

## 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

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN PARLAMENTTI JA EUROOPAN UNIONIN NEUVOSTO, jotka

ottavat huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen ja erityisesti sen 95 artiklan,

ottavat huomioon komission ehdotuksen,

ottavat huomioon Euroopan talous- ja sosiaalikomitean lausunnon <sup>(1)</sup>,

ovat kuulleet alueiden komiteaa,

noudattavat perustamissopimuksen 251 artiklassa määrättyä menettelyä <sup>(2)</sup>,

sekä katsovat seuraavaa:

- (1) Solu- ja molekyylibiologian uusi tieteellinen edistys on johtanut pitkälle kehitettyjen terapioiden, kuten geeniterapian, somaattisen soluterapian ja kudostuokkauksen kehittämiseen. Tämä uusi biolääketieteen ala tarjoaa uusia mahdollisuuksia ihmiskehon sairauksien ja toimintahäiriöiden hoitoon.
- (2) Silloin kun pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät tuotteet on tarkoitettu ihmisen sairauden hoitoon tai ehkäisyyn tai niitä voidaan käyttää ihmisiin tai antaa ihmisille elintointojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi pääasiassa farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen avulla, ne ovat ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä 6 päivänä marraskuuta 2001 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY <sup>(3)</sup> liitteessä I tarkoitettuja biologisia lääkkeitä, sen mukaisesti kuin lääke määritellään direktiivin 1 artiklan 2 alakohdassa. Niiden tuotantoa, jakelua ja käyttöä koskevien sääntöjen olennaisena tavoitteena olisi siksi oltava kansanterveyden suojeleminen.
- (3) Selkeyden vuoksi on välttämätöntä, että monimutkaisilla terapeuttisilla valmisteilla on täsmälliset oikeudelliset määritelmät. Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet ja somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet on määriteltävä

direktiivin 2001/83/EY liitteessä I, mutta kudostuokkaustuotteille on vielä vahvistettava oikeudellinen määritelmä. Jos tuotteet pohjautuvat eläviin soluihin tai kudoksiin, farmakologinen, immunologinen tai metabolinen vaikutus olisi katsottava pääasiallisesti vaikutustavaksi. Lisäksi olisi selvennettävä, että tuotteita, jotka eivät täytä lääkkeen määritelmää, kuten kokonaan elottomista materiaaleista valmistetut tuotteet, joilla on pääasiassa fyysikaalinen vaikutus, ei voida määritellä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviksi lääkkeiksi.

- (4) Direktiivin 2001/83/EY ja lääkinnällisistä laitteista annettujen direktiivien mukaisesti lääkinnällisten tuotteiden ja lääkinnällisten laitteiden yhdistelmiin sovellettava sääntelyjärjestelmä määritetään yhdistelmätuotteen pääasiallisen vaikutustavan perusteella. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät yhdistelmä lääkkeet, jotka sisältävät eläviä soluja ja kudoksia, ovat kuitenkin niin monimutkaisia, että tarvitaan erityistä lähestymistapaa. Näiden tuotteiden yhteydessä, lääkinnällisen laitteen roolista riippumatta, kyseisten solujen tai kudosten farmakologinen, immunologinen tai metabolinen vaikutus olisi katsottava yhdistelmä tuotteen pääasiallisesti vaikutustavaksi. Tällaisia yhdistelmä tuotteita olisi aina säänneltävä tämän asetuksen mukaisesti.
- (5) Koska pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet ovat uusia, monimutkaisia ja teknisesti spesifisiä, tarkoituksen mukaan mitoitettuja, yhdenmukaistetut säännöt ovat tarpeen sen varmistamiseksi, että kyseiset tuotteet liikkuvat vapaasti yhteisössä ja että bioteknologian alan sisämarkkinat toimivat moitteettomasti.
- (6) Tämä asetus on erityissäädos, jossa annetaan direktiivin 2001/83/EY säännöksiä täydentäviä säännöksiä. Asetuksen tarkoituksena olisi oltava sellaisten pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden sääntely, jotka on valmistettu teollisesti tai joiden valmistuksessa käytetään teollista prosessia direktiivin 2001/83/EY II osastoon sisältyvän yhteisön lääkelainsäädännön yleisen soveltamisalan mukaisesti. Sellaiset pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet, jotka valmistetaan ei-rutiinimaisesti erityisten laatuvaatimusten mukaisesti ja käytetään saman jäsenvaltion sairaalassa lääkärin yksinomaisen ammatillisen vastuun alaisuudessa yksittäisen potilaan tarpeisiin sovelletun yksittäisen määräyksen perusteella, olisi jätettävä tämän asetuksen soveltamisalan ulkopuolelle, varmistetaan kuitenkin samalla, että asiaan liittyvät yhteisön laatu- ja turvallisuusvaatimukset täyttyvät.

<sup>(1)</sup> EUVL C 309, 16.12.2006, s. 15.

<sup>(2)</sup> Euroopan parlamentin lausunto, annettu 25. huhtikuuta 2007 (ei vielä julkaistu virallisessa lehdessä), ja neuvoston päätös, tehty 30. lokakuuta 2007.

<sup>(3)</sup> EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67, direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna asetuksella (EY) N:o 1901/2006 (EUVL L 378, 27.12.2006, s. 1).

