C/2025/1328

13.3.2025

P9_TA(2024)0220

Kodex Unie týkající se humánních léčivých přípravků

Legislativní usnesení Evropského parlamentu ze dne 10. dubna 2024 o návrhu směrnice Evropského parlamentu a Rady o kodexu Unie týkajícím se humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/83/ES a směrnice 2009/35/ES (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))

(Řádný legislativní postup: první čtení)

(C/2025/1328)

Evropský parlament,

— s ohledem na návrh Komise předložený Evropskému parlamentu a Radě (COM(2023)0192),

— s ohledem na čl. 294 odst. 2, čl. 114 odst. 1 a čl. 168 odst. 4 písm. c) Smlouvy o fungování Evropské unie, v souladu se kterými Komise předložila svůj návrh Parlamentu (C9-0143/2023),

— s ohledem na čl. 294 odst. 3 Smlouvy o fungování Evropské unie,

— s ohledem na stanovisko Evropského hospodářského a sociálního výboru ze dne 25. října 2023 ([1]),

— po konzultaci s Výborem regionů,

— s ohledem na článek 59 jednacího řádu,

— s ohledem na stanovisko Výboru pro průmysl, výzkum a energetiku,

— s ohledem na dopis Výboru pro právní záležitosti,

— s ohledem na zprávu Výboru pro životní prostředí, veřejné zdraví a bezpečnost potravin (A9-0140/2024),

1. přijímá níže uvedený postoj v prvním čtení;

2. vyzývá Komisi, aby věc znovu postoupila Parlamentu, jestliže svůj návrh nahradí jiným textem, podstatně jej změní nebo má v úmyslu jej podstatně změnit;

3. pověřuje svého předsedu, aby předal postoj Parlamentu Radě a Komisi, jakož i vnitrostátním parlamentům.

([1]) Úř. věst. C, C/2024/879, 6.2.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/C/2024/879/oj.

P9_TC1-COD(2023)0132

Postoj Evropského parlamentu přijatý v prvním čtení dne 10. dubna 2024 k přijetí směrnice Evropského parlamentu a Rady (EU) 2024/... o kodexu Unie týkajícím se humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/83/ES a směrnice 2009/35/ES

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÝ PARLAMENT A RADA EVROPSKÉ UNIE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie, a zejména na čl. 114 odst. 1 a čl. 168 odst. 4 písm. c) této smlouvy,

s ohledem na návrh Evropské komise,

po postoupení návrhu legislativního aktu vnitrostátním parlamentům,

s ohledem na stanovisko Evropského hospodářského a sociálního výboru,

s ohledem na stanovisko Výboru regionů,

v souladu s řádným legislativním postupem,

vzhledem k těmto důvodům:

(1) Obecné farmaceutické právní předpisy Unie byly přijaty v roce 1965 a měly dvojí cíl, a sice ochranu veřejného zdraví a harmonizaci vnitřního trhu s léčivými přípravky. Od té doby byly mnohokrát změněny, ale tyto zastřešující cíle byly vodítkem pro všechny revize. Právní předpisy upravují udělování registrací pro všechny humánní léčivé přípravky stanovením podmínek a postupů pro vstup na trh a pro setrvání na něm. Základní zásadou je, že registrace se uděluje pouze léčivým přípravkům s pozitivním poměrem přínosů a rizik po posouzení jejich jakosti, bezpečnosti a účinnosti.

(2) Poslední komplexní revize proběhla v letech 2001 až 2004 a následně byly přijaty cílené revize týkající se poregistračního monitorování (farmakovigilance) a padělaných léčivých přípravků. Za téměř 20 let od poslední komplexní revize se farmaceutické odvětví změnilo a stalo se globalizovanějším, a to jak z hlediska vývoje, tak z hlediska výroby. Kromě toho se rychlým tempem vyvíjela věda a technologie. Stále však existují neuspokojené léčebné potřeby, tj. onemocnění bez možnosti léčby nebo pouze s neoptimální léčbou ***či vysoce zatěžující léčbou, nebo léčbou zaměřenou pouze na podskupiny daného onemocnění***. Někteří pacienti navíc nemusí mít prospěch z inovací, protože léčivé přípravky mohou být v daném členském státě cenově nedostupné nebo v něm nejsou uvedeny na trh. Existuje také větší povědomí o dopadu léčivých přípravků na životní prostředí. V nedávné době představovala zátěžový test pro tento rámec pandemie COVID-19. **[pozm. návrh 1]**

(2a) Tato směrnice by měla přispět k provádění přístupu „jedno zdraví“, který zdůrazňuje dobře známou vzájemnou provázanost mezi zdravím lidí, zvířat a ekosystémů a potřebu zohlednit tyto tři rozměry při řešení hrozeb pro veřejné zdraví. Environmentální stres a zhoršování stavu životního prostředí, včetně ztráty biologické rozmanitosti, přispívají k přenosu nemocí mezi lidmi a zvířaty a k jejich zátěži. Znečištění farmakologicky účinnými látkami navíc negativně ovlivňuje kvalitu vod a ekosystémů, což celosvětově ohrožuje veřejné zdraví. **[pozm. návrh 2]**

(3) Tato revize je součástí provádění Farmaceutické strategie pro Evropu a jejím cílem je podpořit inovace, zejména pokud jde o neuspokojené léčebné potřeby, a zároveň snížit regulační zátěž a dopad léčivých přípravků na životní prostředí, ***vytvořit atraktivní prostředí pro výzkum, vývoj a výrobu léčivých přípravků v Unii;*** zajistit pacientům přístup k inovativním i zavedeným léčivým přípravkům***, včetně cenové dostupnosti,*** se zvláštním důrazem na zlepšení zabezpečení dodávek a řešení rizik nedostatku s přihlédnutím k problémům menších trhů Unie a vytvořit vyvážený a konkurenceschopný systém, který zajistí cenovou dostupnost léčivých přípravků pro zdravotnické systémy a ***pacienty a*** zároveň bude odměňovat inovace. **[pozm. návrh 3]**

(3a) Souběžně s touto revizí by Unie měla posílit evropský farmaceutický ekosystém, který by urychlil výzkum a vývoj nových léčivých přípravků a podpořil inovace prostřednictvím vytváření partnerství veřejného a soukromého sektoru, rozšiřování počtu univerzitních nemocničních institutů, center excelence a bioklastrů. **[pozm. návrh 4]**

(3b) K financování farmaceutických výzkumných projektů lze využít řadu programů Unie, jako je Horizont Evropa, InvestEU, EU4Health, politika soudržnosti a program Digitální Evropa. Unie by rovněž měla ve svém výzkumném programu upřednostňovat účast na spolupráci napříč zeměmi, která umožní nadnárodnímu výzkumu uspokojit potřeby veřejného zdraví. **[pozm. návrh 5]**

(4) Tato revize se zaměřuje na ustanovení relevantní pro dosažení jejích specifických cílů. Proto se vztahuje na všechna ustanovení kromě těch, která se týkají padělaných léčivých přípravků, homeopatických ***produktů*** a tradičních rostlinných léčivých přípravků. V zájmu jasnosti je však nezbytné nahradit směrnici Evropského parlamentu a Rady2001/83/ES ([1]) novou směrnicí. Ustanovení o padělaných léčivých přípravcích, homeopatických ~~léčivých přípravcích~~***produktech*** a tradičních rostlinných léčivých přípravcích jsou proto v této směrnici zachována, aniž by došlo ke změně jejich podstaty ve srovnání s předchozí harmonizací. S ohledem na změny v řízení agentury je však Výbor pro rostlinné léčivé přípravky nahrazen pracovní skupinou. **[pozm. návrh 6]**

(5) Hlavním cílem všech pravidel upravujících registraci a výrobu léčivých přípravků, dozor nad nimi a jejich distribuci a používání musí být ochrana veřejného zdraví. Tato pravidla by měla rovněž zajistit volný pohyb léčivých přípravků a odstranění překážek obchodu s léčivými přípravky pro všechny pacienty v Unii.

(6) Regulační rámec pro používání ***humánních*** léčivých přípravků by měl rovněž zohledňovat potřeby podniků ve farmaceutickém odvětví a obchodu s léčivými přípravky v rámci Unie, aniž by byla ohrožena jakost, bezpečnost a účinnost léčivých přípravků. **[pozm. návrh 7]**

(7) EU a všechny její členské státy jsou jakožto smluvní strany Úmluvy Organizace spojených národů o právech osob se zdravotním postižením vázány ustanoveními této úmluvy v rozsahu svých pravomocí. To zahrnuje právo na přístup k informacím, jak je stanoveno v článku 21, a právo na dosažení nejvýše možné úrovně zdraví bez diskriminace na základě zdravotního postižení, jak je stanoveno v článku 25.

(8) Tato revize zachovává úroveň harmonizace, které již bylo dosaženo. Je-li to nezbytné a vhodné, dále redukuje zbývající rozdíly tím, že stanoví pravidla pro dozor nad léčivými přípravky a jejich kontrolu a práva a povinnosti příslušných orgánů členských států za účelem zajištění souladu s právními požadavky. Na základě zkušeností získaných při uplatňování farmaceutických právních předpisů Unie a hodnocení jejich fungování je třeba přizpůsobit regulační rámec vědeckému a technologickému pokroku, stávajícím tržním podmínkám a hospodářské realitě v Unii. Vědecký a technologický vývoj podněcuje inovace a vývoj léčivých přípravků, a to i v terapeutických oblastech, kde stále existují neuspokojené léčebné potřeby. Aby bylo možné tento vývoj využít, měl by být farmaceutický rámec Unie upraven tak, aby odpovídal vědeckému vývoji, např. v oblasti genomiky, umožňoval vznik špičkových léčivých přípravků, jako jsou personalizované léčivé přípravky, ***inovativní léčebné postupy*** a technologickou transformaci, jako je analýza dat, digitální nástroje a využívání umělé inteligence. Tyto úpravy rovněž přispívají ke konkurenceschopnosti farmaceutického průmyslu Unie. **[pozm. návrh 8]**

(8a) Cílem této směrnice by mělo být posílení otevřené strategické autonomie Unie s ohledem na její cíle v oblasti veřejného zdraví. Zvýšení počtu klinických hodnocení v EU a místní výroba farmakologicky účinných látek by podpořila odolnější a udržitelnější evropský zdravotnický ekosystém. **[pozm. návrh 9]**

(9) Na léčivé přípravky pro vzácná onemocnění a pro děti by se měly nadále vztahovat stejné podmínky jako na jakýkoli jiný léčivý přípravek, pokud jde o jejich jakost, bezpečnost a účinnost, například pokud jde o postupy registrace a požadavky na jakost a farmakovigilanci. S ohledem na jejich jedinečné vlastnosti se však na ně vztahují i zvláštní požadavky. Tyto požadavky, které jsou v současné době vymezeny v samostatných právních předpisech, by měly být začleněny do obecného farmaceutického právního rámce, aby byla zajištěna jasnost a soudržnost všech opatření vztahujících se na tyto léčivé přípravky. Navíc vzhledem k tomu, že některé léčivé přípravky registrované pro použití u dětí jsou registrovány členskými státy, měla by být do této směrnice začleněna zvláštní

([1]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků (Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67).

ustanovení. ***Mělo by být vynaloženo úsilí na řešení objevujících se problémů, které se týkají léčivých přípravků pro děti, jako je neschopnost včas provést pediatrické klinické studie a získat údaje potřebné pro registraci, což vede k výraznému zpoždění při schvalování léčivých přípravků pro děti ve srovnání s dospělými.*** **[pozm. návrh 10]**

(10) Systém skládající se ze směrnice a nařízení by měl u obecných farmaceutických právních předpisů zůstat zachován, aby se zabránilo roztříštěnosti vnitrostátních právních předpisů o humánních léčivých přípravcích, jelikož tyto právní předpisy jsou založeny na systému vnitrostátních registrací členských států a unijních registrací. Vnitrostátní registrace členských států jsou udělovány a spravovány na základě vnitrostátních právních předpisů provádějících právo Unie v oblasti léčivých přípravků. Při hodnocení obecných farmaceutických právních předpisů nebylo zjištěno, že by volba právního nástroje působila nějaké konkrétní problémy nebo vytvářela disharmonizaci. Ze stanoviska platformy REFIT ([2]) z roku 2019 navíc vyplynulo, že členské státy nepodporují přeměnu směrnice 2001/83/ES v nařízení.

