta mukaan on liitettävä arvio epäpuhtauksista ja hajoamistuotteista sekä niiden mahdolliset farmakologiset ja toksikologiset vaikutukset. Ei-kliinisissä tutkimuksissa käytettyjen yhdisteiden ja markkinoille saatettavan tuotteen kiraalisuudessa, kemiallisessa muodossa ja epäpuhtauskoostumuksessa ilmenevien erojen vaikutukset on käsiteltävä.

Biologisten lääkkeiden osalta on arvioitava ei-kliinisissä tutkimuksissa, kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoitavassa lääkkeessä käytettyjen aineiden vertailukelpoisuutta.

Kaikista uusista apuaineista on suoritettava erityinen turvallisuusarvio.

Lääkkeen ominaisuudet, sellaisina kuin ne on ei-kliinisissä tutkimuksissa osoitettu, on määriteltävä, ja tulosten vaikutuksia lääkkeen turvallisuuteen aiotussa kliinisessä käytössä ihmisillä on käsiteltävä.

2.5 Kliininen katsaus

Kliinisen katsauksen on tarkoitus tarjota kliinisen yhteenvedon ja moduulin 5 sisältämän kliinisen tiedon kriittinen analyysi. Lääkkeen kliinisen kehittämisen toimintatapa, mukaan luettuna kriittinen tutkimussuunnitelma, tutkimuksia koskevat päätökset ja tutkimusten tuloksellisuus on esitettävä.

Lyhyt katsaus kliinisiin tuloksiin, mukaan luettuna merkittävät rajoitukset, sekä kliinisten tutkimusten päätelmiin perustuvien etujen ja vaarojen arviointi on toimitettava. On esitettävä tulkinta siitä, miten tehoa ja turvallisuutta koskevan testauksen tulokset tukevat ehdotettua annostusta ja käyttöaiheiden valintaa, sekä arvio siitä, miten valmisteyhteenvedolla ja muilla menettelyillä optimoidaan edut ja hallitaan vaarat.

Kehittämisen aikana ilmenneet tehoon tai turvallisuuteen liittyvät seikat ja ratkaisemattomat kysymykset on selitettävä.

2.6 Ei-kliininen tiivistelmä

Eläimillä / *in vitro* suoritettuja farmakologisia, farmakokineettisiä ja toksikologisia tutkimuksia koskevat tiedot on toimitettava teksti- ja taulukkomuotoisina tiivistelminä, joissa esitysjärjestyksen on oltava seuraava:

- Johdanto
- Farmakologinen tekstimuotoinen tiivistelmä
- Farmakologinen taulukkomuotoinen tiivistelmä
- Farmakokineettinen tekstimuotoinen tiivistelmä
- Farmakokineettinen taulukkomuotoinen tiivistelmä
- Toksikologinen tekstimuotoinen tiivistelmä

- Toksikologinen taulukkomuotoinen tiivistelmä.

2.7 **Kliininen tiivistelmä**

Moduulin 5 sisältävän, lääkettä koskevan kliinisen tiedon yksityiskohtainen tiivistelmä on toimitettava. Tiivistelmän on sisällettävä tulokset kaikista biofarmaseuttisista tutkimuksista, kliinisen farmakologian tutkimuksista sekä kliinistä tehoa ja turvallisuutta koskevista tutkimuksista. Kuvaus yksittäisistä tutkimuksista on esitettävä.

Kliinisten tietojen tiivistelmä on esitettävä seuraavassa järjestyksessä:

- Tiivistelmä biofarmaseuttisista näkökohdista ja niihin liittyvistä analyysimenetelmistä
- Tiivistelmä kliinisen farmakologian tutkimuksista
- Tiivistelmä kliinisestä tehosta
- Tiivistelmä kliinisestä turvallisuudesta
- Yksittäisten tutkimusten kuvaus.

3. MODUULI 3: KEMIALLISTA JA/TAI BIOLOGISIA VAIKUTTAVIA AINEITA SISÄLTÄVIEN LÄÄKKEIDEN KEMIALLISET, FARMASEUTTISET JA BIOLOGISET TIEDOT

3.1 Esitysmuoto ja -tapa

Moduulin 3 yleinen rakenne on seuraava:

- Sisällysluettelo

- Tiedot

- *Vaikuttava aine*

Yleiset tiedot

- Nimikkeistö

- Rakenne

- Yleiset ominaisuudet

Valmistus

- Valmistaja(t)

- Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaus

- Aineiden tarkastus

- Kriittisten vaiheiden ja välituotteiden tarkastus
- Prosessin validointi ja/tai arviointi
- Valmistusprosessin kehittäminen

Ominaispiirteinen kuvaus

- Rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventäminen
- Epäpuhtaudet

Vaikuttavan aineen tarkastus

- Vaatimukset
- Analyysimenetelmät
- Analyysimenetelmien validointi
- Eräanalyysit
- Vaatimusten perustelut

Referenssistandardit tai -materiaali

Säilytysastian sulkemismekanismi

Säilyvyys

- Säilyvyyttä koskeva tiivistelmä ja päätelmät
- Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset säilyvyystutkimussuunnitelmat ja velvoitteet säilyvyyden seurantaan
- Säilyvyyttä koskevat tiedot
- *Lopullinen lääkevalmiste*

Lääkkeen kuvaus ja koostumus

Farmaseuttinen kehitys

- Lääkkeen ainesosat
 - Vaikuttava aine
 - Apuaineet
- Lääke
 - Formulaation kehitys
 - Ylimäärät
 - Fysikaalis-kemialliset ja biologiset ominaisuudet
 - Valmistusprosessin kehittäminen

- Säilytysastian sulkemismekanismi
- Mikrobiologiset ominaisuudet
- Yhteensopivuus

Valmistus

- Valmistaja(t)
- Erän koostumus
- Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaus
- Kriittisten vaiheiden ja välituotteiden tarkastus
- Prosessin validointi ja/tai arviointi

Apuaineiden tarkastus

- Vaatimukset
- Analyysimenetelmät
- Analyysimenetelmien validointi
- Vaatimusten perustelut
- Ihmisistä tai eläimistä peräisin olevat apuaineet
- Uudet apuaineet

Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus

- Vaatimukset
- Analyysimenetelmät
- Analyysimenetelmien validointi
- Eräanalyysit
- Epäpuhtauksien ominaispiirteiden kuvaus
- Vaatimusten perustelut

Referenssistandardit tai -materiaali

Säilytysastian sulkemismekanismi

Säilyvyys

- Säilyvyyttä koskeva yhteenveto ja päätelmät
- Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset säilyvyystutkimussuunnitelmat ja velvoitteet säilyvyyden seurantaan
- Säilyvyyttä koskevat tiedot
- *Liitteet*
 - Tilat ja laitteet (ainoastaan biologiset lääkkeet)

- Vieraisten aineiden turvallisuuden arviointi
- Apuaineet
- *Unionin lisätiedot*
 - Lääkettä koskeva prosessin validointijärjestelmä
 - Lääkinnällinen laite
 - Soveltuvuutta osoittava todistus/todistukset
 - Lääkkeet, joiden valmistusprosessi sisältää tai siinä käytetään eläimistä ja/tai ihmisistä peräisin olevia aineita (enkefalopatiamenettely)
- Kirjallisuusviitteet

3.2 **Sisältö: peruseriaatteen ja -vaatimukset**

- 1) Toimitettavien kemiallisten, farmaseuttisten ja biologisten tietojen on sisällettävä vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden ja lopullisen lääkevalmisteen osalta kaikki merkittävät tiedot seuraavista: kehittäminen, valmistusprosessi, ominaispiirteet ja ominaisuudet, laadunvarmistustoimet ja -vaatimukset, säilyvyys sekä kuvaus lopullisen lääkevalmisteen koostumuksesta ja pakkauksesta.
- 2) On toimitettava kaksi tietopakettia, joista toinen käsittelee vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavia aineita ja toinen lopullista lääkevalmistetta.

- 3) Tässä moduulissa on lisäksi annettava yksityiskohtaiset tiedot vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden ja apuaineiden valmistuksessa käytetyistä lähtö- ja raaka-aineista ja lopullisen lääkevalmisteen formulaatioon sisällytetyistä apuaineista.
- 4) Kaikki vaikuttavan aineen ja lopullisen lääkevalmisteen valmistuksessa ja tarkastuksessa käytetyt menettelyt ja menetelmät ja kuvattava niin tarkasti, että ne voidaan toistaa toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä suoritettavissa tarkastuksissa. Kaikkien testimenetelmien on oltava sen hetken tieteen kehityksen tason mukaisia ja validoituja. Validointitutkimusten tulokset on ilmoitettava. Jos testimenetelmät sisältyvät Euroopan farmakopeaan, kuvaus korvataan asianmukaisella yksityiskohtaisella viittauksella Euroopan farmakopeaan monografiaan tai monografioihin ja yleiseen lukuun tai yleisiin lukuihin.
- 5) Euroopan farmakopean monografioita on sovellettava kaikkiin siinä mainittuihin aineisiin, valmisteisiin ja lääkemuotoihin. Muiden aineiden suhteen jokainen jäsenvaltio voi vaatia oman kansallisen farmakopeansa noudattamista.

Kuitenkin jos Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion farmakopean materiaali on valmisteltu menetelmällä, jonka vuoksi farmakopean monografiaan jää valvomattomia epäpuhtauksia, nämä epäpuhtaudet ja niiden suurimmat sallitut määrät on ilmoitettava ja annettava selvitys soveltuvasta testimenetelmästä. Jos Euroopan farmakopean tai kansallisen farmakopean monografian vaatimukset voivat olla aineen laadun takaamiseksi riittämättömiä, toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia myyntiluvan haltijalta asianmukaisempia vaatimuksia. Toimivaltaiset viranomaiset ilmoittavat asiasta viranomaisille, jotka vastaavat kyseisestä farmakopeasta. Myyntiluvan haltijan on annettava farmakopeasta vastaaville viranomaisille yksityiskohtaiset tiedot väitetyistä puutteista ja sovellettavista täydentävistä vaatimuksista.

Jos analyysimenetelmät sisältyvät Euroopan farmakopeaan, kuvaus korvataan asianmukaisella yksityiskohtaisella viittauksella Euroopan farmakopean monografiaan tai monografioihin ja yleiseen lukuun tai yleisiin lukuihin.

- 6) Jos lähtö- ja raaka-aineita, vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavia aineita taikka apuainetta tai -aineita ei ole Euroopan farmakopeassa eikä jäsenvaltion farmakopeassa, viittaus yhteisön ulkopuolisen maan farmakopeaan voidaan sallia. Tällaisissa tapauksissa hakijan on toimitettava jäljennös monografiasta ja monografian sisältämien analyysimenetelmien validointitiedoista tarvittaessa käännöksineen.

- 7) Jos vaikuttava aine ja/tai raaka- ja lähtöaine tai apuaine on Euroopan farmakopean monografian mukainen, hakija voi hakea soveltuvuutta osoittavaa todistusta, ja jos sen myöntää Euroopan neuvoston lääkkeiden ja terveydenhuollon eurooppalainen laatutyöelin (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM), todistus on esitettävä tämän moduulin asiaankuuluvassa kohdassa. Todistus Euroopan farmakopean monografian soveltuvuudesta katsotaan korvaavan tässä moduulissa kuvattujen asiaa koskevien kohtien sisältämät tiedot. Valmistajan on annettava kirjallinen vakuutus hakijalle siitä, että valmistusmenetelmää ei ole muutettu sen jälkeen, kun Euroopan neuvoston lääkkeiden ja terveydenhuollon eurooppalainen laatutyöelin on myöntänyt soveltuvuutta osoittavan todistuksen.
- 8) Selvästi määritellyn vaikuttavan aineen osalta vaikuttavan aineen valmistaja tai hakija voi järjestää niin, että vaikuttavan aineen valmistaja toimittaa
- i) yksityiskohtaisen kuvauksen valmistusmenetelmästä,
 - ii) tiedot laadunvarmistuksesta valmistuksen aikana ja
 - iii) prosessin validoinnista
- erillisenä asiakirjana suoraan toimivaltaisille viranomaisille vaikuttavan aineen kantatiedostotodistus (Active Substance Master File).

Tällöin valmistajan on kuitenkin toimitettava hakijalle kaikki tiedot, joita hakija voi tarvita voidakseen ottaa lääkkeestä vastuun. Valmistajan on vahvistettava hakijalle kirjallisesti, että se varmistaa valmiste-erien yhdenmukaisuuden ja ettei se muuta valmistusprosessia tai vaatimuksia ilmoittamatta siitä hakijalle. Tällaista muutoshakemusta tukevat asiakirjat ja tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille; nämä asiakirjat ja tiedot on annettava myös hakijalle, jos ne koskevat päätiedot sisältävän asiakirjan avointa osaa.

- 9) Erityistoimenpiteet eläinten spongiformisten enkefalopatioiden (märehtijöistä peräisin olevien aineiden) siirtymisen estämiseksi: hakijan on valmistusprosessin jokaisessa vaiheessa osoitettava, että aineet ovat komission *Euroopan unionin virallisessa lehdessä* julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisia. Kyseisten ohjeiden noudattaminen voidaan osoittaa toimittamalla joko mieluiten Euroopan farmakopean asiaankuuluvaa monografiaa koskeva soveltuvuustodistus, jonka myöntää Euroopan neuvoston lääkkeiden ja terveydenhuollon eurooppalainen laatutyöelin, tai vaatimustenmukaisuuden todistavat tieteelliset tiedot.
- 10) Vieraiden tekijöiden osalta on toimitettava tiedot, joissa arvioidaan vieraiden aineiden aiheuttaman mahdollisen adventiivisen virus- tai muuhun kontaminaatioon liittyviä riskejä, siten kuin asiaan kuuluvissa ohjeissa, Euroopan farmakopean asiaankuuluvassa yleismonografiassa ja yleisessä luvussa vahvistetaan.

- 11) Kaikki erityislaitteet ja -välineet, joita saatetaan käyttää lääkkeen valmistusprosessin tai tarkastustoimien jossakin vaiheessa, on kuvattava riittävän tarkasti.
- 12) Mikäli tuote kuuluu tämän direktiivin soveltamisalaan asetuksen (EU) 2017/745 1 artiklan 8 kohdan toisen alakohdan tai 1 artiklan 9 kohdan toisen alakohdan mukaisesti, markkinoille saattamista koskeviin lupa-asiakirjoihin on sisällyttävä laitteesta koostuvan osan vaatimustenmukaisuuden arvioinnista kyseisen asetuksen liitteessä I vahvistettuihin sovellettaviin turvallisuus- ja suorituskykyvaatimuksiin nähden saadut tulokset – silloin kun ne ovat saatavilla –, jotka sisältyvät valmistajan EU-vaatimustenmukaisuusvakuutukseen tai asianomaiseen ilmoitetun laitoksen antamaan todistukseen, jonka perusteella valmistaja saa kiinnittää lääkinnälliseen laitteeseen CE-merkinnän.

Jos asiakirjoihin ei sisälly ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettuja vaatimustenmukaisuuden arvioinnin tuloksia ja mikäli kyseisen erikseen käytetyn laitteen vaatimustenmukaisuuden arviointi edellyttää ilmoitetun laitoksen osallistumista asetuksen (EU) 2017/745 mukaisesti, viranomaisen on vaadittava hakijaa toimittamaan kyseisen asetuksen mukaisesti asianomaisen laitetyypin osalta nimetyn ilmoitetun laitoksen antama lausunto siitä, onko laitteesta koostuva osa siihen sovellettavien kyseisen asetuksen liitteessä I vahvistettujen yleisten turvallisuus- ja suorituskykyvaatimusten mukainen.

3.2.1 *Vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet*

3.2.1.1 Yleiset tiedot ja lähtö- ja raaka-aineita koskevat tiedot

- a) On toimitettava tiedot vaikuttavan aineen nimikkeistöstä, mukaan luettuna suositeltu yleinen kansainvälinen nimi (INN), soveltuvin tapauksissa Euroopan farmakopean mukainen nimi ja kemiallinen nimi/nimet.

On ilmoitettava rakennekaava, myös suhteellinen ja absoluuttinen stereokemia, molekyylikaava ja suhteellinen molekyyli massa. Bioteknologisten lääkkeiden osalta on tarvittaessa ilmoitettava likimääräinen aminohappojärjestys ja suhteellinen molekyyli massa.

Vaikuttavan aineen fysikaalis-kemialliset ja muut merkittävät ominaisuudet on ilmoitettava, biologisten lääkkeiden osalta myös biologinen aktiivisuus.

- b) Tässä liitteessä 'lähtöaineilla' tarkoitetaan biologisten lääkkeiden osalta kaikkia biologista alkuperää olevia aineita kuten mikro-organismeja, kasvi- tai eläinperäisiä elimiä ja kudoksia, ihmisistä tai eläimistä peräisin olevia soluja tai nesteitä (mukaan luettuna veri ja plasma) sekä bioteknologisia solurakenteita (soluviljelyalustat, riippumatta siitä, ovatko ne yhdistelmiä vai eivät, mukaan luettuna alkusolut).

Biologisina lääkkeinä pidetään seuraavia: immunologisia lääkkeitä ja ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevia lääkkeitä; lääkkeitä, jotka kuuluvat asetuksen (EU) 2026/...⁺ liitteen I soveltamisalaan; pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä, sellaisina kuin ne on määritelty tämän direktiivin 5 artiklan 1 kohdan 8 alakohdassa.

Kaikki muut aineet, joita käytetään vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistamisessa tai uuttamisessa, mutta joista kyseinen vaikuttava aine ei ole suoraan peräisin, kuten reagenssit, viljelyalustat, fetaalivasikanseerumi, lisäaineet ja kromatografiassa käytetyt puskuriliuokset jne. ovat raaka-aineita.

3.2.1.2 Vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistusprosessi

- a) Vaikuttavan aineen valmistusprosessin kuvaus on osoitus hakijan sitoutumisesta vaikuttavan aineen valmistamiseen. Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaamiseksi riittävällä tavalla on toimitettava viraston julkaisemissa ohjeissa vahvistetut asianmukaiset tiedot.
- b) Kaikki vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistuksessa tarvittavat aineet on lueteltava, ja on ilmoitettava missä kutakin ainetta käytetään prosessissa. Kyseisten aineiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot on toimitettava. Osoitus siitä, että aineet ovat niiden aiottua käyttöä koskevien standardien mukaisia, on toimitettava.

Raaka-aineet on luetteloitava, ja niiden laatu ja tarkastukset on myös osoitettava asiakirjoin.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) olevan asetuksen numero.

Jokaisen valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä valmistuksessa ja testauksessa käytettävät ehdotetut tuotantopaikat tai -tilat on ilmoitettava.

- c) Biologisten lääkkeiden osalta on noudatettava seuraavia lisävaatimuksia.

Lähtöaineiden alkuperä ja tausta on esitettävä ja osoitettava asiakirjalla.

Eläinten spongiformisten enkefalopatioiden siirtymisen estämiseksi toteutettavien erityistoimenpiteiden osalta hakijan on osoitettava, että vaikuttava aine on komission *Euroopan unionin virallisessa lehdessä* julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisia.

Solupankkeja käytettäessä on osoitettava, että solujen ominaisuudet pysyvät muuttumattomina tuotantoon käytetyllä siirrostustasolla ja sen jälkeen.

Viljelmäainekset, solupankit, seerumi- tai plasmaseokset ja muut biologista alkuperää olevat aineet, ja jos mahdollista, aineet, josta ne ovat peräisin, on tutkittava vieraiden tekijöiden varalta.

Jos mahdollisesti patogeenisten vieraiden tekijöiden esiintyminen on väistämätöntä, on kyseistä ainetta käytettävä ainoastaan silloin, kun jatkokäsittelyn avulla varmistetaan niiden tuhoutuminen ja/tai inaktivaatio, ja tämä on validoitava.

Aina kun se on mahdollista, on rokotteiden valmistuksen perustuttava viljelyeräjärjestelmään ja perustettuihin solupankkeihin. Bakteeri- ja virusrokotteiden infektoivan tekijän ominaisuudet viljelmässä on osoitettava. Lisäksi elävien rokotteiden osalta heikennettyjen ominaisuuksien säilyvyys on osoitettava viljelmässä; jos tämä näyttö ei ole riittävä, on heikennetyt ominaisuudet osoitettava myös valmistusvaiheessa.

Ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden lähtöaineen alkuperä ja kriteerit sekä keräys-, kuljetus- ja varastointimenettelyt on kuvattava ja osoitettava asiakirjalla tämän liitteen osassa III vahvistettujen säännösten mukaisesti.

Valmistusresurssit ja -välineet on kuvattava.

- d) Jokaisessa kriittisessä vaiheessa suoritettut testit ja hyväksymiskriteerit, välituotteiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot sekä prosessin validointi ja/tai arviointitutkimukset on toimitettava tarvittaessa.
- e) Jos mahdollisesti patogeenisten vieraiden tekijöiden esiintyminen on väistämätöntä, on kyseistä ainetta käytettävä ainoastaan silloin, kun jatkokäsittelyn avulla varmistetaan niiden tuhoutuminen ja/tai inaktivaatio, ja tämä on validoitava virusturvallisuuden arviointia koskevassa kohdassa.
- f) Vaikuttavan aineen valmistusprosessiin kehittämisen aikana ja/tai valmistukseen valmistuspaikalla tehtyjen merkittävien muutosten kuvaus ja perustelut on toimitettava.

3.2.1.3 Vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden ominaispiirteiden kuvaus

Vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden rakennetta ja muita ominaisuuksia koskevat tiedot on toimitettava.

Vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden rakenteen vahvistus, joka perustuu mihin tahansa fysikaalis-kemialliseen ja/tai immunokemialliseen ja/tai biologiseen menetelmään, sekä tiedot epäpuhtauksista on toimitettava.

3.2.1.4 Vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden tarkastus

Yksityiskohtaiset tiedot vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden rutiinitarkastuksissa sovellettavista vaatimuksista, perustelut vaatimusten valinnalle, analyysimenetelmät ja niiden validointi on toimitettava.

Kehittämisen aikana valmistetuille yksittäisille erille suoritettujen tarkastusten tulokset on esitettävä.

3.2.1.5 Referenssistandardit tai -materiaali

Vertailuvalmisteet ja referenssistandardit on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti. Euroopan farmakopean kemiallisia ja biologisia referenssimateriaaleja on käytettävä tarvittaessa.

3.2.1.6 Vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi

Kuvaus säilytysastiasta ja sulkemismekanism(e)ista sekä niitä koskevista vaatimuksista on toimitettava.

3.2.1.7 Vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden säilyvyys

- a) Suoritetuista tutkimustyypeistä, käytetyistä tutkimussuunnitelmista ja tutkimusten tuloksista on esitettävä tiivistelmä.
- b) Säilyvyystutkimusten yksityiskohtaiset tulokset sekä tiedot tulosten tuottamisessa käytetyistä analyysimenetelmistä ja niiden validoinnista on esitettävä asianmukaisessa muodossa.
- c) Luvan saamisen jälkeinen säilyvyystutkimussuunnitelma ja säilyvyyttä koskeva sitoumus on toimitettava.

3.2.2 *Lopullinen lääkevalmiste*

3.2.2.1 Lopullisen lääkevalmisteen kuvaus ja koostumus

Lopullisen lääkevalmisteen ja sen koostumuksen kuvaus on toimitettava. Tietojen on sisällettävä kuvaus lääkemuodosta ja koostumuksesta sekä kaikista lopullisen lääkevalmisteen sisältämistä ainesosista, niiden määrä yksikköä kohti ja seuraavien aineiden sisältämien ainesosien toiminto:

- vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet
- apuaineen ainesosa(t), niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan luettuna väriaineet, säilytysaineet, adjuvantit, stabilisaattorit, sakeutusaineet, emulgaattorit, maku- ja aromiaineet jne.

- nieltäväksi tai muulla tavoin potilaalle annettavaksi tarkoitettujen lääkkeiden ulompien kuorien ainesosat (kovat kapselit, pehmeät kapselit, rektaalikapselit, päällystetyt tabletit, kalvopäällysteiset tabletit jne.)
- kaikki tarvittavat tiedot säilytysastian tyypistä, mahdollisesti sen sulkemistavasta ja lääkkeen mukana toimitettavista välineistä, joilla lääkettä käytetään tai annetaan ja jotka toimitetaan lääkkeen mukana.

Lääkkeiden sisältämien ainesosien kuvauksessa käytettävillä 'tavanomaisella terminologialla' tarkoitetaan, tämän rajoittamatta liitteessä I olevan 3 kohdan säännösten soveltamista:

- Euroopan farmakopeassa tai sen puuttuessa jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien aineiden osalta kyseisen monografian alussa olevaa päänimeä, viittaamalla samalla asianomaiseen farmakopeaan
- muiden aineiden osalta Maailman terveysjärjestön suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimeä tai sen puuttuessa tarkkaa tieteellistä nimeä; aineista, joilla ei ole yleistä kansainvälistä nimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on esitettävä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tarvittaessa muilla asiaankuuluvilla yksityiskohdilla
- väriaineiden osalta nimeämistä tämän direktiivin 30 artiklan 3 kohdan nojalla hyväksytyissä täytöntöönpanosäädöksissä ja/tai Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksessa (EY) N:o 1333/2008⁵ säädetyn mukaisesti

⁵ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetusta (EY) N:o 1333/2008, annettu 16 päivänä joulukuuta 2008, elintarvikelisiä aineista (EUVL L 354, 31.12.2008, s. 16, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj>).