- (7) Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden sääntely yhteisön tasolla ei saisi vaikuttaa jäsenvaltioiden tekemisiin päätöksiin, jotka koskevat jonkin ihmisolutyyppin, kuten alkion kantasolujen, tai eläinsolujen käytön sallimista tai kieltämistä. Sääntely ei saisi myöskään vaikuttaa tällaisia soluja sisältävien, niistä koostuvien tai niistä johdettujen lääkkeiden myynnin, toimittamisen tai käytön kieltävän tai rajoittavan kansallisen lainsäädännön soveltamiseen.
- (8) Tässä direktiivissä kunnioitetaan Euroopan unionin perusoikeuskirjaan kirjattuja perusoikeuksia ja periaatteita sekä otetaan huomioon Euroopan neuvoston yleissopimus ihmisoikeuksien ja ihmisarvon suojaamiseksi biologian ja lääketieteen alalla: yleissopimus ihmisoikeuksista ja biolääketieteestä.
- (9) Kaikkiin muihin yhteisön tasolla tällä hetkellä säänneltäviin, nykyaikaisiin bioteknologisesti tuotettuihin lääkkeisiin sovelletaan jo keskitettyä lupamenettelyä, johon sisältyy ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön lupa- ja valvontamenettelyistä ja Euroopan lääkeviraston perustamisesta 31 päivänä maaliskuuta 2004 annetulla Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksella (EY) N:o 726/2004 <sup>(1)</sup> perustetun Euroopan lääkeviraston, jäljempänä 'virasto', suorittama, mahdollisimman korkea-asteoinen tuotteen laadun, turvallisuuden ja tehon tieteellinen arviointi. Kyseisen menettelyn olisi oltava pakollinen myös pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden osalta, jotta ratkaistaan yhteisössä olevan asiantuntemuksen vähäisyyden aiheuttamat ongelmat, varmistetaan näiden lääkkeiden tieteellisen arvioinnin korkea taso yhteisössä, säilytetään potilaiden ja terveydenhuoltoalan ammattikunnan luottamus arviointiin sekä helpotetaan näiden innovatiivisten teknologioiden pääsyä yhteisön markkinoille.
- (10) Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden arviointi edellyttää kuitenkin usein erityisasiantuntemusta, jota ei tarvita perinteisten lääkkeiden arvioinnissa ja joka ulottuu muille raja-alueen sektoreille kuten esimerkiksi bioteknologiaan tai lääkinnällisiin laitteisiin. Tämän vuoksi virastoon on tarkoituksenmukaista perustaa pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevä komitea, jonka olisi vastattava pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehokkuutta koskevan lausuntoluonnoksen laatimisesta ja toimittava se virastoon kuuluvalla ihmislääkekomitealle lopullista hyväksymistä varten. Pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevää komiteaa olisi lisäksi kuultava muiden lääkkeiden arvioinnin yhteydessä silloin, kun arviointi edellyttää komitean toimialaan kuuluvaa erityisasiantuntemusta.
- (11) Pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevään komiteaan olisi koottava paras yhteisössä käytettävissä oleva asiantuntemus pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä. Pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevän komitean kokoonpanon olisi katettava pitkälle kehitettyjen terapioiden kannalta merkittävät tieteenalat geeniterapia, soluterapia, kudostuotanto, lääkinnälliset laitteet, lääketurvatoiminta ja etiikka mukaan luettuina. Myös potilasyhdistyksillä ja terveydenhuoltoalan ammattilaisilla, joilla on tieteellistä kokemusta pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä, olisi oltava edustajansa komiteassa.
- (12) Jotta varmistetaan järjestelmän tieteellinen johdonmukaisuus ja tehokkuus, viraston olisi varmistettava asianmukainen koordinaatio pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevän komitean ja viraston muiden komiteoiden, neuvonantavien ryhmien ja työryhmien, erityisesti ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean, harvinaislääkkeitä käsittelevän komitean ja tieteellisen neuvonantavan työryhmän välillä.
- (13) Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin olisi sovellettava samoja sääntelyperiaatteita kuin muuntyyppisiin bioteknologisesti tuotettuihin lääkkeisiin. Tekniset vaatimukset, etenkin tuotteen laadun, turvallisuuden ja tehon osoittamisessa tarvittavien laatua koskevien, prekliinisten ja kliinisten tietojen määrä ja tyyppi voivat kuitenkin olla hyvin spesifisiä. Vaikka kyseiset vaatimukset on jo vahvistettu geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden ja somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden osalta direktiivin 2001/83/EY liitteessä I, ne on tarpeen vahvistaa kudostuotantoalalla. Tämä olisi tehtävä käyttäen menettelyä, joka on riittävän joustava mukautukseen helposti tieteen ja teknologian nopeaan kehitykseen.
- (14) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2004/23/EY <sup>(2)</sup> säädetään ihmisolujen ja -kudosten luovuttamista, hankintaa, testausta, käsittelyä, säilömistä, säilytystä ja jakelua koskevista laatu- ja turvallisuusvaatimuksista. Tässä asetuksessa ei tulisi poiketa direktiivissä 2004/23/EY vahvistetuista peruserävaatimuksesta, vaan täydentää niitä tarvittaessa lisävaatimuksilla. Jos pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävä tuote sisältää ihmisoluja ja -kudoksia, direktiiviä 2004/23/EY olisi sovellettava ainoastaan luovuttamiseen, hankintaan ja testaukseen, koska muut seikat kuuluvat tämän asetuksen soveltamisalaan.
- (15) Ihmisolujen ja -kudosten luovuttamisessa olisi kunnioitettava muun muassa luovuttajan ja vastaanottajan nimettömyyssuojan, luovuttajan pyyteettömyyden sekä luovuttajan ja vastaanottajan välisen solidaarisuuden periaatteita. Periaatteena on, että pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden sisältämät ihmisolut ja -kudokset olisi hankittava vapaaehtoisten ja maksutta tapahtuvien luovutusten kautta. Jäsenvaltioita olisi kehoitettava ryhtymään kaikkiin tarvittaviin toimiin rohkaistakseen tehokasta julkisen ja voittoa tavoittelemattoman sektorin osallistumista ihmisolujen ja -kudosten hankintaan, sillä vapaaehtoiset ja maksutta tapahtuvat solu- ja kudostuotukset voivat edistää soluja ja kudoksia koskevia korkeita turvallisuusvaatimuksia ja siten ihmisten terveyden suojelua.

<sup>(1)</sup> EUVL L 136, 30.4.2004, s. 1, asetus sellaisena kuin se on muutettuna asetuksella (EY) N:o 1901/2006.

<sup>(2)</sup> EUVL L 102, 7.4.2004, s. 48.

- (16) Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävillä lääkkeillä tehtävät kliiniset tutkimukset on suoritettava hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamista ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 4 päivänä huhtikuuta 2001 annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2001/20/EY<sup>(1)</sup> vahvistettuja yleisperiaatteita ja eettisiä vaatimuksia noudattaen. Ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteista ja yksityiskohtaisista ohjeista sekä kyseisten valmisteiden valmistus- tai tuontilupaa koskevista vaatimuksista 8 päivänä huhtikuuta 2005 annettua komission direktiiviä 2005/28/EY<sup>(2)</sup> olisi kuitenkin mukautettava vahvistamalla säännöt, joissa otetaan täysimääräisesti huomioon pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden tekniset erityispiirteet.
- (17) Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien tuotteiden valmistuksessa olisi noudatettava hyvien tuotantotapojen periaatteita, jotka on vahvistettu ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden ja ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista 8 päivänä lokakuuta 2003 annetussa komission direktiivissä 2003/94/EY<sup>(3)</sup> ja joita olisi tarvittaessa mukautettava siten, että ne ilmentävät näiden tuotteiden erityisominaisuuksia. Lisäksi olisi laadittava pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat ohjeet, joissa otettaisiin asianmukaisesti huomioon niiden valmistusprosessin erityisluonne.
- (18) Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet voivat sisältää lääkinnällisiä laitteita tai aktiivisia implantoitavia lääkinnällisiä laitteita. Näiden laitteiden tulisi täyttää lääkinnällisistä laitteista 14 päivänä kesäkuuta 1993 annetussa neuvoston direktiivissä 93/42/ETY<sup>(4)</sup> ja aktiivisia implantoitavia lääkinnällisiä laitteita koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 20 päivänä kesäkuuta 1990 annetussa neuvoston direktiivissä 90/385/ETY<sup>(5)</sup> säädetyt vaatimukset, jotta varmistettaisiin asianmukainen laatu- ja turvallisuustaso. Jos jokin ilmoitettu laitos on jo aiemmin arvioinut lääkinnällisen laitteen tai aktiivisen implantoitavan lääkinnällisen laitteen mainittujen direktiivien mukaisesti, viraston on otettava tämän arvioinnin tulokset huomioon arvioidessaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin kuuluvaa yhdistelmätuotetta tämän asetuksen mukaisesti.
- (19) Direktiivin 2001/83/EY vaatimuksia, jotka koskevat valmisteyhteenvetoa, merkintöjä ja pakkausselostetta, olisi mukautettava pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden teknisiin erityispiirteisiin vahvistamalla näitä tuotteita koskevat erityiset säännöt. Näiden sääntöjen olisi
- vastattava täysin potilaan oikeutta tietää kaikkien pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden valmistukseen käytettyjen solujen ja kudosten alkuperä, ottaen samalla huomioon luovuttajan nimettömyysuojan.
- (20) Lääkkeiden tehon ja haittavaikutusten seuranta on pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden sääntelyn yhteydessä olennaisen tärkeä näkökohta. Myyntiluvan hakijan on näin ollen täsmennettävä myyntilupahakemuksessaan mahdolliset toimenpiteet, joilla tällainen seuranta on tarkoitus varmistaa. Silloin kuin se on kansanterveyden kannalta perusteltua, myyntiluvan haltijalta olisi myös edellytettävä asianmukaisen riskihallintajärjestelmän käyttöönottoa pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin liittyvien riskien huomioon ottamiseksi.
- (21) Tämän asetuksen toimivuus edellyttää, että joko virasto tai komissio laatii sitä koskevat ohjeet. Kaikkia osapuolia, joita asia koskee, olisi kuultava avoimesti, erityisesti jäsenvaltioiden viranomaisia ja teollisuutta, alan melko vähäisen asiantuntemuksen yhdistämiseksi ja suhteellisuusperiaatteen noudattamisen varmistamiseksi. Hyviä kliinisiä tutkimustapoja ja hyviä tuotantotapoja koskevat ohjeet olisi vahvistettava mahdollisimman pian, mieluiten ensimmäisen vuoden kuluessa tämän asetuksen voimaantulosta ja ennen kuin sitä aletaan soveltaa.
- (22) Järjestelmä, joka mahdollistaa potilaan, tuotteen ja sen lähtöaineiden täydellisen jäljitettävyyden, on olennainen edellytys pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden turvallisuuden seuraamiseksi. Järjestelmä olisi perustettava ja sitä olisi pidettävä yllä siten, että varmistetaan yhdenmukaisuus ja yhteensopivuus niiden jäljitettävyyksivaatimusten kanssa, jotka on vahvistettu direktiivissä 2004/23/EY ihmiskudosten ja -solujen osalta sekä laatu- ja turvallisuusvaatimusten asettamisesta ihmisveren ja veren komponenttien keräämistä, tutkimista, käsittelyä, säilytystä ja jakelua varten 27 päivänä tammikuuta 2003 annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2002/98/EY<sup>(6)</sup>. Jäljitettävyyjärjestelmään olisi lisäksi sovellettava yksilöiden suojelusta henkilötietojen käsittelyssä ja näiden tietojen vapaasta liikkuvuudesta 24 päivänä lokakuuta 1995 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 95/46/EY<sup>(7)</sup> säännöksiä.
- (23) Koska alan tieteellinen kehitys on varsin nopeaa, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä kehittävien yritysten olisi voitava pyytää virastolta tieteellistä neuvontaa, mukaan lukien myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen toimintaan liittyvä neuvonta. Yritysten kannustamiseksi tieteellisestä neuvonnasta suoritettavat maksut olisi pidettävä mahdollisimman alhaisella tasolla pienten ja keskisuurten yritysten kohdalla ja niitä olisi alennettava myös muiden hakijoiden osalta.