(11) Směrnice by měla fungovat v součinnosti s nařízením, aby se umožnily inovace a podpořila se konkurenceschopnost farmaceutického průmyslu Unie, zejména malých a středních podniků. V tomto ohledu se navrhuje vyvážený systém pobídek, který odměňuje inovace, zejména v oblastech neuspokojených léčebných potřeb, ~~a~~ inovace, které se dostanou k pacientům***, a inovace, které vyplývají z rozvoje v Unii***, a který zlepší přístup k těmto inovacím v celé EU. Aby byl regulační systém účinnější a vstřícnější k inovacím, je cílem směrnice rovněž snížení administrativní zátěže a zjednodušení postupů pro podniky. **[pozm. návrh 11]**

(11a) Tato směrnice by měla být v souladu s cíli Unie, pokud jde o podporu výzkumu, inovací, digitalizace, obchodu, mezinárodního rozvoje a průmyslové konkurenceschopnosti. **[pozm. návrh 12]**

(12) Definice a oblast působnosti směrnice 2001/83/ES by měly být vyjasněny, aby bylo dosaženo vysokých standardů jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků a aby se beze změny obecné oblasti působnosti ***či bez ovlivnění vnitrostátních pravomocí v tomto ohledu*** vyřešily případné regulační nedostatky, k nimž došlo v důsledku vědeckého a technologického vývoje, např. pokud jde o nízkoobjemové přípravky, výrobu u lůžka pacienta nebo personalizované léčivé přípravky, které nezahrnují průmyslový výrobní proces. **[pozm. návrh 13]**

(13) Aby se zabránilo zdvojování požadavků na léčivé přípravky v této směrnici a v nařízení, obecné standardy jakosti, bezpečnosti ~~a~~***,*** účinnosti ***a environmentálních rizik*** léčivých přípravků stanovené v této směrnici se použijí na léčivé přípravky, na které se vztahuje vnitrostátní registrace, a rovněž na léčivé přípravky, na které se vztahuje centralizovaná registrace. Požadavky na žádost o registraci léčivého přípravku jsou proto platné pro oba typy a rovněž pravidla pro omezení výdeje na předpis, informace o přípravku a regulační ochranu a pravidla pro výrobu, výdej, reklamu, dozor a další vnitrostátní požadavky se použijí i pro léčivé přípravky, na něž se vztahuje centralizovaná registrace. **[pozm. návrh 14]**

(14) To, zda určitý výrobek spadá do definice léčivého přípravku, musí být určeno případ od případu s přihlédnutím k faktorům stanoveným v této směrnici, jako je obchodní úprava přípravku nebo farmakologické, imunologické či metabolické vlastnosti.

(15) Aby se zohlednil vznik nových terapií i rostoucí počet tzv. „hraničních“ výrobků na pomezí mezi odvětvím léčivých přípravků a jinými odvětvími, měly by být změněny některé definice a odchylky, aby se předešlo pochybnostem ohledně použitelných právních předpisů***. V případech, kdy je regulační status výrobku stále nejasný, by se příslušné orgány nebo agentura a příslušné poradní orgány odpovědné za jiné regulační rámce, konkrétně zdravotnické vybavení a látky lidského původu, měly zapojit do konzultací. V takových případech by kompendium uvedené v nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2024/1938*** [3] ***mělo být konzultováno, je-li to relevantní. Pokud po konzultaci s kompendiem přetrvávají pochybnosti o regulačním statusu, měly by***

([2]) Úsilí EU o zjednodušení právních předpisů – roční analýza zátěže za rok 2019, https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

([3]) ***Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2024/1938 ze dne 13. června 2024 o standardech jakosti a bezpečnosti látek lidského původu určených k použití u člověka a o zrušení směrnic 2002/98/ES a 2004/23/ES (Úř. věst. L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj).***

příslušné subjekty dále konzultovat, aby určily tento regulační status. Komise a členské státy by měly usnadnit spolupráci mezi agenturou, příslušnými vnitrostátními orgány a poradními orgány zřízenými jinými právními předpisy Unie. Stanoviska a doporučení agentury a příslušných poradních orgánů ohledně regulačního statusu přípravku by měly být po konzultacích veřejně dostupné. Se stejným cílem, tj. vyjasnit situace, kdy určitý výrobek plně spadá do definice léčivého přípravku a splňuje rovněž definici jiných regulovaných výrobků, se použijí pravidla pro léčivé přípravky podle této směrnice. V zájmu zajištění jasnosti platných pravidel je rovněž vhodné zlepšit konzistentnost terminologie farmaceutických právních předpisů a jasně označit výrobky, které jsou z oblasti působnosti této směrnice vyloučeny. **[pozm. návrh 15]**

(16) Nová definice látky lidského původu (SoHO) stanovená [nařízením o SoHO] zahrnuje jakoukoli látku odebranou z lidského těla jakýmkoli způsobem, bez ohledu na to, zda obsahuje buňky či nikoli, a bez ohledu na to, zda splňuje definici „krve“, „tkáně“ nebo „buňky“, jako je lidské mateřské mléko, střevní mikrobiota a jakákoli jiná SoHO, která může být v budoucnu u lidí aplikována. Tyto látky lidského původu, jiné než tkáně a buňky, se mohou stát léčivými přípravky odvozenými z látek lidského původu, kromě léčivých přípravků pro moderní terapii, je-li daná látka lidského původu podrobena průmyslovému procesu zahrnujícímu systematizaci, reprodukovatelnost a operace prováděné rutinně nebo v šaržích, jehož výsledkem je produkt standardizované konzistence. Pokud se postup týká extrakce účinné látky ze SoHO, kromě tkání a buněk, nebo transformace SoHO, kromě tkání a buněk, změnou jejích inherentních vlastností, měl by být tento produkt rovněž považován za léčivý přípravek odvozený z látek lidského původu. Pokud se postup týká koncentrace, separace nebo izolování prvků při přípravě krevních složek, nemělo by to být považováno za změnu jejich inherentních vlastností.

(17) Aby se předešlo pochybnostem, bezpečnost a jakost lidských orgánů určených k transplantaci jsou upraveny pouze směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2010/53/EU ([4]) a bezpečnost a jakost látek lidského původu určených k lékařsky asistované reprodukci jsou upraveny pouze [nařízením o SoHO, nebo pokud není v platnosti, směrnicí 2004/23/ES].

(18) Léčivé přípravky pro moderní terapii, které se vyrábějí nestandardně podle zvláštních norem jakosti a používají se v nemocnici v tomtéž členském státě na výlučnou odbornou odpovědnost lékaře ***a nemocničního lékárníka*** s cílem dodržet konkrétní lékařský předpis na přípravek vyrobený konkrétně pro jednotlivého pacienta, by měly být z oblasti působnosti této směrnice vyloučeny a současně by mělo být zajištěno, že nebudou porušena příslušná pravidla Unie týkající se jakosti a bezpečnosti (dále jen „nemocniční výjimka“). Zkušenosti ukázaly, že pokud jde o uplatňování nemocniční výjimky, mezi členskými státy existují velké rozdíly. Aby se zlepšilo ***a harmonizovalo*** uplatňování nemocniční výjimky, zavádí tato směrnice opatření pro shromažďování a hlášení údajů a každoroční přezkum těchto údajů příslušnými orgány a pro jejich zveřejňování agenturou v úložišti. Kromě toho by agentura měla předložit zprávu o uplatňování nemocniční výjimky na základě příspěvků členských států, aby bylo možné posoudit, zda by měl být zaveden upravený rámec pro některé méně složité léčivé přípravky pro moderní terapii~~, které byly vyvinuty a používají se v rámci nemocniční výjimky~~. Je-li povolení k výrobě a používání léčivých přípravků pro moderní terapii v rámci nemocniční výjimky zrušeno z důvodu obav o bezpečnost, příslušné orgány informují příslušné orgány ostatních členských států. ***Příslušné orgány by měly podporovat akademické instituce a další neziskové subjekty prostřednictvím požadavků na ustanovení o nemocniční výjimce.*** **[pozm. návrh 16]**

(18a) Agentura by měla vypracovat program s cílem provést akademické a jiné neziskové organizace postupem centralizované registrace. Tento program by měl navazovat na výsledky pilotního programu agentury, který se zaměřuje na zajištění větší podpory akademických a neziskových pracovišť vyvíjejících léčivé přípravky pro moderní terapii, který byl zahájen v září 2022. **[pozm. návrh 17]**

(19) Touto směrnicí by neměla být dotčena ustanovení směrnice Rady 2013/59/Euratom ([5]), a to ani pokud jde o odůvodnění a optimalizaci ochrany pacientů a dalších osob vystavených ionizujícímu záření pro lékařské účely. V případě radiofarmak používaných k léčbě musí pravidla pro registrace, dávkování a podávání zejména splňovat požadavky uvedené směrnice, aby ozáření cílových objemů bylo jednotlivě plánováno a jejich dosažení odpovídajícím způsobem ověřeno, přičemž je nutno vzít v úvahu, že dávky pro objemy a tkáně, které nejsou

([4]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/45/EU ze dne 7. července 2010 o jakostních a bezpečnostních normách pro lidské orgány určené k transplantaci (Úř. věst. L 207, 6.8.2010, s. 14).

([5]) Směrnice Rady 2013/59/Euratom ze dne 5. prosince 2013, kterou se stanoví základní bezpečnostní standardy ochrany před nebezpečím vystavení ionizujícímu záření a zrušují se směrnice 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom a 2003/122/Euratom (Úř. věst. L 13, 17.1.2014, s. 1).

cílové, musí být tak nízké, jak je to při zamýšleném radioterapeutickém účelu ozáření rozumně dosažitelné.

(20) V zájmu veřejného zdraví by mělo být uvedení léčivého přípravku na trh v Unii povoleno pouze tehdy, pokud byla léčivému přípravku udělena registrace a byla prokázána jeho jakost, bezpečnost ~~a~~***,*** účinnost ***a environmentální riziko***. Výjimka z tohoto požadavku by však měla být stanovena v situacích, které se vyznačují naléhavou potřebou podávat určitý léčivý přípravek za účelem řešení specifických potřeb pacienta nebo potvrzeného šíření patogenních agens, toxinů, chemických látek nebo jaderného záření, které by mohly způsobit újmu. K vyřešení zvláštních potřeb by členské státy měly mít možnost vyjmout z působnosti této směrnice léčivé přípravky dodané na nevyžádanou objednávku učiněnou v dobré víře, zhotovené v souladu se specifikacemi oprávněného zdravotnického pracovníka a určené pro použití konkrétním pacientem na přímou osobní odpovědnost tohoto zdravotnického pracovníka. Členským státům by mělo být rovněž umožněno dočasně povolit distribuci neregistrovaného léčivého přípravku jako reakci na předpokládané nebo potvrzené šíření patogenních agens, toxinů, chemických látek nebo jaderného záření, které by mohly způsobit újmu. **[pozm. návrh 18]**

(21) Rozhodnutí o registraci by se měla přijímat na základě objektivních vědeckých kritérií jakosti, bezpečnosti a účinnosti dotčeného léčivého přípravku, s vyloučením hospodářských nebo jakýchkoli jiných hledisek. Členské státy by však měly mít možnost výjimečně zakázat používání léčivých přípravků na svém území.