Lopullisten lääkevalmisteiden sisältämän vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden ”määrällisen koostumuksen” antamiseksi on välttämätöntä asianomaisen lääkemuodon mukaan määritellä jokaisen vaikuttavan aineen paino tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos-, paino- tai tilavuusyksikköä kohden.

Vaikuttavat aineet, jotka esiintyvät yhdisteinä tai johdannaisina, on esitettävä määrällisesti niiden kokonaispainon mukaan ja, jos on tarpeen tai merkityksellistä, molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painon mukaan.

Lääkkeistä, jonka sisältämälle vaikuttavalle aineelle haetaan myyntilupaa ensimmäistä kertaa missä tahansa jäsenvaltiossa, on järjestelmällisesti ilmoitettava sellaisen vaikuttavan aineen, joka on suola tai hydraatti, määrä molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painona. Kaikkien muiden jäsenvaltioissa myöhemmin myyntiluvan saavien lääkkeiden määrällinen koostumus on ilmoitettava saman vaikuttavan aineen osalta samalla tavoin.

Biologisen aktiivisuuden yksiköitä on käytettävä tuotteille, joiden molekyyli­rakennetta ei voida määrittää. Jos Maailman terveysjärjestö on määritellyt kansainvälisen biologisen aktiivisuuden yksikön, on sitä käytettävä. Jos kansainvälistä yksikköä ei ole määritelty, on biologisen aktiivisuuden yksiköt ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteiset tiedot aineiden aktiivisuudesta, käyttämällä soveltuvissa tapauksissa Euroopan farmakopean yksikköjä.

3.2.2.2 Farmaseuttinen kehitys

Tässä kohdassa käsitellään tietoja, jotka koskevat kehittämistutkimuksia, jotka on suoritettu sen varmistamiseksi, että lääkemuoto, formulaatio, valmistusprosessi, säilytysastian sulkemismekanismi, mikrobiologiset ominaisuudet ja käyttöohjeet soveltuvat myyntilupaa koskevissa hakemusasiakirjoissa määriteltyyn aiottuun käyttötarkoitukseen.

Tässä kohdassa kuvatut tutkimukset ovat erillään vaatimusten mukaisesti suoritetuista rutiinitarkastuksista. Formulaation ja prosessin ominaisuuksien kriittiset muuttujat, jotka voivat vaikuttaa erän toistettavuuteen, lääkkeen tehoon ja lääkkeen laatuun, on nimettävä ja kuvattava. Hakemusta tukeviin mahdollisesti tarvittaviin lisätietoihin on viitattava myyntilupaa koskevien hakemusasiakirjojen moduulin 4 (Ei-kliiniset tutkimusraportit) ja moduulin 5 (Kliiniset tutkimusraportit) asiaa koskevissa kohdissa.

- a) Vaikuttavan aineen yhteensopivuus apuaineiden kanssa sekä tärkeimmät vaikuttavan aineen fysikaalis-kemialliset ominaisuudet, jotka voivat vaikuttaa lopputuotteen toimintaan tai erilaisten vaikuttavien aineiden yhteensopivuuteen yhdistelmätuotteen ollessa kyseessä, on osoitettava asiakirjalla.
- b) Apuaineiden valinta, erityisesti suhteessa asianomaisiin tarkoituksiin ja konsentraatioon, on osoitettava asiakirjalla.
- c) Lopputuotteen kehittämisestä on toimitettava kuvaus, jossa otetaan huomioon ehdotettu annostelureitti ja käyttö.

- d) Ylimäärät formulaatioissa on perusteltava.
- e) Fysikaalis-kemiallisten ja biologisten ominaisuuksien osalta on käsiteltävä ja osoitettava asiakirjoin kaikki tekijät, jotka ovat merkittäviä lopputuotteen toiminnan kannalta.
- f) Valmistusprosessin valinta ja optimointi sekä erot kriittisten kliinisten erien tuottamisessa käytetyn valmistusprosessin/prosessien ja ehdotetun lopullisen lääkevalmisteen valmistamisessa käytetyn prosessin välillä on selostettava.
- g) Lopullisen lääkevalmisteen säilytyksessä, lähettämisessä ja käytössä käytetyn säilytysastian ja sulkemismekanismien soveltuvuus on osoitettava asiakirjalla. Saattaa olla tarpeen käsitellä lääkevalmisteen ja säilytysastian mahdollisia vaikutuksia toisiinsa.
- h) Ei-steriilien ja steriilien tuotteiden lääkemuodon mikrobiologisten ominaisuuksien on oltava Euroopan farmakopean mukaiset, ja ne on osoitettava asiakirjoin Euroopan farmakopeassa kuvatulla tavalla.
- i) Jotta merkintää koskevat tiedot olisivat asianmukaisia ja hakemusta tukevia, lopputuotteen yhteensopivuus rekonstituutioliuosten tai annostelulaitteiden kanssa on osoitettava asiakirjalla.

3.2.2.3 Lopullisen lääkevalmisteen valmistusprosessi

- a) Myyntilupahakemukseen liitteessä I olevan 6 alakohdan mukaisesti liitettävä kuvaus valmistustavasta on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan käytettyjen toimintojen luonteesta.

Tätä varten sen on sisällettävä ainakin:

- maininnat valmistuksen eri vaiheista, myös valmistusprosessin valvonnasta ja sitä vastaavista hyväksymiskriteereistä, niin että voidaan arvioida, ovatko lääkemuodon valmistuksessa käytetyt prosessit mahdollisesti aiheuttaneet haitallisia muutoksia ainesosissa
- jatkuvatoimisen valmistuksen osalta kaikki tiedot toimenpiteistä lopputuotteen homogeenisuuden varmistamiseksi
- kokeelliset valmistusprosessin validointitutkimukset, kun käytetään muuta kuin tavanomaista valmistusmenetelmää tai kun se on ratkaiseva tuotteen kannalta
- steriilien lääkkeiden osalta tiedot käytetyistä aseptisistä menettelyistä ja/tai sterilointiprosesseista
- yksityiskohtainen eräkaava.

Jokaisen valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä valmistuksessa ja testauksessa käytettävät ehdotetut tuotantopaikat tai -tilat on ilmoitettava.

- b) Tiedot, jotka koskevat valmistusprosessin välivaiheissa suoritettavia testejä, joiden tarkoituksena on tuotantoprosessin yhdenmukaisuuden varmistaminen, on toimitettava.

Nämä testit ovat välttämättömiä tarkastettaessa, onko lääke valmistusohjeen mukainen silloin, kun hakija poikkeuksellisesti esittää sellaisen analyysimenetelmän käyttämistä lopputuotteen tutkimisessa, johon ei sisälly kaikkien vaikuttavien aineiden pitoisuusmäärittämiä tai apuaineiden ainesosien, jos niihin sovelletaan samoja vaatimuksia kuin vaikuttaviin aineisiin.

Sama pätee tilanteessa, jossa lopputuotteen laadunvarmistus riippuu prosessinaikaisista testeistä, erityisesti niissä tapauksissa, joissa lääke on olennaisilta osiltaan määritelty sen valmistusmenetelmän perusteella.

- c) Valmistusprosessissa käytettyjen kriittisten vaiheiden tai kriittisten määrittysten validointitutkimusten kuvaus, dokumentointi ja tulokset on toimitettava.

3.2.2.4 Apuaineiden tarkastus

- a) Kaikki apuaineen tai apuaineiden valmistuksessa tarvittavat aineet on lueteltava, ja on ilmoitettava, missä kutakin ainetta prosessissa käytetään. Kyseisten aineiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot on toimitettava. Osoitus siitä, että aineet ovat niiden aiottua käyttöä koskevien standardien mukaisia, on toimitettava.

Väriaineiden on kaikissa tapauksissa täytettävä tämän direktiivin ja/tai asetuksen (EY) N:o 1333/2008 vaatimukset. Lisäksi väriaineiden on täytettävä komission asetuksessa (EU) N:o 231/2012⁶ vahvistetut puhtauskriteerit.

⁶ Komission asetus (EU) N:o 231/2012, annettu 9 päivänä maaliskuuta 2012, Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1333/2008 liitteissä II ja III lueteltujen elintarvikelisiä aineiden eritelmien vahvistamisesta (EUVL L 83, 22.3.2012, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj>).

- b) Kunkin apuaineen osalta on selostettava yksityiskohtaisesti vaatimukset ja niiden perustelut. Analyysimenetelmät on kuvattava ja validoitava asiamukaisesti.
- c) Erityistä huomiota on kiinnitettävä ihmisistä tai eläimistä peräisin oleviin apuaineisiin.

Erityistoimenpiteet eläinten spongiformisten enkefalopatioiden siirtymisen estämiseksi: hakijan on osoitettava myös apuaineiden osalta, että lääke on valmistettu komission *Euroopan unionin virallisessa lehdessä* julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisesti.

Edellä mainittujen ohjeiden noudattaminen voidaan osoittaa toimittamalla joko mieluiten soveltuvuustodistus koskien Euroopan farmakopean asiaankuuluvaa monografiaa spongiformisista enkefalopatioista tai vaatimustenmukaisuuden todistavat tieteelliset tiedot.

- d) Uudet apuaineet:

Niiden apuaineiden osalta, joita käytetään ensimmäistä kertaa lääkkeessä tai uudessa antoreitissä, on ilmoitettava valmistusta, ominaispiirteitä ja tarkastuksia koskevat täydelliset tiedot sekä ristiviittaukset turvallisuutta koskeviin, tueksi esitettyihin sekä ei-kliinisiin että kliinisiin tietoihin aiemmin kuvatun vaikuttavaa ainetta koskevan esitysmuodon mukaisesti.

Yksityiskohtaiset kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot sisältävä asiakirja on esitettävä. Tietojen on oltava samassa järjestyksessä kuin moduulin 3 vaikuttavia aineita koskevassa kohdassa.

Uusia apuaineita koskevat tiedot voidaan esittää erillisenä asiakirjana, jossa noudatetaan edellisissä kohdissa kuvattua esitysmuotoa. Jos hakija ei ole uuden apuaineen valmistaja, mainittu erillinen asiakirja on luovutettava hakijalle, jotta tämä voi toimittaa sen toimivaltaiselle viranomaiselle.

Lisätietoja uuden apuaineen toksisuustutkimuksista on annettava asiakirja-aineiston moduulissa 4.

Kliiniset tutkimukset on sisällytettävä moduuliin 5.

3.2.2.5 Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus

Lopullisen lääkevalmisteen tarkastusta varten lääkevalmisteen erä muodostuu samaan lääkemuotoon kuuluvista yksiköistä, jotka on tehty samasta alkuperäisestä määrästä materiaalia ja jotka ovat läpikäyneet saman valmistus- ja/tai sterilointitoimintojakson, tai jatkuvatoimisessa tuotantoprosessissa kaikista tietyssä ajassa valmistetuista yksiköistä.

Lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuuden suurin hyväksyttävä poikkeama ei saa ilman aiheellisia perusteita olla valmistushetkellä enempää kuin ± 5 prosenttia.

Yksityiskohtaiset tiedot vaatimuksista (vapauttaminen ja kesto aika), perustelut niiden valinnalle, analyysimenetelmät ja niiden validointi on toimitettava.

3.2.2.6 Referenssistandardit tai -materiaali

Lopullisen lääkevalmisteen testauksessa käytetyt vertailuvalmisteet ja referenssistandardit on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti, jollei sitä ole tehty aiemmin vaikuttavaa ainetta koskevassa kohdassa.

3.2.2.7 Lopullisen lääkevalmisteen säilytysastia ja sulkeminen

Kuvaus säilytysastiasta ja sulkemismekanism(e)ista sekä jokaisesta välittömästä pakkausmateriaalista ja niitä koskevista vaatimuksista on toimitettava. Vaatimusten on sisällettävä kuvaus ja tunnistus. Muut menetelmät (ei-farmakopea) on tarvittaessa sisällytettävä (validointieineen).

Ei-toiminnallisista ulomman päällyksen materiaaleista toimitetaan vain lyhyt kuvaus. Toiminnallisista ulomman päällyksen materiaaleista on annettava lisätiedot.

3.2.2.8 Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys

- a) Suoritetuista tutkimustyypeistä, käytetyistä tutkimussuunnitelmista ja tutkimusten tuloksista on esitettävä tiivistelmä.

- b) Säilyvyystutkimusten yksityiskohtaiset tulokset sekä tiedot tulosten tuottamisessa käytetyistä analyysimenetelmistä ja niiden validoinnista on esitettävä asianmukaisessa muodossa; rokotteiden tapauksessa on annettava aiheelliset kumulatiivista säilyvyyttä koskevat tiedot.
- c) Luvan saamisen jälkeinen säilyvyystutkimussuunnitelman ja säilyvyyttä koskeva sitoumus on toimitettava.

4. MODUULI 4: EI-KLIINiset TUTKIMUSRAPORTIT

4.1 Moduulin 4 yleinen rakenne on seuraava:

- Sisällysluettelo
- Tutkimusraportit
 - *Farmakologia*
 - Primaarinen farmakodynamiikka
 - Sekundaarinen farmakodynamiikka
 - Turvallisuuskysymyksiä koskeva farmakologia
 - Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset
 - *Farmakokinetiikka*
 - Analyysimenetelmät ja validointiraportit

- Imeytyminen
- Jakautuminen
- Metaboloituminen
- Erittyminen
- Farmakokineettiset yhteisvaikutukset (ei-kliiniset)
- Muut farmakokineettiset yhteisvaikutustutkimukset
- *Toksikologia*
 - Kerta-annoksen toksisuus
 - Toistetun annoksen toksisuus
 - Genotoksisuus
 - *In vitro*
 - *In vivo* (mukaan lukien hakemusta tukeva toksikokineettinen arviointi)
 - Karsinogeenisuus
 - Pitkäkestoiset tutkimukset
 - Lyhytkestoiset ja keskimittaiset tutkimukset
 - Muut tutkimukset

- Lisääntymis- ja kehitystoksisuus
 - Hedelmällisyys ja alkion alkuvaiheen kehitys
 - Alkion ja sikiön kehitys
 - Pre- ja postnataalikehitys
 - Tutkimukset, joissa jälkeläisille (nuorille eläimille) annetaan annos ja/tai niitä arvioidaan edelleen
- Paikallinen siedettävyys
- *Muut toksisuustutkimukset*
 - Antigeenisuus
 - Immunotoksisuus
 - Mekaaniset tutkimukset
 - Riippuvuus
 - Metaboliitit
 - Epäpuhtaudet
 - Muut
- Kirjallisuusviitteet

4.2 Sisältö: peruseriaatteen ja -vaatimukset

Erityisesti seuraavassa esitettäviin seikkoihin on kiinnitettävä huomiota.

- 1) Farmakologisten ja toksikologisten kokeiden on osoitettava:
 - a) tuotteen toksisuusrajat ja kaikki mahdolliset vaaralliset vaikutukset tai haittavaikutukset, jotka voivat esiintyä esitetyissä käyttöolosuhteissa ihmisillä; ne on arvioitava suhteessa patologiseen tilaan;
 - b) tuotteen farmakologiset ominaisuudet suhteessa esitettyyn käyttöön ihmisissä, sekä annostelun että farmakologisen aktiivisuuden kannalta. Kaikkien tulosten on oltava luotettavia ja yleistettäviä. Aina kun se on tarkoituksenmukaista, on matemaattisia ja tilastollisia menetelmiä käytettävä kokeellisten menetelmien suunnittelussa ja tulosten arvioinnissa.

Lääkäreille on lisäksi tarpeen antaa tietoja tuotteen mahdollisesta terapeuttisesta käytöstä ja mahdollisista toksikologisista piirteistä.

- 2) Biologisten lääkkeiden, kuten immunologisten lääkkeiden ja ihmisverestä ja -veri-plasmasta peräisin olevien lääkkeiden osalta saatetaan tämän moduulin vaatimuksia joutua sovittamaan yksittäisiin tuotteisiin; tämän vuoksi hakijan on perusteltava toteutettu tutkimusohjelma.

Tutkimusohjelmaa laadittaessa on seuraavat seikat otettava huomioon:

- kaikki kokeet, jotka edellyttävät tuotteen toistettua annostelua, on suunniteltava siten, että mahdollinen vasta-aineiden induktio ja niiden aiheuttama interferenssi otetaan huomioon,
 - lisääntymistoimintojen, alkio/sikiö- ja perinataalitoksisuuden, mutageenisen potentiaalin ja karsinogeenisen potentiaalin tutkimista on harkittava. Jos muita ainesosia kuin vaikuttavaa ainetta/aineita epäillään aiheuttajiksi, voi niiden poistamisen validointi korvata tutkimukset.
- 3) Lääkealalla ensimmäisen kerran käytetyn apuaineen toksikologiset ja farmakokineettiset ominaisuudet on tutkittava.
- 4) Jos lääkkeen varastoinnin aikana voi tapahtua merkittävää hajoamista, on tuotteen hajoamistuotteiden toksikologiaa tarkasteltava.

4.2.1 *Farmakologia*

Farmakologinen tutkimus voidaan toteuttaa kahden eri periaatteen mukaisesti.

- Ensinnäkin ehdotettuun terapeuttiseen käyttöön liittyvät toimet on tutkittava ja kuvattava riittävästi. Mahdollisuuksien mukaan on käytettävä tunnustettuja ja validoituja määrityksiä sekä *in vivo* että *in vitro*. Uudet kokeelliset tekniikat on kuvattava riittävän yksityiskohtaisesti, jotta ne voidaan toistaa. Tulokset on esitettävä määrällisinä suhteina käyttäen esimerkiksi annosvaikutuskuvaajia tai aikavaikutuskuvaajia. Jos mahdollista, vertailut on suoritettava sellaista ainetta tai sellaisia aineita koskeviin tietoihin, joilla on sama terapeuttinen vaikutus.

- Toiseksi hakijan on tutkittava aineen mahdolliset epätoivotut farmakodynaamiset vaikutukset fysiologisiin toimintoihin. Nämä tutkimukset on suoritettava sellaisilla altistuspitoisuuksilla, jotka vastaavat oletettua terapeutista pitoisuusaluetta, tai sitä suuremmilla pitoisuuksilla. Kokeelliset tekniikat, jolleivät ne ole tavanomaisia, on esitettävä niin yksityiskohtaisesti, että niiden toistaminen on mahdollista, ja tutkijan on osoitettava niiden validiteetti. Kaikki epäillyt vaikutusten muutokset, jotka johtuvat aineen toistetusta annostelusta, on tutkittava.

Lääkkeen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen osalta vaikuttavien aineiden yhdistelmien tutkiminen voi perustua joko farmakologisiin perusteisiin tai terapeutiseen vaikutukseen. Ensimmäisessä tapauksessa farmakodynaamisella tutkimuksella on osoitettava ne yhteisvaikutukset, jotka saattaisivat tehdä yhdistelmän terapeutisessa käytössä suositeltavaksi. Toisessa tapauksessa, jos tieteellistä perustelua yhdistelmälle etsitään kliinisten kokeiden kautta, tutkimuksen on määritettävä voidaanko yhdistelmän odotetut vaikutukset osoittaa eläimissä, ja ainakin mahdollisten epätoivottujen vaikutusten merkitys on arvioitava.

4.2.2 *Farmakokinetiikka*

Farmakokinetiikalla tarkoitetaan tutkimusta vaikuttavan aineen ja sen metaboliittien vaiheista organismissa, ja se kattaa näiden aineiden imeytymisen, jakautumisen, aineenvaihdunnan (biotransformaation) ja erittymisen tutkimisen.

Näiden eri vaiheiden tutkiminen voidaan suorittaa pääasiassa fysikaalisin, kemiallisin tai mahdollisesti biologisin menetelmin ja havainnoimalla itse aineen farmakodynaamista vaikutusta.

Tiedot jakautumisesta ja erittymisestä ovat välttämättömiä ihmisille tarkoitetun annostuksen määrittämiseksi sekä kemoterapeuttisten aineiden (esim. antibiootit) ja sellaisten aineiden osalta, joiden käyttö riippuu niiden muista kuin farmakodynaamisista vaikutuksista (esim. lukuisat diagnostiset aineet).

In vitro -tutkimusten suorittamisen etuna on ihmisperäisen materiaalin käyttäminen ja sen vertaaminen eläinperäiseen materiaaliin (esim. proteiinin sitoutuminen, aineenvaihdunta, lääkeaineiden yhteisvaikutus).

Kaikkien farmakologisesti vaikuttavien aineiden farmakokineettinen tutkiminen on tarpeen. Kun on kyse tunnettujen, tämän direktiivin säännösten mukaisesti tutkittujen aineiden uusista yhdistelmistä, ei farmakokineettisiä tutkimuksia vaadita, jos toksisuuskokeet ja kliiniset kokeet puoltavat niiden suorittamatta jättämistä.

Farmakokineettinen ohjelma on suunniteltava siten, että eläinten ja ihmisten välillä voidaan tehdä vertailuja ja johtaa tietoja.

4.2.3 Toksikologia

a) Kerta-annoksen toksisuus

Kerta-annoksen toksisuuskokeella tarkoitetaan sellaisten toksisten reaktioiden laadullista ja määrällistä tutkimista, jotka voivat johtua lääkkeen sisältämän vaikuttavan aineen/aineiden kerta-annostelusta samassa suhteessa ja fysikaalis-kemiallisessa muodossa, jossa ne ovat itse tuotteessa.

Kerta-annoksen toksisuustutkimus on suoritettava viraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti.

b) Toistetun annoksen toksisuus – yhteisvaikutukset

Toistetun annoksen toksisuustutkimuksen tarkoitus on osoittaa mahdolliset fysiologiset ja/tai anatomis-patologiset muutokset, jotka vaikuttavan aineen/aineiden yhdistelmän toistettu anto aiheuttaa, ja määrittää, miten nämä muutokset liittyvät annostukseen.

Yleisesti on suositeltavaa suorittaa kaksi tutkimusta: yksi lyhytkestoinen, joka kestää kahdesta neljään viikkoon, ja toinen pitkäkestoinen, jonka kesto riippuu kliinisistä käyttöolosuhteista. Sen tarkoituksena on kuvata mahdolliset haitalliset vaikutukset, joihin pitäisi kiinnittää huomiota kliinisissä tutkimuksissa. Kesto määritellään viraston julkaisemissa asiaa koskevissa ohjeissa.

c) Genotoksisuus

Mutageenisen ja klastogeenisen potentiaalin tutkimisen tarkoituksena on osoittaa ne muutokset, jotka aine voi aiheuttaa yksilöiden tai solujen perintöaineeseen.

Mutageeniset aineet voivat olla terveysvaara, sillä altistus mutageeneille tuo mukanaan sukusolujen mutaatioiden aiheutumisen vaaran, johon liittyy perittyjen sairauksien mahdollisuus, sekä vaaran somaattisista mutaatioista, myös syöpään johtavista. Nämä tutkimukset ovat pakollisia kaikille uusille aineille.

d) Karsinogeenisyys

Kokeet karsinogeenisten vaikutusten osoittamiseksi vaaditaan tavallisesti:

1. Nämä tutkimukset on suoritettava kaikille lääkkeille, joiden kliinisen käytön odotetaan jatkuvan huomattavan pitkän kauden potilaan elämästä joko jatkuvasti tai ajoittain toistuvasti.
2. Näitä tutkimuksia suositellaan suoritettaviksi joillekin lääkkeille, jos niillä pelätään olevan karsinogeenistä potentiaalia, esimerkiksi kun tuote kuuluu samaan luokkaan tai sen rakenne on sama tai jos toistetun annoksen toksisuustutkimuksissa on saatu aiheesta näyttöä.
3. Selvästi genotoksisia yhdisteitä koskevia tutkimuksia ei tarvita, sillä niiden katsotaan olevan toisissa lajeissa syöpää aiheuttavia aineita, jotka ovat vaaraksi ihmisille. Jos tällaista lääkettä aiotaan antaa jatkuvasti ihmisille, krooninen tutkimus saattaa olla tarpeen aikaisessa vaiheessa ilmenevien tuumorigeenisten vaikutusten havaitsemiseksi.

e) Lisäntymis- ja kehitystoksisuus

Uros- tai naaraspuolisten lisääntymistoimintojen mahdollinen huonontuminen ja haitalliset vaikutukset jälkeläisiin on tutkittava asianmukaisilla kokeilla.

Nämä kokeet käsittävät tutkimuksia vaikutuksista täysi-ikäisten urosten ja naaraiden lisääntymistoimintoihin, tutkimuksia toksisista ja teratogeenisistä vaikutuksista kaikissa kehitysvaiheissa hedelmöitymisestä seksuaaliseen kypsyysyteen sekä piilevät vaikutukset, kun tutkittavaa lääkettä on annettu tiineenä olevalle naaraalle.

Näiden kokeiden suorittamatta jättäminen on perusteltava riittävästi.

Lääkkeen aiotun käytön mukaan voi olla perusteltua suorittaa lisätutkimuksia, jotka käsittelevät kehittymistä, kun lääkettä annetaan jälkeläisille.