(1) EYVL L 121, 1.5.2001, s. 34, direktiivi sellaisena kuin se on muutettuna asetuksella (EY) N:o 1901/2006.

(2) EUVL L 91, 9.4.2005, s. 13.

(3) EUVL L 262, 14.10.2003, s. 22.

(4) EYVL L 169, 12.7.1993, s. 1, direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivillä 2007/47/EY (EUVL L 247, 21.9.2007, s. 21).

(5) EYVL L 189, 20.7.1990, s. 17, direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna direktiivillä 2007/47/EY.

(6) EUVL L 33, 8.2.2003, s. 30.

(7) EYVL L 281, 23.11.1995, s. 31, direktiivi sellaisena kuin se on muutettuna Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksella (EY) N:o 1882/2003 (EUVL L 284, 31.10.2003, s. 1).

- (24) Virastolle olisi annettava valtuudet antaa tieteellisiä suosituksia siitä, täyttääkö geeneihin, soluihin, tai kudoksiin perustuva tuote pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän tuotteen tieteelliset kriteerit, jotta tieteen kehittyessä mahdollisesti esiin tuleviin kysymyksiin, jotka koskettavat muita aloja, kuten kosmeettisia valmisteita tai lääkinnällisiä laitteita, voidaan vastata mahdollisimman varhain. Pitkälle kehitettyjä terapioida käsittelevällä komitealla olisi sen erityisasiantuntemuksen perusteella oltava keskeinen asema tällaisen neuvonnan antamisessa.
- (25) Pienet ja keskisuuret yritykset suorittavat usein pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviltä lääkkeiltä vaadittavia laatu- ja ei-kliinisiä turvallisuustutkimuksia. Tutkimusten tekemiseen kannustamiseksi olisi otettava käyttöön järjestelmä, jossa virasto arvioi ja sertifioidi tutkimuksista saavat tiedot mahdollisesta myyntilupahakemuksesta riippumatta. Vaikka sertifiointi ei olisikaan oikeudellisesti sitova, järjestelmällä pyrittäisiin lisäksi helpottamaan mahdollisen samoihin tietoihin perustuvan tulevan kliinisiä lääketutkimuksia koskevan hakemuksen ja myyntilupahakemuksen arviointia.
- (26) Tieteen ja tekniikan kehityksen huomioon ottamiseksi komissiolla tulisi olla valtuudet hyväksyä tarvittavia muutoksia, jotka koskevat pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden myyntilupahakemuksiin sovellettavia teknisiä vaatimuksia, tuotteen valmisteyhtenvettoa, merkintöjä ja pakkauselostetta. Komission tulisi varmistaa, että eri osapuolet saavat viipymättä asianmukaista tietoa suunnitelluista toimista.
- (27) Olisi säädettävä raporteista, joita tämän asetuksen täytäntöönpanosta on annettava sen jälkeen, kun siitä on saatu kokemusta, kiinnittäen erityistä huomiota myyntiluvan saaneiden pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden eri tyyppeihin.
- (28) Lääkkeitä ja lääkinnällisiä laitteita käsittelevän tiedekomitean kudosmuokkausta koskeva lausunto, luonnontieteiden ja uusien teknologioiden etiikkaa käsittelevän eurooppalaisen työryhmän lausunto samoin kuin alan kansainvälinen kokemus tällä alalla on otettu huomioon.
- (29) Tämän asetuksen täytäntöönpanemiseksi tarvittavista toimenpiteistä olisi päätettävä menettelystä komissiolle siirrettyä täytäntöönpanovaltaa käytettäessä 28 päivänä kesäkuuta 1999 tehdyn neuvoston päätöksen 1999/468/EY<sup>(1)</sup> mukaisesti.
- (30) Komissiolle olisi erityisesti siirrettävä toimivalta hyväksyä tarkistuksia tämän asetuksen liitteisiin I–IV ja direktiivin 2001/83/EY liitteeseen I. Koska nämä toimenpiteet ovat laajakantoisia ja niiden tarkoituksena on muuttaa tämän asetuksen ja direktiivin 2001/83/EY muita kuin keskeisiä

osia, niistä on päätettävä päätöksen 1999/468/EY 5 a artiklassa säädettyä valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen. Koska nämä toimenpiteet ovat olennaisen tärkeitä koko sääntelykehityksen asianmukaisen toiminnan kannalta, ne olisi hyväksyttävä mahdollisimman pian.

- (31) Direktiivi 2001/83/EY ja asetus (EY) N:o 726/2004 olisi sen vuoksi muutettava vastaavasti,

OVAT ANTANEET TÄMÄN ASETUKSEN:

#### 1 LUKU

### KOHDE JA MÄÄRITELMÄT

#### 1 artikla

#### Kohde

Tässä asetuksessa vahvistetaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden lupia, valvontaa ja lääketurvatoimintaa koskevat erityissäännöt.

#### 2 artikla

#### Määritelmät

1. Direktiivin 2001/83/EY 1 artiklassa sekä direktiivin 2004/23/EY 3 artiklan a–l alakohdassa ja o–q alakohdassa vahvistettujen määritelmien lisäksi tässä asetuksessa sovelletaan seuraavia määritelmiä:

- a) 'pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävällä lääkkeellä' tarkoitetaan seuraavia ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä:
- geeniterapiassa käytettävä lääke, sellaisena kuin se on määritelty direktiivin 2001/83/EY liitteessä I olevassa IV osassa,
  - somaattisessa soluterapiassa käytettävä lääke, sellaisena kuin se on määritelty direktiivin 2001/83/EY liitteessä I olevassa IV osassa,
  - kudosmuokkaustuote, sellaisena kuin se on määritelty b alakohdassa;
- b) 'kudosmuokkaustuotteella' tarkoitetaan tuotetta,
- joka sisältää muokattuja soluja tai kudoksia tai koostuu niistä, ja
  - joka on tarkoitettu tai jota voidaan käyttää ihmisiin tai antaa ihmisille elintoimintojen uudistamiseksi, korjaamiseksi tai korvaamiseksi;

Kudosmuokkaustuote voi sisältää joko ihmisistä tai eläimistä peräisin olevia soluja tai kudoksia tai molempia. Solut tai kudokset voivat olla eläviä tai kuolleita. Tuote voi sisältää myös muita aineita, kuten solutuotteita, biomolekyyliä, biomateriaaleja, kemiallisia aineita, huokoisia tukirunkoja tai matrikseja.

(1) EYVL L 184, 17.7.1999, s. 23, päätös sellaisena kuin se on muutettuna päätöksellä 2006/512/EY (EUVL L 200, 22.7.2006, s. 11).