(22) Údaje a dokumentace, které mají být přiloženy k žádosti o registraci léčivého přípravku, prokazují, že léčebná účinnost přípravku vyvažuje možná rizika. Poměr přínosů a rizik se u všech léčivých přípravků posuzuje při jejich uvedení na trh a v jakémkoli jiném okamžiku, který příslušný orgán uzná za vhodný.

(22a) Zvláštní pozornost by měla být věnována složení klinických hodnocení, aby byla zajištěna rovnost pohlaví a komplexní klinické údaje. **[pozm. návrh 19]**

(23) Jelikož se ukázalo, že samotné tržní síly nepostačují k tomu, aby stimulovaly odpovídající výzkum a vývoj a registraci léčivých přípravků pro pediatrickou populaci, byl zaveden systém sestávající jak z povinností, tak z odměn a pobídek.

(24) Je proto nezbytné zavést požadavek, aby u nových léčivých přípravků nebo při vývoji pediatrických indikací u již registrovaných přípravků, na něž se vztahuje patent nebo dodatkové ochranné osvědčení, byly při podání žádosti o registraci nebo žádosti o novou léčebnou indikaci, novou lékovou formu nebo novou cestu podání předkládány buď výsledky studií provedených u pediatrické populace v souladu se schváleným plánem pediatrického výzkumu, nebo potvrzení o zproštění od této povinnosti nebo o jejím odkladu. Aby se však zabránilo vystavení dětí zbytečným klinickým hodnocením, nebo vzhledem k povaze léčivých přípravků by se uvedený požadavek neměl vztahovat na generické nebo podobné biologické léčivé přípravky a léčivé přípravky registrované prostřednictvím postupu dobře zavedeného léčebného použití ani na homeopatické ~~léčivé~~ přípravky a tradiční rostlinné léčivé přípravky registrované zjednodušenými registračními postupy podle této směrnice. **[pozm. návrh 20]**

(25) Aby bylo zajištěno, že údaje na podporu registrace týkající se používání přípravku, který má být registrován podle tohoto nařízení, u dětí byly správně vypracovány, měly by příslušné orgány při potvrzování žádostí o registraci ověřit soulad se schváleným plánem pediatrického výzkumu a s veškerými zproštěními povinnosti a odklady.

(26) S cílem odměnit dodržování všech opatření obsažených ve schváleném plánu pediatrického výzkumu u přípravků, na něž se vztahuje dodatkové ochranné osvědčení, pokud jsou v informacích o přípravku obsaženy příslušné informace o výsledcích provedených studií, by měla být udělena odměna ve formě šestiměsíčního prodloužení dodatkového ochranného osvědčení vytvořeného [nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 469/2009 ([6]) – Úřad pro publikace: po přijetí nahraďte odkaz odkazem na nový akt].

([6]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 469/2009 ze dne 6. května 2009 o dodatkových ochranných osvědčeních pro léčivé přípravky (Úř. věst. L 152, 16.6.2009, s. 10).

(27) Určité údaje a dokumentace, které se mají běžně předkládat spolu se žádostí o registraci, by neměly být požadovány, pokud je léčivý přípravek generickým léčivým přípravkem nebo podobným biologickým (biologicky podobným) léčivým přípravkem, který je nebo byl registrován v Unii. Generické i biologicky podobné léčivé přípravky mají význam pro zajištění přístupu k léčivým přípravkům pro širší populaci pacientů ***za přijatelnější ceny*** a pro vytvoření konkurenceschopného vnitřního trhu. Orgány členských států ve společném prohlášení potvrdily, že zkušenosti se schválenými biologicky podobnými léčivými přípravky za posledních 15 let ukázaly, že pokud jde o účinnost, bezpečnost a imunogenitu, jsou tyto přípravky srovnatelné s jejich referenčním léčivým přípravkem, a jsou proto zaměnitelné a mohou být použity namísto příslušného referenčního přípravku (nebo naopak) nebo nahrazeny jiným přípravkem biologicky podobným témuž referenčnímu přípravku. **[pozm. návrh 21]**

(28) Zkušenost ukázala, že je vhodné přesně vymezit případy, ve kterých nemusí být k získání registrace léčivého přípravku, který je v zásadě podobný přípravku již registrovanému, předloženy výsledky farmakologických a toxikologických zkoušek nebo klinických studií, přičemž je třeba zajistit, aby inovativní podniky nebyly znevýhodněny. U těchto specifikovaných kategorií léčivých přípravků umožňuje zkrácený postup žadatelům využít údaje předložené předchozími žadateli, tj. předložit pouze určitou konkrétní dokumentaci.

(29) U generických léčivých přípravků musí být prokázána pouze rovnocennost generického léčivého přípravku s referenčním léčivým přípravkem. U biologických léčivých přípravků se příslušným orgánům poskytují pouze výsledky srovnávacích zkoušek a studií. U hybridních léčivých přípravků, tj. v případech, kdy léčivý přípravek nespadá do definice generického léčivého přípravku nebo vykazuje změny síly, lékové formy, cesty podání nebo léčebných indikací ve srovnání s referenčním léčivým přípravkem, musí být poskytnuty výsledky příslušných neklinických zkoušek nebo klinických studií v rozsahu nezbytném pro vytvoření vědeckého mostu k údajům, z nichž vycházela registrace referenčního léčivého přípravku. Totéž platí pro hybridní biologicky podobné přípravky, tj. v případech, kdy biologicky podobný léčivý přípravek vykazuje změny síly, lékové formy, cesty podání nebo léčebných indikací ve srovnání s referenčním biologickým léčivým přípravkem. V posledně uvedených dvou situacích vědecký most určí, že se účinná látka hybridu významně neodlišuje z hlediska bezpečnosti nebo účinnosti. Pokud se významně odlišuje, pokud jde o tyto vlastnosti, musí žadatel podat úplnou žádost.

(30) Regulační rozhodování o vývoji a registraci léčivých přípravků a dozoru nad nimi může být podpořeno přístupem ke zdravotním datům a jejich analýzou, v příslušných případech včetně údajů z reálného světa, tj. zdravotních dat získaných mimo rámec klinických studií. Příslušné orgány by měly mít možnost tato data využívat, a to i prostřednictvím interoperabilní infrastruktury Evropského prostoru pro zdravotní data. ***Data generovaná prostřednictvím metod in silico, jako je výpočetní modelování a simulace, molekulární modelování, mechanické modelování, digitální dvojče a umělá inteligence, by mohla být případně použita k podpoře regulačního rozhodování.*** **[pozm. návrh 22]**

(31) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/63/EU ([7]) obsahuje ustanovení o ochraně zvířat používaných pro vědecké účely na základě zásad nahrazení a omezení používání zvířat a šetrného zacházení s nimi. Jakákoli studie zahrnující použití zvířat, která poskytuje důležité informace týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivého přípravku, by měla zohlednit uvedené zásady nahrazení a omezení používání zvířat a šetrného zacházení s nimi, pokud jde o péči o živá zvířata a jejich používání pro vědecké účely, a měla by být ***použita pouze v případě potřeby a být*** optimalizována takovým způsobem, aby poskytovala co nejuspokojivější výsledky za použití co nejnižšího počtu zvířat***. Žadatel o registraci by neměl provádět zkoušky na zvířatech, pokud jsou k dispozici vědecky uspokojivé zkušební metody, při nichž se nepoužívají zvířata. Pokud nejsou k dispozici vědecky uspokojivé zkušební metody, při nichž se nepoužívají zvířata, měli by žadatelé, kteří používají zkoušky na zvířatech, zajistit, aby se uplatnila zásada nahrazení a omezení zkoušek na zvířatech a šetrného zacházení s nimi pro vědecké účely s ohledem na všechny studie na zvířatech prováděné na podporu žádosti***. Postupy těchto zkoušek by měly být navrženy tak, aby zvířatům nepůsobily bolest, utrpení, strach nebo trvalé poškození, a měly by se řídit dostupnými pokyny agentury EMA a ICH. Žadatel o registraci a držitel rozhodnutí o registraci by měli zejména zohlednit zásady stanovené ve směrnici 2010/63/EU, mimo jiné, je-li to možné, použít nové metodiky přístupu namísto zkoušek na zvířatech. Tyto metodiky mohou zejména zahrnovat: modely in vitro, jako jsou mikrofyziologické systémy včetně orgánů na čipu, modely buněčných kultur (2D a 3D), organoidy a modely založené na lidských kmenových buňkách, nástroje in silico nebo ***skupiny a*** analogické modely***, modely založené na vodních jikrách a druzích bezobratlých***. **[pozm. návrh 23]**

([7]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/63/EU ze dne 22. září 2010 o ochraně zvířat používaných pro vědecké účely (Úř. věst. L 276, 20.10.2010, s. 33).

(32) Měly by být zavedeny postupy usnadňující společné zkoušky na zvířatech, kdykoli je to možné, aby se zabránilo ~~zbytečnému zdvojování zkoušek~~***zbytečným zkouškám*** na živých zvířatech, na něž se vztahuje směrnice 2010/63/EU. Žadatelé o registraci a držitelé rozhodnutí o registraci by se měli maximálně snažit opětovně využívat výsledky studií na zvířatech a výsledky získané ze studií na zvířatech zveřejňovat. V případě zkrácených žádostí by žadatelé o registraci měli odkazovat na příslušné studie provedené pro referenční léčivý přípravek. **[pozm. návrh 24]**

(33) Pokud jde o klinická hodnocení léčivých přípravků určených k registraci v Unii, zejména hodnocení prováděná mimo Unii, mělo by být v době hodnocení žádosti o registraci ověřeno, že tato hodnocení byla provedena v souladu se zásadami správné klinické praxe a etickými požadavky rovnocennými ustanovením nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ([8]).

(34) Za určitých okolností existuje možnost, aby registrace byly uděleny podmínečně nebo za výjimečných okolností, s výhradou zvláštních povinností nebo podmínek. Právní předpisy by měly za podobných okolností umožnit, aby léčivé přípravky se standardní registrací pro nové léčebné indikace byly registrovány podmínečně nebo za výjimečných okolností. Přípravky registrované podmínečně nebo za výjimečných okolností by měly v zásadě splňovat požadavky na standardní registraci, s výjimkou zvláštních odchylek nebo podmínek uvedených v příslušné podmíněné nebo výjimečné registraci, a musí podléhat zvláštnímu přezkumu splnění stanovených zvláštních podmínek nebo povinností. Na tyto případy by se měly obdobně vztahovat důvody pro zamítnutí registrace.

(34a) Pokud je posouzení rizik pro životní prostředí u léčivého přípravku registrovaného před 30. říjnem 2005 neúplné nebo nedostatečně odůvodněné, mělo by být možné zrušit vnitrostátní registraci. Před přijetím jakéhokoli rozhodnutí o zrušení by však měla být věnována náležitá pozornost tomu, aby nedošlo k omezení přístupu pacientů k těmto léčivým přípravkům. **[pozm. návrh 25]**

(35) S výjimkou léčivých přípravků, které podléhají centralizovanému postupu registrace stanovenému [revidovaným nařízením (EU) č. 726/2004], by registrace léčivého přípravku měla být udělena příslušným orgánem v jednom členském státě. Aby se předešlo zbytečné administrativní a finanční zátěži pro žadatele a příslušné orgány, mělo by se úplné a důkladné posouzení žádosti o registraci léčivého přípravku provádět pouze jednou. Je proto vhodné stanovit specifické postupy vzájemného uznávání vnitrostátních registrací. Kromě toho by mělo být možné podat stejnou žádost souběžně v několika členských státech pro účely společného posouzení pod vedením jednoho z dotčených členských států.