Alkio-/sikiötoksisuuskokeet on yleensä suoritettava vähintään kahdella eläinlajilla, joista toisen on oltava muu kuin jyrsijä. Peri- ja postnataalitutkimukset on suoritettava vähintään yhdellä lajilla. Jos lääkkeen metaboloitumisen tiedetään jollakin eläinlajilla olevan samanlaisen kuin ihmisellä, on toivottavaa, että tämä laji otetaan mukaan. On myös toivottavaa, että yksi lajeista on sama kuin toistetun annostelun toksisuuskokeissa.

Tutkimussuunnitelmaa määriteltäessä on otettava huomioon tieteellisen tiedon tila asiakirja-aineiston jättämishetkellä.

f) Paikallinen siedettävyyys

Paikallista siedettävyyttä selvittävien kokeiden tarkoituksena on varmistaa, että lääkkeitä (sekä vaikuttavia aineita että apuaineita) siedetään ruumiinkohdissa, jotka voivat tulla kosketuksiin lääkkeen kanssa sen kliinisessä käytössä tapahtuvan annon vuoksi. Tutkimusmenetelmän on oltava sellainen, ettäannon mekaaniset vaikutukset tai tuotteen puhtaasti fysikaalis-kemialliset vaikutukset voidaan erottaa toksikologisista tai farmakodynaamisista vaikutuksista.

Paikallista siedettävyyttä selvittävät kokeet on suoritettava valmisteella, jota kehitetään ihmisten käyttöön, ja käyttämällä kantaja- ja/tai apuaineita vertailuryhmän tai -ryhmien hoitamisessa. Positiiviset kontrollit /vertailuaineet on otettava tarvittaessa mukaan.

Paikallista siedettävyyttä selvittävien kokeiden suunnittelu (lajien valinta, kesto, antotiheys- ja reitti, annokset) riippuvat tutkittavasta ongelmasta ja ehdotetuista anto-olosuhteista kliinisessä käytössä. Paikallisten vaurioiden palautuvuus on tutkittava tarvittaessa.

Eläimillä suoritettavat tutkimukset voidaan korvata validoiduilla *in vitro* -kokeilla, jos tutkimustulokset ovat yhtä laadukkaita ja käyttökelpoisia turvallisuuden arviointitarkoituksessa.

Iholle (esim. dermaalisesti, rektaalisesti tai vaginaalisesti) käytettävien kemikaalien osalta herkistymispotentiaali on arvioitava vähintään yhdellä tällä hetkellä saatavilla olevista testeistä (marsukoe tai paikallinen imusolmuketesti).

5. MODUULI 5: KLIINISET TUTKIMUSRAPORTIT

5.1 Esitysmuoto ja -tapa

Moduulin 5 yleinen rakenne on seuraava:

- Kliinisten tutkimusraporttien sisällysluettelo
- Kaikki kliiniset tutkimukset sisältävä luettelo
- Kliiniset tutkimusraportit
 - *Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit*
 - Biologista hyväksikäytettävyyttä käsittelevät tutkimusraportit
 - Biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta käsittelevät vertailevat tutkimusraportit
 - In vitro / in vivo -korrelaatiotutkimusraportti
 - Bioanalyttisia ja analyttisiä menetelmiä käsittelevät raportit
 - *Ihmisperäisiä biomateriaaleja koskevat farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit*
 - Plasman proteiineihin sitoutumista käsittelevät tutkimusraportit
 - Maksan aineenvaihduntaa ja yhteisvaikutusta käsittelevät tutkimusraportit
 - Muita ihmisperäisiä biomateriaaleja hyödyntävät tutkimusraportit

- *Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*
 - Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa terveellä ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit
 - Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa potilaalla käsittelevät tutkimusraportit
 - Sisäsyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit
 - Ulkosyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit
 - Populaatiofarmakokineettiset tutkimusraportit
- *Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*
 - Farmakodynamiikkaa ja farmakokinetiikkaa / farmakodynamiikkaa terveellä ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit
 - Farmakodynamiikkaa ja farmakokinetiikkaa / farmakodynamiikkaa potilaalla käsittelevät tutkimusraportit
- *Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit*
 - Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit
 - Kontrolloimattomia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit

- Useammasta kuin yhdestä tutkimuksesta saatujen tietojen analysointia koskevat raportit, mukaan luettuna muodolliset integroidut analyysit, meta-analyysit ja eri alojen tutkimustuloksia yhdistävät ”bridging”-analyysit
- Muut tutkimusraportit
- *Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit*
- Kirjallisuusviitteet

5.2 Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset

Erityisesti seuraavassa esitettäviin seikkoihin on kiinnitettävä huomiota.

- a) On oltava mahdollista muodostaa 10 artiklan 1 kohdan sekä liitteessä I olevan 12 alakohdan mukaisesti esitettävien kliinisten ilmoitusten perusteella riittävän perusteltu ja tieteellisesti järkevä käsitys siitä, täyttääkö lääke myyntiluvan myöntämisen edellytykset. Näin ollen vaaditaan ensi sijassa kaikkien kliinisten tutkimusten tulosten, sekä suotuisten että epäsuotuisten, toimittamista.

- b) Kliinisiä tutkimuksia on aina edellettävä riittävät farmakologiset ja toksikologiset kokeet, jotka on suoritettu eläimillä tämän liitteen moduulin 4 vaatimusten mukaisesti. Tutkijan on tutustuttava farmakologisista ja toksikologisista tutkimuksista tehtyihin päätelmiin. Sen vuoksi hakijan on toimitettava hänelle ainakin tutkijan esite, joka koostuu kaikista ennen kliinisen tutkimuksen alkua tunnetuista merkityksellisistä tiedoista, mukaan luettuna kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot, toksikologiset, farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tiedot eläimillä ja aiempien kliinisten kokeiden tulokset, sekä riittävät tiedot esitetyn tutkimuksen luonteen, laajuuden ja keston perusteeksi; täydelliset farmakologiset ja toksikologiset selostukset on toimitettava niitä pyydettyäessä. Ihmis- ja eläinperäisten aineiden osalta on käytettävä kaikki saatavilla olevat keinot sen varmistamiseksi, että infektoivien tekijöiden tartunnalta vältetään ennen tutkimuksen aloittamista.
- c) Myyntiluvan haltijoiden on huolehdittava järjestelyistä sen takaamiseksi, että tärkeimmät kliinisiä tutkimuksia koskevat asiakirjat (myös tapausselostelomakkeet), jotka eivät liity tutkimushenkilöiden terveydentilaa koskeviin tietoihin, säilytetään tiedot omistavan tahon hallussa:
- vähintään 15 vuoden ajan tutkimuksen päättymisen tai keskeytymisen jälkeen;
 - tai vähintään kahden vuoden ajan ensimmäisen myyntiluvan myöntämisestä unionissa ja kun myyntilupahakemuksia ei ole vireillä tai tarkasteltavana unionissa;
 - tai vähintään kahden vuoden ajan siitä, kun tutkitun lääkkeen kliininen kehittäminen on virallisesti lopetettu.

Tutkimushenkilön terveydentilaa koskevat tiedot on säilytettävä sovellettavan lainsäädännön mukaisesti sekä sairaalan, laitoksen tai yksityisvastaanoton noudattaman enimmäisajan mukaisesti.

Asiakirjoja voidaan kuitenkin säilyttää pidempään, jos sitä vaaditaan sovellettavissa säännöissä tai tutkimuksen teettäjän kanssa tehdyssä sopimuksessa. Tutkimuksen teettäjän vastuulla on ilmoittaa sairaalalle, laitokselle tai vastaanotolle ajankohdasta, josta alkaen asiakirjoja ei enää tarvitse säilyttää.

Tutkimuksen teettäjän tai muun tietojen omistajan on säilytettävä kaikki muut tutkimukseen liittyvät asiakirjat niin kauan kuin lääkkeen myyntilupa on voimassa. Tällaisia asiakirjoja ovat: tutkimussuunnitelma, mukaan luettuna tutkimuksen perustelut, päämäärät, tilastolliset menetelmät ja tutkimusmenetelmät, sekä olosuhteet, joissa tutkimus suoritetaan ja sitä johdetaan, ja tiedot tutkitusta lääkkeestä, vertailulääkkeestä ja/tai plasebosta; tavanomaiset toimintamenettelyt; kaikki kirjalliset lausunnot tutkimussuunnitelmasta ja käytetyistä tekniikoista; tutkijan esite; jokaisen tutkimushenkilön tapausselostelomake; loppuraportti; auditointitodistus (-todistukset), jos se on saatavilla. Tutkimuksen teettäjän tai seuraavan omistajan on säilytettävä loppuraportti viisi vuotta sen jälkeen, kun lääkkeen lupa ei ole enää voimassa.

Unionissa toteutettujen tutkimusten osalta myyntiluvan haltijan on tehtävä lisäjärjestelyjä asiakirjojen arkistoinniseksi asetuksen (EU) N:o 536/2014 mukaisesti ja yksityiskohtaisten ohjeiden täytäntöön panemiseksi.

Kaikki muutokset tietojen omistuksessa on osoitettava asiakirjalla.

Kaikki tiedot ja asiakirjat on oltava saatavilla, jos asiaan liittyvä viranomainen niitä pyytää.

- d) Jokaista kliinistä tutkimusta koskevien tietojen on oltava puolueettomien päätelmien tekemiseksi riittävän yksityiskohtaisia, ja niiden on käsitettävä:
- tutkimussuunnitelma, joka sisältää tutkimuksen perustelut, päämäärät ja tilastolliset menetelmät ja tutkimusmenetelmät, sekä olosuhteet, joissa tutkimus suoritetaan ja sitä johdetaan, ja yksityiskohtaiset tiedot tutkittavasta lääkkeestä;
 - auditointitodistus (-todistukset), jos se on saatavilla;
 - tutkijaluettelo; jokaisen tutkijan on ilmoitettava nimensä, osoitteensa, toimensa, pätevyytensä ja tehtävänsä sairaalassa sekä tutkimuspaikka, ja jokaisesta yksittäisestä potilaasta on esitettävä tiedot, mukaan luettuna kutakin tutkimushenkilöä koskevat tapausselostelomakkeet;
 - tutkijan, ja monikeskustutkimusten osalta kaikkien tutkijoiden tai yhteensovittavan (pääasiallisen) tutkijan, allekirjoittama loppuraportti.
- e) Edellä d alakohdassa tarkoitetut kliinisten tutkimusten tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille. Hakija voi kuitenkin toimivaltaisten viranomaisten luvalla jättää osan näistä tiedoista toimittamatta. Täydelliset asiakirjat on toimitettava pyynnöstä viipymättä.

Tutkijan on tutkimusten päätelmissä esitettävä mielipiteensä valmisteiden turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, toleranssista ja tehosta sekä annettava kaikki muut hyödylliset tiedot, jotka koskevat käyttöaiheita, vasta-aiheita, annostusta ja hoidon keskimääräistä kestoja sekä tarvittaessa mahdollisia erityisiä varotoimenpiteitä ja yliannostuksen kliinisiä oireita. Monikeskustutkimusta koskevassa kertomuksessa päätutkijan on ilmaistava mielipiteensä tutkitun lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta kaikkien muiden osallistuneiden keskustusten puolesta.

- f) Kliinisistä havainnoista on jokaisen tutkimuksen osalta laadittava yhteenveto, jossa ilmoitetaan:
- 1) hoidettujen potilaiden määrä ja sukupuoli;
 - 2) tutkittavien potilasryhmien valinta ja ikäjakauma sekä vertailevat kokeet;
 - 3) tutkimuksen kesken jättäneiden potilaiden lukumäärä ja syyt keskeyttämisille;
 - 4) jos vertailevat tutkimukset suoritettiin edellä mainituissa olosuhteissa, saiko vertailuryhmä:
 - lainkaan hoitoa
 - plaseboa
 - muuta lääkettä, jolla on tunnettu vaikutus

- muuta kuin lääkehoitoa;
 - 5) havaittujen epätoivottujen vaikutusten esiintymistiheys;
 - 6) yksityiskohtaiset tiedot erityisen alttiista potilaista, esim. vanhukset, lapset, naiset raskauden tai kuukautisten aikana, tai potilaat, joiden fysiologinen tai patologinen tila edellyttää erityistä huomiota;
 - 7) tehon parametrit tai arviointiperusteet ja näiden parametrien mukaiset tulokset;
 - 8) tulosten tilastollinen arviointi silloin, kun tutkimusjärjestelyt ja asiaankuuluvat muuttujat sitä edellyttävät.
- g) Lisäksi tutkijan on aina ilmoitettava havaintonsa:
- 1) mahdollisista lääketottumuksen, lääkeriippuvuuden tai potilaan lääkkeestä vieroittamisen vaikeuden merkeistä;
 - 2) yhteisvaikutuksista, jotka on todettu annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä;
 - 3) arviointiperusteista, joilla määritetään tiettyjen potilaiden sulkeminen pois tutkimuksista;
 - 4) tutkimuksen tai seurantajakson aikana sattuneista kuolemantapauksista.

- h) Lääkkeiden uusia yhdistelmiä koskevien ilmoitusten on oltava samansisältöisiä uusilta lääkkeiltä edellytettävien ilmoitusten kanssa, ja niissä on perusteltava yhdistelmän turvallisuus ja teho.
- i) Tietojen poisjättäminen kokonaan tai osittain on perusteltava. Jos kliinisten tutkimusten aikana ilmaantuu odottamattomia tuloksia, on prekliinisiä toksikologisia ja farmakologisia kokeita suoritettava lisää, ja ne on analysoitava.
- j) Jos lääke on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön, on ilmoitettava toistettua antoa seuraavasta farmakologisten vaikutusten muuntumisesta ja annostuksen määrittämisestä pitkäaikaiseen käyttöön.

5.2.1 *Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit*

On toimitettava biologista hyväksikäytettävyyttä käsittelevät tutkimusraportit, biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta käsittelevät vertailevat tutkimusraportit, *in vitro* / *in vivo* -korrelaatiotutkimusraportit sekä tiedot bioanalyttisista ja analyttisistä menetelmistä.

Lisäksi biologisen hyväksikäytettävyyden arviointi on suoritettava, jos se on tarpeen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi direktiivin 2001/83/EY alkuperäisessä 10 artiklan 1 kohdan a alakohdassa tarkoitettujen lääkkeiden osalta.

5.2.2 *Ihmisperäisiin biomateriaaleihin liittyvän farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit*

Tässä liitteessä 'ihmisperäisillä biomateriaaleilla' tarkoitetaan proteiineja, soluja, kudoksia ja niihin liittyviä ihmisestä peräisin olevia materiaaleja, joita käytetään *in vitro* tai *ex vivo* lääkeaineiden farmakokineettisten ominaisuuksien arviointiin.

Tältä osin on toimitettava raportit plasman proteiineihin sitoutumista käsittelevistä tutkimuksista, maksan aineenvaihduntaa ja vaikuttavan aineen yhteisvaikutusta käsittelevistä tutkimuksista sekä muita ihmisperäisiä biomateriaaleja koskevista tutkimuksista.

5.2.3 *Farmakokineettiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

a) Seuraavat farmakokineettiset ominaisuudet on esitettävä:

- imeytyminen (nopeus ja määrä)
- jakautuminen
- metaboloituminen
- erittyminen.

Kliinisesti merkittävät ominaisuudet, kuten kineettisten tietojen soveltaminen annosteluun erityisesti riskipotilailla, ja erot ihmisen ja prekliinisissä tutkimuksissa käytettyjen eläinlajien välillä on esitettävä.

Tavanomaisten useisiin näytteisiin perustuvien farmakokineettisten tutkimusten lisäksi myös kliinisten tutkimusten aikana kerättyihin näytteisiin perustuvia populaatiofarmakokineettisiä analyyseja voidaan käyttää niiden kohtien osoittamisessa, jotka koskevat sisä- ja ulkosyntyisten tekijöiden osuutta annoksen ja farmakokineettisen vaikutuksen suhteeseen. Farmakokineettiikkaa ja alkuvaiheen sietoa terveillä ihmisillä ja potilailla käsittelevät tutkimusraportit, sisä- ja ulkosyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit sekä populaatiofarmakokineettiset tutkimusraportit on esitettävä.

- b) Jos lääke on tavallisesti tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, on annettava tiedot yhteisannostelua koskevista tutkimuksista, jotka on suoritettu farmakologisen vaikutuksen mahdollisen muuntumisen osoittamiseksi.

Vaikuttavan aineen ja muiden lääkkeiden tai aineiden farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia on tutkittava.

5.2.4 *Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

- a) Farmakodynaaminen vaikutus suhteessa tehoon on osoitettava, mukaan luettuna:
- annos/vaikutus-suhde ja sen suhde aikaan
 - perustelut annostukselle ja anto-olosuhteille
 - vaikutustapa, jos mahdollista.

Farmakodynaaminen vaikutus, joka ei liity tehoon, on esitettävä.

Farmakodynaamisen vaikutuksen osoittaminen ihmisellä ei sellaisenaan oikeuta tekemään päätelmiä mahdollisesta terapeuttisesta vaikutuksesta.

- b) Jos lääke on tavallisesti tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, on annettava tiedot yhteisannostelua koskevista tutkimuksista, jotka on suoritettu farmakologisen vaikutuksen mahdollisen muuntumisen osoittamiseksi.

Vaikuttavan aineen ja muiden lääkkeiden tai aineiden farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia on tutkittava.

5.2.5 *Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit*

5.2.5.1 Ilmoitetun käyttöaiheen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit

Yleensä kliiniset tutkimukset on suoritettava vertailevina kliinisinä tutkimuksina, jotka on mahdollisuuksien mukaan satunnaistettu ja joissa on käytetty tarvittaessa vertailukohtana plaseboa ja tunnettua lääkettä, jonka terapeuttinen arvo on osoitettu; kaikki muut tutkimusjärjestelyt on perusteltava. Vertailuryhmälle annettu hoito voi vaihdella tapauskohtaisesti, ja se voi riippua myös eettisistä näkökohdista ja hoitotarkoituksesta; siten joissakin tapauksissa voi olla tarkoituksenmukaisempaa verrata uuden lääkkeen tehoa tunnettuun lääkkeeseen, jonka terapeuttinen arvo on osoitettu, kuin plasebon vaikutukseen.

- 1) Jos on mahdollista, mutta joka tapauksessa aina, kun on kyse tutkimuksesta, jossa tuotteen vaikutusta ei voida mitata puolueettomasti, olisi puolueellisuuden välttämiseksi käytettävä kaksoissokkomenetelmää.
- 2) Tutkimussuunnitelman on sisällettävä yksityiskohtainen kuvaus käytettävistä tilastollisista menetelmistä, kokeeseen osallistuneiden potilaiden lukumäärästä ja mukaanottoperusteista (myös tutkimuksen tilastollista arvoa koskevat laskelmat), käytetystä merkitsevyystasosta ja tilastollisesta laskentayksiköstä. Toimenpiteet, joihin on ryhdytty puolueellisuuden välttämiseksi, erityisesti satunnaistamismenetelmät, on osoitettava asiakirjalla. Suuren tutkimushenkilömäärän ottamisen tutkimukseen ei missään tapauksessa saa katsoa korvaavan valvottua ja hyvin suoritettua tutkimusta.

Turvallisuustietojen tarkastelussa otetaan huomioon komission julkaisemat ohjeet ja etenkin annoksen muuttumiseen johtaneet tekijät ja tarve samanaikaiseen muuhun lääkitykseen, vakavat haittavaikutukset, tutkimushenkilöiden keskeyttämisen syyt ja kuolemantapaukset. On tunnistettava erityisen riskialttiit potilaat tai potilasryhmät sekä kiinnitettävä erityishuomiota mahdollisesti lukumäärältään vähäiseen ryhmään potilaita, joiden terveys saattaa olla uhattuna, kuten lapset, raskaana olevat, heikkokuntoiset vanhukset, huomattavista aineenvaihdunta- tai erityshäiriöistä kärsivät jne. Turvallisuuden arvioinnin vaikutukset lääkkeen mahdollisiin käyttötarkoituksiin on ilmoitettava.

5.2.5.2 *Kontrolloimattomia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit, useammasta kuin yhdestä tutkimuksesta saatujen tietojen analysointia koskevat raportit ja muut kliiniset tutkimusraportit*

Nämä raportit on annettava.

5.2.6 *Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit*

Jos lääkkeelle on jo myönnetty myyntilupa yhteisön ulkopuolisissa maissa, on asianomaista lääkettä ja samaa vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavia aineita sisältävää lääkettä koskevat haittavaikutukset ilmoitettava, mikäli mahdollista, lääkkeen käytön laajuutta näissä maissa koskevien lukujen kanssa.

5.2.7 *Tapausselostuslomakkeet ja potilastiedot*

Viraston julkaisemien ohjeiden mukaisesti annetut tapausselostuslomakkeet ja yksittäiset potilastiedot annetaan ja esitetään samassa järjestyksessä kuin tutkimusraportit ja luokitellaan tutkimuskohtaisesti.

II OSA

ERITYISET MYYNTILUPA-ASIAKIRJAT JA VAATIMUKSET

Joillakin lääkkeillä on erityisominaisuuksia, joiden vuoksi kaikkia tämän liitteen I osassa vahvistettuja myyntilupahakemuksille asetettuja vaatimuksia on tarpeen mukauttaa. Näiden erityistilanteiden huomioon ottamiseksi hakijoiden on noudatettava asianmukaista ja tilanteeseen soveltuvaa asiakirjojen esitystapaa.

1. LÄÄKKEEN VAKIINTUNUT KÄYTTÖ

Seuraavat erityissäännöt koskevat lääkkeitä, joiden vaikuttavalla aineella tai vaikuttavilla aineilla on 14 artiklassa tarkoitettu vakiintunut asema lääkkeellisessä käytössä sekä tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso.

Hakijan on toimitettava tämän liitteen I osassa tarkoitettujen moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot.

Moduulien 4 ja 5 osalta yksityiskohtaisessa tieteellisessä julkaisuluettelossa on käsiteltävä seuraavia ei-kliinisiä ja kliinisiä tekijöitä.

Lääkkeen vakiintuneen käytön osoittamiseen sovelletaan seuraavia erityissääntöjä:

- a) Tekijät, jotka on otettava huomioon ratkaistaessa, onko lääkkeen ainesosien käyttö vakiintunutta:
 - aineen käytössäoloaika,
 - käytetyt määrät,

- ainetta kohtaan osoitettu tieteellinen kiinnostus (mikä heijastuu tieteellisten julkaisujen määrässä), ja
- tieteellisten arvioiden yhdenmukaisuus.

Tämän vuoksi eri aineiden kohdalla voidaan tarvita eri pituinen aika vakiintuneen käytön määrittämiseksi. Lääkkeen ainesosan vakiintuneen käytön määrittämiseksi tarvittava aika ei saa kuitenkaan olla lyhyempi kuin kymmenen vuotta alkaen aineen ensimmäisestä järjestelmällisestä ja dokumentoidusta käytöstä lääkkeenä unionissa.

- b) Hakijan toimittaman aineiston on katettava kaikki turvallisuuden ja/tai tehon arvioinnin näkökohdat, ja siinä on oltava katsaus asiaa koskevasta kirjallisuudesta tai siinä on viitattava tällaiseen katsaukseen. Katsauksessa on otettava huomioon myyntilupaa edeltävät ja sen jälkeiset tutkimukset sekä epidemiologisista tutkimuksista, erityisesti vertailevista epidemiologisista tutkimuksista laaditut tieteelliset julkaisut. Sekä hakemusta tukeva että sen vastainen aineisto on toimitettava. Lääkkeen vakiintunutta käyttöä koskevien sääntöjen osalta on tarpeen erityisesti pitää mielessä, että testeihin ja tutkimuksiin viittaavien tietojen lisäksi myös kirjallisuusviittaukset muihin lähteisiin (myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin tutkimuksiin, epidemiologisiin tutkimuksiin jne.) voivat toimia hyväksyttävänä osoituksena valmisteen turvallisuudesta ja tehosta, jos hakemuksessa annetaan asianmukaisesti selvitys ja perusteet näiden lähteiden käytölle.

- c) Puuttuviin tietoihin on kiinnitettävä erityistä huomiota ja on perusteltava, miksi turvallisuus- ja/tai tehotason osoitusta voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka tutkimukset ovat puutteelliset.
- d) Ei-kliinisissä ja/tai kliinisissä katsauksissa on selitettävä, miksi tietoja, jotka koskevat eri valmistetta kuin markkinoille saatettavaa valmistetta, voidaan pitää asianmukaisina. On arvioitava, voidaanko tutkittavaa valmistetta pitää samanlaisena kuin valmistetta, jolle on haettu myyntilupa valmisteiden eroista huolimatta.
- e) Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset kokemukset, jotka on saatu muilla samoja ainesosia sisältävillä valmisteilla, ovat erityisen tärkeitä, ja hakijoiden on erityisesti korostettava tätä seikkaa.