Määritelmän ulkopuolelle jätetään ihmisen tai eläimen kuolleita soluja ja/tai kudoksia sisältävät tai yksinomaan niistä koostuvat tuotteet, joiden toiminta ei perustu pääasiassa farmakologiseen, immunologiseen tai metaboliseen vaikutukseen;

c) soluja tai kudoksia on pidettävä ”muokattuina”, jos ne täyttävät vähintään yhden seuraavista edellytyksistä:

- soluja tai kudoksia on merkittävästi muokattu niin, että käsittelyllä on saavutettu aiotun uudistamisen, korjaamisen tai korvaamisen kannalta tärkeät biologiset ominaisuudet, fysiologiset toiminnot tai rakenteelliset ominaisuudet. Erityisesti liitteessä I lueteltuja käsittelyjä ei pidetä merkittävänä muokkauksena,
- soluja tai kudoksia ei ole tarkoitus käyttää samaan olennaiseen toimintoon tai toimintoihin vastaanottajassa kuin luovuttajassa;

d) ”pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävällä yhdistelmä lääkkeellä” tarkoitetaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävää lääkettä, joka täyttää seuraavat ehdot:

- tuotteeseen sisältyy olennaisena osana vähintään yksi direktiivin 93/42/EY 1 artiklan 2 kohdan a alakohdassa tarkoitettu lääkinnällinen laite tai vähintään yksi direktiivin 90/385/EY 1 artiklan 2 kohdan c alakohdassa tarkoitettu aktiivinen implantoitava lääkinnällinen laite, ja
- sen solu- tai kudososassa on oltava eläviä soluja tai kudoksia, tai
- sen solu- tai kudososalla, joka sisältää elottomia soluja tai kudoksia, on ihmiskehoon vaikutus, jota voidaan pitää edellä tarkoitettujen laitteiden vaikutukseen verrattuna merkittävämpänä.

2. Jos tuotteet pohjautuvat eläviin soluihin tai kudoksiin, näiden solujen tai kudosten farmakologinen, immunologinen tai metabolinen vaikutus katsotaan pääasialliseksi vaikutustavaksi.

3. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävää lääkettä, jossa on sekä autologisia (potilaasta itsestään peräisin olevia) ja allogeenisia (toisesta ihmisestä peräisin olevia) soluja tai kudoksia, katsotaan olevan tarkoitettu allogeeniseen käyttöön.

4. Tuotetta, joka voi sisältyä sekä kudosmuokkaustuotteen että somaattisessa soluterapiassa käytettävän tuotteen määritelmään, on pidettävä kudosmuokkaustuotteena.

5. Tuotetta, joka voi sisältyä

- somaattisessa soluterapiassa käytettävän tuotteen tai kudosmuokkaustuotteen määritelmään ja
  - geeniterapiassa käytettävän lääkkeen määritelmään,
- pidetään geeniterapiassa käytettävänä lääkkeenä.

2 LUKU

## MYYNTELUPAA KOSKEVAT VAATIMUKSET

3 artikla

### Luovuttaminen, hankinta ja testaus

Jos pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävä lääke sisältää ihmis-soluja tai -kudoksia, kyseisten solujen tai kudosten luovuttamisen, hankinnan ja testauksen on tapahduttava direktiivin 2004/23/EY mukaisesti.

4 artikla

### Kliiniset tutkimukset

1. Geeniterapiassa ja somaattisessa soluterapiassa käytettävillä lääkkeillä direktiivin 2001/20/EY 6 artiklan 7 kohdassa sekä 9 artiklan 4 ja 6 kohdassa vahvistettuja sääntöjä on sovellettava kudosmuokkaustuotteisiin.

2. Komissio laatii virastoa kuultuaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat hyvän kliinisen tutkimustavan yksityiskohtaiset ohjeet.

5 artikla

### Hyvät tuotantotavat

Komissio laatii virastoa kuultuaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden hyviä tuotantotapoja koskevat ohjeet.

6 artikla

### Lääkinnällisiä laitteita koskevat seikat

1. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävään yhdistelmä lääkkeeseen sisältyvän lääkinnällisen laitteen on täytettävä direktiivin 93/42/EY liitteessä I vahvistetut olennaiset vaatimukset.

2. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävään yhdistelmä lääkkeeseen sisältyvän aktiivisen implantoitavan lääkinnällisen laitteen on täytettävä direktiivin 90/385/EY liitteessä I vahvistetut olennaiset vaatimukset.

7 artikla

### Laitteita sisältäviin pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin sovellettavat erityisvaatimukset

Asetuksen (EY) N:o 726/2004 6 artiklan 1 kohdassa säädettyjen vaatimusten lisäksi lääkinnällisiä laitteita, biomateriaaleja, huokoisia tukirunkoja tai matrikseja sisältävän pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen lupahakemuksiin on sisällyttävä kuvaus tuotteen fysikaalisista ominaispiirteistä ja tuotteen toiminnasta sekä tuotteen suunnittelumenetelmien kuvaus direktiivin 2001/83/EY liitteen I mukaisesti.

## 3 LUKU

**MYYNTILUPAMENETTELY**

## 8 artikla

**Arviointimenettely**

1. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean on kuultava pitkälle kehitettyjä terapioida käsittelevää komiteaa pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevien tieteellisten arviointien yhteydessä, jotka ovat tarpeen asetuksen (EY) N:o 726/2004 5 artiklan 2 ja 3 kohdassa tarkoitettujen tieteellisten lausuntojen laatimiseksi. Pitkälle kehitettyjä terapioida käsittelevää komiteaa on kuultava myös silloin, kun lausuntoa tarkastellaan uudelleen asetuksen (EY) N:o 726/2004 9 artiklan 2 kohdan mukaisesti.

2. Pitkälle kehitettyjä terapioida käsittelevän komitean olisi yrittävä saavuttaa tieteellinen yksimielisyys laatiessaan lausuntoluonnosta ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean hyväksyttäväksi. Jos pitkälle kehitettyjä terapioida käsittelevä komitea ei pysty saavuttamaan yksimielisyyttä, sen on hyväksyttävä jäsentensä enemmistön kanta. Lausuntoluonnoksessa on mainittava eriyvät kannat ja niiden perustelut.

3. Pitkälle kehitettyjä terapioida käsittelevän komitean 1 kohdan mukaisesti antama lausuntoluonnos on toimitettava ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean puheenjohtajalle hyvissä ajoin sen varmistamiseksi, että asetuksen (EY) N:o 726/2004 6 artiklan 3 kohdassa tai 9 artiklan 2 kohdassa vahvistettua määräaika voidaan noudattaa.

4. Jos ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean asetuksen (EY) N:o 726/2004 5 artiklan 2 ja 3 kohdan mukaisesti laatima tieteellinen lausunto ei ole pitkälle kehitettyjä terapioida käsittelevän komitean lausuntoluonnoksen mukainen, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean on liitettävä lausuntoonsa yksityiskohtainen selvitys eroavuuksien tieteellisistä perusteista.

5. Viraston on vahvistettava erityismenettelyt 1–4 kohdan soveltamiseksi.

## 9 artikla

**Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät yhdistelmä lääkkeet**

1. Kun kyse on pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävästä yhdistelmä lääkkeestä, viraston on arvioitava koko tuote.

2. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävää yhdistelmä lääketta koskevan myyntilupahakemuksen on sisällettävä tiedot, jotka vahvistavat, että 6 artiklan keskeiset vaatimukset täyttyvät.

3. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävää yhdistelmä lääketta koskevaan myyntilupahakemukseen on liitettävä tulokset ilmoitetun laitoksen direktiivin 93/42/EY tai direktiivin 90/385/EY mukaisesti mahdollisesti suorittamasta lääkinällisen laitteen tai aktiivisen implantoitavan lääkinällisen laitteen osan arvioinnista.

Viraston on otettava arvioinnin tulokset huomioon kyseisen lääkkeen arvioinnissaan.

Virasto voi pyytää kyseistä ilmoitettua laitosta toimittamaan arviointinsa tuloksia koskevia tietoja. Ilmoitetun laitoksen on toimitettava tiedot yhden kuukauden kuluessa.

Jos arvioinnin tulokset eivät sisälly myyntilupahakemukseen, virasto voi pyytää lausuntoa hakijan kanssa yhteistyössä nimetyltä ilmoitetulta laitokselta siitä, onko lääkinällinen laite direktiivin 93/42/EY liitteen I tai direktiivin 90/385/EY liitteen I mukainen, ellei pitkälle kehitettyjä terapioida käsittelevä komitea lääkinällisiin laitteisiin perehtyneiden asiantuntijoidensa avustamana päättä, ettei ilmoitetun laitoksen osallistumista vaadita.

## 4 LUKU

**VALMISTEYHTEENVETO, MERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## 10 artikla

**Valmisteyhteenveto**

Poiketen siitä, mitä direktiivin 2001/83/EY 11 artiklassa säädetään, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvedossa on oltava tämän asetuksen liitteessä II luetellut tiedot siinä esitetyssä järjestyksessä.