(36) Kromě toho by měla být bez zbytečného odkladu v rámci uvedených postupů stanovena pravidla pro řešení veškerých sporů mezi příslušnými orgány v koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy pro léčivé přípravky (dále jen „koordinační skupina“). V případě neshody mezi členskými státy ohledně jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti léčivého přípravku by mělo být provedeno vědecké hodnocení dané záležitosti podle standardů Unie, které povede k jednotnému rozhodnutí o sporném bodu, které bude pro dotčené členské státy závazné. Toto rozhodnutí by mělo být přijato rychlým postupem zajišťujícím úzkou spolupráci Komise a členských států.

(37) V některých případech závažných neshod, které nelze vyřešit, by měl být případ postoupen dále a měl by být podroben vědeckému stanovisku agentury, které je poté provedeno prostřednictvím rozhodnutí Komise.

(38) V zájmu lepší ochrany veřejného zdraví a odstranění zbytečného zdvojování úsilí při posuzování žádostí o registraci léčivých přípravků by měly členské státy systematicky připravovat zprávy o hodnocení každého léčivého přípravku, který registrují, a na požádání si je vyměňovat. Dále by měl mít členský stát možnost pozastavit posuzování žádosti o registraci léčivého přípravku, která je současně aktivně projednávána v jiném členském státě, s cílem uznat rozhodnutí druhého členského státu.

([8]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES (Úř. věst. L 158, 27.5.2014, s. 1).

(39) V zájmu co nejširšího přístupu k léčivým přípravkům by členský stát, který má zájem získat přístup k určitému léčivému přípravku, který je předmětem registrace prostřednictvím decentralizovaného postupu a postupu vzájemného uznávání, měl mít možnost se uvedeného postupu účastnit.

(40) Za účelem zvýšení dostupnosti léčivých přípravků, zejména na menších trzích, by mělo být možné v případech, kdy žadatel v daném členském státě nepožádá o registraci léčivého přípravku v rámci postupu vzájemného uznávání, aby tento členský stát z oprávněných důvodů ochrany veřejného zdraví povolil uvedení daného léčivého přípravku na trh.

(41) V případě generických léčivých přípravků, jejichž referenční léčivý přípravek byl registrován centralizovaným postupem, by měli mít žadatelé o registraci možnost vybrat si za určitých podmínek jeden z těchto dvou postupů. Podobně by měla zůstat zachována možnost volby postupu vzájemného uznávání či decentralizovaného postupu pro určité léčivé přípravky, a to i v případech, že představují terapeutickou inovaci nebo jsou prospěšné pro společnost či pacienty. Vzhledem k tomu, že generické léčivé přípravky tvoří podstatnou část trhu s léčivými přípravky, měl by být s ohledem na získané zkušenosti usnadněn jejich přístup na trh Unie, a proto by měly být dále zjednodušeny postupy pro zahrnutí ostatních dotčených členských států do tohoto postupu.

(42) Zjednodušení postupů by nemělo mít dopad na normy nebo kvalitu vědeckého hodnocení léčivých přípravků, aby byla zaručena jakost, bezpečnost a účinnost, a proto by délka období vědeckého hodnocení měla zůstat zachována. Počítá se však se zkrácením celkové lhůty pro postup registrace z 210 na 180 dnů.

(43) Členské státy by měly zajistit odpovídající financování příslušných orgánů pro plnění jejich úkolů podle této směrnice a [revidovaného nařízení (EU) č. 726/2004]. Kromě toho by členské státy měly zajistit, aby byly pro příslušné orgány vyčleněny odpovídající zdroje pro jejich příspěvky na práci agentury s přihlédnutím k odměnám založeným na nákladech, které od agentury dostávají.

(44) Pokud jde o přístup k léčivým přípravkům, předchozí změny farmaceutických právních předpisů Unie tuto otázku vyřešily tím, že stanovily zrychlené posuzování žádostí o registraci nebo povolily podmíněnou registraci léčivých přípravků pro neuspokojené léčebné potřeby. Ačkoli tato opatření urychlila registraci inovativních a slibných terapií ***v některých oblastech***, ***stále nebyly vyřešeny některé priority v oblasti veřejného zdraví a*** tyto léčivé přípravky se ne vždy dostanou k pacientovi a přístup pacientů v Unii k léčivým přípravkům není na stejné úrovni. Přístup pacientů k léčivým přípravkům závisí na mnoha faktorech. Držitelé rozhodnutí o registraci nejsou povinni uvádět léčivý přípravek na trh ve všech členských státech. Mohou se rozhodnout, že své léčivé přípravky nebudou uvádět na trh v jednom nebo několika členských státech nebo že je z jednoho nebo několika členských států stáhnou***, často z obchodních důvodů***. Dalšími faktory, které ovlivňují uvádění na trh a přístup pacientů, jsou vnitrostátní politiky tvorby cen a úhrad, počet obyvatel, organizace zdravotnických systémů a vnitrostátní správní postupy. ***Složité regulační prostředí a související administrativní zátěž mohou malým a středním podnikům, výzkumným ústavům a akademickým institucím, které vyvíjejí slibné inovativní léčebné postupy, navíc bránit v podání žádosti o podmíněnou registraci.*** **[pozm. návrh 26]**

(44a) S cílem zvýšit dostupnost léčivých přípravků a přispět ke snížení nerovností v přístupu k nim v Unii by měli držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků na požádání předložit žádost o tvorbu cen a úhrady v členských státech. **[pozm. návrh 27]**

(45) Řešení nerovného přístupu pacientů k léčivým přípravkům a jejich cenové dostupnosti se stalo prioritou Farmaceutické strategie pro Evropu, jak bylo rovněž zdůrazněno v závěrech Rady ([9]) a v usnesení Evropského parlamentu ([10]). Členské státy vyzvaly k revizi mechanismů a pobídek pro vývoj léčivých přípravků přizpůsobených úrovni neuspokojených léčebných potřeb při současném zajištění udržitelnosti zdravotnických systémů, přístupu pacientů a existence cenově dostupných léčivých přípravků ve všech členských státech. ***Sledování a hodnocení přístupu k léčivým přípravkům na úrovni Unie je důležité pro pochopení výsledků dosažených prostřednictvím pobídek.*** **[pozm. návrh 28]**

([9]) Závěry Rady o posílení rovnováhy farmaceutických systémů v EU a jejích členských státech (Úř. věst. C 269, 23.7.2016, s. 31). Závěry Rady o přístupu k léčivým přípravkům a zdravotnickým prostředkům pro silnější a odolnou EU (2021/C 269 I/02).

([10]) Usnesení Evropského parlamentu ze dne 2. března 2017 o možnostech EU, jak zlepšit přístup k lékům (2016/2057(INI)), a o nedostatku léků (2020/2071(INI)).

(46) K přístupu patří i cenová dostupnost. V tomto ohledu farmaceutické právní předpisy Unie respektují pravomoc členských států v oblasti tvorby cen a úhrad. Doplňujícím způsobem usilují o pozitivní dopad na cenovou dostupnost a udržitelnost zdravotnických systémů prostřednictvím opatření, která podporují konkurenci ve formě generických a biologicky podobných léčivých přípravků. Tato konkurence ve formě generických a biologicky podobných léčivých přípravků by měla rovněž zlepšit přístup pacientů k léčivým přípravkům.

(46a) Členské státy uplatňují při určování cen a úhradě nákladů na léčivé přípravky různé postupy a opatření. Tyto postupy a opatření mají zásadní vliv na přístup k léčivým přípravkům, zejména pokud jde o to, jak rychle lze tento přístup získat. Stejně tak používají členské státy nejrůznější postupy a opatření k prosazení konkurence-schopnosti generických a biologicky podobných léčivých přípravků. S ohledem na kompetence členských států a s vědomím rozdílů, které můžeme pozorovat v přístupu k léčivým přípravkům po celé Unii, je nutné více upřednostňovat výměnu osvědčených postupů mezi příslušnými orgány členských států v této oblasti. Komise by v tomto ohledu měla hrát výraznou úlohu při usnadňování této výměny. **[pozm. návrh 29]**

(47) V zájmu zajištění dialogu mezi všemi aktéry životního cyklu léčivých přípravků proběhne ve Farmaceutickém výboru diskuse o politických otázkách ohledně uplatňování pravidel týkajících se prodloužení regulační ochrany údajů ~~při uvádění~~ léčivých přípravků ~~na trh~~. Komise může k účasti na jednáních Farmaceutického výboru přizvat subjekty odpovědné za hodnocení zdravotnických technologií uvedené v nařízení (EU) 2021/2282 nebo vnitrostátní ~~subjekty~~***orgány*** odpovědné za tvorbu cen a úhrady. **[pozm. návrh 30]**

(48) Zatímco rozhodnutí o tvorbě cen a úhradách spadají do pravomoci členských států, Farmaceutická strategie pro Evropu oznámila opatření na podporu spolupráce členských států s cílem zlepšit cenovou dostupnost***. Ačkoli cena placená v daném členském státě odráží preference vnitrostátního zdravotnického systému, větší koordinace v oblasti tvorby cen a zadávání veřejných zakázek by mohla přispět k rovnějšímu a včasnějšímu přístupu k léčivým přípravkům, a to i pro členské státy s nižší kupní silou. Komise může podpořit iniciativy, jako je iniciativa Beneluxa týkající se farmaceutické politiky a deklarace z Valletty***. Komise transformovala skupinu vnitrostátních orgánů příslušných pro stanovování cen a úhrad a veřejných poskytovatelů zdravotní péče (NCAPR) z ad hoc fóra na trvalou dobrovolnou spolupráci, jejímž účelem je vyměňovat si informace a osvědčené postupy v oblasti tvorby cen, plateb a politik zadávání veřejných zakázek, aby se zlepšila cenová dostupnost a nákladová efektivnost léčivých přípravků a udržitelnost zdravotnických systémů. Komise je odhodlána tuto spolupráci posílit a dále podporovat výměnu informací mezi vnitrostátními orgány, včetně informací o zadávání veřejných zakázek na léčivé přípravky, při plném respektování pravomocí členských států v této oblasti. Komise ***by měla vydat pokyny, jak nejlépe uplatnit „ekonomicky nejvýhodnější nabídku" (kritéria „MEAT") při zadávání veřejných zakázek, jejichž cílem je zajistit nejlepší poměr kvality a ceny a nehledět pouze na kritéria nejnižší ceny. Komise*** může rovněž přizvat členy NCAPR k účasti na jednáních Farmaceutického výboru o tématech, která mohou mít dopad na politiky tvorby cen nebo úhrad, jako je pobídka k uvedení na trh. ***Společné zadávání veřejných zakázek by nemělo mít nepříznivý dopad na přístup k léčivým přípravkům pro země, které se dotčeného procesu zadávání veřejných zakázek neúčastní.*** **[pozm. návrh 31]**

(49) Společné zadávání veřejných zakázek, ať už v rámci jedné země nebo mezi několika zeměmi, může zlepšit přístup, cenovou dostupnost a zabezpečení dodávek léčivých přípravků, zejména v případě menších zemí. Členské státy, které mají zájem o společné zadávání zakázek na léčivé přípravky, mohou využít směrnici 2014/24/EU ([11]), která stanoví postupy nákupu pro zadavatele veřejných zakázek, a rovněž dohodu o společném zadávání veřejných zakázek ([12]) a navrhované revidované finanční nařízení ([13]). Na žádost členských států může Komise podpořit zainteresované členské státy usnadněním koordinace, aby se umožnil přístup k léčivým přípravkům pro pacienty

([11]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2014/24/EU ze dne 26. února 2014 o zadávání veřejných zakázek a o zrušení směrnice 2004/18/ES (Úř. věst. L 94, 28.3.2014, s. 65).