2. OLENNAISILTA OSILTAAN SAMANLAISET LÄÄKKEET

- a) Direktiivin 2001/83/EY alkuperäiseen 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan i alakohtaan perustuvien hakemusten (olennaisilta osiltaan samanlaiset valmisteet) on sisällettävä tämän liitteen I osan moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot, edellyttäen, että alkuperäisen myyntiluvan haltija on antanut hakijalle suostumuksensa viitata kyseisen luvanhaltijan moduulien 4 ja 5 mukaisiin tietoihin.
- b) Direktiivin 2001/83/EY alkuperäiseen 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan iii alakohtaan perustuvien hakemusten (olennaisilta osiltaan samanlaiset eli geneeriset valmisteet) on sisällettävä tämän liitteen I osan moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot sekä alkuperäisen lääkkeen biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta koskevat tiedot, edellyttäen, että kyseinen alkuperäinen lääke ei ole biologinen lääke (ks. II osan kohta 4, samankaltaiset biologiset lääkkeet).

Näihin tuotteisiin liittyvissä ei-kliinisissä/kliinisissä katsauksissa/tiivistelmissä on keskityttävä etenkin seuraaviin tekijöihin:

- perustelut lääkkeen katsomiselle olennaisilta osiltaan samanlaiseksi lääkkeeksi
- ehdotettu yhteenvedo vaikuttavan aineen/aineiden erien sekä lopullisen lääkevalmisteen sisältämistä epäpuhtauksista (ja tarvittaessa varastoinnin aikana syntyvistä hajoamistuotteista) markkinoille saatettavan valmisteen käyttöä varten sekä kyseisten epäpuhtauksien arviointi
- biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten arviointi tai perustelut sille, miksi tutkimuksia ei ole tehty biologisen hyväksikäytettävyyden ja biologisen samanarvoisuuden tutkimista koskevien ohjeiden mukaisesti
- aineen ja asianomaisen hakemuksen kannalta olennaisten julkaisujen päivitys. Tässä tarkoituksessa saatetaan hyväksyä vertaisarvioitujen julkaisujen artikkeleiden mainitseminen
- valmisteyhteenvedon kaikki kohdat, jotka eivät käy ilmi tai joihin ei viitata lääkkeen ominaisuuksien ja/tai sen terapeuttisen ryhmän kohdalla, on käsiteltävä ei-kliinisissä/kliinisissä katsauksissa/tiivistelmissä ja osoitettava julkaisujen ja/tai lisätutkimusten avulla
- hakijan on annettava tarvittaessa lisätiedot, joilla osoitetaan hyväksytyn vaikuttavan aineen eri suolojen, estereiden tai johdannaisien turvallisuus- ja teho-ominaisuuksien samanarvoisuus, jos hakemuksessa ilmoitetaan kyseessä olevan olennaisilta osiltaan samanlaisuus.

3. ERITYISTILANTEISSA VAADITTAVAT LISÄTIEDOT

Jos olennaisilta osiltaan samanlaisen lääkkeen vaikuttava aine sisältää saman terapeuttisen osan kuin alkuperäinen hyväksytty valmiste, joka on liitetty eri suolan tai esterin yhdistelmään tai johdannaiseen, on osoitettava, että kyseisen osan farmakokinetiikka, farmakodynamiikka ja/tai toksisuus eivät muutu turvallisuuteen tai tehoon vaikuttavalla tavalla. Mikäli näin ei ole, yhdistelmää pidetään uutena vaikuttavan aineena.

Jos lääke on tarkoitettu erilaiseen terapeuttiseen käyttöön tai on eri lääkemuodossa tai on tarkoitettu anneltavaksi eri reittiä tai eri annoksina, tarpeellisten toksikologisten, farmakologisten ja/tai kliinisten tutkimusten tulokset on toimitettava.

4. BIOSIMILAILÄÄKKEET

Direktiivin 2001/83/EY alkuperäisen 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan iii alakohdan säännökset saattavat olla riittämättömiä biologisten lääkkeiden tapauksessa. Jos olennaisilta osiltaan samankaltaisilta (geneerisiltä) valmisteilta vaadittavien tietojen avulla ei pystytä osoittamaan kahden biologisen lääkkeen samankaltaisuutta, on toimitettava lisätietoja ja etenkin toksikologisia ja kliinisiä tietoja.

Jos 5 artiklan 1 kohdan 14 alakohdassa tarkoitettu biologinen lääke, joka liittyy alkuperäiseen lääkkeeseen, jolle on myönnetty myyntilupa unionissa, on erillisen hakemuksen kohteena tietosuojakauden päätyamisen jälkeen, noudatetaan seuraavassa kuvattavaa menettelyä.

- Toimitettavat tiedot käsittävät vähintään moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset (farmaseuttiset, kemialliset ja biologiset) tiedot, joita täydennetään biologista samanarvoisuutta ja biologista hyväksikäytettävyyttä koskevilla tiedoilla. Lisätietojen (ts. toksikologisten ja muiden ei-kliinisten ja aiheellisten kliinisten tietojen) tyypistä ja määrästä päätetään tapauskohtaisesti asiaankuuluvien tieteellisten ohjeiden mukaisesti.
- Biologisten lääkkeiden moninaisuuden vuoksi toimivaltainen viranomainen päättää, onko tarpeen vaatia moduuleissa 4 ja 5 määriteltyjä tutkimuksia ottaen huomioon kunkin lääkkeen erityispiirteet.

Noudatettavia yleisiä periaatteita käsitellään ohjeissa, joissa otetaan huomioon lääkeviraston julkaiseman asianomaisen biologisen lääkkeen ominaispiirteet. Jos lääkkeellä, jolle on myönnetty alkuperäinen lupa, on useampi kuin yksi käyttöaihe, samankaltaiseksi ilmoitetun lääkkeen teho ja turvallisuus on perusteltava tai tarvittaessa osoitettava erikseen kunkin ilmoitetun käyttötarkoituksen osalta.

5. KIINTEÄANNOKSISET YHDISTELMÄLÄÄKKEET

Direktiivin 2001/83/EY alkuperäiseen 10 artiklan 1 kohdan b alakohtaan perustuvat hakemukset koskevat lääkkeitä, jotka on valmistettu vähintään kahdesta sellaisesta aineesta, joille ei ole aiemmin myönnetty lupaa kiinteänä yhdistelmälääkkeenä.

Näiden hakemusten osalta on toimitettava kiinteään yhdistelmälääkkeen koko asiakirja-aineisto (moduulit 1–5). Tarvittaessa on annettava tiedot valmistuspaikoista ja vieraiden aineiden turvallisuuden arvioinnista.

6. LUPAHAKEMUSASIAKIRJAT POIKKEUKSELLISISSA OLOSUHTEISSA

Kuten 48 artiklan 1 ja 2 kohdassa säädetään, jos hakija voi esittää, että hänen ei ole mahdollista toimittaa täydellisiä tietoja tehosta ja turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, koska:

- vaikutukset, joita kyseisellä valmisteilla esitetään olevan, ilmenevät niin harvoin, että hakijan ei voida kohtuudella odottaa hankkivan täydellistä näyttöä, tai
- tieteen kehityksen tason vuoksi ei täydellisiä tietoja ole mahdollista esittää, taikka
- olisi vastoin yleisesti hyväksyttyjä lääketieteen etiikan periaatteita kerätä tällaisia tietoja,

myyntilupaan voidaan liittää tiettyjä erityisvelvoitteita.

Täytettäviä velvollisuuksia voivat olla seuraavat:

- hakijan on suoritettava toimivaltaisen viranomaisen vahvistamassa määräajassa tutkimusohjelma, joka toimii hyöty-riskisuhteen uudelleenarvioinnin perustana

- kyseistä lääkettä saadaan luovuttaa ainoastaan lääkemääräyksellä ja saadaan tietyissä tapauksissa antaa ainoastaan tarkan lääketieteellisen valvonnan alaisena, mahdollisesti sairaalassa ja radiofarmaseuttisten lääkkeiden tapauksessa valtuutetun henkilön toimesta
- pakkausselosteessa ja kaikissa lääketieteellisissä tiedoissa on kiinnitettävä lääkärin huomio siihen tosiasiaan, ettei kyseistä lääkettä koskevia tietoja ole näiltä osin toistaiseksi käytettävissä.

7. SEKAMUOTOISET MYYNTILUPAHAKEMUKSET

Sekamuotoisilla myyntilupahakemuksilla tarkoitetaan myyntilupahakemusasiakirjoja, joissa moduuli 4 ja/tai moduuli 5 käsittää hakijan suorittamia suppeita ei-kliinisiä ja/tai kliinisiä tutkimuksia koskevia raportteja sekä bibliografiset viitetiedot. Kaikkien muiden moduulien on noudatettava tämän liitteen I osan rakennetta. Toimivaltainen viranomainen hyväksyy hakijan esitysmuodon tapauskohtaisesti.

III OSA

ERITYISET LÄÄKEVALMISTEET

Tässä osassa vahvistetaan erityisvaatimukset, jotka koskevat tunnistettujen lääkkeiden luonnetta.

1. BIOLOGISET LÄÄKKEET

1.1 Veriplasmasta peräisin olevat lääkkeet

Ihmisen verestä tai veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden kohdalla moduulista 3 poiketen lähtö- ja raaka-aineisiin liittyviä tietoja koskevien säännösten asiakirjavaatimukset voidaan korvata ihmisen verestä tai veriplasmasta valmistettujen lähtöaineiden osalta veriplasman päätiedot sisältävällä asiakirjalla (Plasma Master File), joka on osoitettava todistuksin tämän osan mukaisesti.

a) Periaatteet

Tässä liitteessä

- ”veriplasman päätiedot sisältävällä asiakirjalla” (Plasma Master File) tarkoitetaan myyntilupa-asiakirjoista erillistä asiakirjaa, jossa on olennaiset yksityiskohtaiset tiedot ihmisen koko sen veriplasman ominaispiirteistä, jota käytetään lähtöaineena ja/tai raaka-aineena välituotefraktioiden tai apuaineiden ja vaikuttavien aineiden ainesosien valmistuksessa, jotka kuuluvat asetuksessa (EU) 2017/745 tarkoitettuihin lääkkeisiin ja lääkinnällisiin laitteisiin.

- Ihmisen veriplasman fraktiointia/prosessointia harjoittavien kaikkien keskusten ja laitosten on laadittava veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa tarkoitetut asiaankuuluvat yksityiskohtaiset tiedot ja huolehdittava niiden ajantasaisuudesta.
- Myyntiluvan hakijan tai haltijan on toimitettava veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja virastolle tai toimivaltaiselle viranomaiselle. Jos myyntiluvan hakija tai haltija on eri henkilö kuin veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan haltija, veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on annettava myyntiluvan hakijan tai haltijan saataville toimivaltaiselle viranomaiselle toimittamista varten. Joka tapauksessa myyntiluvan hakija tai haltija on vastuussa lääkkeestä.
- Myyntiluvan arvioinnista vastaavan toimivaltaisen viranomaisen on lykättävä päätöksentekoa kunnes virasto on myöntänyt todistuksen.
- Myyntilupa-asiakirjoissa, jotka koskevat ihmisen veriplasmasta valmistettua ainesosaa, on viitattava lähtö-/raaka-aineena käytettyä veriplasmaa vastaavaan veriplasman päätiedot sisältävään asiakirjaan.

b) Sisältö

Veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa on oltava asetuksen (EU) 2024/1938, joka koskee luovuttajille ja luovutusten tutkimiselle asetettavia vaatimuksia, mukaiset tiedot lähtö-/raaka-aineena käytetystä veriplasmasta, ja etenkin seuraavat tiedot:

1) Veriplasman alkuperä

- i) tiedot keskuksista tai laitoksista, joissa veri/veriplasma kerätään, mukaan luettuna tarkastus ja hyväksyntä, ja epidemiologiset tiedot veren välityksellä tarttuvista infektioista
- ii) tiedot keskuksista tai laitoksista, joissa luovutettu veri ja plasmaseokset testataan, myös tarkastusta ja hyväksyntää koskevat tiedot
- iii) veren/veriplasman luovuttajia koskevat valinta-/poissulkemisperusteet
- iv) käytössä oleva järjestelmä, jonka avulla jokainen luovutettu verierä voidaan jäljittää veren/veriplasman keruulaitoksesta lopputuotteisiin asti ja päinvastoin.

2) Veriplasman laatu ja turvallisuus

- i) yhdenmukaisuus Euroopan farmakopean monografioiden kanssa
- ii) luovutetun veren/veriplasman ja seosten testaus infektoivien aineiden varalta, myös testimenetelmiä koskevat tiedot ja plasmaseosten osalta käytettyjen testien validointitiedot

- iii) veren ja veriplasman keruussa käytettävien pussien tekniset tiedot, myös käytettyjä antikoagulantteja koskevat tiedot
 - iv) veriplasman varastointia ja kuljetusta koskevat vaatimukset
 - v) menettelyt, joita noudatetaan mahdollisten odotus- tai karanteeniaikojen tapauksessa
 - vi) plasmaseosten ominaispiirteet.
- 3) Lääkevalmistajan ja/tai veriplasman fraktioinnista/prosessoinnista vastaavien tahojen sekä veren/plasman keräämisestä ja testauksesta vastaavien keskusten tai laitosten välillä käytössä oleva järjestelmä, jonka avulla määritellään näiden tahojen vuorovaikutusta koskevat vaatimukset ja niiden välillä sovitut laatuvaatimukset.

Veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa on lisäksi oltava luettelo lääkkeistä, joiden osalta veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on voimassa, riippumatta siitä, onko lääkkeille myönnetty myyntilupa vai onko niitä koskeva lupahakemus vielä käsiteltävänä, mukaan luettuna asetuksen (EU) N:o 536/2014 2 artiklassa tarkoitetut lääkkeet.

c) Arviointi ja todistusten antaminen

- Niistä lääkkeistä, joille ei ole vielä myönnetty myyntilupaa, kyseisen luvan hakijan on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle täydellinen asiakirja-aineisto, jonka ohessa on oltava erillinen veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja, mikäli sellaista ei ennestään ole.

- Virasto suorittaa veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin. Myönteisen arvioinnin tuloksena veriplasman päätiedot sisältävästä asiakirjasta laaditaan unionin lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, johon liitetään arviointiraportti. Annettu todistus on voimassa kaikkialla unionissa.
- Veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on saatettava ajan tasalle ja siitä on annettava uusi todistus vuosittain.
- Veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan ehtoihin myöhemmin tehtävissä muutoksissa on noudatettava arviointimenettelyä, joka vahvistetaan asetuksessa (EY) N:o 1234/2008 asetuksen (EU) 2026/...⁺ soveltamisalaan kuuluvan myyntiluvan ehtojen muutosten tutkimisesta. Näiden muutosten arviointiperusteet vahvistetaan asetuksessa (EY) N:o 1234/2008.
- Ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen luetelmakohdan jälkeisessä toisessa vaiheessa myyntiluvan myöntävän tai myöntäneen toimivaltaisen viranomaisen on otettava huomioon asianomaisen lääkkeen (tai lääkkeiden) veriplasman päätiedot sisältävää asiakirjaa koskeva todistus, uudelleen annettu todistus tai muutokset.

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) oleva asetuksen numero.

- Poiketen siitä, mitä tämän alakohdan (arviointi ja todistusten antaminen) toisessa luetelmakohdassa säädetään, siinä tapauksessa, että veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja vastaa ainoastaan sellaisia verestä/veriplasmasta peräisin olevia lääkkeitä, joiden markkinoille saattamista koskeva lupa on rajattu koskemaan vain yhtä jäsenvaltiota, kyseisen veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin suorittaa asianomaisen jäsenvaltion kansallinen toimivaltainen viranomainen.

1.2 Rokotteet

Ihmisille annettavien rokotteiden osalta moduulin 3 vaikuttavia aineita koskevista säännöksistä poiketen noudatetaan seuraavia vaatimuksia, kun menettelyn olennaisena osana ovat rokoteantigeenin päätiedot sisältävät asiakirjat (Vaccine Antigen Master File system).

Muiden kuin influenssarokotteiden myyntilupahakemusten on sisällettävä rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja rokotteen jokaisesta vaikuttavana aineena olevasta antigeenista.

a) Periaatteet

Tässä liitteessä

- ”rokoteantigeenin päätiedot sisältävällä asiakirjalla” (Vaccine Antigen Master File) tarkoitetaan rokotteen myyntilupahakemuksesta erillistä osaa, jossa on olennaiset biologiset, farmaseuttiset ja kemialliset yksityiskohtaiset tiedot jokaisesta kyseisen lääkevalmisteen sisältämästä vaikuttavasta aineesta. Erillinen osa voi olla yhteinen saman hakijan tai myyntiluvan haltijan esittämälle yhdelle tai useammalle monovalentille ja/tai yhdistelmärokotteelle.

- Rokote voi sisältää yhden rokoteantigeenin tai useita erillisiä rokoteantigeneja. Vaikuttavia aineita on yhtä monta kuin rokotteen sisältämiä antigeneja.
- Yhdistelmärokote sisältää vähintään kaksi erillistä rokoteantigeeniä, joiden tarkoituksena on ehkäistä yhden tai useamman infektioaudin puhkeaminen.
- Monovalentti rokote sisältää yhden rokoteantigeenin, jonka tarkoituksena on ehkäistä yhden infektioaudin puhkeaminen.

b) Sisältö

Rokoteantigeenin päätiedot sisältävässä asiakirjassa on esitettävä seuraavat tiedot, jotka saadaan moduulin 3 asiaankuuluvasta osasta (vaikuttava aine), joka käsittelee tämän liitteen I osassa kuvailtuja laadullisia tietoja.

Vaikuttava aine

1. yleiset tiedot, myös Euroopan farmakopean monografian/monografioiden mukaisuus
2. vaikuttavan aineen valmistusta koskevat tiedot: tässä kohdassa on annettava tiedot valmistusprosessista, lähtö- ja raaka-aineista, tarttuvien spongiformisten enkefalopatioiden johdosta toteutetuista erityistoimista sekä vieraiden aineiden turvallisuuden arvioinnista ja sen resursseista ja välineistä
3. vaikuttavan aineen ominaispiirteiden kuvaus

4. vaikuttavan aineen laadunvalvonta
5. referenssistandardi ja materiaalit
6. vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi
7. vaikuttavan aineen säilyvyys.

c) Arviointi ja todistusten antaminen

- Uusien rokotteiden osalta, jotka sisältävät uutta rokoteantigeenia, hakijan on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle täydellinen myyntilupa-asiakirja-aineisto, joka käsittää kaikki rokoteantigeenin päätiedot sisältävät asiakirjat, jotka vastaavat jokaista uuden rokotteen sisältämää yksittäistä rokoteantigeenia, jos yksittäisestä rokoteantigeenista ei ole ennestään päätiedot sisältävää asiakirjaa. Lääkevirasto suorittaa rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin. Myönteisen arvioinnin tuloksena rokoteantigeenin päätiedot sisältävästä asiakirjasta laaditaan yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, johon liitetään arviointiraportti. Annettu todistus on voimassa kaikkialla unionissa.
- Ensimmäistä luetelmakohtaa sovelletaan myös kaikkiin sellaisiin rokotteisiin, jotka käsittävät rokoteantigeenien uuden yhdistelmän, riippumatta siitä, sisältyykö yksi tai useampi kyseisistä rokoteantigeenista jo unionissa hyväksyttyyn rokotteeseen.

- Lääkevirasto suorittaa tieteellisen ja teknisen arvioinnin rokoteantigeenin päätiedot sisältävään asiakirjaan tehdyille muutoksille unionissa hyväksytyn rokotteen osalta komission asetuksessa (EY) N:o 1234/2008 vahvistetun menettelyn mukaisesti. Myönteisen arvioinnin tuloksena virasto antaa rokoteantigeenin päätiedot sisältävälle asiakirjalle unionin lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistuksen. Annettu todistus on voimassa kaikkialla unionissa.
- Poiketen siitä, mitä tämän alakohdan (arviointi ja todistusten antaminen) ensimmäisessä, toisessa ja kolmannessa luetelmakohdassa säädetään, siinä tapauksessa, että rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja vastaa ainoastaan rokotetta, jonka myyntilupaa ei ole annettu/ei anneta yhteisön menettelyä noudattaen, ja sillä edellytyksellä, että hyväksytty rokote sisältää rokoteantigeeneja, joita ei ole arvioitu yhteisön menettelyä noudattaen, kyseisen rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin suorittaa kansallinen toimivaltainen viranomainen, joka on antanut myyntiluvan.
- Ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen luetelmakohdan jälkeisessä toisessa vaiheessa myyntiluvan myöntävän tai myöntäneen toimivaltaisen viranomaisen on otettava huomioon asianomaisen lääkkeen tai asianomaisten lääkkeiden veriplasman päätiedot sisältävää asiakirjaa koskeva todistus, uudelleen annettu todistus tai muutokset.

2. RADIOFARMASEUTTISET LÄÄKEVALMISTEET JA PREKURSORIT

2.1 Radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet

Tätä kohtaa sovellettaessa on 17 artiklan 1 kohtaan ja liitteessä I olevaan 22 alakohtaan perustuvissa hakemuksissa oltava täydellinen asiakirja-aineisto, joka käsittää seuraavat erityistiedot:

Moduuli 3

- a) Radiofarmaseuttisessa valmisteyhdistelmässä, joka radioleimataan sen jälkeen, kun valmistaja on toimittanut sen, katsotaan vaikuttavan aineen olevan se osa formulaatiota, joka on tarkoitettu kantamaan tai sitomaan radionuklidi.
- Radiofarmaseuttisten valmisteyhdistelmien valmistusmenetelmän kuvaukseen on sisällyttävä yksityiskohtaiset tiedot valmistesarjasta ja radioaktiivisen lääkkeen valmistukseen liittyvästä suositellusta lopullisesta prosessoinnista. Radionuklidia koskevat vaatimukset on esitettävä tarvittaessa Euroopan farmakopean yleismonografian tai yksittäisten monografioiden mukaisesti. Lisäksi kaikki radioleimauksen kannalta olennaiset ainesosat on selostettava. Radioleimatun yhdisteen rakenne on myös kuvattava.

Radionuklidien osalta on annettava selvitys niihin liittyvistä ydinreaktioista.

Generaattorissa sekä emo- että tytärradionuklidit katsotaan vaikuttaviksi aineiksi.

- b) Radionuklideista on ilmoitettava radionuklidin luonne, isotoopin tunniste, todennäköiset epäpuhtaudet, kantaja, käyttö sekä spesifinen aktiivisuus.
- c) Lähtöaineisiin kuuluvat säteilytyksen kohdemateriaalit.
- d) Kemiallinen ja/tai radiokemiallinen puhtaus sekä niiden suhde biologiseen jakautumiseen on ilmoitettava.
- e) Radionuklidinen ja radiokemiallinen puhtaus ja spesifinen aktiivisuus on esitettävä.
- f) Generaattoreista edellytetään tiedot emo- ja tytärradionuklideja koskevista tutkimuksista. Generaattorieluaattien osalta on toimitettava emoradionuklideista ja muista generaattorijärjestelmän osista tehtyjen kokeiden tulokset.
- g) Velvollisuus vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden sisällön ilmoittamisesta vaikuttavien osien painona koskee ainoastaan radiofarmaseuttisia valmisteyhdistelmiä. Radionuklidien radioaktiivisuus on ilmoitettava becquerelleinä tietyssä päivänä ja tarvittaessa tietyssä aikana yhdessä aikavyöhykeviitteen kanssa. Säteilyn luonne on ilmoitettava.
- h) Valmistesarjojen osalta lopputuotetta koskeviin vaatimuksiin sisältyvät tuotteiden toimintaa radioleimauksen jälkeen koskevat kokeet. Sopivat tarkastukset radioleimatun yhdisteen radiokemiallisesta ja radionuklidisesta puhtaudesta on oltava mukana. Kaikki radioleimaukselle olennaiset materiaalit on tunnistettava ja testattava.
- i) Tiedot radionuklidien generaattoreiden, radionuklidien valmisteyhdistelmien ja radioleimattujen tuotteiden säilyvyydestä on esitettävä. Monikäyttöruiskepulloissa olevien radiofarmaseuttisten lääkkeiden säilyvyys käytön aikana on osoitettava asiakirjalla.

Moduuli 4

Toksisuuden tiedetään voivan liittyä säteilyannokseen. Diagnostiikassa tämä on seurausta radiofarmaseuttisten lääkkeiden käytöstä; terapiassa se on tavoiteltu ominaisuus.

Radiofarmaseuttisten lääkkeiden turvallisuuden ja tehon arvioinnissa on sen vuoksi tarkasteltava lääkkeille asetettuja vaatimuksia ja säteilyannokseen liittyviä seikkoja.

Elinten/kudosten altistus säteilylle on osoitettava asiakirjalla. Arviot absorboituista säteilyannoksista on laskettava määritellyn, kansainvälisesti tunnustetun järjestelmän mukaisesti antoreiteittäin.

Moduuli 5

Kliinisten tutkimusten tulokset annetaan tarvittaessa jollei kliinisissä katsauksissa ole toisin perusteltu.

2.2 Radioleimaustarkoituksiin käytettävät radiofarmaseuttiset prekursorit

Vain radioleimaustarkoituksiin käytettävän radiofarmaseuttisen prekursorin erityistapauksessa ensisijaisena tavoitteena on esittää tietoja, jotka koskevat radioleimauksen huonoa tehoa tai radioleimatun konjugaatin erottamista *in vivo*, eli kysymyksiä, jotka liittyvät vapaan radionuklidin vaikutuksiin potilaassa. Lisäksi on tarpeen esittää asiaankuuluvia tietoja ammatinharjoittamisessa ilmenevistä riskeistä eli sairaalahenkilökunnan ja ympäristön altistumisesta säteilylle.