## 11 artikla

**Sisä- ja ulkopakkauksen myyntipäällysmarkinnat**

Poiketen siitä, mitä direktiivin 2001/83/EY 54 artiklassa ja 55 artiklan 1 kohdassa säädetään, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettyjen lääkkeiden ulkopakkauksessa tai, jos sellaista ei ole, sisäpakkauksessa on oltava tämän asetuksen liitteessä III luetellut merkinnät.

## 12 artikla

**Erityinen sisäpakkauk**

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden sisäpakkauksessa on direktiivin 2001/83/EY 55 artiklan 2 ja 3 kohdassa mainittujen merkintöjen lisäksi oltava seuraavat merkinnät:

- direktiivin 2004/23/EY 8 artiklan 2 kohdassa tarkoitettut yksilölliset luovutus- ja tuotekoodit;
- autologiseen käyttöön tarkoitettujen pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden tapauksessa yksilöllinen potilastunniste ja ilmoitus "Ainoastaan autologiseen käyttöön".

## 13 artikla

**Pakkausseloste**

1. Poiketen siitä, mitä direktiivin 2001/83/EY 59 artiklan 1 kohdassa säädetään, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen pakkausseloste on laadittava valmisteyhteenvedon mukaisesti, ja siihen on sisällyttävä tämän asetuksen liitteessä IV luettellut tiedot siinä esitetyssä järjestyksessä.

2. Pakkausseloste on laadittava kohderyhminä olevien potilaiden kuulemisen perusteella selosteen luottavuuden, selkeyden ja käytön helppouden varmistamiseksi.

## 5 LUKU

**LUVANANNON JÄLKEISET VAATIMUKSET**

## 14 artikla

**Luvanannon jälkeinen tehon ja haittavaikutusten seuranta sekä riskinhallinta**

1. Asetuksen (EY) N:o 726/2004 21–29 artiklassa säädettyjen lääketurvatoimintaa koskevien vaatimusten lisäksi hakijan on luettava myyntilupahakemuksessa yksityiskohtaisesti toimenpiteet, joilla on tarkoitus varmistaa pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden tehon ja haittavaikutusten seuranta.

2. Silloin kun on erityistä syytä huoleen, komissio vaatii viraston suosituksesta, että myyntiluvan myöntämisen ehtona on, että myyntiluvan haltija luo sellaisen riskinhallintajärjestelmän, jolla on tarkoitus tunnistaa, kuvata, torjua tai minimoida pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin liittyvät riskit sekä arvioida kyseisen järjestelmän tehokkuus, tai suorittaa erityisiä markkinoille saattamisen jälkeisiä tutkimuksia, jotka on toimitettava viraston tarkasteltaviksi.

Virasto voi lisäksi pyytää, että sille toimitetaan muita selvityksiä riskinhallintajärjestelmän tehokkuuden sekä suoritettujen tutkimusten tulosten arvioimiseksi.

Arvio riskinhallintajärjestelmän tehokkuudesta sekä tutkimusten tulokset on sisällytettävä asetuksen (EY) N:o 726/2004 24 artiklan 3 kohdassa tarkoitettuihin säännöllisiin turvallisuuskatsauksiin.

3. Viraston on välittömästi ilmoitettava komissiolle, jos se havaitsee, että myyntiluvan haltija ei ole noudattanut edellä olevassa 2 kohdassa tarkoitettuja vaatimuksia.

4. Virasto laatii yksityiskohtaiset ohjeet 1, 2 ja 3 kohdan soveltamisesta.

5. Jos pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmä-lääkkeen yhteydessä sattuu vakavia vaaratilanteita tai ilmenee vakavia haittavaikutuksia, viraston on ilmoitettava asiaan liittyville, direktiivien 90/385/ETY, 93/42/ETY ja 2004/23/EY täytäntöönpanosta vastaaville kansallisille toimivaltaisille viranomaisille.

## 15 artikla

**Jäljitettävyys**

1. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen myyntiluvan haltijan on perustettava järjestelmä, jolla taataan, 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, ja pidettävä yllä tällaista järjestelmää.

2. Sairaalan, laitoksen tai yksityisvastaanoton, jossa pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävää lääkettä käytetään, on perustettava järjestelmä potilaiden ja lääkkeiden jäljitettävyttä varten ja pidettävä sitä yllä. Järjestelmän on oltava riittävän yksityiskohtainen, jotta kukin lääke voidaan yhdistää sitä saaneeseen potilaaseen ja päinvastoin.

3. Jos pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävä lääke sisältää ihmissoluja tai -kudoksia, myyntiluvan haltijan sekä sairaalan, laitoksen tai yksityisvastaanoton, jossa lääkettä käytetään, on varmistettava, että tämän artiklan 1 ja 2 kohdan mukaisesti perustetut jäljitettävyysjärjestelmät täydentävät direktiivin 2004/23/EY 8 ja 14 artiklassa säädettyjä vaatimuksia muiden ihmissolujen ja -kudosten kuin verisolujen osalta ja direktiivin 2002/98/EY 14 ja 24 artiklassa säädettyjä vaatimuksia verisolujen osalta sekä ovat yhdenmukaisia näiden vaatimusten kanssa.

4. Myyntiluvan haltijan on säilytettävä 1 kohdassa tarkoitettut tiedot vähintään 30 vuotta tuotteen viimeisen käyttöpäivän jälkeen tai pidempään, jos komissio myyntiluvan ehtona sitä edellyttää.

5. Jos myyntiluvan haltija joutuu vararikkoon tai selvitystilaan eikä myyntilupaa siirretä toiselle oikeussubjektille, 1 kohdassa tarkoitettut tiedot on siirrettävä virastolle.

6. Jos myyntilupa peruutetaan tilapäisesti tai kokonaan, myyntiluvan haltijaa koskevat edelleen 1, 3 ja 4 kohdassa säädetyt velvoitteet.

7. Komissio laatii yksityiskohtaiset ohjeet 1–6 kohdan soveltamisesta, erityisesti 1 kohdassa tarkoitettujen tietojen tyypistä ja määrästä.

## 6 LUKU

**KANNUSTIMET**

## 16 artikla

**Tieteellinen neuvonta**

1. Myyntiluvan hakija tai haltija voi pyytää virastolta neuvontaa lääketurvatoiminnan ja 14 artiklassa tarkoitettujen riskinhallintajärjestelmän suunnittelussa ja toteuttamisessa.

2. Poiketen siitä, mitä Euroopan lääkearviointiviraston maksullisista palveluista 10 päivänä helmikuuta 1995 annetun neuvoston asetuksen (EY) N:o 297/95<sup>(1)</sup> 8 artiklan 1 kohdassa säädetään, tieteellisestä neuvonnasta perittävään maksuun, joka virastolle suoritetaan 1 kohdassa ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 57 artiklan 1 kohdan n alakohdassa tarkoitettua neuvonnasta pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden osalta, sovelletaan pienten ja keskisuurten yritysten maksujen osalta 90 prosentin alennusta ja muiden maksujen osalta 65 prosentin alennusta.

#### 17 artikla

### Tieteellinen suositus pitkälle kehitetyn terapian luokittelusta

1. Hakijat, jotka kehittävät geeneihin, soluihin tai kudoksiin perustuvia lääkkeitä, voivat pyytää virastolta tieteellistä suositusta sen määrittämiseksi, vastaako asianomainen lääke pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen määritelmää tieteellisin perustein. Virasto antaa suosituksen 60 päivän kuluessa pyynnön vastaanottamisesta kuultuaan komissiota.

2. Viraston on julkaistava 1 kohdan mukaisesti annettujen suositusten tiivistelmät poistettuaan niistä kaikki kaupallisuonteiset luottamukselliset tiedot.

#### 18 artikla

### Laatua koskevien ja muiden kuin kliinisten tietojen sertifiointi

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä kehittävät pienet ja keskisuuret yritykset voivat toimittaa virastolle tieteellisesti arvioitavaksi ja sertifiotavaksi kaikki asian kannalta keskeiset laatu koskevat ja, mikäli saatavilla, ei-kliiniset tiedot, jotka vaaditaan direktiivin 2001/83/EY liitteessä I olevan 3 ja 4 osan mukaisesti.

Komissio vahvistaa säännökset tällaisten tietojen arvioinnista ja sertifiointista 26 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuna menettelyn mukaisesti.