([12]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2022/2371 ze dne 23. listopadu 2022 o vážných přeshraničních zdravotních hrozbách a o zrušení rozhodnutí č. 1082/2013/EU.

([13]) COM(2022) 223 final.

v Unii, jakož i výměna informací, zejména v případě léčivých přípravků pro vzácná a chronická onemocnění. ***V případě společného nákupu léčivých přípravků v rámci zdravotních protiopatření v případě vážných přeshraničních hrozeb pro zdraví platí nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2022/2371*** [14]**. [pozm. návrh 32]**

(50) Stanovení definice „neuspokojené léčebné potřeby" založené na kritériích je nezbytné k podnícení vývoje léčivých přípravků v terapeutických oblastech, které jsou v současné době nedostatečně pokryty. Aby se zajistilo, že koncepce neuspokojených léčebných potřeb bude odrážet vědecký a technologický vývoj a současné poznatky o opomíjených onemocněních ***a zabrání rozšiřování ochrany údajů, které by nebylo v souladu s tímto cílem z důvodu nejasného výkladu „neuspokojené léčebné potřeby"***, měla by Komise ~~prostřednictvím prováděcích aktů~~ upřesnit ~~a aktualizovat~~ kritéria uspokojivé metody diagnostiky, prevence nebo léčby, „přetrvávající vysoké nemocnosti nebo úmrtnosti" a „příslušné populace pacientů" na základě vědeckého posouzení agenturou. Agentura bude získávat podklady od mnoha orgánů nebo subjektů působících v životním cyklu léčivých přípravků v rámci konzultačního procesu stanoveného podle [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] a rovněž zohlední vědecké iniciativy na úrovni EU nebo členských států, které se týkají analýzy neuspokojených léčebných potřeb, zátěže způsobené nemocemi a stanovování priorit pro výzkum a vývoj. ***Agentura by se měla snažit získat vstupní data také od jiných příslušných zúčastněných stran, včetně příslušných populací pacientů.*** Kritéria „neuspokojené léčebné potřeby" mohou členské státy následně použít k určení konkrétních terapeutických oblastí zájmu***, ale nemusí mít žádný automatický vliv na rozhodnutí členských států o stanovení cen a úhradách léčivých přípravků, která by měla zohledňovat jiné faktory, zejména hodnocení zdravotnických technologií, než definice stanovené podle této směrnice***. **[pozm. návrh 33]**

(50a) Pojem nemocnosti v definici „neuspokojené léčebné potřeby" by měl zahrnovat celou řadu faktorů. Nemocnost by měla být chápána tak, že zahrnuje aspekty kvality života pacientů, vysokou zátěž nemocí a léčbou a neschopnost vykonávat každodenní činnosti. Posouzení „neuspokojené léčebné potřeby" by proto mělo zohledňovat relevantní údaje o zkušenostech pacientů. **[pozm. návrh 34]**

(51) Doplnění nových léčebných indikací k registrovaným léčivým přípravkům napomáhá přístupu pacientů k dalším typům léčby, a proto by mělo být podporováno.

(51a) Mělo by se také podporovat použití léčivých přípravků bez patentové ochrany v nové indikaci k rozvoji nových možností léčby, protože se tím může rozšířit přístup k nim cenově dostupným způsobem, což přinese pacientům významné výhody. **[pozm. návrh 35]**

(52) V případě žádosti o ~~první~~ registraci léčivých přípravků obsahujících novou účinnou látku by se mělo podporovat předkládání klinických hodnocení, která zahrnují jako komparátor stávající léčbu založenou na důkazech, aby se napomohlo vytváření srovnávacích klinických důkazů, které jsou relevantní a mohou odpovídajícím způsobem podpořit následná hodnocení zdravotnických technologií a rozhodnutí členských států o tvorbě cen a úhradách. ***Příslušné vnitrostátní orgány a agentura by měly při poskytování regulačního poradenství před udělením registrace léčivých přípravků podporovat, pokud je to možné, používání srovnávacích studií, které porovnávají novou účinnou látku se stávající léčbou.*** **[pozm. návrh 36]**

(53) Držitel rozhodnutí o registraci by měl ***v rámci svých povinností*** zajistit odpovídající a nepřetržité dodávky léčivého přípravku po celou dobu jeho životnosti ~~bez ohledu na to, zda se na tento léčivý přípravek vztahuje pobídka týkající se dodávek, či nikoli~~. **[pozm. návrh 37]**

(54) Mikropodniky, malé a střední podniky, neziskové subjekty nebo subjekty s omezenými zkušenostmi se systémem Unie by měly mít k dispozici více času na ~~uvedení~~***podání žádosti o tvorbu cen a úhradu*** léčivého přípravku ~~na trh~~ v členských státech, v nichž je registrace platná, ~~pro účely získání dodatečné regulační ochrany údajů~~***pokud o to členský stát požádal***. **[pozm. návrh 38]**

(55) ~~Při uplatňování ustanovení o pobídkách k uvedení na trh by~~ Držitelé rozhodnutí o registraci a členské státy ***by*** měli učinit maximum pro to, aby se dohodli na dodávkách léčivých přípravků v souladu s potřebami dotčeného členského státu, aniž by nepřiměřeně zdržovali druhou stranu nebo jí bránili v uplatňování jejích práv podle této směrnice. **[pozm. návrh 39]**

[14] ***Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2022/2371 ze dne 23. listopadu 2022 o vážných přeshraničních zdravotních hrozbách a o zrušení rozhodnutí č. 1082/2013/EU (Úř. věst. L 314, 6.12.2022, s. 26).***

~~(56) Členské státy mají možnost upustit od podmínky uvedení na trh na svém území za účelem prodloužení ochrany údajů pro uvedení na trh. Toho lze dosáhnout prohlášením, že není vznesena námitka k prodloužení období regulační ochrany údajů. Očekává se, že tomu tak bude zejména v situacích, kdy je uvedení na trh v konkrétním členském státě fakticky nemožné, nebo proto, že existují zvláštní důvody, proč si členský stát přeje, aby k uvedení na trh došlo později.~~ **[pozm. návrh 40]**

(57) ~~Vydáváním dokumentace ze strany~~***Žádostí o tvorbu cen a úhrady v*** členských ~~států, pokud jde o prodloužení ochrany údajů za účelem dodávek léčivých přípravků do všech členských států, v nichž je registrace platná, zejména upuštění od podmínek tohoto prodloužení,~~ ***státech*** nejsou nikdy dotčeny pravomoci členských států, pokud jde o dodávky, stanovení cen léčivých přípravků nebo jejich začlenění do působnosti vnitrostátních systémů zdravotního pojištění. ~~Členské státy se nezříkají možnosti požádat o propuštění nebo dodání dotčeného přípravku kdykoli před prodloužením období ochrany údajů, během něj nebo po jeho skončení.~~ **[pozm. návrh 41]**

(58) Alternativní způsob prokazování dodávek se týká zařazení léčivých přípravků do pozitivního seznamu léčivých přípravků hrazených vnitrostátním systémem zdravotního pojištění v souladu se směrnicí ***Rady*** 89/105/EHS ([15]). Související jednání mezi společnostmi a členským státem by měla být vedena v dobré víře ***a všechny strany by měly dodržovat lhůty stanovené ve směrnici 89/105/EHS***. **[pozm. návrh 42]**

(58a) Přeshraniční zdravotní péče je důležitou možností, jak zajistit pacientům přístup k léčivým přípravkům, které by jinak nemuseli mít k dispozici. K zajištění přístupu k léčivým přípravkům, zejména v případě malé populace pacientů, jako jsou dětská nebo vzácná onemocnění, která jsou často znevýhodněna, pokud jde o přístup k léčivým přípravkům, nebo pokud podávání určitého léčivého přípravku vyžaduje zvláštní kompetence či infrastrukturu, je nutné podporovat plné uplatňování směrnice Evropského parlamentu a Rady 2011/24/EU ([16])***. V tomto ohledu je důležité zvážit všechny alternativní cesty zpřístupnění léčivých přípravků pacientům. Příslušné orgány členských států by proto měly využívat skupinu NCAPR k výměně a sdílení osvědčených postupů, pokud jde o uplatňování přeshraničních dohod o přístupu k léčivým přípravkům a o příslušná jednání.*** **[pozm. návrh 43]**

~~(59) Členský stát, který se domnívá, že na jeho území nebyly splněny podmínky dodávek, by měl nejpozději v rámci postupu Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky předložit odůvodněné prohlášení o nesouladu dané změny související s poskytnutím příslušné pobídky.~~ **[pozm. návrh 44]**

(60) Komise a členské státy průběžně sledují veškeré údaje a poznatky z uplatňování systému pobídek s cílem zlepšit, mimo jiné i prostřednictvím prováděcích aktů, způsob, jakým jsou tato ustanovení uplatňována. Komise v tomto ohledu sestaví seznam vnitrostátních kontaktních míst.

(61) Pokud příslušný orgán v Unii udělil nucenou licenci za ~~účelem řešení stavu ohrožení veřejného zdraví~~***podmínek stanovených právem Unie a v souladu s mezinárodními dohodami***, může regulační ochrana údajů, je-li stále v platnosti, bránit účinnému používání nucené licence, neboť brání registraci generických léčivých přípravků, a tím i přístupu k léčivým přípravkům potřebným k řešení krize. Z tohoto důvodu by měla být pozastavena ochrana údajů a trhu~~, pokud byla za účelem řešení stavu ohrožení veřejného zdraví vydána nucená licence~~. Takové pozastavení regulační ochrany údajů by mělo být povoleno pouze ve vztahu k udělené nucené licenci a jejímu příjemci. Pozastavení musí být v souladu s cílem, územní působností, dobou platnosti a předmětem udělené nucené licence. **[pozm. návrh 45]**

(62) Pozastavení regulační ochrany údajů by mělo být uděleno pouze po dobu platnosti nucené licence ***v členských státech, kde byla nucená licence udělena***. „Pozastavením“ ochrany údajů a trhu v ~~případech stavu ohrožení veřejného zdraví~~***souladu s nucenou licencí udělenou příslušným orgánem v Unii za podmínek stanovených právem Unie a v souladu s mezinárodními dohodami*** se rozumí, že ochrana údajů a trhu nemá žádný účinek ve vztahu ke konkrétnímu nabyvateli licence po dobu platnosti této nucené licence. Po skončení platnosti nucené

([15]) ***Směrnice Rady 89/105/EHS ze dne 21. prosince 1988 o průhlednosti opatření upravujících tvorbu cen u humánních léčivých přípravků a jejich začlenění do oblasti působnosti vnitrostátních systémů zdravotního pojištění (Úř. věst. L 40, 11.2.1989, s. 8).***

([16]) ***Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2011/24/EU ze dne 9. března 2011 o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči (Úř. věst. L 88, 4.4.2011, s. 45).***

licence se obnoví účinnost ochrany údajů a trhu. Pozastavení by nemělo vést k prodloužení původní doby platnosti. **[pozm. návrh 46]**

(63) V současné době mohou žadatelé o registraci generických, biologicky podobných, hybridních a hybridních biologicky podobných přípravků provádět studie a hodnocení a plnit následné praktické požadavky nezbytné pro získání regulačních schválení pro uvedené léčivé přípravky během doby patentové ochrany nebo ochrany poskytované dodatkovým ochranným osvědčením (DOO) referenčního léčivého přípravku, aniž by to bylo považováno za porušení patentu nebo DOO. Uplatňování této omezené výjimky je však v Unii roztříštěné a v zájmu usnadnění vstupu na trh v případě generických, biologicky podobných, hybridních a hybridních biologicky podobných přípravků, které vycházejí z referenčního léčivého přípravku, se považuje za nezbytné vyjasnit její oblast působnosti, aby se zajistilo harmonizované uplatňování ve všech členských státech, a to jak z hlediska příjemců, tak z hlediska zahrnutých činností. Výjimka musí být omezena na provádění studií a hodnocení a na další činnosti potřebné pro regulační schvalovací proces, hodnocení zdravotnických technologií a žádost o úhradu cen, i když to může vyžadovat značný objem zkušební výroby, aby bylo možné prokázat spolehlivou výrobu. Během doby patentové ochrany nebo ochrany poskytované DOO u referenčního léčivého přípravku nesmí dojít k žádnému komerčnímu použití výsledných konečných léčivých přípravků získaných pro účely regulačního schvalovacího procesu.