Etenkin seuraavat tiedot on toimitettava soveltuvin osin:

Moduuli 3

Moduulin 3 säännökset koskevat soveltuvin osin edellä (alakohdissa a–i) määriteltyjen radiofarmaseuttisten prekursorien rekisteröintiä.

Moduuli 4

Kerta-annoksen ja toistetun annoksen toksisuuden osalta on toimitettava niiden tutkimusten tulokset, jotka on tehty noudattaen direktiivillä 2004/9/EY ja 2004/10/EY vahvistettuja hyviä laboratoriokäytännön periaatteita koskevia säännöksiä, jolleivät muut toimet ole perusteltuja.

Radionuklidin mutageenisuutta koskevia tutkimuksia ei pidetä hyödyllisinä tässä nimenomaisessa tapauksessa.

Kemiallista toksisuutta ja asiaankuuluvan ”kylmän” nuklidin dispositiota koskevat tiedot on esitettävä.

Moduuli 5

Sellaisista kliinisistä tutkimuksista saatuja kliinisiä tietoja, joissa on käytetty itse prekursoria, ei pidetä asiaankuuluvina yksinomaan radioleimaustarkoituksiin käytettävien radiofarmaseuttisten prekursorien erityistapauksessa.

On kuitenkin esitettävä tiedot, joiden avulla osoitetaan radiofarmaseuttisen prekursorin kliininen hyöty, kun prekursori on kiinnittynyt relevantteihin kantajamolekyyleihin.

3. HOMEOPAATTISET LÄÄKKEET

Tässä kohdassa vahvistetaan moduulien 3 ja 4 soveltamista koskevat erityissäännökset 5 artiklan 1 kohdan 67 alakohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkkeiden osalta.

Moduuli 3

Moduulin 3 säännöksiä sovelletaan asiakirjoihin, jotka annetaan 131 artiklan 2 kohdan mukaisesti 130 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkkeiden yksinkertaistetussa rekisteröinnissä, sekä 137 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja muita homeopaattisia lääkkeitä koskevia lupia varten toimitettaviin asiakirjoihin seuraavassa esitettävin muutoksin.

a) Terminologia

Myyntilupahakemuksessa kuvatun homeopaattisen kannan latinankielisen nimen on oltava yhdenmukainen Euroopan farmakopeassa mainitun latinankielisen nimen kanssa, tai jos nimi ei sisälly Euroopan farmakopeaan, jäsenvaltion virallisessa farmakopeassa mainitun nimen kanssa. Myös jäsenvaltioissa käytössä olevat perinteiset nimet on annettava.

b) Lähtöaineiden tarkastus

Hakemuksen ohessa olevia tietoja ja asiakirjoja lähtöaineista eli kaikista aineista, myös raaka-aineista ja välituotteista, joita on käytetty lopulliseen lääkevalmistukseen lisättävään laimennukseen, täydennetään lisätiedoilla homeopaattisesta kannasta.

Yleisiä laatuvaatimuksia sovelletaan kaikkiin lähtö- ja raaka-aineisiin sekä valmistusprosessin välivaiheisiin lopulliseen lääkevalmisteseen lisättävään laimennukseen asti. Jos mahdollista, pitoisuusmäärittämisen suorittamista edellytetään, jos läsnä on toksisia aineita ja jos lisättävän laimennuksen laatua ei voida valvoa korkean laimennusasteen vuoksi. Valmistusprosessin jokainen vaihe lähtöaineista lopulliseen lääkevalmisteseen lisättävään lopulliseen laimennukseen asti on kuvattava kokonaan.

Mahdollisten laimennusten eri vaiheet on suoritettava Euroopan farmakopean asiaankuuluvassa monografiassa vahvistettujen homeopaattisten valmistusmenetelmien mukaisesti, tai jos nämä menetelmät eivät sisälly Euroopan farmakopeaan, noudatetaan jäsenvaltiossa virallisesti voimassa olevan farmakopean valmistusmenetelmiä.

c) Lopullisen lääkevalmisteen tarkastukset

Lopullisiin homeopaattisiin lääkevalmisteesiin sovelletaan yleisiä laatuvaatimuksia, joista poikkeamiselle hakijan on esitettävä asianmukaiset perusteet.

Kaikki toksikologisesti relevantit aineet on tunnistettava ja niille on tehtävä pitoisuusmäärittäykset. Jos voidaan perustella, että kaikkien toksikologisesti relevanttien aineiden tunnistaminen ja/tai pitoisuusmäärittämisen tekeminen ei ole mahdollista esimerkiksi sen vuoksi, että ne ovat laimennettuina lopulliseen lääkevalmisteseen, laatu on osoitettava koko valmistus- ja laimennusprosessiin validoinnin avulla.

d) Säilyvyyskokeet

Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys on osoitettava. Homeopaattisia kantoja koskevat säilyvyystiedot ovat yleensä siirrettävissä kannoista saataviin laimennuksiin/hierteisiin. Jos vaikuttavan aineen tunnistaminen tai pitoisuusmääritys ei ole mahdollista laimennusasteen vuoksi, voidaan antaa selvitys lääkemuotoa koskevista säilyvyystiedoista.

Moduuli 4

Moduulin 4 säännöksiä sovelletaan 130 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkkeiden yksinkertaistettuun rekisteröintiin seuraavien erittelyjen mukaisesti.

Kaikki puuttuvat tiedot on perusteltava, eli on annettava perustelut sille, miksi turvallisuustason osoittamista voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka tutkimukset ovat puutteelliset.

4. KASVIPERÄISET LÄÄKKEET

Kasviperäisiä lääkkeitä koskevissa hakemuksissa on oltava täydellinen asiakirja-aineisto, joka käsittää seuraavat erityistiedot.

Moduuli 3

Moduulin 3 säännöksiä, myös Euroopan farmakopean monografian/monografioiden mukaisuutta, sovelletaan kasviperäisiä lääkkeitä koskeviin lupiin. Hakemuksen tekohetkellä vallitseva tieteellisen tiedon tila on otettava huomioon.

Kasvipärisille lääkkeille ominaisia seuraavia näkökohtia on tarkasteltava:

1) Kasvipäriset aineet ja kasvirohdostuotteet

Tässä liitteessä 'kasvipärisillä aineilla ja kasvirohdostuotteilla' tarkoitetaan samaa kuin englanninkielisellä ilmauksella "herbal drugs and herbal drug preparations", sellaisina kuin ne määritellään Euroopan farmakopeassa.

Kasvipärisen aineen nimikkeistön osalta on annettava seuraavat tiedot: binomisen järjestelmän mukainen tieteellinen nimi (suku, laji, muunnos ja auktori) ja kemotyyppi (jos sovelletaan), kasvien osat, kasvipärisen aineen määritelmä, muut nimet (muissa farmakopeoissa mainitut synonyymit) ja laboratoriokoodi.

Kasvirohdostuotteen nimikkeistön osalta on annettava seuraavat tiedot: binomisen järjestelmän mukainen tieteellinen nimi (suku, laji, muunnos ja auktori) ja kemotyyppi (jos sovelletaan), kasvien osat, kasvirohdostuotteen määritelmä, kasvipärisen aineen suhde kasvirohdostuotteeseen, uuttoliuotin/-liuottimet, muut nimet (muissa farmakopeoissa mainitut synonyymit) ja laboratoriokoodi.

Kasvipärisen aineen/aineiden ja kasvirohdostuotteen tai -tuotteiden rakennetta koskevan jakson tueksi esitettävien asiakirjojen on sisällettävä kuvaus fyysisestä muodosta, tunnetun terapeuttisen vaikutuksen aikaansaavista ainesosista tai merkkiaineista (molekyylikaava, suhteellinen molekyylimassa, rakennekaava, myös suhteellinen ja absoluuttinen stereokemia, molekyylikaava ja suhteellinen molekyylimassa) sekä muista ainesosista.

Kasviperäisen aineen valmistajaa koskevan jakson tueksi esitettävissä asiakirjoissa on ilmoitettava kunkin toimittajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä soveltuvat tiedot kaikista paikoista tai välineistä, joiden esitetään liittyvän kasviperäisen aineen valmistukseen/keruuseen ja testaukseen.

Kasvirohdostuotteen valmistajaa koskevan jakson tueksi esitettävissä asiakirjoissa on ilmoitettava kunkin valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä soveltuvat tiedot kaikista valmistuspaikoista tai välineistä, joiden esitetään liittyvän kasvirohdostuotteen valmistukseen ja testaukseen.

Kasviperäisen aineen valmistusprosessin ja valmistuksen aikaisten tarkastusmenettelyiden osalta on annettava asianmukainen kuvaus kasvintuotannosta ja kasvien keruusta, mukaan luettuna lääkekasvin maantieteellinen alkuperä sekä korjuu-, kuivatus- ja varastointiolosuhteet.

Kasvirohdostuotteen valmistusprosessin ja valmistuksen aikaisten tarkastusmenettelyiden osalta on annettava asianmukainen kuvaus kasvirohdostuotteen valmistusprosessista, mukaan luettuna prosessoinnin, liuottimien ja reagenssien sekä puhdistusvaiheiden ja standardoinnin kuvaus.

Valmistusprosessin kehittämisen osalta on annettava tarvittaessa lyhyt kuvaus kasviperäisen aineen tai aineiden ja kasvirohdostuotteen tai -tuotteiden kehittämisestä ottaen huomioon ehdotettu antoreitti ja käyttö. Hakemuksen tueksi esitetyissä julkaisuissa käytettyjen kasviperäisten aineiden tai kasvirohdostuotteiden ja hakemuksen kohteena olevassa kasviperäisessä lääkkeessä vaikuttavana aineena olevien kasviperäisten aineiden tai kasvirohdostuotteiden kemiallisen koostumuksen vertailun tuloksista on annettava soveltuvat tiedot.

Kasviperäisen aineen rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventämiseksi on annettava soveltuvat tiedot kasvitieteellisistä, makroskooppisista ja mikroskooppisista ominaisuuksista, kasvin kemiallisesta rakenteesta sekä biologisesta aktiivisuudesta.

Kasvirohdostuotteen rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventämiseksi on annettava soveltuvat tiedot kasvia ja sen kemiallista rakennetta kuvaavista ominaisuuksista sekä biologisesta aktiivisuudesta.

Kasviperäistä ainetta tai aineita ja kasvirohdostuotetta tai -tuotteita koskevat sovellettavat vaatimukset on ilmoitettava.

Kasviperäistä ainetta tai aineita ja kasvirohdostuotetta -tai tuotteita koskevat sovellettavat analyttiset testimenetelmät on ilmoitettava.

Analyyttisten menetelmien validoinnin osalta on ilmoitettava soveltuvat tiedot analyttisestä validoinnista, mukaan luettuna kasviperäisen aineen tai aineiden ja kasvirohdostuotteen tai -tuotteiden testauksessa käytettyjä analyttisiä menetelmiä koskevat kokeelliset tiedot.

Laadunvalvontaa koskevien analyysien osalta on annettava soveltuvat tiedot eristä ja niiden laadunvalvonnan tuloksista kasviperäisen aineen tai aineiden ja kasvirohdostuotteen -tai tuotteiden osalta, myös farmakopean mukaisten aineiden osalta.

Soveltuvat tiedot kasviperäistä ainetta tai aineita ja kasvirohdostuotetta tai -tuotteita koskevien vaatimusten perusteluista on annettava.

Kasviperäisen aineen tai aineiden ja kasvirohdostuotteen tai -tuotteiden testauksessa käytettyjä referenssistandardeja tai referenssimateriaaleja koskevat soveltuvat tiedot on annettava.

Jos kasviperäinen aine tai kasvirohdostuote on Euroopan farmakopean monografian mukainen, hakija voi hakea soveltuvuutta osoittavaa todistusta, jonka myöntäjänä on Euroopan neuvoston lääkkeiden ja terveydenhuollon eurooppalainen laatutyöelin.

2) Kasviperäiset lääkkeet

Formulaation kehittämisen osalta on annettava lyhyt kuvaus kasviperäisen lääkkeen kehittämisestä ottaen huomioon ehdotettu antoreitti ja käyttö. Soveltuvat tiedot hakemuksen tueksi esitetyissä julkaisuissa käytettyjen valmisteiden ja hakemuksen kohteena olevan kasviperäisen lääkkeen kemiallisen koostumuksen vertailun tuloksista on annettava.

5. HARVINAISLÄÄKKEET

- Asetuksen (EU) 2026/...⁺ mukaisesti harvinaislääkkeiksi määriteltyjen lääkkeiden tapauksessa voidaan soveltaa II osan kohdan 6 yleisiä säännöksiä (poikkeukselliset olosuhteet). Hakijan on tällöin annettava ei-kliinisissä ja kliinisissä yhteenvedoissa perusteet sille, miksi täydellisiä tietoja ei voida toimittaa, ja osoitettava asianomaisen harvinaislääkkeen hyöty-riskisuhde.
- Jos harvinaislääkkeen myyntiluvan hakija käyttää hakemuksensa perusteena 14 artiklan ja tämän liitteen II osan kohdan 1 säännöksiä (lääkkeen vakiintunut käyttö), kyseisen aineen järjestelmällisellä ja dokumentoidulla käytöllä voidaan poikkeustilanteissa tarkoittaa kyseisen aineen tämän direktiivin 4 artiklan 1 kohdan, 4 kohdan, 5 kohdan ja 6 kohdan mukaista käyttöä.

IV OSA

PITKÄLLE KEHITETYSSÄ TERAPIASSA KÄYTETTÄVÄT LÄÄKKEET

1. JOHDANTO

Edellä 5 artiklan 1 kohdan 8 alakohdassa määriteltyjä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevien myyntilupahakemusten on täytettävä tämän liitteen I osassa kuvatut muotovaatimukset (moduulit 1, 2, 3, 4 ja 5).

⁺ EUVL: lisätään tekstiin asiakirjassa ST 7105/26 (2023/0131(COD)) oleva asetuksen numero.

Biologisia lääkkeitä koskevia moduulien 3, 4 ja 5 teknisiä vaatimuksia sovelletaan tämän liitteen I osassa kuvatulla tavalla. Tämän osan 3, 4 ja 5 kohdassa kuvatuissa pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevissa erityisvaatimuksissa selitetään, miten I osan vaatimuksia sovelletaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin. Lisäksi tarvittaessa on asetettu lisävaatimuksia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden erityispiirteet huomioon ottaen.

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden erityisluonteen vuoksi voidaan soveltaa riskianalyysiin perustuvaa lähestymistapaa myyntilupahakemukseen sisällytettävien laatua koskevien, ei-kliinisten ja kliinisten tietojen laajuuden määrittämiseksi otsakkeen ”Johdanto ja yleiset periaatteet” 4 kohdassa tarkoitettujen, lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevien tieteellisten ohjeiden mukaisesti.

Riskianalyysi voi kattaa koko kehitystoiminnan. Seuraavia riskitekijöitä voidaan tarkastella: solujen alkuperä (autologiset, allogeeniset, ksenogeeniset), kyky jakaantua ja/tai erilaistua, kyky käynnistää immuunivaste, solun käsittelyaste, solujen yhdistäminen bioaktiivisiin molekyyleihin tai rakenneaineisiin, geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden luonne, sellaisten virusten tai mikro-organismien monistumiskyvyn laajuus, joita käytetään *in vivo*, nukleiinihapposekvenssien tai geenien genomiin integroitumisen aste, pitkän aikavälin toiminnallisuus, kasvaimien kehittymisen riski sekä anto- tai käyttötapa.

Riskianalyysissä voidaan tarkastella myös asiaan liittyviä, käytettävissä olevia ei-kliinisiä ja kliinisiä tietoja tai kokemuksia muista näihin lääkkeisiin liittyvistä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä.

Tämän liitteen vaatimuksista poikkeaminen on perusteltava tieteellisesti hakemusasiakirjojen moduulissa 2. Kun edellä kuvattua riskianalyysia käytetään, se on myös sisällytettävä moduuliin 2 ja kuvattava siinä. Tällöin on käsiteltävä käytettyä menetelmää, todettujen riskien luonnetta ja riskianalyysiin perustuvan lähestymistavan vaikutuksia kehittämis- ja arviointiohjelmaan, ja riskianalyysista johtuvat poikkeamat tämän liitteen vaatimuksista on kuvattava.

2. MÄÄRITELMÄT

Tätä liitettä sovellettaessa sovelletaan asetuksessa (EY) N:o 1394/2007 säädettyjä määritelmiä.

3. MODUULIA 3 KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

3.1 Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

On esitettävä kuvaus sellaisesta järjestelmästä, jonka lääkkeen myyntiluvan haltija aikoo perustaa ja jota se aikoo pitää yllä taatakseen, että yksittäinen lääke ja sen lähtö- ja raaka-aineet, mukaan luettuina kaikki sen mahdollisesti sisältämien kudosten tai solujen kanssa kosketuksiin joutuvat aineet, voidaan jäljittää hankinnan, valmistuksen, pakkaamisen, varastoinnin, kuljetuksen ja toimituksen kautta sairaalaan, laitokseen tai yksityisvastaanotolle, jossa lääke käytetään.

Jäljitettävyyssjärjestelmän on täydennettävä ja vastattava asetuksen (EU) 2024/1938 vaatimuksia ihmisen verisolujen osalta.

3.2 Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

3.2.1 *Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet*

3.2.1.1 Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät yhden tai useamman yhdistelmänukleiinihapposekvenssin tai yhden tai useamman geneettisesti muunnetun mikro-organismin tai viruksen

Lopullinen lääkevalmiste koostuu yhdestä tai useammasta nukleiinihapposekvenssistä tai geneettisesti muunnetusta mikro-organismista tai viruksesta lopullisessa välittömässä pakkauksessaan aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten. Lopullinen lääkevalmiste voidaan yhdistää lääkinnälliseen laitteeseen tai aktiiviseen implantoitavaan lääkinnälliseen laitteeseen.

Vaikuttava aine koostuu yhdestä tai useammasta nukleiinihapposekvenssistä tai geneettisesti muunnetusta mikro-organismista tai viruksesta.

3.2.1.2 Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät geneettisesti muunnettuja soluja

Lopullinen lääkevalmiste koostuu geneettisesti muunnetuista soluista lopullisessa välittömässä pakkauksessa aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten. Lopullinen lääkevalmiste voidaan yhdistää lääkinnälliseen laitteeseen tai aktiiviseen implantoitavaan lääkinnälliseen laitteeseen.

Vaikuttava aine koostuu soluista, jotka on geneettisesti muunnettu jollakin edellä olevassa 3.2.1.1 kohdassa kuvatuista tuotteista.

3.2.1.3 Kun on kyse viruksia tai virusvektoreita sisältävistä tuotteista, lähtöaineita ovat ne komponentit, joista virusvektori saadaan, eli alkuperäinen virusvektori tai plasmidit, joita käytetään transfektoimaan pakkaussoluja ja pakkaussolulinjan pääsolupankkia.

- 3.2.1.4 Kun on kyse tuotteista, jotka koostuvat plasmideista, muista kuin virusvektoreista ja geneettisesti muunnetuista mikro-organismeista (jotka ovat muita kuin viruksia tai virusvektoreita), lähtöaineita ovat ne komponentit, joita käytetään tuotantosolun luomiseen, eli plasmidit, isäntäbakteerit ja yhdistelmämikrobisolujen pääsolupankki.
- 3.2.1.5 Kun on kyse geneettisesti muunnetuista soluista, lähtöaineita ovat ne komponentit, joita käytetään geneettisesti muunnettujen solujen hankkimiseen, eli vektorin tuottavat lähtöaineet, vektori ja ihmisten tai eläinten solut. Hyvien tuotantotapojen periaatteita on noudatettava vektorin tuottamiseen käytetystä pankkijärjestelmästä lähtien.

3.2.2 *Erityisvaatimukset*

Tämän liitteen I osassa olevan 3.2.1 ja 3.2.2 kohdan vaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

- a) On annettava tiedot kaikista vaikuttavan aineen valmistamisessa käytetyistä lähtöaineista, mukaan lukien ihmisten tai eläinten solujen geneettisessä muuntamisessa tarvittavat tuotteet sekä tarvittaessa geneettisesti muunnettujen solujen myöhempi viljely ja säilöntä, ottaen huomioon puhdistusvaiheiden mahdollinen puuttuminen.
- b) Mikro-organismin tai viruksen sisältävien tuotteiden osalta on annettava tiedot geneettisestä muutoksesta, sekvenssianalyysistä, virulenssin heikentymisestä, tropismista tiettyjen kudoksen- ja solutyyppeiden osalta, mikro-organismin tai viruksen riippuvuudesta solusyklistä, patogeenisuudesta ja emokannan ominaispiirteistä.

- c) Prosessiin ja tuotteeseen liittyvät epäpuhtaudet on kuvattava asiakirjan asianomaisissa kohdissa, ja erityisesti on mainittava monistumiskykyiset viruskontaminantit, jos vektorin ei ole tarkoitus kyetä monistumaan.
- d) Plasmidien osalta eri plasmidimuodot on ilmaistava määrällisesti tuotteen koko kestoajan osalta.
- e) Geneettisesti muunnettujen solujen osalta on testattava solujen ominaisuudet ennen ja jälkeen geneettisen muuntamisen sekä ennen ja jälkeen mahdollisen myöhemmin tehtävän jäädyttämisen/varastoinnin.

Geneettisesti muunnettujen solujen osalta sovelletaan geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevien erityisvaatimusten lisäksi somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudostuotteita koskevia laatuvaatimuksia (ks. 3.3 kohta).

3.3 Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudostuotteita koskevat erityisvaatimukset

3.3.1 *Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet*

Lopullinen lääkevalmiste koostuu vaikuttavasta aineesta välittömässä pakkauksessaan aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten ja lopullisena yhdistelmänä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien yhdistelmä lääkkeiden tapauksessa.

Vaikuttava aine muodostuu muokatuista soluista ja/tai kudoksista.

Lähtöaineiksi katsotaan myös muut aineet (esimerkkeinä kehikko- ja tukimateriaalit, matriksit, laitteet, biomateriaalit, biomolekyylit ja/tai muut komponentit), jotka yhdistetään käsiteltyihin soluihin, joihin ne kuuluvat olennaisena osana, vaikka nämä muut aineet eivät olisikaan biologista alkuperää.

Materiaaleja, joita käytetään vaikuttavan aineen valmistuksessa (esim. viljelyalustat, kasvutekijät) ja joiden ei ole tarkoitus olla osa vaikuttavaa ainetta, pidetään raaka-aineina.

3.3.2 *Erityisvaatimukset*

Tämän liitteen I osassa olevan 3.2.1 ja 3.2.2 kohdan vaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

3.3.2.1 Lähtöaineet

- a) On esitettävä tiivistelmä lähtöaineina käytettävien ihmiskudosten ja -solujen asetuksen (EU) 2024/1938 mukaisesti tapahtuvasta luovuttamisesta, hankinnasta ja testaamisesta. Jos lähtöaineina käytetään muita kuin terveitä soluja tai kudoksia (esim. syöpäkudosta), niiden käyttö on perusteltava.
- b) Jos allogeenisten solujen populaatioita kootaan yhteen, kokoamisstrategiat ja jäljitettävyyden varmistamiseksi toteutetut toimenpiteet on kuvattava.

- c) Ihmisten tai eläinten kudoksista ja soluista johtuva tuotteisiin mahdollisesti tuleva vaihtelu on otettava huomioon valmistusprosessia validoitaessa, vaikuttavan aineen ja lopputuotteen ominaispiirteitä kuvattaessa, määrittämenetelmiä kehitettäessä ja vaatimuksia ja säilyvyyttä vahvistettaessa.
- d) Ksenogeenisiin soluihin perustuvien tuotteiden osalta on annettava tiedot eläinten alkuperästä (kuten maantieteellinen alkuperä, kotieläintalous, ikä), tietyistä hyväksymiskriteereistä, lähde-/luovuttajaeläinten infektioiden ennaltaehkäisy- ja seurantamenetelmistä, eläinten testaamisesta infektiivien tekijöiden, mukaan luettuna vertikaalisesti siirtyvät mikro-organismit ja virukset, varalta sekä näyttöä eläimiin liittyvien tilojen ja laitteiden soveltuvuudesta.
- e) Geneettisesti muunnetuista eläimistä saatujen solupohjaisten tuotteiden osalta on kuvattava geneettiseen muutokseen liittyvien solujen erityisominaisuudet. On annettava yksityiskohtainen kuvaus menetelmästä ja siirtogeenisen eläimen ominaispiirteistä.
- f) Solujen geneettisen muuntelun osalta sovelletaan 3.2 kohdassa täsmennettyjä teknisiä vaatimuksia.
- g) Sellaisten mahdollisten muiden aineiden (kehikko- ja tukimateriaalit, matriksit, laitteet, biomateriaalit, biomolekyylit tai muut komponentit) testausohjelma, jotka yhdistetään käsiteltyihin soluihin, joihin ne kuuluvat olennaisena osana, on kuvattava ja perusteltava.