#### 19 artikla

### Myyntilupamaksun alentaminen

1. Poiketen siitä, mitä asetuksessa (EY) N:o 297/95 säädetään, myyntilupamaksua alennetaan 50 prosentilla, jos hakija on sairaala taikka pieni tai keskisuuri yritys ja pystyy osoittamaan, että kyseinen pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävä lääke on kansanterveyden kannalta tärkeä yhteisössä.

(1) EYVL L 35, 15.2.1995, s. 1, asetus sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna asetuksella (EY) N:o 1905/2005 (EUVL L 304, 23.11.2005, s. 1).

2. Edellä olevaa 1 kohtaa sovelletaan myös maksuihin, joita virasto perii myyntiluvan myöntämistä seuraavan vuoden aikana pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen luvansaannin jälkeisistä toimista.

3. Edellä olevaa 1 ja 2 kohtaa sovelletaan 29 artiklassa säädetyn siirtymäkauden aikana.

#### 7 LUKU

### PITKÄLLE KEHITETTYJÄ TERAPIOITA KÄSITTELEVÄ KOMITEA

#### 20 artikla

### Pitkälle kehitettyjä terapiota käsittelevä komitea

1. Virastoon perustetaan pitkälle kehitettyjä terapiota käsittelevä komitea.

2. Ellei tässä asetuksessa muutoin säädetä, pitkälle kehitettyjä terapiota käsittelevään komiteaan sovelletaan asetusta (EY) N:o 726/2004.

3. Viraston toimitusjohtajan on varmistettava asianmukainen yhteistyö pitkälle kehitettyjä terapiota käsittelevän komitean ja muiden viraston komiteoiden, erityisesti ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean ja harvinaislääkkeitä käsittelevän komitean, niiden työryhmien ja muiden tieteellisten neuvonantavien ryhmien välillä.

#### 21 artikla

### Pitkälle kehitettyjä terapiota käsittelevän komitean kokoonpano

1. Pitkälle kehitettyjä terapiota käsittelevässä komiteassa on oltava seuraavat jäsenet:

a) ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean viisi jäsentä tai lisäjäsentä viidestä jäsenvaltiosta, sekä varajäsenet, jotka valitaan joko asianomaisen jäsenvaltion tai, lisäjäsenten tapauksessa, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean ehdotuksesta, jolloin tämä on valinnut varajäsen ehdokkaan vastaavan lisäjäsenten neuvosta. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea nimittää kyseiset viisi jäsentä ja näiden varajäsenet;

b) yksi jäsen ja yksi varajäsen, jotka nimittää kukin jäsenvaltio, jonka toimivaltainen viranomais ei ole edustettuna ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean nimittämien jäsenten ja varajäsenten joukossa;

c) kaksi jäsentä ja kaksi varajäsentä, jotka komissio nimittää julkisen kiinnostuksen ilmaisupyynnön perusteella Euroopan parlamenttia kuultuaan edustamaan klinikoita;

d) kaksi jäsentä ja kaksi varajäsentä, jotka komissio nimittää julkisen kiinnostuksenilmaisupyynnön perusteella Euroopan parlamenttia kuultuaan edustamaan potilasjärjestöjä.

Varajäsenet edustavat jäseniä ja äänestävät jäsenten puolesta näiden poissa ollessa.

2. Pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevän komitean kaikki jäsenet on valittava tieteellisen pätevyytensä tai pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä omaavansa kokemuksensa perusteella. Edellä olevan 1 kohdan b alakohtaa sovellettaessa jäsenvaltioiden on tehtävä yhteistyötä viraston toimitusjohtajan koordinoimina sen varmistamiseksi, että pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevän komitean lopullinen kokoonpano kattaa riittävästi ja tasapuolisesti pitkälle kehitettyjen terapioiden kannalta merkittävät tieteenalat, mukaan luettuina lääkinnälliset laitteet, kudostenmuokkaus, geeniterapia, soluterapia, bioteknologia, kirurgia, lääkevalvonta, riskinhallinta ja etiikka.

Vähintään kahdella pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevän komitean jäsenellä ja kahdella varajäsenellä on oltava tieteellistä asiantuntemusta lääkinnällisistä laitteista.

3. Pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevän komitean jäsenet nimitetään kolmivuotiskaudeksi, joka voidaan uudistaa. Pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevän komitean kokouksissa jäsenten mukana voi olla asiantuntijoita.

4. Pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevä komitea valitsee puheenjohtajansa jäsenten keskuudesta kolmivuotiskaudeksi, joka voidaan uudistaa kerran.

5. Virasto julkaisee kaikkien jäsenten nimet ja tiedot heidän tieteellisestä pätevyydestään erityisesti viraston kotisivuilla.

22 artikla

### **Eturistiriidat**

Asetuksen (EY) N:o 726/2004 63 artiklassa säädettyjen vaatimusten lisäksi pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevän komitean jäsenillä ja varajäsenillä ei saa olla bioteknologian ja lääkinnällisten laitteiden alaan taloudellisia tai muita sidonnaisuuksia, jotka voisivat vaikuttaa heidän puolueettomuuteensa. Kaikki näihin aloihin liittyvät välilliset sidonnaisuudet on ilmoitettava asetuksen (EY) N:o 726/2004 63 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuun rekisteriin.

23 artikla

### **Pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevän komitean tehtävät**

Pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevän komitean tehtävät ovat seuraavat:

a) laatii pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehokkuutta koskevan lausuntonotoksen ja toimittaa sen ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä

käsittelevän komitean hyväksyttäväksi sekä antaa komitealle neuvontaa tällaisen lääkkeen kehittämisessä esille tulleista tiedoista;

b) antaa 17 artiklan mukaisesti neuvontaa siitä, onko kyseessä oleva lääke pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden määritelmän mukainen;

c) antaa ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle komitealle neuvontaa kaikista lääkkeistä, joiden laadun, turvallisuuden ja tehon arviointi saattaa edellyttää asiantuntemusta yhdellä 21 artiklan 2 kohdassa tarkoitetuista tieteenaloista;

d) antaa neuvoja kaikista pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin liittyvistä kysymyksistä viraston toimitusjohtajan tai komission niitä pyytäessä;

e) antaa tieteellistä apua tämän asetuksen tavoitteitten toteuttamiseen liittyvien asiakirjojen laatimisessa;

f) tarjota komission pyynnöstä tieteellistä asiantuntemusta ja neuvontaa innovatiivisten lääkkeiden ja terapioiden kehittämiseen liittyvissä yhteisöaloitteissa, joissa tarvitaan asiantuntemusta jollakin 21 artiklan 2 kohdassa tarkoitetuista tieteenaloista;

g) myötävaikuttaa tämän asetuksen 16 artiklassa ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 57 artiklan 1 kohdan n alakohdassa tarkoitettuihin tieteellisen neuvonnan menettelyihin.

8 LUKU

## **YLEISET JA LOPPUSÄÄNNÖKSET**

24 artikla

### **Liitteiden mukauttaminen**

Komissio muuttaa virastoa kuultuaan ja 26 artiklan 3 kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittelevän sääntelymenettelyn mukaisesti liitteitä I–IV niiden mukauttamiseksi tieteen ja tekniikan kehitykseen.

25 artikla

### **Kertomus ja tarkistaminen**

Viimeistään 30 päivänä joulukuuta 2012 komissio julkaisee tämän asetuksen soveltamisesta yleiskertomuksen, joka sisältää kattavat tiedot tämän asetuksen nojalla hyväksytyistä pitkälle kehitetyissä terapioiden käytettävien lääkkeiden eri tyypeistä.

Mainitussa kertomuksessa komissio arvioi myös teknisen kehityksen vaikutusta tämän asetuksen soveltamiseen. Lisäksi komissio arvioi asetuksen soveltamisalaa, myös erityisesti pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien yhdistelmä-lääkkeiden sääntelykehystä.

## 26 artikla

**Komiteamenettely**

1. Komissiota avustaa direktiivin 2001/83/EY 121 artiklan 1 kohdalla perustettu ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä pysyvä komitea.

2. Jos tähän kohtaan viitataan, sovelletaan päätöksen 1999/468/EY 5 ja 7 artiklaa ottaen huomioon mainitun päätöksen 8 artiklan säännökset.