(64) Tím se mimo jiné umožní ***veškeré nezbytné kroky k podpoře včasného přístupu ke generickým léčivým přípravkům,*** provedení studií na podporu tvorby cen a úhrad, jakož i výroby nebo nákupu účinných látek chráněných patentem za účelem získání registrace během uvedeného období, což přispěje ***k včasnému vstupu léčivých přípravků na trh, zejména*** ke vstupu generických a biologicky podobných léčivých přípravků na trh v den ztráty patentové ochrany nebo ochrany poskytované DOO. **[pozm. návrh 47]**

(65) ***Včasná dostupnost generických a biologicky podobných léčivých přípravků byla zdůrazněna jako priorita v závěrech Rady o posílení rovnováhy farmaceutických systémů v Evropské unii a jejích členských státech*** [17]***, v závěrech Rady o přístupu k léčivým přípravkům a zdravotnickým prostředkům pro silnější a odolnou EU*** [18] ***a v usnesení Evropského parlamentu ze dne 2. března 2017 o možnostech EU, jak zlepšit přístup k lékům*** [19]**.** Příslušné orgány by měly zamítnout potvrzení žádosti o registraci odkazující na údaje o referenčním léčivém přípravku pouze na základě důvodů stanovených v této směrnici. Totéž platí pro každé rozhodnutí o udělení, změně, pozastavení, omezení nebo zrušení registrace. Příslušné orgány nesmí založit své rozhodnutí na žádném jiném důvodu. Uvedená rozhodnutí se zejména nesmí zakládat na statusu patentu nebo DOO referenčního léčivého přípravku. ***Je proto vhodné tuto praxi výslovně zakázat.*** **[pozm. návrh 48]**

(65a) K řešení antimikrobiální rezistence, jedné z nejvýznamnějších současných zdravotních hrozeb, je zapotřebí přístup „jedno zdraví“. Odhaduje se, že více než 35 000 lidí v Unii/Evropském hospodářském prostoru a více než 1,2 milionu lidí na celém světě zemře každý rok na přímý následek infekce způsobené bakteriemi odolnými vůči antibiotikům [20]***. Je zapotřebí vysoké úrovně spolupráce napříč odvětvími a v celosvětovém měřítku; Tato směrnice zavádí koordinované opatření s cílem zajistit prevenci a minimalizaci rizik pro životní prostředí v celém dodavatelském řetězci, používání a likvidaci, zvyšování informovanosti pacientů, spotřebitelů a zdravotnických pracovníků a uvážlivé a odpovědné používání antimikrobiálních látek.*** **[pozm. návrh 49]**

(66) V zájmu řešení problému antimikrobiální rezistence by antimikrobiální látky měly být baleny v množstvích, která jsou vhodná pro léčebný cyklus relevantní pro daný přípravek, ***mimo jiné tam, kde je možné vydávání po jednotkách,*** a vnitrostátní pravidla pro antimikrobiální látky vázané na lékařský předpis zajišťují, že jsou tyto látky vydávány způsobem, který odpovídá množství popsanému v předpisu. ***Výdej přesného počtu potřebných jednotek by mohl pomoci řešit antimikrobiální rezistenci i dopad na životní prostředí.*** **[pozm. návrh 50]**

([17]) ***Úř. věst. C 269, 23.7.2016, s. 31.***
([18]) ***Úř. věst. C 269 I, 7.7.2021, s. 3.***
([19]) ***Úř. věst. C 263, 25.7.2018, s. 4.***
([20]) ***Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., et al. „Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis“, Lancet, svazek 399, č. 10325, s. 629-655.***

(67) Poskytování informací o vhodném používání, skladování a likvidaci antimikrobiálních látek zdravotnickým pracovníkům a pacientům je společnou odpovědností držitelů rozhodnutí o registraci a členských států~~, které~~. ***Členské státy*** by měly zajistit vhodný systém sběru pro všechny léčivé přípravky. **[pozm. návrh 51]**

(67a) Lékárníci a další zdravotničtí pracovníci by měli hrát roli v oblasti dohledu nad antimikrobiálními látkami, včetně poradenství ohledně obezřetného používání antibiotik a dalších antimikrobiálních látek a jejich správné likvidace. **[pozm. návrh 52]**

(68) Zatímco tato směrnice omezuje používání antimikrobiálních látek tím, že stanoví ~~určité kategorie antimikrobiálních látek~~***antibiotika a antimikrobiální látky, u nichž bylo zjištěno riziko rezistence,*** podle omezení výdeje na předpis, vzhledem k rostoucí antimikrobiální rezistenci v Unii by příslušné orgány členských států měly zvážit ~~další~~***řadu dalších*** opatření, ~~například~~***včetně*** rozšíření omezení výdeje antimikrobiálních látek na předpis***, omezení používání některých antimikrobiálních látek na použití v nemocnicích, povinné školení zdravotnických pracovníků o dopadu užívání léků na životní prostředí a řízené používání antimikrobiálních látek,*** nebo povinné používání diagnostických testů před předepsáním. ***Členské státy by rovněž měly zajistit, aby byla zavedena opatření na ochranu předepisování antibiotických přípravků před jakýmkoli ovlivňováním v podobě ekonomické pobídky poskytované přímo či nepřímo osobám, které předepisují léčivé přípravky, s ohledem na rizika spojená s antimikrobiální rezistencí a za účelem předcházení rizikům pro životní prostředí, a to v souladu se strategickým přístupem Evropské unie k léčivým přípravkům v životním prostředí. Kromě toho může kombinované použití několika antimikrobiálně účinných látek představovat zvláštní riziko s ohledem na vznik antimikrobiální rezistence. Takové kombinované použití by proto mělo být předepsáno pouze ve výjimečných případech, kdy je poměr přínosů a rizik takovéto kombinace příznivý.*** Příslušné orgány členských států by měly ***podporovat dostupnost rychlých diagnostických testů v členských státech a*** tato další opatření zvážit podle míry antimikrobiální rezistence na svém území a podle potřeb pacientů. **[pozm. návrh 53]**

(69) Znečištění vod a půd rezidui léčivých přípravků představuje nový environmentální problém a existují vědecké důkazy o tom, že přítomnost uvedených látek v životním prostředí v důsledku jejich výroby, používání a likvidace představuje riziko pro životní prostředí a veřejné zdraví. Hodnocení právních předpisů ukázalo, že je nezbytné posílit stávající opatření ke snížení dopadu životního cyklu léčivých přípravků na životní prostředí a veřejné zdraví. Opatření podle ~~tohoto nařízení~~***této směrnice*** doplňují hlavní právní předpisy v oblasti životního prostředí, zejména rámcovou směrnici o vodě (2000/60/ES ([21])), směrnici o normách environmentální kvality (2008/105/ES ([22])), směrnici o podzemních vodách (2006/118/ES ([23])), směrnici o čištění městských odpadních vod (91/271/EHS ([24])), směrnici o pitné vodě (2020/2184 ([25])) a směrnici o průmyslových emisích (2010/75/EU ([26])) ***a rámcovou směrnici o odpadech (2008/98/ES*** ([27])***)***. **[pozm. návrh 54]**

(69a) Emise účinných látek při výrobě mohou ohrožovat životní prostředí a veřejné zdraví. Riziko pro životní prostředí by proto mělo být posuzováno a řešeno po celý životní cyklus léčivých přípravků, počínaje výrobou přes použití až po likvidaci. **[pozm. návrh 55]**

(69b) Jednotkové balení léčivých přípravků, zejména v nemocničních lékárnách, kde by tyto léčivé přípravky balené a distribuované ve velkém mohly snížit množství používaných obalových materiálů a tím přispět k environmentální stopě léčivých přípravků, včetně odpadu z nich. Může také přispět ke zmírnění nedostatku

([21]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2000/60/ES ze dne 23. října 2000, kterou se stanoví rámec pro činnost Společenství v oblasti vodní politiky (Úř. věst. L 327, 22.12.2000, s. 1).

([22]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2008/105/ES ze dne 16. prosince 2008 o normách environmentální kvality v oblasti vodní politiky, změně a následném zrušení směrnic Rady 82/176/EHS, 83/513/EHS, 84/156/EHS, 84/491/EHS a 86/280/EHS a změně směrnice Evropského parlamentu a Rady 2000/60/ES (Úř. věst. L 348, 24.12.2008, s. 84).

([23]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2006/118/ES ze dne 12. prosince 2006 o ochraně podzemních vod před znečištěním a zhoršováním stavu (Úř. věst. L 372, 27.12.2006, s. 19).

([24]) Směrnice Rady 91/271/EHS ze dne 21. května 1991 o čištění městských odpadních vod (Úř. věst. L 135, 30.5.1991, s. 40).

([25]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady (EU) 2020/2184 ze dne 16. prosince 2020 o jakosti vody určené k lidské spotřebě (přepracované znění) (Úř. věst. L 435, 23.12.2020, s. 1).

([26]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/75/EU ze dne 24. listopadu 2010 o průmyslových emisích (integrované prevenci a omezování znečištění) (přepracované znění) (Úř. věst. L 334, 17.12.2010, s. 17).

([27]) ***Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2008/98/ES ze dne 19. listopadu 2008 o odpadech a o zrušení některých směrnic (Úř. věst. L 312, 22.11.2008, s. 3).***

léků a antimikrobiální rezistence. Používání jednotek obsahujících jedinou dávku s veškerými příslušnými informacemi by v nemocničním prostředí mohlo představovat zlepšení v oblasti rizika chyb v medikaci, a tedy zvýšení ochrany pacientů. Členské státy by měly podporovat používání předem nařezaných blistrů jednotkových dávek v nemocničním prostředí a v případě potřeby postupně ve vydávajících lékárnách. **[pozm. návrh 56]**

(69c) Používání léčivých přípravků v humánních a veterinárních léčivých přípravcích, včetně antimikrobiálních látek, zvýšilo v posledních 20 letech jejich koncentrace v mnoha environmentálních rezervoárech, jako jsou půdy, sedimenty a vodní toky, a jejich koncentrace v životním prostředí pravděpodobně poroste v důsledku rozšiřující se a stárnoucí populace. Vypouštění léčiv do životního prostředí může nejen poškodit ekosystémy a volně žijící zvířata, ale může také oslabit účinnost těchto léčivých přípravků. Chemická a metabolická stabilita některých léčivých přípravků znamená, že až 90 % jejich účinných látek se po použití uvolňuje do životního prostředí v původní formě. **[pozm. návrh 57]**

(70) Žádosti o registraci léčivých přípravků v Unii by měly obsahovat hodnocení rizik pro životní prostředí a opatření ke zmírnění rizik. Pokud žadatel nepředloží úplné nebo dostatečně podložené hodnocení rizik pro životní prostředí nebo nenavrhne opatření ke zmírnění rizik, která by dostatečně řešila rizika zjištěná v hodnocení rizik pro životní prostředí, měla by být registrace zamítnuta. Hodnocení rizik pro životní prostředí by mělo být aktualizováno, jakmile budou k dispozici nové údaje nebo poznatky o příslušných rizicích.