- h) Sellaisten kehikko- ja tukimateriaalien, matriksien ja laitteiden osalta, jotka kuuluvat lääkinnällisen laitteen tai aktiivisen implantoitavan lääkinnällisen laitteen määritelmän piiriin, on annettava tiedot, joita 3.4 kohdassa edellytetään pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmä lääkkeen arvioimiseksi.

3.3.2.2 Valmistusprosessi

- a) Valmistusprosessi on validoitava, jotta varmistetaan erän ja prosessin yhdenmukaisuus, solujen toiminnallinen eheys koko valmistusprosessin ja kuljetuksen ajan aina niiden käyttö-, applikointi- tai antohetkeen saakka sekä asianmukainen erilaistumisen aste.
- b) Jos soluja kasvatetaan suoraan matriksin, kehikko- ja tukimateriaalin tai laitteen sisällä tai matriksin, kehikko- ja tukimateriaalin tai laitteen pinnalla, on annettava tiedot soluviljelyprosessin validoinnista solujen kasvun, toiminnan ja yhdistelmän eheyden suhteen.

3.3.2.3 Ominaispiirteiden kuvaus ja kontrollistrategia

- a) On annettava solupopulaation tai soluseoksen kuvauksen kannalta olennaiset tiedot, jotka koskevat identiteettiä, puhtautta (esim. vieraat mikrobit ja solujen epäpuhtaudet), elinkelpoisuutta, tehoa, karyologiaa, tuumorigeenisyyttä sekä aiottuun lääkintäkäyttöön soveltuvuutta. Solujen geneettinen säilyvyys on osoitettava.

- b) On annettava laadulliset ja mahdollisuuksien mukaan myös määrälliset tiedot valmisteeseen ja prosessiin liittyvistä epäpuhtauksista sekä kaikesta sellaisesta materiaalista, joka voi tuoda hajoamistuotteita tuotantoon. Epäpuhtauksien määrittämisen laajuus on perusteltava.
- c) Jos tiettyjä vapautustestejä ei voida tehdä vaikuttaville aineille eikä lopputuotteelle vaan vain keskeisille välituotteille ja/tai valmistuksen aikaisina testeinä, tämä on perusteltava.
- d) Jos biologisesti aktiivisia molekyylejä (kuten kasvutekijöitä tai sytokiinejä) esiintyy solupohjaisen tuotteen komponentteina, niiden vaikutus ja vuorovaikutus vaikuttavan aineen muiden komponenttien kanssa on kuvattava.
- e) Jos kolmiulotteinen rakenne on osa aiottua toimintoa, solujen erilaistumisen aste ja rakenteellinen ja toiminnallinen organisaatio sekä – tarvittaessa – luotu solunulkoinen matriksi ovat osa näiden solupohjaisten valmisteiden kuvausta. Fysikaalis-kemiallista kuvausta on tarvittaessa täydennettävä ei-kliinisillä tutkimuksilla.

3.3.2.4 Apuaineet

Solu- tai kudospohjaisissa lääkkeissä käytettävien apuaineiden (esim. kuljetuselatusaineen komponentit) osalta sovelletaan tämän liitteen I osassa vahvistettuja, uusia apuaineita koskevia vaatimuksia, ellei ole olemassa tietoa solujen tai kudosten ja apuaineiden välisestä vuorovaikutuksesta.

3.3.2.5 Kehitystutkimukset

Kehitysohjelman kuvauksessa on käsiteltävä materiaalien ja prosessien valintaa. Erityisesti on käsiteltävä solupopulaation integriteettiä lopullisessa valmistemuodossa.

3.3.2.6 Referenssimateriaalit

Tiettyä vaikuttavaa ainetta ja/tai lopputuotetta koskeva referenssistandardi on osoitettava asiakirjalla ja kuvattava.

3.4 Laitteita sisältäviä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

3.4.1 *Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 7 artiklassa tarkoitetut laitteita sisältävät pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet*

On annettava kuvaus tuotteen fysikaalisista ominaispiirteistä ja tuotteen toiminnasta sekä kuvaus tuotteen suunnittelumenetelmistä.

Geenien, solujen ja/tai kudosten ja rakenneosien välinen vuorovaikutus ja yhteensopivuus on kuvattava.

3.4.2 *5 artiklan 1 kohdan 9 alakohdassa määriteltyt pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät yhdistelmälääkkeet*

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmälääkkeen solu- tai kudoksen osalta sovelletaan 3.3 kohdassa esitettyjä somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudostuotteita koskevia erityisvaatimuksia, ja geneettisesti muunnettujen solujen tapauksessa sovelletaan 3.2 kohdassa esitettyjä geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevia erityisvaatimuksia.

Lääkinnällinen laite tai aktiivinen implantoitava lääkinällinen laite voi olla olennainen osa vaikuttavaa ainetta. Jos lääkinällinen laite tai aktiivinen implantoitava lääkinällinen laite yhdistetään soluihin valmistuksen aikana tai lopputuotteiden käyttö-, applikointi- tai antohetkellä, niiden katsotaan muodostavan lopputuotteen olennaisen osan.

Lääkinällisestä laitteesta tai aktiivisesta implantoitavasta lääkinällisestä laitteesta (joka on olennainen osa vaikuttavaa ainetta tai lopputuotetta) on annettava tiedot, joita tarvitaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmälääkkeen arvioimiseksi. Tällaisia tietoja ovat seuraavat:

- a) Tiedot lääkinällisen laitteen tai implantoitavan lääkinällisen laitteen valinnasta ja aiotusta tehtävästä sekä osoitus laitteen yhteensopivuudesta muiden tuotteen komponenttien kanssa.
- b) Näyttö siitä, että lääkinällisestä laitteesta koostuva osa tai aktiivisesta implantoitavasta lääkinällisestä laitteesta koostuva osa on asetuksen (EU) 2017/745 liitteessä I vahvistettujen olennaisten vaatimusten mukainen.

- c) Tarvittaessa näyttö siitä, että lääkinnällinen laite tai implantoitava lääkinnällinen laite on komission asetuksessa (EU) N:o 722/2012⁷ vahvistettujen BSE:tä/TSE:tä koskevien vaatimusten mukainen.
- d) Tarvittaessa sellaisen arvioinnin tulokset, jonka asetuksen (EU) 2017/745 mukainen ilmoitettu laitos on tehnyt lääkinnällisestä laitteesta koostuvasta osasta tai aktiivisesta implantoitavasta lääkinnällisestä laitteesta koostuvasta osasta.

Tämän kohdan d alakohdassa tarkoitetun arvioinnin tehneen ilmoitetun laitoksen tai tarkastuslaitoksen on hakemusta arvioivan toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä toimitettava kaikki tiedot, jotka liittyvät asetuksen (EU) 2017/745 mukaisen arvioinnin tuloksiin. Näihin voivat kuulua asianomaiseen vaatimustenmukaisuuden arvointihakemukseen sisältyvät tiedot, jotka ovat tarpeen koko pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmä lääkkeen arvioinnin kannalta.

⁷ Komission asetus (EU) N:o 722/2012, annettu 8 päivänä elokuuta 2012, neuvoston direktiiveissä 90/385/ETY ja 93/42/ETY vahvistettuihin vaatimuksiin liittyvistä erityisvaatimuksista aktiivisille implantoitaville lääkinnällisille laitteille ja lääkinnällisille laitteille, joiden valmistuksessa käytetään eläinperäisiä kudoksia (EUVL L 212, 9.8.2012, s. 3, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/722/oj>).

4. MODUULIA 4 KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

4.1 Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

Lääkkeiden farmakologista ja toksikologista testaamista koskevat tämän liitteen I osan moduulissa 4 esitetyt vaatimukset eivät aina sovellu pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin niiden ainutlaatuisten ja monimuotoisten rakenteellisten ja biologisten ominaisuuksien vuoksi. Jäljempänä olevassa 4.1, 4.2 ja 4.3 kohdassa esitetyissä teknisissä vaatimuksissa selitetään, miten tämän liitteen I osan vaatimuksia sovelletaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin. Lisäksi tarvittaessa on asetettu lisävaatimuksia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden erityispiirteet huomioon ottaen.

Ei-kliinisen kehittämisen taustalla olevat syyt ja asiaankuuluvien lajien ja mallien (*in vitro* ja *in vivo*) valintaperusteet on käsiteltävä ja perusteltava ei-kliinisessä katsauksessa. Valittuihin eläinmalleihin voi kuulua eläimiä, joiden immunitetti on huonontunut, tai poistogeenisiä (knockout), humanisoituja tai siirtogeenisiä eläimiä. Homologisten mallien (esim. hiirissä analysoidut hiiren solut) tai tautia jäljittelevien mallien käyttöä on harkittava erityisesti immunogeenisuus- ja immunotoksisuustutkimusten osalta.

Niiden vaatimusten lisäksi, jotka esitetään I osassa, on annettava tiedot kaikkien lopputuotteessa olevien rakenneosien (kuten matriksien, kehikko- ja tukimateriaalien ja laitteiden) ja mahdollisten muiden aineiden (kuten solutuotteiden, biomolekyylien, biomateriaalien ja kemiallisten aineiden) turvallisuudesta, soveltuvuudesta ja biologisesta yhteensopivuudesta. Niiden fyysiset, mekaaniset, kemialliset ja biologiset ominaisuudet on otettava huomioon.

4.2 Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

Kun päätetään sitä, kuinka laajoja ja minkä tyyppisiä ei-kliinisiä tutkimuksia on tehtävä, jotta saadaan riittävästi ei-kliinisiä turvallisuustietoja, on otettava huomioon, millainen geeniterapiassa käytettävä lääke on.

4.2.1 *Farmakologia*

- a) Ehdotettuun terapeuttiseen käyttöön liittyvien toimien *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset (eli farmakodynaamiset periaatteen toimivuutta osoittavat tutkimukset) on toimitettava käyttäen malleja, joilla on tarkoitus relevanteilla eläinlajeilla osoittaa, että nukleiinihapposekvenssi tavoittaa aiotun kohteensa (kohde-elin tai -solut) ja huolehtii sen aiotusta tehtävästä (ilmentymistaso ja toiminnallinen tehtävä). Tiedot nukleiinihapposekvenssin toiminnan kestosta ja ehdotetusta annostasosta kliinisissä tutkimuksissa on toimitettava.
- b) Kohdeselektiivisyys: kun geeniterapiassa käytettävällä lääkkeellä on tarkoitus olla selektiivinen tai kohteen kannalta rajoitettu tehtävä, on toimitettava tiedot tutkimuksista, joissa vahvistetaan kohdesoluissa ja -kudoksissa toteutettavan tehtävän ja toiminnan spesifisyys ja kesto.

4.2.2 *Farmakokinetiikka*

- a) Biologista jakautumista koskeviin biodistribuuotutkimuksiin on kuuluttava tutkimuksia pysyvyydestä, puhdistumasta ja kulkeutumisesta. Biodistribuuotutkimuksissa on lisäksi käsiteltävä iturataan siirtymisen riskiä.

- b) Ympäristöriskin arvioinnin mukana on toimitettava tiedot tutkimuksista, jotka koskevat erittymistä ja siirtymisriskiä kolmansiin osapuoliin, ellei tätä ole hakemuksessa muutoin asianmukaisesti perusteltu kyseisen valmistetyypin perusteella.

4.2.3 Toksikologia

- a) Geeniterapiassa käytettävän lopullisessa muodossaan olevan lääkkeen toksisuus on arvioitava. Lisäksi on valmistetyypin mukaan huomioitava vaikuttavan aineen ja apuaineiden yksittäinen testaus ja arvioitava niiden ilmennettäviin nukleiinihapposekvensseihin perustuvien muiden valmisteiden *in vivo* -vaikutus, joita ei ole tarkoitettu aikaansaamaan lopullisen lääkkeen vaikutuskohteena olevia fysiologisia toimintoja.
- b) Kerta-annoksen toksisuuskokeet voidaan yhdistää turvallisuuskysymyksiä koskeviin farmakologisiin ja farmakokineettisiin tutkimuksiin esim. pysyvyyden tutkimiseksi.
- c) Toistetun annon toksisuustutkimukset on esitettävä silloin, kun ihmisille on tarkoitus antaa moninkertainen annos. Antotavan ja -järjestelyn on tiiviisti noudatettava suunniteltua kliinistä annostusta. Tapauksissa, joissa kerta-annos voi johtaa nukleiinihapposekvenssin pitkittyneeseen toimintaan ihmisessä, on harkittava toistetun annon toksisuustutkimuksia. Tutkimusten kesto voi olla pidempi kuin vakimuotoisissa toksisuustutkimuksissa geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden pysyvyyden ja ennakoitujen mahdollisten riskien mukaan. Kesto on perusteltava.
- d) Genotoksisuutta on tutkittava. Vakimuotoiset genotoksisuustutkimukset on tehtävä kuitenkin vain silloin, kun ne ovat tarpeen tietyn epäpuhtauden tai antolaitteiston komponentin testaamiseksi.

- e) Karsinogeenisuutta on tutkittava. Jyrsijöillä tehtäviä vakionmuotoisia eliniän karsinogeenisuustutkimuksia ei edellytetä. Valmistetyypin mukaan on kuitenkin arvioitava tuumorigeeninen potentiaali asian kannalta merkityksellisissä *in vivo*- / *in vitro* -malleissa.
- f) Lisääntymis- ja kehitystoksisuus: on toimitettava tiedot tutkimuksista, joissa käsitellään vaikutuksia hedelmällisyyteen ja yleiseen lisääntymiskykyyn. On toimitettava tiedot alkio-/sikiötoksisuuskokeista ja perinataalitutkimuksista sekä iturataan siirtymistä koskevista tutkimuksista, ellei tätä ole hakemuksessa muutoin asianmukaisesti perusteltu kyseisen valmistetyypin perusteella.
- g) *Toksisuutta koskevat lisätutkimukset*
- Integrintitestit: tiedot integrintitesteistä on toimitettava kaikista geeniterapiassa käytettävistä lääkkeistä, ellei näiden tutkimusten tekemättä jättämistä voida perustella tieteellisesti, esim. koska nukleiinihapposekvenssit eivät hakeudu solun tumaan. Niistä geeniterapiassa käytettävistä lääkkeistä, joiden ei oleteta kykenevän integroitumaan, on tehtävä integrintitestit, jos biodistribuuotiedoista ilmenee, että on olemassa iturataan siirtymisen riski.
 - Immunogeenisuus ja immunotoksisuus: mahdollisia immunogeenisiä ja immunotoksisia vaikutuksia on tutkittava.

4.3 Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset

4.3.1 *Farmakologia*

- a) Primaariset farmakologiset tutkimukset riittävät osoittamaan periaatteen toimivuuden. Solupohjaisten valmisteiden vuorovaikutusta ympäröivän kudoksen kanssa on tutkittava.
- b) On määritettävä se valmisteen määrä, joka tarvitaan halutun vaikutuksen / efektiivisen annoksen saamiseksi, ja valmistetyypin mukaan annostiheys.
- c) Sekundaariset farmakologiset tutkimukset on otettava huomioon niiden mahdollisten fysiologisten vaikutusten arvioimiseksi, jotka eivät liity somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden, kudosuokkaustuotteiden tai muiden aineiden haluttuun terapeuttiseen vaikutukseen, sillä asiaankuuluvan proteiinin tai asiaankuuluvien proteiinien lisäksi saattaa erittyä biologisesti aktiivisia molekyylejä tai asiaankuuluvalla proteiinilla tai asiaankuuluvilla proteiineilla saattaa olla ei-haluttuja kohteita.

4.3.2 *Farmakokinetiikka*

- a) Perinteisiä farmakokineettisiä tutkimuksia, joissa tutkitaan imeytymistä, jakautumista, aineenvaihduntaa ja erittymistä, ei edellytetä. Sellaisia parametreja kuin elinkelpoisuus, pysyvyys, jakautuminen, kasvu, eriytyminen ja kulkeutuminen on kuitenkin tutkittava, ellei tätä ole hakemuksessa muutoin asianmukaisesti perusteltu kyseisen valmistetyypin perusteella.

- b) Sellaisten somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden ja kudosmuokkaustuotteiden osalta, jotka tuottavat systeemisesti aktiivisia biomolekyylejä, on tutkittava näiden molekyylien ilmentymisen jakautumista, kestoa ja määrää.

4.3.3 Toksikologia

- a) Lopputuotteen toksisuus on arvioitava. Vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden, apuaineiden, muiden aineiden ja mahdollisesti prosessiin liittyvien epäpuhtauksien yksittäinen testaus on otettava huomioon.
- b) Havaintojen kesto voi olla pidempi kuin vakionuotoisissa toksisuustutkimuksissa, ja lääkkeen ennakoitu käyttöikä sekä sen farmakodynaaminen ja farmakokineettinen profiili on otettava huomioon. Kesto on perusteltava.
- c) Perinteisiä karsinogeenisuus- ja genotoksisuustutkimuksia ei edellytetä paitsi valmisteen tuumorigeenisen potentiaalin osalta.
- d) Mahdollisia immunogeenisiä ja immunotoksisia vaikutuksia on tutkittava.
- e) Kun on kyse eläinten soluja sisältävistä solupohjaisista tuotteista, on käsiteltävä niihin liittyviä spesifisiä turvallisuusnäkökohtia, kuten ksenogeenisten patogeenien siirtymistä ihmiseen.

5. MODUULIA 5 KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

5.1 Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

5.1.1 Tässä IV osan kohdassa esitetyt vaatimukset täydentävät tämän liitteen I osan 5 moduulissa esitettyjä vaatimuksia.

5.1.2 Jos pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen kliininen käyttö edellyttää spesifistä samanaikaista hoitoa ja siihen liittyy kirurgisia toimenpiteitä, on tutkittava ja kuvattava koko terapeutin menettely. On annettava tietoa kyseisten menettelyjen standardoinnista ja optimoinnista kliinisen kehittämisen aikana.

Jos niillä lääkinnällisillä laitteilla, joita käytetään pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen applikoimiseksi, implantoimiseksi tai antamiseksi tehtävän kirurgisen toimenpiteen aikana, saattaa olla vaikutusta pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen tehoon tai turvallisuuteen, on näistä laitteista annettava tiedot.

On määritettävä applikoimisessa, implantoinnissa, antamisessa tai seurantatoimissa tarvittava erityinen asiantuntemus. Tarvittaessa on toimitettava näiden tuotteiden käyttöä, applikoimista, implantoimista tai antamista käsittelevä terveydenhuollon ammattihenkilöille suunnattu koulutussuunnitelma.

5.1.3 Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden luonteen vuoksi niiden valmistusprosessi voi muuttua kliinisen kehittämisen kuluessa, joten vertailukelpoisuuden osoittavia lisätutkimuksia saatetaan edellyttää.

- 5.1.4 Kliinisen kehittämisen aikana on käsiteltävä riskejä, jotka liittyvät mahdollisiin infektoiviin tekijöihin tai eläinlähteistä saadun materiaalin käyttöön, ja tällaisten riskien vähentämiseksi toteutettuja toimenpiteitä.
- 5.1.5 Annoksen valinta ja käyttöaikataulu on määriteltävä annosten määrittelyä koskevilla tutkimuksilla.
- 5.1.6 Ehdotettujen käyttöaiheiden tehon tueksi on esitettävä merkityksellisiä tuloksia kliinisistä tutkimuksista, joissa on käytetty aiotun käyttötarkoituksen kannalta kliinisesti merkityksellisiä tutkittavia ominaisuuksia. Tietyissä kliinisissä oloissa saatetaan edellyttää näyttöä pitkän aikavälin tehosta. On esitettävä strategia pitkän aikavälin tehon arvioimiseksi.
- 5.1.7 Turvallisuuden ja tehon pitkän aikavälin seuranta koskeva strategia on sisällytettävä riskienhallintasuunnitelmaan.
- 5.1.8 Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien yhdistelmä lääkkeiden turvallisuutta ja tehoa koskevat tutkimukset on suunniteltava koko yhdistelmä lääkettä varten ja toteutettava koko yhdistelmä lääkkeellä.
- 5.2 Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset
- 5.2.1 *Ihmisiä koskevat farmakokineettiset tutkimukset*
- Ihmisiä koskeviin farmakokineettisiin tutkimuksiin on sisällyttävä seuraavat näkökohdat:
- a) geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden erittymistä käsittelevät tutkimukset;
 - b) biodistribuuutitutkimukset;

- c) lääkkeen farmakokineettiset tutkimukset ja geenin ilmenemistuote (esim. tuotetut proteiinit tai geeniyhdistelmät).

5.2.2 *Ihmisiä koskevat farmakodynaamiset tutkimukset*

Ihmisiä koskevissa farmakodynaamisissa tutkimuksissa on käsiteltävä nukleiinihapposekvenssin ilmentymistä ja toimintaa geeniterapiassa käytettävän lääkkeen antamisen jälkeen.

5.2.3 *Turvallisuustutkimukset*

Turvallisuustutkimuksissa on käsiteltävä seuraavia näkökohtia:

- a) monistumiskykyisen vektorin ilmaantuminen;
- b) uusien kantojen ilmaantuminen;
- c) olemassa olevien genomisekvenssien uudelleenjärjestely;
- d) insertiomutageenisuudesta johtuva neoplastinen jakaantuminen.

5.3 Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

5.3.1 *Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet, joiden vaikutustapa perustuu määriteltyjen aktiivisten biomolekyylien tuotantoon*

Niiden somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden osalta, joiden vaikutustapa perustuu määriteltyjen aktiivisten biomolekyylien tuotantoon, on käsiteltävä kyseisten molekyylien farmakokineettistä profiilia ja erityisesti ilmentymisen jakautumista, kestoa ja määrää, mikäli tämä on mahdollista.

5.3.2 *Somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden komponenttien biodistribuuutio, pysyvyys ja pitkäaikainen pysyvyys siirteenä*

Somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden komponenttien biodistribuuutiota, pysyvyyttä ja pitkäaikaista pysyvyyttä siirteenä on käsiteltävä kliinisen kehittämisen aikana.

5.3.3 *Turvallisuustutkimukset*

Turvallisuustutkimuksissa on käsiteltävä seuraavia näkökohtia:

- a) jakautuminen ja siirteen pysyvyys tarkoitetussa kohteessa tuotteen paikalleen asettamisen, applikoinnin tai antamisen jälkeen;
- b) ektooppinen siirto;
- c) onkogeeninen transformaatio ja solu-/kudoslinjan muuttumattomuus.

5.4 Kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset

5.4.1 *Farmakokineettiset tutkimukset*

Jos tavanomaisilla farmakokineettisillä tutkimuksilla ei ole merkitystä kudosmuokkaustuotteiden kannalta, kudosmuokkaustuotteiden komponenttien biodistribuuutiota, pysyvyyttä ja hajoamista on käsiteltävä kliinisen kehittämisen aikana.

5.4.2 *Farmakodynaamiset tutkimukset*

Farmakodynaamiset tutkimukset on suunniteltava nimenomaan kudosmuokkaustuotteiden erityispiirteet huomioon ottaen. On esitettävä näyttöä periaatteen toimivuudesta ja tuotteen kinetiikasta aiotun uudistamis-, korjaamis- tai korvaamisvaikutuksen saamiseksi. Aiottuun toimintaan ja rakenteeseen liittyvät soveltuvat farmakodynaamiset merkkiaineet on otettava huomioon.

5.4.3 *Turvallisuustutkimukset*

Sovelletaan 5.3.3 kohtaa.

LIITE III

Pätevyysvaatimukset täyttävää henkilöä koskevat vaatimukset

1. Edellä 155 artiklassa tarkoitetulla pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava muodollista kelpoisuutta osoittava asiakirja, joka on myönnetty vähintään neljän vuoden teoreettisista ja käytännön opinnoista koostuvan yliopistollisen opinto-ohjelman tai asianomaisen jäsenvaltion samanarvoiseksi tunnustaman opinto-ohjelman suorittamisesta yhdellä tai useammalla seuraavista tieteenaloista: farmasia, lääketiede, eläinlääketiede, kemia, farmaseuttinen kemia ja teknologia, biologia, biolääketieteen teknologia ja bioteknologia sekä kemian tekniikka.

Kuitenkin yliopistollisen opinto-ohjelman tai asianomaisen jäsenvaltion samanarvoiseksi tunnustaman opinto-ohjelman vähimmäiskesto voi olla kolme ja puoli vuotta, jos sitä seuraa vähintään yhden vuoden teoreettinen ja käytännön harjoittelu, joka käsittää vähintään kuuden kuukauden harjoittelun yleisölle avoimessa apteekissa ja joka vahvistetaan yliopistotasoisella kuulustelulla.

Jos jäsenvaltiossa on yhtä aikaa kaksi yliopistollista opinto-ohjelmaa tai kaksi jäsenvaltion samanarvoiseksi tunnustamaa opinto-ohjelmaa ja jos yksi näistä kestää neljä vuotta ja toinen kolme vuotta, katsotaan kolmivuotisen kurssin, joka johtaa yliopistollisen opinto-ohjelman tai sen kanssa samanarvoiseksi tunnustetun kurssin suorittamisen perusteella myönnettävään muodollista kelpoisuutta osoittavaan asiakirjaan, täyttävän toisessa alakohdassa tarkoitetut ajallista kestoja koskevat edellytykset, jos asianomainen jäsenvaltio tunnustaa kummankin opinto-ohjelman suorittamisesta myönnettävät muodollista kelpoisuutta osoittavat asiakirjat samanarvoisiksi.