Päätöksen 1999/468/EY 5 artiklan 6 kohdassa tarkoitettu määräaika vahvistetaan kolmeksi kuukaudeksi.

3. Jos tähän kohtaan viitataan, sovelletaan päätöksen 1999/468/EY 5 a artiklan 1–4 kohtaa ja 7 artiklaa ottaen huomioon mainitun päätöksen 8 artiklan säännökset.

## 27 artikla

**Asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttaminen**

Muutetaan asetus (EY) N:o 726/2004 seuraavasti:

1) Korvataan 13 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan ensimmäinen virke seuraavasti:

”Tämän asetuksen mukaisesti myönnetty myyntilupa on voimassa kaikkialla yhteisössä, sanotun kuitenkaan rajoittamatta direktiivissä 2001/83/EY olevan 4 artiklan 4 ja 5 kohdan soveltamista.”

2) Muutetaan 56 artikla seuraavasti:

a) lisätään 1 kohtaan alakohta seuraavasti:

”d a) pitkälle kehitettyjä terapioiden käsittelevä komitea;”;

b) korvataan 2 kohdan ensimmäisen alakohdan ensimmäisessä virkkeessä ilmaisu ”1 kohdan a–d alakohdassa” ilmaisulla ”1 kohdan a–d a alakohdassa”.

3) Muutetaan liite seuraavasti:

a) lisätään kohta seuraavasti:

”1 a. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet sellaisina kuin ne määritelty pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä 13 päivänä marraskuuta 2007 annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1394/2007 (\*) 2 artiklassa.

(\*) EUVL L 324, 10.12.2007, s. 121.”;

b) korvataan 3 kohdan toinen alakohta seuraavasti:

”Komissio voi 20 päivän toukokuuta 2008 jälkeen tehdä virastoa kuultuaan tarvittavan ehdotuksen tämän kohdan muuttamiseksi, ja Euroopan parlamentin ja neuvoston on tehtävä siitä päätös perustamissopimuksen mukaisesti.”

## 28 artikla

**Direktiivin 2001/83/EY muuttaminen**

Muutetaan direktiivi 2001/83/EY seuraavasti:

1) Lisätään 1 artiklaan kohta seuraavasti:

”4 a. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävällä lääkkeellä:

pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä 13 päivänä marraskuuta 2007 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1394/2007 (\*) 2 artiklan määritelmän mukaista tuotetta.

(\*) EUVL L 324, 10.12.2007, s. 121.”

2) Lisätään 3 artiklaan kohta seuraavasti:

”7. pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin, sellaisena kuin ne on määritelty asetuksessa (EY) N:o 1394/2007, jotka valmistetaan muuten kuin rutiniinomaaisesti erityisten laatuvaatimusten mukaisesti ja käytetään samassa jäsenvaltiossa sairaalassa lääkärin yksinomaisten ammatillisen vastuun alaisuudessa, jotta noudatettaisiin yksittäiselle potilaalle annettua yksilölliseen käyttöön valmistetun tuotteen yksittäistä lääkemääräystä.

Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen antaa luvan näiden tuotteiden valmistukseen. Jäsenvaltioiden on pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden, joilta vaaditaan lupa ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön lupa- ja valvontamenettelyistä ja Euroopan lääkeviraston perustamisesta 31 päivänä maaliskuuta 2004 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 (\*) mukaisesti, yhteydessä varmistettava, että jäljitettävyydelle ja lääketurvatoiminnalle asetetut kansalliset vaatimukset sekä tässä kohdassa tarkoitettujen laatuvaatimukset vastaavat yhteisön tasolla säädetyt vaatimukset.

(\*) EUVL L 136, 30.4.2004, s. 1, asetus sellaisena kuin se on muutettuna asetuksella (EY) N:o 1901/2006 (EUVL L 378, 27.12.2006, s. 1).”

3) Lisätään 4 artiklaan kohta seuraavasti:

”5. Tämä direktiivi tai mikään siinä mainittu asetus ei vaikuta sellaisen tietyn tyyppisten ihmis- tai eläinsolujen käytön taikka tällaisia soluja sisältävien tai niistä peräisin olevien lääkkeiden myynnin, luovutuksen tai käytön kieltävän tai rajoittavan kansallisen lainsäädännön soveltamiseen, joka ei sisälly edellä mainittuun yhteisön lainsäädäntöön. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava komissiolle asiaa koskevasta kansallisesta lainsäädännöstä. Komissio julkistaa tiedot rekisterissä.”

- 4) Korvataan 6 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta seuraavasti:

”Lääkettä ei saa saattaa jäsenvaltion markkinoille, ellei sillä ole kyseisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tämän direktiivin mukaisesti antamaa myyntilupaa tai lupaa, joka on annettu noudattaen asetusta (EY) N:o 726/2004 yhdessä asetuksen (EY) N:o 1394/2007 kanssa.”

*29 artikla*

**Siirtymäkausi**

1. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden (paitsi kudosmuokkaustuotteiden), jotka olivat kansallisen tai yhteisön lainsäädännön mukaisesti laillisesti yhteisön markkinoilla 30 päivänä joulukuuta 2008, on oltava tämän asetuksen mukaisia viimeistään 30 päivänä joulukuuta 2011.

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Strasbourgissa 13 päivänä marraskuuta 2007.

*Euroopan parlamentin puolesta*  
Puhemies  
H.-G. PÖTTERING

2. Kudosmuokkaustuotteiden, jotka olivat kansallisen tai yhteisön lainsäädännön mukaisesti laillisesti yhteisön markkinoilla 30 päivänä joulukuuta 2008, on oltava tämän asetuksen mukaisia viimeistään 30 päivänä joulukuuta 2012.

3. Poiketen siitä, mitä asetuksen (EY) N:o 297/95 3 artiklan 1 kohdassa säädetään, virastolle ei makseta maksuja tämän artiklan 1 ja 2 kohdassa mainittuja pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevista lupahakemuksista.

*30 artikla*

**Voimaantulo**

Tämä asetus tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

Sitä sovelletaan 30 päivästä joulukuuta 2008 alkaen.

*Neuvoston puolesta*  
Puheenjohtaja  
M. LOBO ANTUNES

## LIITE I

**Asetuksen 2 artiklan 1 kohdan c alakohdan ensimmäisessä luetelmakohdassa tarkoitettut käsittelyt**

- leikkaaminen
  - jauhaminen
  - muodon muuttaminen
  - sentrifugointi
  - antibiooteille tai antimikrobisille liuoksille altistaminen
  - sterilointi
  - säteilytys
  - solujen erottaminen, konsentroidi tai puhdistus
  - suodattaminen
  - kylmäkuivatus
  - jäädyttäminen
  - kylmäsäilytys
  - vitrifikaatio.
-

## LIITE II

**10 artiklassa tarkoitettu valmisteyhteenveto**

1. Lääkkeen nimi.
2. Lääkkeen koostumus:
  - 2.1 yleiskuvaus lääkkeestä, tarvittaessa havainnollistavin piirroksin ja kuvin;
  - 2.2 vaikuttavien aineiden ja muiden ainesosien koostumus laadun ja määrän suhteen siinä laajuudessa kuin nämä tiedot ovat tarpeen lääkkeen käyttämiseksi, annostelemiseksi tai implantoimiseksi oikein. Jos lääke sisältää soluja tai kudoksia, niistä ja niiden alkuperästä on annettava yksityiskohtainen kuvaus, eläinlaji mukaan luettuna tapauksissa, joissa solut tai kudokset ovat muita kuin ihmisperäisiä.  
  