(70a) Ve výjimečných případech, kdy je hodnocení rizik pro životní prostředí neúplné z důvodu chybějících údajů a držitel rozhodnutí o registraci může tuto skutečnost řádně odůvodnit a doložit, by mělo být i přesto možné, z důvodů, které jsou v zájmu veřejného zdraví, aby byl léčivý přípravek uveden na trh s určitými podmínkami a povinnostmi po registraci. Pokud byl léčivý přípravek registrován a hodnocení rizik pro životní prostředí je z důvodu chybějících údajů neúplné, měl by držitel rozhodnutí o registraci předložit úplné hodnocení rizik pro životní prostředí v termínu dohodnutém s orgány a splnit všechny další povinnosti po registraci. **[pozm. návrh 58]**

(71) Žadatelé o registraci by měli zohlednit postupy hodnocení rizik pro životní prostředí stanovené v jiných právních rámcích EU, které se mohou vztahovat na chemické látky závislé na jejich použití. Kromě tohoto nařízení existují čtyři další hlavní rámce: i) průmyslové chemické látky (REACH – nařízení (ES) č. 1907/2006); ii) biocidní přípravky (nařízení (ES) č. 528/2012); iii) pesticidy (nařízení (ES) č. 1107/2009) a iv) veterinární léčivé přípravky (nařízení (EU) 2019/6). V rámci Zelené dohody navrhla Komise pro chemické látky přístup „jedna látka – jedno posouzení“ ([28]), aby se zvýšila účinnost systému registrace, snížily se náklady a omezily se zbytečné zkoušky na zvířatech. ***Hodnocení rizik pro životní prostředí kryje rizika spojená s výrobou. Soulad s příslušnými právními předpisy Unie a členských států, pokud jde o ochranu životního prostředí ve fázi výroby, by měl být obecně považován za příslušné opatření ke zmírnění rizika z hlediska výroby. To by mělo platit i pro výrobu ve třetích zemích s úrovní ochrany životního prostředí rovnocennou úrovni Unie. Léčivé přípravky šetrnější k životnímu prostředí by pozitivně přispěly k lidskému zdraví.*** **[pozm. návrh 59]**

(72) Emise a vypouštění antimikrobiálních látek do životního prostředí z výrobních závodů mohou vést k antimikrobiální rezistenci (AMR), což je celosvětový problém bez ohledu na to, kde k emisím a vypouštění dochází. Oblast působnosti hodnocení rizik pro životní prostředí by proto měla být rozšířena tak, aby zahrnovala riziko selekce antimikrobiální rezistence během celého životního cyklu antimikrobiálních látek, včetně výroby. ***Ke dni přijetí této směrnice neexistuje pro účely hodnocení rizik pro životní prostředí vědecky schválená metoda měření antimikrobiální rezistence kromě rezistence na antibiotika. Komise by proto měla po konzultaci s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA), Evropským střediskem pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) a Evropskou agenturou pro životní prostředí (EEA) vydat pokyny, jak provádět hodnocení rizik pro životní prostředí pro selekci AMR pro mikrobiální organismy jiné než bakterie.*** **[pozm. návrh 60]**

(73) Návrh rovněž obsahuje ustanovení o přístupu založeném na posouzení rizik, pokud jde o povinnosti držitelů rozhodnutí o registraci, které se týkají hodnocení rizik pro životní prostředí, před říjnem 2005 a o zavedení systému monografií o hodnocení rizik pro životní prostředí pro účinné látky. Tento systém monografií o hodnocení rizik pro životní prostředí by měl být žadatelům k dispozici pro použití při provádění tohoto hodnocení u nové žádosti.

([28]) Sdělení Komise Evropskému parlamentu, Evropské radě, Radě, Evropskému hospodářskému a sociálnímu výboru a Výboru regionů – Zelená dohoda pro Evropu, Brusel (2019) (COM(2019) 640 final).

(74) Pro léčivé přípravky registrované před říjnem 2005 bez hodnocení rizik pro životní prostředí by měla být zavedena zvláštní ustanovení s cílem zavést program prioritizace založený na posouzení rizik pro předložení nebo aktualizaci hodnocení rizik pro životní prostředí ze strany držitelů rozhodnutí o registraci.

(74a) Podle Aarhuské úmluvy o přístupu k informacím, účasti veřejnosti na rozhodování a přístupu k právní ochraně v záležitostech životního prostředí [29] ***má veřejnost právo získat informace o záležitostech životního prostředí, včetně informací o hodnocení rizik pro životní prostředí farmaceutického produktu.*** **[pozm. návrh 61]**

(75) Kypr, Irsko, Malta a Severní Irsko se historicky spoléhaly na dodávky léčivých přípravků z jiných částí Spojeného království než Severního Irska nebo přes ně. Po vystoupení Spojeného království Velké Británie a Severního Irska z Evropské unie a Evropského společenství pro atomovou energii je pro účely zamezení nedostatku léčivých přípravků a v konečném důsledku zajištění vysoké úrovně ochrany veřejného zdraví třeba do této směrnice zahrnout zvláštní odchylky pro léčivé přípravky dodávané na Kypr, do Irska, na Maltu a do Severního Irska z jiných částí Spojeného království než Severního Irska nebo přes ně. S cílem zajistit jednotné uplatňování práva Unie v členských státech by odchylky použitelné na Kypru, v Irsku a na Maltě měly být pouze dočasné povahy.

(76) Aby se zajistilo, že všechny děti v Unii budou mít přístup k přípravkům registrovaným konkrétně pro pediatrické použití, v případech, kdy schválený plán pediatrického výzkumu vedl k registraci pediatrické indikace pro přípravek, který již byl uveden na trh pro jiné léčebné indikace, by měl mít držitel rozhodnutí o registraci povinnost uvést přípravek na stejné trhy do dvou let od data schválení dané indikace.

(77) V zájmu veřejného zdraví je nezbytné zajistit trvalou dostupnost bezpečných a účinných léčivých přípravků registrovaných pro pediatrické indikace. Jestliže má tedy držitel registrace v úmyslu stáhnout takový léčivý přípravek z trhu, měla by být zavedena opatření, která pediatrické populaci umožní mít k dotčenému léčivému přípravku přístup i nadále. Aby mohla agentura napomoci k dosažení tohoto cíle, měla by být o každém takovém záměru včas informována a měla by jej zveřejnit.

(78) Aby se zabránilo zbytečné administrativní a finanční zátěži jak pro držitele rozhodnutí o registraci, tak pro příslušné orgány, měla by být zavedena určitá zjednodušující opatření v souladu se zásadou „digitalizace jako standard“. Mělo by být zavedeno předkládání elektronické žádosti o registraci a o změny registrace.

(79) Obecně by neměly být vypracovávány a předkládány plány řízení rizik pro generické a biologicky podobné léčivé přípravky, jelikož referenční léčivý přípravek takový plán má, s výjimkou zvláštních případů, kdy by plán řízení rizik předložen být měl. Kromě toho by registrace měla být obecně udělována na dobu neurčitou. Výjimečně lze o jednom prodloužení rozhodnout pouze z oprávněných důvodů souvisejících s bezpečností léčivého přípravku.

(80) V případě rizika pro veřejné zdraví by měl mít držitel rozhodnutí o registraci nebo příslušné orgány možnost zavést z vlastního podnětu neodkladná omezení z důvodu bezpečnosti nebo účinnosti. V takovém případě by se při zahájení postupu předání mělo zabránit jakémukoli dvojímu posouzení.

(81) V zájmu řešení potřeb pacientů se stále vyšší počet inovativních léčivých přípravků odvozuje z jiných přípravků, které mohou být vyráběny nebo zkoušeny a regulovány podle více než jednoho právního rámce Unie, nebo jsou s takovými přípravky kombinovány. Podobně na stejná místa výroby stále častěji dohlížejí orgány zřízené podle různých právních rámců Unie. Aby byla zajištěna bezpečná a účinná výroba těchto přípravků a dozor nad nimi a aby se umožnily vhodné dodávky pacientům, je nutno zajistit soudržnost. Soudržnost a dostatečné sladění lze zajistit pouze vhodnou spoluprací při vývoji postupů a zásad uplatňovaných podle různých právních rámců Unie. Vhodná spolupráce by proto měla být začleněna do několika ustanovení této směrnice, jako jsou ustanovení týkající se poradenství v oblasti klasifikace, dohledu nebo vypracovávání pokynů.

[29] ***Úř. věst. L 124, 17.5.2005, s. 4.***

(82) U přípravků, které kombinují léčivý přípravek a zdravotnický prostředek, by měla být upřesněna použitelnost obou příslušných regulačních rámců a měla by být zajištěna vhodná interakce mezi oběma použitelnými regulačními rámci. Totéž by mělo platit pro kombinace léčivých přípravků a výrobků jiných než zdravotnických prostředků.

(83) Aby se zajistilo, že příslušné orgány budou mít k dispozici všechny informace potřebné pro své posouzení v případě integrálních kombinací léčivého přípravku se zdravotnickým prostředkem nebo kombinací léčivého přípravku s výrobkem jiným než zdravotnickým prostředkem, musí žadatel o registraci předložit údaje dokládající bezpečné a účinné použití integrální kombinace léčivého přípravku se zdravotnickým prostředkem nebo kombinace léčivého přípravku s jiným výrobkem. Příslušný orgán by měl posoudit poměr přínosů a rizik této integrální kombinace s přihlédnutím k vhodnosti použití léčivého přípravku společně se zdravotnickým prostředkem nebo jiným výrobkem.

(84) Aby se zajistilo, že příslušné orgány budou mít k dispozici veškeré informace potřebné pro posouzení léčivých přípravků pro výhradní použití se zdravotnickým prostředkem (tj. léčivé přípravky, které jsou předkládány v balení se zdravotnickým prostředkem nebo které mají být používány se zdravotnickým prostředkem uvedeným v souhrnu údajů o přípravku), musí žadatel o registraci předložit údaje dokládající bezpečné a účinné použití léčivého přípravku s přihlédnutím k jeho použití se zdravotnickým prostředkem. Příslušný orgán by měl posoudit poměr přínosů a rizik léčivého přípravku, a to i s ohledem na použití daného léčivého přípravku se zdravotnickým prostředkem.

(85) Směrnice rovněž objasňuje, že zdravotnický prostředek, který je součástí integrální kombinace, musí splňovat obecné požadavky na bezpečnost a účinnost stanovené v příloze I nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745 ([30]). Zdravotnický prostředek pro výhradní použití se zdravotnickým prostředkem musí splňovat všechny požadavky nařízení (EU) 2017/745. Léčivý přípravek pro výhradní použití se zdravotnickým prostředkem, které není doplňkové k použití zdravotnického prostředku, musí splňovat požadavky této směrnice a [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] s přihlédnutím k jeho použití se zdravotnickým prostředkem, aniž jsou dotčeny zvláštní požadavky nařízení (EU) 2017/745.

(86) U všech těchto výrobků (integrálních kombinací léčivého přípravku a zdravotnického prostředku, léčivých přípravků pro výhradní použití se zdravotnickými prostředky a kombinací léčivého přípravku s výrobkem jiným než zdravotnickým prostředkem) by měl mít příslušný orgán rovněž možnost požádat žadatele o registraci, aby předal jakékoli další potřebné informace, a žadatel o registraci by měl být povinen tyto požadované informace předložit. Aniž jsou dotčeny zvláštní požadavky [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004], v případě léčivého přípravku pro výhradní použití se zdravotnickým prostředkem, které není doplňkov k použití zdravotnického prostředku, žadatel o registraci na žádost příslušného orgánu rovněž předloží veškeré doplňující informace týkající se zdravotnického prostředku s přihlédnutím k jeho použití s léčivým přípravkem, které jsou důležité pro poregistrační monitorování léčivého přípravku.