Opinto-ohjelman tulee sisältää teoreettisia ja käytännön opintoja vähintään seuraavissa perusoppiaineissa:

- a) fysiikka
- b) yleinen ja epäorgaaninen kemia
- c) orgaaninen kemia
- d) analyyttinen kemia
- e) farmaseuttinen kemia, mukaan lukien lääkeanalytiikka
- f) biokemia
- g) fysiologia
- h) mikrobiologia
- i) farmakologia
- j) farmaseuttinen teknologia
- k) toksikologia.

Näiden aineiden opintojen on oltava tasapainotettu siten, että ne antavat asianomaiselle kyvyn täyttää 157 artiklassa määritellyt velvollisuudet.

Jos henkilöllä ei ole ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettua muodollista kelpoisuutta osoittavaa asiakirjaa tai hän ei muutoin täytä tässä kohdassa vahvistettuja vaatimuksia, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tulee varmistua siitä, että asianomainen henkilö toimittaa näytön riittävistä tiedoista asiaan liittyvissä oppiaineissa.

2. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava vähintään kahden vuoden kokoaikainen käytännön työkokemus tai vastaava suhteellisesti pidemmällä aikavälillä hankittu työkokemus yhdessä tai useammassa yrityksessä tai yksikössä, jotka eivät harjoita taloudellista toimintaa ja jotka ovat valmistusluvan haltijoita, ja pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö on saanut kyseisenä ajanjaksona riittävän tietämyksen valmistuksesta, testauksesta, toimitusketjuista, hyvistä tuotantotavoista ja lääkkeiden laatu järjestelmistä sekä rekisteröintimenettelystä ja hakemusaineiston sisällöstä lääkkeiden laadun varmistamiseksi. Niissä jäsenvaltioissa, joissa 1 kohdassa tarkoitettui yliopisto-opinnot tai asianomaisen jäsenvaltion samanarvoisiksi tunnustamat opinnot kestävät vähintään viisi vuotta, maan toimivaltainen viranomainen voi lyhentää vaadittua käytännön kokemusta yhdellä vuodella.
3. Henkilö, joka on hoitanut 155 artiklassa tarkoitettui pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön tehtäviä jäsenvaltiossa toisen neuvoston direktiivin 75/319/ETY¹ tullessa voimaan tuossa valtiossa, mutta ei täytä tässä liitteessä säädettyjä edellytyksiä, on pätevä jatkamaan mainittujen tehtävien hoitamista unionissa.

¹ Toinen neuvoston direktiivi 75/319/ETY, annettu 20 päivänä toukokuuta 1975, lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä (EYVL L 147, 9.6.1975, s. 13, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/1975/319/oj>).

4. Henkilöä, jolla on tutkintotodistus, todistus tai muu muodollista kelpoisuutta osoittava asiakirja, joka myönnetään yliopistollisen opinto-ohjelman tai kyseessä olevan jäsenvaltion samanarvoiseksi tunnustaman opinto-ohjelman suorittamisesta tieteenalalla, joka antaa hänelle pätevyyden hoitaa 155 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön tehtäviä tuon jäsenvaltion lainsäädännön mukaisesti, voidaan – jos hän aloitti opinto-ohjelmansa ennen 21 päivää toukokuuta 1975 – pitää pätevänä suorittamaan 155 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön tehtäviä tuossa jäsenvaltiossa edellyttäen, että hän on aiemmin hoitanut yhdessä tai useammassa yrityksessä tai yksikössä, jotka eivät harjoita taloudellista toimintaa ja jotka ovat luvan saaneita valmistajia, seuraavia tehtäviä ennen tämän direktiivin tiedoksi antamista vähintään kahden vuoden ajan ennen 21 päivää toukokuuta 1985: tuotannon valvonta tai vaikuttavien aineiden laadun ja määrän analysointi sekä lääkkeiden laadun varmistamiseksi välttämätön testaus ja tarkastaminen 155 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön välittömässä alaisuudessa.
-

LIITE IV

MYYN TIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN TIEDOT

Lääkkeen ulkopakkauksessa tai sen puuttuessa sisäpakkauksessa on oltava seuraavat merkinnät:

- a) lääkkeen nimi, myös pistekirjoituksena, jonka jälkeen mainitaan tarpeen mukaan lääkkeen vahvuus, myös pistekirjoituksena, ja lääkemuoto (myös pistekirjoituksena) sekä tarvittaessa täsmennetään, onko lääke tarkoitettu vauvoille, lapsille vai aikuisille;
- b) jos valmiste sisältää enintään kolmea vaikuttavaa ainetta, kansainvälinen yhteisen kansainvälisen nimistön mukainen nimi (INN), ellei se ole jo osa lääkkeen nimeä, tai, jos INN-nimeä ei ole, yleisnimi on mainittava;
- c) vaikuttavien aineiden koostumus laadullisesti ja määrällisesti annosta tai yksikköä kohden ilmaistuna tai antotavan mukaisesti tiettyä tilavuutta tai painoa kohden niiden yleisnimiä käyttäen;
- d) lääkemuoto ja sisältö painona, tilavuutena tai annosyksikköinä;
- e) luettelo niistä apuaineista, joilla tiedetään olevan tunnettu vaikutus ja jotka sisältyvät 80 artiklan mukaisesti julkaistuihin yksityiskohtaisiin ohjeisiin;

- f) antotapa ja tarvittaessa antoreitti. Lisäksi on jätettävä tyhjä tila, johon voidaan merkitä määrätty annostus;
- g) erityisvaroitukset, että lääkettä ei saa säilyttää lasten ulottuvilla eikä lasten näkyvillä;
- h) erityisvaroitukset, jos tarpeellisia lääkkeen kohdalla;
- i) viimeinen käyttöpäivä selvin merkinnöin (kuukausi/vuosi);
- j) tarvittaessa erityiset säilytystä koskevat varotoimet;
- k) erityiset varotoimet käyttämättömien lääkkeiden tai lääkkeistä peräisin olevien jätteiden hävittämisen osalta sekä viittaus mahdollisesti olemassa olevaan keräysjärjestelmään;
- l) myyntiluvan haltijan nimi ja osoite sekä tarvittaessa myyntiluvan haltijan edustajan nimi;
- m) lääkkeen myyntiluvan numero;
- n) valmistajan eränumero;

- o) ilman lääkemääräystä myytävien lääkkeiden käyttöohjeet;
 - p) radiofarmaseuttisia lääkkeitä lukuun ottamatta 70 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen lääkkeiden turvaominaisuudet, joiden ansiosta valmistajat, tukkukauppiaat, apteekkihenkilöstö ja muut luonnolliset henkilöt tai oikeushenkilöt, joilla on lupa tai valtuudet toimittaa lääkkeitä väestölle, sekä tapauksen mukaan jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset tai lääkevirasto, voivat
 - i) tarkastaa lääkkeiden aitouden; ja
 - ii) tunnistaa yksittäiset pakkaukset;sekä ulkopakkauksen peukaloinnin paljastava mekanismi.
-

LIITE V

Valmisteyhteenvedon sisältö

Edellä 65 artiklassa tarkoitettussa valmisteyhteenvedossa tulee olla jäljempänä mainitussa järjestyksessä seuraavat tiedot:

- 1) lääkkeen nimi, vahvuus ja lääkemuoto;
- 2) laadullinen ja määrällinen koostumus (vaikuttavat aineet ja apuaine), jonka tunteminen on olennaista, jotta lääkettä voidaan antaa oikein. On käytettävä tavanomaista yleisnimeä tai kemiallista kuvausta;
- 3) lääkemuoto;
- 4) kliiniset tiedot:
 - 4.1 terapeuttiset käyttöaiheet,
 - 4.2 annostus ja antotapa aikuisille ja tarvittaessa lapsille,
 - 4.3 vasta-aiheet,
 - 4.4 varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, ja immunologisten lääkkeiden osalta ne erityiset varotoimet, joihin immunologista lääkettä käsittelevien henkilöiden ja sitä potilaille antavien henkilöiden tulee ryhtyä, sekä mahdolliset varotoimet, joihin potilaan tulee ryhtyä,

- 4.5 yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muun tyyppiset yhteisvaikutukset,
 - 4.6 käyttö raskauden ja imetyksen aikana sekä silloin, kun yritetään raskautta, ja tiedot vaikutuksista hedelmällisyyteen,
 - 4.7 vaikutukset ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita,
 - 4.8 haittavaikutukset, mukaan lukien vakioteksti, jolla terveydenhuollon ammattihenkilöitä pyydetään nimenomaisesti ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta tai muulla tavalla ja jossa kerrotaan käytettävissä olevat eri ilmoitustavat (sähköinen ilmoitus, postiosoite tai muut tavat) 110 artiklan 1 kohdan toisen alakohdan mukaisesti,
 - 4.9 yliannostus (oireet, toimenpiteet hätätilanteessa, vasta-aineet);
- 5) farmakologiset ominaisuudet:
- 5.1 farmakodynaamiset ominaisuudet,
 - 5.2 farmakokineettiset ominaisuudet,
 - 5.3 ei-kliiniset turvallisuustiedot;
- 6) farmaseuttiset tiedot:
- 6.1 apuaineiden luettelo,
 - 6.2 merkittävät yhteensopimattomuudet,

- 6.3 kesto aika ja tarvittaessa kesto aika lääkkeen käyttökuntoon saattamisen jälkeen tai lääkkeen laimennuksen jälkeen tai kun sisäpakkaus avataan ensimmäisen kerran,
 - 6.4 säilytystä koskevat varotoimet,
 - 6.5 pakkaustyyppi ja pakkauksen sisältö,
 - 6.6 tarvittaessa toteutettavat varotoimet lääkkeen tai tällaisesta lääkkeestä peräisin olevien jätteen hävittämisessä; ja kun on kyse mikrobilääkkeistä, varotoimien lisäksi varoitus siitä, että lääkkeen epäasianmukainen hävittäminen lisää mikrobilääkeresistenssiä;
- 7) myyntiluvan haltijan nimi ja osoite,
 - 8) myyntiluvan numerot,
 - 9) myyntiluvan myöntämis- tai uudistamispäivämäärä,
 - 10) tekstin muuttamispäivämäärä,
 - 11) radiofarmaseuttisista lääkkeistä täydelliset yksityiskohdat sisäisen säteilyn annosmittauksesta,
 - 12) radiofarmaseuttisista lääkkeistä yksityiskohtaiset lisäohjeet tällaisten valmisteiden ex tempore-valmistusta ja laaduntarkastusta varten ja tarvittaessa enimmäissäilytysaika, jonka kuluessa mikä tahansa välituote, kuten eluaatti, tai käyttövalmis radiofarmaseuttinen lääke täyttää laatuvaatimukset.
-

LIITE VI

Pakkausselosteen sisältö

Edellä 67 artiklassa tarkoitetussa pakkausselosteessa tulee olla jäljempänä mainitussa järjestyksessä seuraavat tiedot:

- 1) lääkkeen tunnistamiseksi:
 - a) lääkkeen nimi, jonka jälkeen mainitaan lääkkeen vahvuus ja lääkemuoto ja tarvittaessa täsmennetään, onko se tarkoitettu vauvoille, lapsille vai aikuisille. Yleisnimi on sisällytettävä, jos lääke sisältää ainoastaan yhtä vaikuttavaa ainetta ja jos sillä on keksitty nimi,
 - b) farmakoterapeuttinen luokka tai vaikutustapa potilaalle helposti ymmärrettävin käsittein;
- 2) terapeuttiset käyttöaiheet;
- 3) tiedot, jotka ovat tarpeellisia ennen lääkkeen ottamista:
 - a) vasta-aiheet,
 - b) tarpeelliset käyttöä koskevat varotoimet,
 - c) yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset (esimerkiksi alkoholi, tupakka, elintarvikkeet ja kasviperäiset valmisteet), jotka voivat vaikuttaa lääkkeen vaikutukseen,

- d) erityisvaroitukset;
- 4) oikean käytön kannalta tarpeelliset ja tavanomaiset ohjeet, erityisesti:
- a) annos ja annostus,
 - b) antotapa, mukaan lukien kaikki mittaukseen tai antoon tarvittavien laitteiden valmistelun ja käytön vaiheet, ja tarvittaessa antoreitti;
 - c) antotiheys, ja tarvittaessa sopiva ajankohta, jolloin lääke voidaan antaa tai on annettava,

ja tarvittaessa lääkkeen luonteen mukaan:

- d) hoidon kesto silloin, kun sen on oltava rajoitettu,
- e) yliannostustapauksessa toteutettavat toimenpiteet (esimerkiksi oireet, menettelyt hätätilanteessa),
- f) toimenpiteet, kun yksi tai useampi annos on jätetty ottamatta,
- g) tarvittaessa maininta vieroitusoireiden vaarasta,
- h) nimenomainen kehoitus kääntyä tapauksen mukaan lääkärin tai farmaseuttisen henkilöstön puoleen lääkkeen käytön selventämiseksi;

- 5) kuvaus haittavaikutuksista, joita voisi esiintyä käytettäessä lääkettä tavanomaiseen tapaan, ja tarvittaessa tällaisessa tapauksessa suoritettavat toimenpiteet, mukaan lukien vakioteksti, jolla potilaita pyydetään nimenomaisesti ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista lääkärille, farmaseuttiselle henkilöstölle, terveydenhuollon ammattihenkilölle tai suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta, ja jossa kerrotaan käytettävissä olevat eri ilmoitustavat (sähköinen ilmoitus, postiosoite tai muut tavat) 110 artiklan 1 kohdan toisen alakohdan mukaisesti.
- 6) viittaukset seuraaviin:
- a) myyntipäällysmarkkinöissä ilmoitettu viimeinen käyttöpäivä sekä lääkkeen käyttämistä kyseisen päivämäärän jälkeen koskeva varoitus,
 - b) tarvittaessa säilytystä koskevat varotoimet,
 - c) tarvittaessa varoitus näkyvistä pilaantumisen merkeistä,
 - d) vaikuttavat aineet ja apuaineet sekä ilmoitus vaikuttavien aineiden määristä yleisnimiä käyttäen lääkkeen jokaisen valmistemuodon osalta,
 - e) lääkekuoto ja sisältö ilmaistuna painona, tilavuutena tai annosyksikköinä lääkkeen jokaisen valmistemuodon osalta,
 - f) tiedot siitä, missä pakkausseloste on saatavilla vammaisille henkilöille saavutettavassa muodossa,

- g) myyntiluvan haltijan nimi, osoite ja sähköpostiosoite sekä tarvittaessa sen myyntiluvan haltijan edustajien nimet eri jäsenvaltioissa,
 - h) valmistajan nimi ja osoite;
- 7) päivä, jona pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu.
- 8) Mikrobilääkkeiden pakkausselosteessa on oltava osa, joka sisältää maailmanlaajuisen mikrobilääkeresistenssisymbolin, asianomaista lääkettä koskevat erityiset tiedot sekä tietoa mikrobilääkeresistenssistä ja mikrobilääkkeiden asianmukaisen käytön ja hävittämisen tärkeydestä 72 artiklan 2 kohdan mukaisesti.

Edellä 3 kohdassa esitetyssä luettelossa on

- a) otettava huomioon tiettyjen käyttäjäryhmien (esimerkiksi lapset, raskaana olevat tai imettävät naiset, iäkkäät ja henkilöt, joilla on erityinen sairaudentila, ja vammaiset henkilöt) erityistilanteet,
 - b) mainittava tarvittaessa mahdolliset vaikutukset kykyyn kuljettaa ajoneuvoja tai käyttää koneita,
 - c) esitettävä luettelo apuaineista, joista on lääkkeen tehokkaan ja turvallisen käytön kannalta tärkeää olla tietoinen.
-

LIITE VII

31 artiklassa tarkoitettujen mukautettujen kehysten soveltamisalat

Faageja sisältävät lääkkeet tapauksissa, joissa lääkkeen koostumus vaihtelee kliinisen tilanteen mukaan.

LIITE VIII

Vastaavuustaulukko

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
2 artiklan 1 kohta	—	1 artiklan 1 ja 2 alakohta
2 artiklan 3 alakohta	—	1 artiklan 3 kohta ja 146 artiklan 1 kohdan toinen virke
2 artiklan 2 alakohta	—	1 artiklan 4 kohta
3 artiklan 1 ja 2 kohta	—	1 artiklan 5 kohdan ensimmäisen alakohdan a ja b alakohta
—	—	1 artiklan 5 kohdan toinen alakohta
3 artiklan 3 kohta	—	1 artiklan 6 kohdan a alakohta
—	—	1 artiklan 6 kohdan b alakohta
4 artiklan 5 kohta	—	1 artiklan 7 kohta
4 artiklan 3 kohta	—	1 artiklan 8 kohta
4 artiklan 4 kohta	—	1 artiklan 9kohta
—	—	2 artikla
3 artiklan 7 kohta	—	3 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
—	—	3 artiklan 4 –8 kohta
5 artiklan 1 kohta	—	4 artiklan 1 alakohta
—	—	4 artiklan 2 ja 3 kohta
5 artiklan 2 kohta	—	4 artiklan 4 kohta
5 artiklan 3 kohta	—	4 artiklan 5 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
5 artiklan 4 kohta	—	4 artiklan 6 kohta
1 artiklan 2 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 1 alakohta
1 artiklan 3 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 2 alakohta
1 artiklan 3 a alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 3 alakohta
Liite I, I osa, 3.2.1.1 jakson b alakohdan ensimmäinen alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 4 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 5 alakohta
1 artiklan 3 b alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 6 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 7 alakohta
1 artiklan 4 a alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 8 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 9 alakohta
1 artiklan 4 alakohdan b alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 10 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 11 alakohta
10 artiklan 2 kohdan a alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 12 alakohta
10 artiklan 2 kohdan b alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 13 alakohta
Liite I, I osa, 3.2.1.1 jakson b alakohdan kolmas alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 14 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 15 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 16 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 17 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 18 alakohta
1 artiklan 6 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 19 alakohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
1 artiklan 7 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 20 alakohta
1 artiklan 8 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 21 alakohta
1 artiklan 9 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 22 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 23 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 24 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 25 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 26 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 27 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 28 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 29 alakohta
1 artiklan 4 alakohdan a alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 30 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 31 alakohta
Liite I, IV osa, 2.1 jakso	—	5 artiklan 1 kohdan 32 alakohta
Liite I, IV osa, 2.2 jakso	—	5 artiklan 1 kohdan 33 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 34 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 35 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 36 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 37 alakohta
1 artiklan 28 c alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 38 alakohta
1 artiklan 28 b alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 39 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 40 alakohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
1 artiklan 28 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 41 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 42 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 43 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 44 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 45 alakohta
1 artiklan 16 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 46 alakohta
1 artiklan 28 a alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 47 alakohta
1 artiklan 18 a alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 48 alakohta
1 artiklan 26 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 49 alakohta
1 artiklan 24 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 50 alakohta
1 artiklan 23 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 51 alakohta
1 artiklan 25 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 52 alakohta
1 artiklan 20 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 53 alakohta
1 artiklan 21 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 54 alakohta
1 artiklan 22 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 55 alakohta
1 artiklan 33 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 56 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 57 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 58 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 59 alakohta
1 artiklan 26 a alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 60 alakohta
1 artiklan 15 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 61 alakohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
1 artiklan 28 d alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 62 alakohta
1 artiklan 28 e kohta	—	5 artiklan 1 kohdan 63 alakohta
1 artiklan 11 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 64 alakohta
1 artiklan 12 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 65 alakohta
1 artiklan 13 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 66 alakohta
1 artiklan 5 alakohta:	—	5 artiklan 1 kohdan 67 alakohta
1 artiklan 29 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 68 alakohta
1 artiklan 30 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 69 alakohta
1 artiklan 31 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 70 alakohta
1 artiklan 32 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 71 alakohta
16 c artiklan 2 kohta	—	5 artiklan 1 kohdan 72 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 73 alakohta
—	—	5 artiklan 1 kohdan 74 alakohta
46 a artiklan 1 kohta	—	5 artiklan 1 kohdan 75 alakohta
1 artiklan 17 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 76 alakohta
1 artiklan 17 a alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 77 alakohta
1 artiklan 18 alakohta	—	5 artiklan 1 kohdan 78 alakohta
—	—	5 artiklan 2 kohta
6 artiklan 1 kohta	—	6 artikla
8 artiklan 1 kohta	—	7 artiklan 1 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
8 artiklan 3 kohdan ensimmäisen alakohdan johdantokappale	—	7 artiklan 2 kohta
8 artiklan 3 kohdan toinen ja kolmas alakohta	—	7 artiklan 3 ja 4 kohta
	7 ja 8 artikla.	7 artiklan 5 kohta
	9 artikla	7 artiklan 6 kohta
	—	7 artiklan 7 kohta
12 artiklan 1 kohta	—	8 artiklan 1 kohta
12 artiklan 2 kohta	—	8 artiklan 2 kohta
20 artiklan ensimmäinen kohta	—	9 artikla
10 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta	—	10 artiklan 1 kohta
10 artiklan 1 kohdan toinen alakohta	—	—
10 artiklan 2 kohdan b alakohdan viides virke	—	10 artiklan 2 kohdan a ja b alakohta
10 artiklan 1 kohdan kolmas alakohta	—	10 artiklan 3 kohdan ensimmäinen ja toinen alakohta
10 artiklan 2 kohdan b alakohdan neljäs virke	—	10 artiklan 3 kohdan kolmas alakohta
10 artiklan 2 kohdan b alakohdan toinen ja kolmas virke	—	10 artiklan 4 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
—	—	10 artiklan 5 kohta
10 artiklan 3 kohta	—	11 artikla
10 artiklan 4 kohta	—	12 artikla
—	—	13 artikla
10 a artikla	—	14 artikla
10 c artikla	—	15 artikla
—	—	16 artikla
6 artiklan 2 kohta	—	17 artiklan 1 kohta
7 artikla	—	17 artiklan 2 kohta
—	—	18 artikla
—	—	19 artikla
—	—	20 artikla
—	—	21 artikla
—	—	22 artikla
—	—	23 artikla
—	—	24 artikla
—	—	25 artikla
—	—	26 artikla
—	—	27 artikla
—	—	28 artikla
—	—	29 artikla
—	—	30 artikla

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
—	—	31 artikla
19 artiklan 1 kohta	—	32 artiklan 1 kohdan a alakohta
19 artiklan 2 kohta	—	32 artiklan 1 kohdan b alakohta
19 artiklan 3 kohdan ensimmäinen virke	—	32 artiklan 1 kohdan c alakohta
—	—	32 artiklan 1 kohdan d ja e alakohta
—	—	32 artiklan 2 kohta
19 artiklan 3 kohdan toinen virke	—	32 artiklan 3 kohta
—	—	32 artiklan 4 kohta
—	—	32 artiklan 5 kohta
—	—	32 artiklan 6 kohta
—	—	32 artiklan 7 kohta
—	—	32 artiklan 8 kohta
17 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta	—	33 artikla
—	—	34 artikla
—	—	35 artikla
17 artiklan 1 kohdan toinen alakohta	—	36 artiklan 1 ja 2 kohta ja 38 artikla
—	—	36 artiklan 3 kohta
28 artiklan 1 kohta	—	37 artiklan 1, 2 ja 6 kohta sekä 39 artiklan 1 ja 2 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
—	—	37 artiklan 3 kohta
—	—	37 artiklan 4 kohta
—	—	37 artiklan 5 kohta
28 artiklan 4 ja 5 kohta	—	37 artiklan 7 ja 9 kohta, 39 artiklan 6, 7 ja 9 kohta
—	—	37 artiklan 8 kohta
28 artiklan 3 kohta	—	37 artiklan 9 kohta ja 39 artiklan 9 kohta
28 artiklan 2 kohta	—	38 artiklan 1 kohta ja 39 artiklan 1–5 kohta
—	—	39 artiklan 8 kohta
27 artikla	—	40 artiklan 1 kohdan a, b ja c alakohta ja 40 artiklan 2–7 kohta
—	—	40 artiklan 1 kohdan d ja e alakohta
29 artiklan 1, 2 ja 3 kohta	—	41 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
29 artiklan 4 kohdan ensimmäinen virke	—	41 artiklan 4 kohta
29 artiklan 6 kohta	—	41 artiklan 5 kohta
30 artiklan 1 kohta	—	42 artikla
30 artiklan 2 kohta	—	43 artiklan 1 ja 2 kohta
—	—	43 artiklan 3 ja 4 kohta
32 artiklan 1, 2 ja 3 kohta	—	44 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
32 artiklan 4 kohdan ensimmäisen alakohdan johdantokappale ja a–d alakohta	—	44 artiklan 4 kohdan ensimmäisen alakohdan johdantokappale ja a–d alakohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
—	—	44 artiklan 4 kohdan e alakohta
32 artiklan 4 kohdan toinen ja kolmas alakohta	—	44 artiklan 4 kohdan toinen ja kolmas alakohta
32 artiklan 5 kohta	—	44 artiklan 5 kohta
33 ja 34 artikla	—	45 artikla
Asetuksen 21 artikla	—	46 artiklan 1–5 kohta
—	—	46 artiklan 6 kohta
21 a artiklan ensimmäinen kohta	—	47 artiklan 1 kohdan a–f alakohta
—	—	47 artiklan 1 kohdan g–j alakohta
21 a artiklan toinen kohta	—	47 artiklan 2 kohta
22 artikla	—	48 artiklan 1 ja 2 kohta
—	—	49 artikla
26 artiklan 1 kohta	—	50 artiklan 1 kohdan b, c ja d alakohta
—	—	50 artiklan 1 kohdan e ja f alakohta
26 artiklan 2 ja 3 kohta	—	50 artiklan 1 kohdan a alakohta ja 50 artiklan 3 kohta
—	23 artiklan 1 kohta	51 artiklan 1 ja 2 kohta
—	23 artiklan 2 kohdan ensimmäisen alakohdan johdantokappale sekä a ja b alakohta	51 artiklan 3 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
—	23 artiklan 2 kohdan toinen alakohta	51 artiklan 4 kohta
—	23 artiklan 3 kohdan toinen alakohta	51 artiklan 5 kohta
—	24 artikla	51 artiklan 6 kohta
—	28 artiklan 1 kohdan toinen alakohta ja 28 artiklan 2 kohta	52 artiklan 1 kohta
—	28 artiklan 3 kohta	52 artiklan 2 kohta
—	29 artiklan ensimmäinen ja toinen kohta	52 artiklan 3 kohta
—	29 artiklan kolmas kohta	52 artiklan 4 kohta
70 artikla	—	53 artikla
71 artiklan 1 kohta	—	54 artiklan 1 kohdan a–d alakohta
—	—	54 artiklan 1 kohdan e ja f alakohta
—	—	54 artiklan 2 kohta
71 artiklan 2 kohta	—	54 artiklan 3 kohta
71 artiklan 3 kohta	—	54 artiklan 4 kohta
71 artiklan 4 kohta	—	54 artiklan 5 kohta
—	—	54 artiklan 6 kohta
71 artiklan 5 kohta	—	54 artiklan 7 kohta
72 artikla	—	55 artikla