Luettelo apuaineista: ks. kohta 6.1.
3. Lääkemuoto.
4. Kliiniset tiedot:
  - 4.1 terapeuttiset käyttötarkoitukset;
  - 4.2 annostusta ja yksityiskohtaiset ohjeet käyttöä, soveltamista, implantointia tai antoa varten aikuisilla, ja tarvittaessa lapsilla tai muilla erityisillä väestöryhmillä, tarvittaessa selittävien piirrosten ja kuvien avulla;
  - 4.3 vasta-aiheet;
  - 4.4 käyttöön liittyvät erityiset varoitukset ja varotoimenpiteet, mukaan luettuina erityiset varotoimenpiteet, joihin tällaisia lääkkeitä käsittelevien ja potilaille antavien tai implantoivien henkilöiden on ryhdyttävä potilaan suorittamien varotoimenpiteiden ohella;
  - 4.5 yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muun tyyppiset yhteisvaikutukset;
  - 4.6 käyttö raskauden ja imetyksen aikana;
  - 4.7 vaikutukset ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita;
  - 4.8 ei-toivotut vaikutukset;
  - 4.9 yliannostus (oireet, menettelyt hätätilanteessa).
5. Farmakologiset ominaisuudet:
  - 5.1 farmakodynaamiset ominaisuudet;
  - 5.2 farmakokineettiset ominaisuudet;
  - 5.3 prekliiniset turvallisuustiedot.
6. Laatuun koskevat tiedot:
  - 6.1 luettelo apuaineista, mukaan lukien säilöntäaineet;
  - 6.2 yhteensopimattomuudet;
  - 6.3 kesto-aika, tarvittaessa lääkkeen käyttökuntoon saattamisen jälkeen tai kun pakkaus avataan ensimmäisen kerran;

- 6.4 erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet;
  - 6.5 päällyksen ja käytössä, annossa tai implantoinnissa käytettävien erityislaitteiden luonne ja sisältö, tarvittaessa selittävien piirrosten ja kuvien avulla;
  - 6.6 käytettyjen pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden tai tällaisista lääkkeistä peräisin olevien jätteiden käsittelyä ja hävittämistä koskevat erityiset varotoimenpiteet ja ohjeet, tarvittaessa, ja tarpeen vaatiessa selittävien piirrosten ja kuvien avulla.
  7. Myyntiluvan haltija.
  8. Myyntiluvan numero(t).
  9. Ensimmäisen luvan myöntämispäivä tai luvan uusimispäivä.
  10. Tekstin tarkistuspäivä.
-

## LIITE III

**11 artiklassa tarkoitetut sisä- ja ulkopakkauksen myyntipäällysmerkinnät**

- a) Lääkkeen nimi ja tarvittaessa maininta siitä, onko lääke tarkoitettu vauvoille, lapsille tai aikuisille; kansainvälinen nimi (INN) on mainittava, tai jos lääkkeellä ei sitä ole, yleisnimi;
  - b) tiedot vaikuttavan aineen / vaikuttavien aineiden laadusta ja määrästä sekä, jos lääke sisältää soluja tai kudoksia, ilmoitus "Tämä lääke sisältää ihmis-/eläinperäisiä (valitaan soveltuva vaihtoehto) soluja" ja lyhyt kuvaus kyseisistä soluista tai kudoksista sekä niiden täsmällinen alkuperä, mukaan luettuna eläinlaji tapauksissa, joissa solut tai kudokset ovat muita kuin ihmisperäisiä;
  - c) lääkemuoto ja tarvittaessa sisältö painona, tilavuutena tai annosyksikköinä;
  - d) luettelo apuaineista, säilöntäaineet mukaan luettuina;
  - e) käyttö-, soveltamis-, anto- tai implantointitapa ja tarvittaessa antoreitti. Tarvittaessa on jätettävä tila määrätyn annoksen ilmoittamista varten;
  - f) erityisvaroitukset, että lääkettä ei saa säilyttää lasten ulottuvilla eikä lasten näkyvillä;
  - g) kyseiseen lääkkeeseen liittyvät tarpeelliset erityisvaroitukset;
  - h) viimeinen käyttöpäivä selkein merkinnöin (kuukausi ja vuosi; tarvittaessa myös päivä);
  - i) mahdolliset säilytystä koskevat erityiset varotoimenpiteet;
  - j) erityiset varotoimenpiteet käyttämättömien lääkkeiden tai tällaisista lääkkeistä peräisin olevien jätteiden hävittämisessä sekä tiedot käytössä olevasta soveltuvasta keräysjärjestelmästä, soveltuvissa tapauksissa;
  - k) myyntiluvan haltijan nimi ja osoite sekä tarvittaessa haltijan nimeämän edustajan nimi;
  - l) myyntiluvan numero(t);
  - m) valmistajan eränumero sekä direktiivin 2004/23/EY 8 artiklan 2 kohdassa tarkoitetut yksilölliset luovutus- ja tuotekoodit;
  - n) autologiseen käyttöön tarkoitettujen pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden osalta yksilöllinen potilastunniste ja ilmoitus "Ainoastaan autologiseen käyttöön".
-

## LIITE IV

**13 artiklassa tarkoitettu pakkausseloste**

- a) Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen yksilöimiseksi:
- i) pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen nimi ja tarvittaessa maininta siitä, onko lääke tarkoitettu vauvoille, lapsille vai aikuisille. Yleisnimi on sisällytettävä lääkkeen nimeen;
  - ii) farmakoterapeuttinen luokka tai vaikutuksen luonne potilaalle helposti ymmärrettävin käsittein;
  - iii) jos lääke sisältää soluja tai kudoksia, kuvaus niistä ja niiden täsmällisestä alkuperästä, eläinlaji mukaan luettuna tapauksissa, joissa solut tai kudokset ovat muita kuin ihmisperäisiä;
  - iv) jos tuote sisältää lääkinnällisiä laitteita tai aktiivisia implantoitavia lääkinnällisiä laitteita, kuvaus niistä ja niiden täsmällisestä alkuperästä;
- b) terapeuttiset käyttötarkoitukset;
- c) luettelo tiedoista, jotka ovat tarpeellisia ennen lääkkeen ottamista tai käyttämistä, mukaan luettuina:
- i) vasta-aiheet;
  - ii) asianmukaiset käyttöä koskevat varotoimenpiteet;
  - iii) yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muun tyyppiset yhteisvaikutukset, jotka voivat vaikuttaa lääkkeen vaikutukseen (esimerkiksi alkoholi, tupakka ja elintarvikkeet);
  - iv) erityisvaroitukset;
  - v) tarvittaessa mahdolliset vaikutukset ajoneuvon hallinta- tai koneiden käyttökykyyn;
  - vi) apuaineet, joiden tunteminen on tärkeää lääkkeen tehokkaan ja turvallisen käytön kannalta ja jotka sisältyvät direktiivin 2001/83/EY 65 artiklan mukaisesti julkaistuihin yksityiskohtaisiin ohjeisiin.
- Luettelossa on myös otettava huomioon tiettyjen käyttäjäryhmien erityistilanteet (esim. lapset, raskaana olevat tai imettävät naiset, vanhuksat ja henkilöt, joilla on tietty sairaus);
- d) oikean käytön kannalta tarpeelliset ja tavanomaiset ohjeet, erityisesti:
- i) annostus;
  - ii) käyttö-, soveltamis-, anto- tai implantointitapa ja tarvittaessa antoreitti;  
ja tarvittaessa lääkkeen luonteen mukaan;
  - iii) annostelutiheys, ja tarvittaessa täsmennetään sopiva ajankohta, jolloin lääke voidaan antaa tai on annettava;
  - iv) hoidon kesto silloin, kun sen on oltava rajoitettu;
  - v) toteutettavat toimenpiteet yliannostustapauksessa (kuten oireet, menettelyt hätätilanteessa);
  - vi) tieto mitä tehdä, jos yhtä tai useampaa annosta ei ole otettu;
  - vii) nimenomainen kehoitus kääntyä lääkärin tai apteekin puoleen tuotteen käytön selvittämiseksi;
- e) kuvaus epätoivotuista vaikutuksista, joita voi esiintyä lääkkeen tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, ja tarvittaessa tällöin suoritettavat toimenpiteet; potilasta olisi nimenomaisesti kehotettava ilmoittamaan lääkärilleen tai apteekkiin kaikki epätoivotut vaikutukset, joita ei ole mainittu pakkausselosteessa;

- 
- f) viittaus pakkauksessa osoitettuun viimeiseen käyttöpäivään, sekä:
- i) varoitus lääkkeen käyttämisestä kyseisen päivän jälkeen;
  - ii) tarvittaessa erityiset säilytystä koskevat varoimenpiteet;
  - iii) tarvittaessa varoitus näkyvistä pilaantumisen merkeistä;
  - iv) täydellinen laatua ja määrää koskeva koostumus;
  - v) myyntiluvan haltijan nimi ja osoite sekä tarvittaessa valmistajan nimeämien, jäsenvaltioissa olevien edustajien nimet;
  - vi) valmistajan nimi ja osoite;
- g) päivä, jolloin pakkausseloste viimeksi tarkistettiin.
-