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
74 artikla	—	56 artiklan ensimmäinen kohta
—	—	56 artiklan toinen kohta
74 a artikla	—	57 artikla
6 artiklan 1 a kohta	—	58 artiklan 1 kohta
23 a artiklan ensimmäinen kohta	—	58 artiklan 2 kohta
—	—	58 artiklan 3 kohta
—	—	58 artiklan 4 kohta
81 artiklan kolmas kohta	—	58 artiklan 4 kohdan toinen alakohta
—	—	58 artiklan 5 kohta
—	—	58 artiklan 6 kohta
8 artiklan 2 kohta	—	58 artiklan 7 kohta
—	—	58 artiklan 8 kohta
—	—	58 artiklan 9 kohta
23 a artiklan kolmas kohta	—	58 artiklan 10 kohta
—	—	59 artikla
—	—	60 artikla
—	—	61 artikla
—	33 artikla	62 artikla
—	35 artikla	63 artikla
25 artikla	—	64 artikla

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
11 artiklan ensimmäisen kohdan johdantokappale	—	65 artiklan 1 kohta
11 artiklan toinen kohta	—	65 artiklan 2 kohta
58 artikla	—	66 artiklan 1 kohta
63 artiklan 2 kohdan ensimmäisen alakohdan ensimmäinen virke	—	66 artiklan 2 kohta
—	—	66 artiklan 3 kohta
—	—	66 artiklan 4 kohta
58 artikla	—	66 artiklan 5 kohta
—	—	66 artiklan 6 kohta
—	—	66 artiklan 7 kohta
—	—	66 artiklan 8 kohta
59 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan johdantokappale	—	67 artiklan 1 kohta
59 artiklan 3 kohta	—	67 artiklan 2 kohta
54 artiklan johdantokappale	—	68 artiklan 1 kohta
—	—	68 artiklan 2 kohta
55 artikla	—	69 artikla
54 a artikla	—	70 artikla
66 artikla	—	71 artiklan 1, 2 ja 3 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
67 artikla	—	71 artiklan 4 kohta
—	—	72 artikla
56 artikla	—	73 artikla
56 a artikla	—	74 artikla
57 artikla	—	75 artiklan 1 kohdan a–d alakohta ja 75 artiklan 2 kohta
—	—	75 artiklan 1 kohdan e alakohta
62 artikla	—	76 artikla
63 artiklan 1 kohdan ensimmäinen ja toinen alakohta ja 63 artiklan 2 kohdan ensimmäisen alakohdan toinen virke	—	77 artiklan 1 ja 2 kohta
—	—	77 artiklan 3 kohta
63 artiklan 3 kohdan toinen virke	—	77 artiklan 4 kohta
63 artiklan 3 kohdan ensimmäinen virke	—	78 artiklan johdantolause sekä a ja b alakohta
—	—	78 artiklan c, d ja e alakohta
61 artikla	—	79 artikla
65 artikla	—	80 artiklan a, c, d, e, f ja g alakohta
—	—	80 artiklan b ja h alakohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
60 artikla	—	81 artikla
64 artikla	—	82 artikla
—	—	83 artikla
—	—	84 artiklan 1 kohta
10 artiklan 5 kohta	—	84 artiklan 2 kohta
—	—	84 artiklan 3 kohta
—	—	84 artiklan 4 kohta
—	—	85 artikla
—	—	86 artikla
10 artiklan 6 kohta	—	87 artiklan 1 kohdan a, b ja c alakohta ja 87 artiklan 3 kohta
—	—	87 artiklan 1 kohdan d ja e alakohta
—	—	87 artiklan 2 kohta
—	36 artiklan 1 kohta	88 artiklan 1 kohta
—	36 artiklan 2 kohta	88 artiklan 2 kohta
—	36 artiklan 3 kohta	88 artiklan 3 kohta
—	36 artiklan 5 kohta	88 artiklan 4 kohta
22 a artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta,	—	89 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan johdantokappale sekä a ja b alakohta
—	—	89 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan c ja d alakohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
—	—	89 artiklan 1 kohdan toinen alakohta
22 a artiklan 1 kohdan toinen alakohta	—	89 artiklan 1 kohdan kolmas alakohta
22 a artiklan 2 ja 3 kohta	—	89 artiklan 2 ja 3 kohta
22 b artikla	—	90 artikla
22 c artiklan 1 kohta	—	91 artikla
23 artiklan 1, 2 ja 3 kohta	—	92 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
23 artiklan 4 kohdan ensimmäinen alakohta	—	92 artiklan 4 kohta
23 artiklan 4 kohdan toinen alakohta	—	92 artiklan 5 kohta
—	—	92 artiklan 6 kohta
—	—	93 artikla
—	—	94 artiklan 1 kohta
23 b artiklan 1 kohta	—	94 artiklan 2 kohta
23 b artiklan 2 kohta	—	94 artiklan 3 kohdan ensimmäinen ja toinen virke
23 b artiklan 2 a kohta	—	94 artiklan 4 kohdan johdantokappale sekä a ja b alakohta
—	—	94 artiklan 4 kohdan c, d ja e alakohta
35 artikla	—	95 artikla
—	—	96 artikla

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
—	45 artiklan 1 kohdan toinen alakohta	97 artiklan 1 kohta
—	46 artiklan 3 kohta	97 artiklan 3 kohta
—	46 artiklan 4 kohta	97 artiklan 4 kohta
—	46 artiklan 5 kohta	97 artiklan 5 kohta
31 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta	—	98 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan ensimmäinen virke
31 artiklan 1 kohdan toisesta viidenteen alakohta	—	98 artiklan 1 kohdan toisesta viidenteen alakohta
31 artiklan 2, 3 ja 4 kohta	—	98 artiklan 2, 3 ja 4 kohta
101 artikla	—	99 artikla
102 artiklan ensimmäisen kohdan a–e alakohta	—	100 artiklan 1 kohta
102 artiklan toinen kohta	—	100 artiklan 2 kohta
103 artikla	—	101 artikla
104 artiklan 1 ja 2 kohta	—	102 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
104 artiklan 3 kohdan ensimmäinen alakohta	—	102 artiklan 4 kohta
104 artiklan 3 kohdan toinen alakohta	—	102 artiklan 5 kohta
104 artiklan 4 kohta	—	102 artiklan 6 kohta
—	—	102 artiklan 7 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
104 a artikla	—	103 artikla
105 artikla	—	104 artikla
106 artikla.	—	105 artiklan 1 kohdan johdantokappale ja a–d alakohta
73 artikla	—	105 artiklan 1 kohdan e alakohta
—	—	105 artiklan 1 kohdan f alakohta
—	—	105 artiklan 2 kohta
107 l artikla	—	106 artikla.
106 a artikla	—	107 artikla
107 artikla	—	108 artiklan 1–5 kohta
—	—	108 artiklan 6 kohta
—	—	109 artikla
107 a artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan ensimmäinen virke	—	110 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan ensimmäinen virke
—	—	110 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan toinen virke
107 a artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan toinen virke	—	110 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan kolmas virke
107 a artiklan 1 kohdan toinen alakohta	—	110 artiklan 1 kohdan toinen alakohta
107 a artiklan 2–6 kohta	—	110 artiklan 2–6 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
107 b artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta	—	111 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta
107 b artiklan 1 kohdan toinen ja kolmas alakohta	—	111 artiklan 1 kohdan ensimmäinen virke ja 111 artiklan 2 kohta
107 b artiklan 2 ja 3 kohta	—	111 artiklan 3 ja 4 kohta
107 c artikla	—	112 artikla Kynnys
107 d artikla	—	113 artikla
107 e artikla	—	114 artikla
107 f artikla	—	115 artikla
107 g artikla	—	116 artikla
107 h artikla	—	117 artikla
107 i artikla	—	118 artikla
107 j artikla	—	119 artikla
107 k artikla	—	120 artikla
107 m artikla	—	121 artikla
107 n artikla	—	122 artikla
107 o artikla	—	123 artikla
107 p artikla	—	124 artikla
107 q artikla	—	125 artikla
108 artikla	—	126 artikla
108 a artikla	—	127 artikla

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
108 b artikla	—	128 artikla
13 artikla	—	129 artikla
14 artikla	—	130 artikla
—	—	131 artiklan 2 kohdan a, b, c, e, f, g ja h alakohta
15 artikla	—	131 artiklan 2 kohdan d ja i alakohta
—	—	132 artikla
39 artikla	—	133 artikla
68 artikla	—	134 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan a, b, c, e, f, g, h, i, j ja k alakohta, 134 artiklan 1 kohdan toinen alakohta ja 134 artiklan 2 kohta
69 artikla	—	134 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan l ja m alakohta
100 artikla	—	135 artikla
124 artikla	—	136 artikla
16 artiklan 1 ja 2 kohta	—	137 artiklan 1 ja 2 kohta
16 artiklan 3 kohta sekä 53, 85 ja 119 artikla	—	137 artiklan 3 kohta
16 a artikla	—	138 artikla
16 b artikla	—	139 artikla
16 c artikla	—	140 artikla

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
16 d artikla	—	141 artikla
16 e artikla	—	142 artikla
16 f artikla	—	143 artikla
16 g artikla	—	144 artikla
16 h artiklan 1 kohta	—	145 artiklan 1 kohta
16 h artiklan 2 kohta	—	145 artiklan 2 kohta
16 h artiklan 3 ja 4 kohta	—	145 artiklan 3 ja 4 kohta
—	—	145 artiklan 5 kohta
40 artiklan 1 kohta	—	146 artiklan 1 kohta
40 artiklan 2 kohdan ensimmäinen alakohta	—	146 artiklan 2 kohdan ensimmäinen alakohta
42 artiklan 3 kohta	—	146 artiklan 2 kohdan toinen alakohta
40 artiklan 2 kohdan toinen alakohta	—	146 artiklan 3 kohdan johdantokappale ja a alakohta
—	—	146 artiklan 3 kohdan johdantokappale ja b alakohta
40 artiklan 3 kohta	—	146 artiklan 4 kohta
40 artiklan 4 kohta	—	146 artiklan 5 kohta
—	—	147 artiklan 1 kohdan johdantokappale ja a alakohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
41 artiklan ensimmäisen kohdan a, b ja c alakohta	—	147 artiklan 1 kohdan johdantokappale ja b, c ja d alakohta
—	—	147 artiklan 2 kohta
41 artiklan toinen kohta	—	147 artiklan 3 kohta
42 artiklan 1 kohta	—	148 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta
43 artikla	—	148 artiklan 1 kohdan toinen alakohta
—	—	148 artiklan 1 kohdan kolmas alakohta
42 artiklan 2 kohta	—	148 artiklan 2 kohta
44 artikla	—	149 artikla
45 artikla	—	150 artikla
46 artikla	—	151 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
46 artiklan f alakohta	—	152 artikla
47 a artikla	—	153 artikla
52 b artiklan 1 kohta	—	154 artiklan 1 kohta
118 b artikla	—	154 artiklan 2 kohta
52 b artiklan 2 kohta	—	154 artiklan 3 kohta
48 artiklan 1 ja 2 kohta	—	155 artiklan 1 ja 2 kohta
—	—	155 artiklan 3 kohta
49 artiklan 1 kohta	—	156 artiklan 1 kohta
—	—	156 artiklan 2 ja 3 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
51 artikla:	—	157 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
—	—	157 artiklan 4 kohta
52 artikla	—	158 artiklan 1 ja 2 kohta
—	—	158 artiklan 3 kohta
127 artikla	—	159 artikla
52 a artiklan 1, 2, 3 ja 4 kohta	—	160 artiklan 1, 2, 3 ja 4 kohta
—	—	160 artiklan 5 kohta
52 a artiklan 5 kohta	—	160 artiklan 6 kohta
52 a artiklan 7 kohta	—	160 artiklan 7 kohta
—	—	160 artiklan 8 kohta
46 b artiklan 1, 2 ja 3 kohta	—	161 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
46 b artiklan 4 kohdan ensimmäinen virke	—	161 artiklan 4 kohta
111 b artikla	—	162 artikla
47 artiklan ensimmäisestä kolmanteen kohta	—	163 artiklan ensimmäinen ja neljäs kohta
85 b artiklan 3 kohta	—	163 artiklan toinen kohta
—	—	163 artiklan kolmas kohta
47 artiklan viides kohta	—	164 artikla
76 artiklan 1 ja 2 kohta ja 3 kohdan ensimmäinen virke	—	165 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
—	—	165 artiklan 4 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
76 artiklan 3 kohdan toinen virke	—	165 artiklan 5 kohta
76 artiklan 4 kohta	—	165 artiklan 6 kohta
77 artiklan 1–5 kohta	—	166 artiklan 1–4 kohta ja 166 artiklan 5 kohdan ensimmäinen alakohta
77 artiklan 6 kohta	—	166 artiklan 5 kohdan toinen alakohta
77 artiklan 7 kohta	—	166 artiklan 6 kohta
79 artikla	—	167 artikla
—	—	168 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta
78 artiklan ensimmäinen kohta	—	168 artiklan 1 kohdan toinen alakohta
—	—	168 artiklan 1 kohdan kolmas alakohta
78 artiklan toinen kohta	—	168 artiklan 2 kohta
—	—	168 artiklan 3 kohta
—	—	168 artiklan 4 kohta
—	—	168 artiklan 5 kohta
—	—	169 artiklan 1 kohdan a alakohta
80 artiklan ensimmäinen kohta	—	169 artiklan 1 kohdan b–k alakohta
1 artiklan 18 alakohta	—	169 artiklan 1 kohdan l alakohta
—	—	169 artiklan 1 kohdan m alakohta
—	—	169 artiklan 1 kohdan n alakohta
80 artiklan toisesta neljänteen kohta	—	169 artiklan 2, 3 ja 4 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
—	—	169 artiklan 5 kohta
81 artikla	—	170 artikla
82 artikla	—	171 artikla
83 artikla	—	172 artikla
85 a artikla	—	173 artikla
85 b artiklan 1 kohta	—	174 artiklan 1 kohta
85 b artiklan 2 kohdan ensimmäinen alakohta	—	174 artiklan 2 kohdan ensimmäinen alakohta
—	—	174 artiklan 2 kohdan toinen alakohta
85 b artiklan 2 kohdan kolmas alakohta	—	174 artiklan 2 kohdan kolmas alakohta
85 b artiklan 4 kohta	—	174 artiklan 4 kohta
85 c artiklan 1 ja 2 kohta	—	175 artiklan 1 ja 2 kohta
85 c artiklan 6 kohta	—	175 artiklan 3 kohta
85 c artiklan 3 kohta	—	176 artiklan 1 ja 2 kohta
85 c artiklan 4 kohta	—	177 artiklan 1 kohta
85 c artiklan 5 kohta	—	177 artiklan 2 kohta
85 d artikla	—	177 artiklan 3 kohta
86 artiklan 1 kohta	—	178 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta ja 178 artiklan 1 kohdan toisen alakohdan a–g alakohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
—	—	178 artiklan 1 kohdan toisen alakohdan h alakohta
86 artiklan 2 kohta	—	178 artiklan 2 kohta
—	—	178 artiklan 1 kohdan toisen alakohdan h alakohta
87 artikla	—	179 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
—	—	179 artiklan 4 kohta
88 artiklan 1–3 kohta	—	180 artiklan 1 ja 2 kohta ja 3 kohdan a alakohta
—	—	180 artiklan 3 kohdan b alakohta
88 artiklan 4, 5 ja 6 kohta	—	180 artiklan 4, 5 ja 6 kohta
—	—	180 artiklan 7 kohta
—	—	180 artiklan 8 kohta
89 artikla	—	181 artikla
90 artikla	—	182 artiklan 1 kohta
—	—	182 artiklan 2 kohta
91 artikla	—	183 artikla
92 artikla	—	184 artikla
93 artikla	—	185 artikla
94 artikla	—	186 artikla
95 artikla	—	187 artikla
96 artiklan 1 kohta	—	188 artiklan 1 kohta
—	—	188 artiklan 2 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
96 artiklan 2 kohta	—	188 artiklan 3 kohta
97 artiklan 1–4 kohta	—	189 artiklan 1–4 kohta
—	—	189 artiklan 5 kohta
97 artiklan 5 kohta	—	189 artiklan 6 kohta
98 artikla	—	190 artikla
111 artiklan 1 kohta	—	191 artiklan 1 ja 2 kohta
111 artiklan 1 a kohta	—	191 artiklan 3 kohdan a alakohta
111 artiklan 1 b kohdan ensimmäinen alakohta	—	191 artiklan 3 kohdan b alakohta
—	—	191 artiklan 4 kohta
—	—	191 artiklan 5 kohdan a alakohta
—	—	191 artiklan 5 kohdan b alakohta
—	—	191 artiklan 5 kohdan c alakohta
111 artiklan 1 d kohta	—	191 artiklan 5 kohdan d ja h alakohta
111 artiklan 1 b kohdan toisen alakohdan a ja b alakohta	—	191 artiklan 5 kohdan e, f ja g alakohta
111 artiklan 1 c kohta	—	191 artiklan 6 kohta
111 artiklan 1 g kohdan a alakohta	—	191 artiklan 7 kohdan a alakohta
111 artiklan 1 g kohdan c alakohta	—	191 artiklan 7 kohdan b alakohta
111 artiklan 1 g kohdan b alakohta	—	191 artiklan 7 kohdan c alakohta
111 artiklan 1 g kohdan d alakohta	—	191 artiklan 7 kohdan d alakohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
111 artiklan 1 h kohta	—	191 artiklan 8 kohta
111 artiklan 3 kohdan ensimmäinen alakohta	—	191 artiklan 9 kohta
111 artiklan 3 kohdan toinen alakohta	—	191 artiklan 10 kohta
111 artiklan 3 kohdan kolmas alakohta	—	191 artiklan 11 kohta
111 artiklan 4 kohta	—	191 artiklan 12 kohta
111 artiklan 5 kohdan ensimmäinen alakohta	—	191 artiklan 13 kohta
—	—	191 artiklan 14 kohta
111 artiklan 6 kohta	—	191 artiklan 15 kohta
111 artiklan 7 kohta	—	191 artiklan 16 kohta
111 artiklan 8 kohta	—	191 artiklan 17 kohta
—	—	192 artikla
111 a artiklan ensimmäinen kohta	—	193 artiklan 1 kohdan johdantokappale
—	—	193 artiklan 1 kohdan a–e alakohta
111 a artiklan toinen kohta	—	193 artiklan 2 kohta
112 artikla	—	194 artikla
113 artikla	—	195 artikla

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
114 artikla	—	196 artikla
115 artikla	—	197 artikla
116 artiklan ensimmäinen kohta	—	198 artiklan 1 kohta
—	—	198 artiklan 2 kohta
116 artiklan toinen ja kolmas kohta	—	198 artiklan 3 ja 4 kohta
118 artiklan 1 kohta	—	198 artiklan 5 kohta
117 artiklan 1 kohta	—	199 artiklan 1 kohdan johdantokappale ja a–f alakohta
—	—	199 artiklan 1 kohdan g alakohta
117 artiklan 2 ja 3 kohta	—	199 artiklan 2 ja 3 kohta
117 a artiklan 1–3 kohta	—	200 artikla
118 artiklan 2 kohta	—	201 artikla
126 artikla	—	202 artikla
—	—	203 artikla
—	—	204 artiklan 1 kohta
118 c artikla	—	204 artiklan 2 kohta
—	—	204 artiklan 3 kohta
122 artikla	—	205 artikla
123 artiklan 1, 2, 2 a ja 2 b kohta	—	206 artiklan 1, 2, 3 ja 4 kohta
—	—	206 artiklan 5 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
123 artiklan 2 c, 3 ja 4 kohta	—	206 artiklan 6, 7 ja 8 kohta
125 artikla	—	207 artikla
126 a artiklan 1–4 kohta	—	208 artikla
118 a artiklan 1 kohta ja 2 kohdan ensimmäinen alakohta	—	209 artiklan 1 kohta ja 2 kohdan a, b ja c alakohta
—	—	209 artiklan 2 kohdan d ja e alakohta
118 a artiklan 2 kohdan toinen alakohta	—	209 artiklan 3 kohta
127 b artikla	—	210 artikla
—	—	211 artikla
126 b artikla	—	212 artikla
8 artiklan 2 a kohta	—	213 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan a alakohta
8 artiklan 2 b kohdan ensimmäinen alakohta	—	213 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan b alakohta
8 artiklan 2 b kohdan toinen alakohta	—	213 artiklan 1 kohdan toinen alakohta
18 a artiklan 1 kohta	—	213 artiklan 2 kohta
—	—	213 artiklan 3 kohta
18 a artiklan 2 kohta	—	213 artiklan 4 kohta
20 artiklan toinen kohta	—	213 artiklan 5 kohta
40 artiklan 1 a kohdan ensimmäinen alakohta	—	213 artiklan 6 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
40 artiklan 3 a kohta	—	213 artiklan 7 kohta
48 artiklan 3 kohta	—	213 artiklan 8 kohta
104 artiklan 3 kohdan kolmas alakohta	—	213 artiklan 9 kohta
127 d artiklan 1 kohta	—	213 artiklan 10 kohta
111 c artikla	—	214 artikla
127 c artikla	—	215 artikla
120 artikla	—	216 artikla
121 artiklan 1 kohta	—	217 artiklan 1 kohta
121 artiklan 2 kohdan ensimmäinen alakohta	—	217 artiklan 2 kohta
121 artiklan 3 kohdan ensimmäinen alakohta	—	217 artiklan 3 kohta
121 artiklan 4 kohta	—	217 artiklan 4 kohta
—	—	217 artiklan 5 kohta
121 a artikla	—	218 artikla
—	—	219 artikla
—	—	220 artikla
—	—	221 artikla
—	—	222 artikla
129 artikla	—	223 artikla
130 artikla	—	224 artikla

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
8 artiklan 3 kohdan ensimmäisen alakohdan a–c alakohta	—	Liitteessä I oleva 1, 2 ja 3 kohta
8 artiklan 3 kohdan ensimmäisen alakohdan c a alakohta	—	Liitteessä I oleva 4 ja 5 kohta
8 artiklan 3 kohdan ensimmäisen alakohdan d–i alakohta	—	Liitteessä I oleva 6–12 kohta
—	—	Liitteessä I oleva 13 kohta
8 artiklan 3 kohdan ensimmäisen alakohdan i a–m alakohta	—	Liitteessä I oleva 14–20 kohta
—	—	Liitteessä I oleva 21 kohta
9 artikla	—	Liitteessä I oleva 22 kohta
—	—	Liitteessä I oleva 23 kohta
Liite I	—	Liite II
49 artiklan 2 ja 3 kohta	—	Liitteessä III olevat 1 ja 2 kohta
50 artiklan 1 kohta	—	Liitteessä III oleva 3 kohta
50 artiklan 2 kohdan ensimmäinen alakohta	—	Liitteessä III oleva 4 kohta
54 artikla	—	Liite IV
11 artiklan ensimmäisen alakohdan 1–4.7 alakohta	—	Liitteessä V oleva 1–4.7 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
11 artiklan ensimmäisen alakohdan 4.8 alakohta ja neljäs alakohta	—	Liitteessä V oleva 4.8 kohta
11 artiklan ensimmäisen alakohdan 4.9–12 alakohta	—	Liitteessä V oleva 4.9–12 kohta
59 artiklan 1 kohdan kolmas alakohta	—	Liitteessä VI oleva 1–7 kohta
59 artikla	—	Liite VI
—	—	Liite VII