(87) V případě integrální kombinace léčivého přípravku se zdravotnickým prostředkem a v případě kombinace léčivého přípravku s výrobkem jiným než zdravotnickým prostředkem by měl držitel rozhodnutí o registraci rovněž nést celkovou odpovědnost za celý výrobek, pokud jde o soulad léčivého přípravku s požadavky této směrnice a [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004], a měl by zajistit koordinaci toku informací mezi jednotlivými odvětvími během celého postupu posuzování a životního cyklu léčivého přípravku.

(88) V zájmu zajištění jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivého přípravku ve všech fázích výroby a distribuce je držitel rozhodnutí o registraci v případě nutnosti odpovědný za zpětné vysledování účinné látky, pomocné látky nebo jakékoli jiné látky, která byla použita při výrobě léčivého přípravku a je určena jako součást léčivého přípravku nebo u níž se očekává, že bude v léčivém přípravku přítomna, jako jsou nečistoty, produkty rozkladu nebo kontaminující látky.

([30]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745 ze dne 5. dubna 2017 o zdravotnických prostředcích, změně směrnice 2001/83/ES, nařízení (ES) č. 178/2002 a nařízení (ES) č. 1223/2009 a o zrušení směrnic Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS (Úř. věst. L 117, 5.5.2017, s. 1).

(89) V zájmu veřejného zdraví by držitelé rozhodnutí o registraci měli být schopni zajistit sledovatelnost jakékoli látky, která je v léčivém přípravku používána nebo jejíž přítomnost v léčivém přípravku je zamýšlena nebo očekávána, ve všech fázích výroby a distribuce, a identifikovat všechny fyzické nebo právnické osoby, od nichž byly tyto látky dodány. Proto by měly být zavedeny postupy a systémy pro poskytování těchto informací v případě, že by to mělo být nezbytné s ohledem na jakost, bezpečnost nebo účinnost léčivých přípravků.

(90) Uznává se, že vývoj léčivých přípravků je oblastí, v níž ani věda, ani technologie nestagnují. V posledních desetiletích se objevují nové kategorie léčivých přípravků, od biologických léčivých přípravků až po biologicky podobné léčivé přípravky nebo léčivé přípravky pro moderní terapii nebo budoucí fágové terapie. Uvedené kategorie přípravků mohou v některých případech vyžadovat upravená pravidla, která by plně zohledňovala jejich specifické vlastnosti. Z tohoto důvodu by měl do budoucna zaměřený právní rámec obsahovat ustanovení, která umožní existenci takových upravených rámců podléhajících přísným kritériím v rámci zmocnění Komise, které se řídí vědeckými vstupy Evropské agentury pro léčivé přípravky.

(91) Úpravy mohou ve srovnání se standardními léčivými přípravky zahrnovat úpravu, rozšíření, prominutí nebo odložení požadavků. Mohly by zahrnovat zejména změny požadavků na registrační dokumentaci u těchto léčivých přípravků a způsobu, jakým žadatelé prokazují jejich jakost, bezpečnost a účinnost, nebo přizpůsobené kontroly výroby a požadavky správné výrobní praxe, jakož i dodatečné kontrolní metody před jejich podáním a používáním a během nich. Úpravy by však neměly překračovat rámec toho, co je nezbytné pro dosažení cíle přizpůsobit se specifickým vlastnostem.

(92) V zájmu zvýšení připravenosti a schopnosti reagovat na zdravotní hrozby, zejména na vznik antimikrobiální rezistence, mohou mít upravené rámce význam pro usnadnění rychlé změny složení antimikrobiálních látek za účelem zachování jejich účinnosti. Využívání zavedených platforem by umožnilo účinné a včasné přizpůsobení uvedených léčivých přípravků klinickému kontextu.

(93) Aby se optimalizovalo využívání zdrojů jak pro žadatele o registraci, tak pro příslušné orgány, a zabránilo se dvojímu posuzování chemických účinných látek léčivých přípravků ***a buněčných a genových terapií***, měli by mít žadatelé o registraci možnost vycházet z osvědčení o základním dokumentu o účinné látce nebo z monografie Evropského lékopisu namísto toho, aby předkládali příslušné údaje požadované v souladu s přílohou II. Agentura může vydat osvědčení o základním dokumentu o účinné látce, pokud se na příslušné údaje o dotčené účinné látce dosud nevztahuje žádná monografie Evropského lékopisu nebo jiné osvědčení o základním dokumentu o účinné látce. Komise by měla být zmocněna ke stanovení postupu pro jednotné hodnocení základního dokumentu o účinné látce. Za účelem další optimalizace využívání zdrojů by Komise měla být zmocněna k tomu, aby povolila používání systému certifikace i pro doplňující základní dokumenty***, včetně základních dokumentů*** o jakosti, tj. pro jiné účinné látky než chemické účinné látky nebo pro jiné látky přítomné nebo používané při výrobě léčivého přípravku, požadované v souladu s přílohou II, např. v případě nových pomocných látek, adjuvans, ***surovin, virových vektorů a dalšího výchozího materiálu, růstových médií,*** prekurzorů radiofarmak a meziproduktů účinných látek, je-li meziprodukt chemickou účinnou látkou sám o sobě nebo používá-li se v konjugaci s biologickou látkou***, a také pro suroviny a výchozí materiály používané při výrobě buněčné a genové terapie***. **[pozm. návrh 62]**

(94) Z důvodů ochrany veřejného zdraví, v zájmu právní jednotnosti a s cílem snížit administrativní zátěž a posílit předvídatelnost pro hospodářské subjekty by změny všech typů registrací měly podléhat harmonizovaným pravidlům.

(95) Podmínky registrace léčivého přípravku mohou být po jejím udělení změněny. Ačkoli jsou základní prvky změny stanoveny v této směrnici, měla by být Komise zmocněna tyto prvky doplnit stanovením dalších nezbytných prvků, přizpůsobit systém vědeckému a technologickému pokroku, včetně digitalizace, a zajistit, aby se zabránilo zbytečné administrativní zátěži pro držitele rozhodnutí o registraci i příslušné orgány.

(96) Vědecký a technologický pokrok v oblasti analýzy dat a datové infrastruktury poskytuje cennou podporu při vývoji a registraci léčivých přípravků a dozoru nad nimi. Digitální transformace ovlivnila regulační rozhodování, které je díky ní více založeno na datech, a znásobila možnosti regulačních orgánů získat přístup k důkazům v průběhu celého životního cyklu léčivého přípravku. Tato směrnice uznává schopnost příslušných orgánů členských států

získat přístup k údajům předloženým nezávisle na žadateli o registraci nebo držiteli rozhodnutí o registraci a analyzovat je. Na tomto základě by příslušné orgány členských států měly přistoupit k aktualizaci souhrnu údajů o přípravku v případě, že nové údaje o účinnosti nebo bezpečnosti mají dopad na poměr přínosů a rizik léčivého přípravku.

(97) Přístup k údajům o jednotlivých pacientech z klinických studií ve strukturovaném formátu, který umožňuje statistické analýzy, je cenný, jelikož pomáhá regulačním orgánům porozumět předloženým důkazům a poskytuje podklady pro regulační rozhodování o poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Zavedení této možnosti do právních předpisů má význam pro další umožnění hodnocení přínosů a rizik na základě údajů ve všech fázích životního cyklu léčivého přípravku. Tato směrnice proto zmocňuje příslušné orgány členských států k tomu, aby si takové údaje vyžádaly v rámci posuzování prvotní žádosti o registraci a žádosti v poregistračních řízeních. Vzhledem k citlivé povaze údajů z oblasti veřejného zdraví by příslušné orgány měly zabezpečit jejich zpracovávání a zaručit, že při něm budou dodržovány zásady ochrany údajů, totiž zákonnost, spravedlnost, transparentnost, omezení účelu, minimalizace údajů, přesnost, omezení doby uchovávání, integrita a důvěrnost. Pokud je pro účely této směrnice nezbytné zpracovávat osobní údaje, mělo by tak být učiněno v souladu s právem Unie v oblasti ochrany osobních údajů. Veškeré zpracování osobních údajů na základě této směrnice by mělo probíhat v souladu s nařízeními Evropského parlamentu a Rady (EU) 2016/679 ([31]) a (EU) 2018/1725 ([32]).

(98) Pravidla farmakovigilance jsou nezbytná pro ochranu veřejného zdraví za účelem prevence, zjišťování a posuzování nežádoucích účinků léčivých přípravků uváděných na trh Unie, jelikož úplné bezpečnostní profily léčivých přípravků jsou známy až poté, co byly tyto přípravky uvedeny na trh.

(99) K zajištění stálé bezpečnosti používaných léčivých přípravků je nezbytné zaručit, aby byly farmakovigilanční systémy v Unii průběžně přizpůsobovány vědeckému a technickému pokroku.

(100) Je nezbytné zohlednit změny vyplývající z mezinárodní harmonizace definic, terminologie a technologického rozvoje v oblasti farmakovigilance.

(101) Informace o nežádoucích účincích léčivých přípravků, které jsou uváděny na trh v Unii, by měly být v hojnější míře zprostředkovávány prostřednictvím elektronických sítí, aby měly příslušné orgány možnost sdílet informace ve stejný okamžik. ***V tomto ohledu by se členské státy měly snažit informovat přímo ty zúčastněné subjekty, které hlásí nežádoucí účinky, v případě, že existuje nějaká aktualizace bezpečnostního profilu léčivých přípravků.*** **[pozm. návrh 63]**

(102) Je zájmem Unie zajistit, aby farmakovigilanční systémy centralizovaně registrovaných léčivých přípravků a přípravků registrovaných jinými postupy byly konzistentní.

(103) Držitelé rozhodnutí o registraci by navíc měli být odpovědní za průběžnou, aktivně zajišťovanou farmakovigilanci léčivých přípravků, které uvádějí na trh.

(104) Používání barviv v humánních a veterinárních léčivých přípravcích je v současné době upraveno směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2009/35/ES ([33]) a omezeno na barviva povolená v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1333/2008 o potravinářských přídatných látkách ([34]), pro něž jsou specifikace stanoveny

([31]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2016/679 ze dne 27. dubna 2016 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení směrnice 95/46/ES (obecné nařízení o ochraně osobních údajů) (Úř. věst. L 119, 4.5.2016, s. 1).

([32]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2018/1725 ze dne 23. října 2018 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů orgány, institucemi a jinými subjekty Unie a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení nařízení (ES) č. 45/2001 a rozhodnutí č. 1247/2002/ES (Úř. věst. L 295, 21.11.2018, s. 39).

([33]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/35/ES ze dne 23. dubna 2009 o barvivech, která mohou být přidávána do léčivých přípravků (Úř. věst. L 109, 30.4.2009, s. 10).

([34]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1333/2008 ze dne 16. prosince 2008 o potravinářských přídatných látkách (Úř. věst. L 354, 31.12.2008, s. 16).

v nařízení Komise (EU) č. 231/2012 ([35]). Používání pomocných látek jiných než barviva v léčivých přípravcích podléhá pravidlům Unie pro léčivé přípravky a hodnotí se jako součást celkového profilu rizika a prospěšnosti léčivého přípravku.

(105) Zkušenosti ukázaly, že je třeba do určité míry zachovat zásadu používání barviv povolených jako potravinářské přídatné látky v léčivých přípravcích. Je však rovněž vhodné stanovit zvláštní posouzení pro používání barviva v léčivých přípravcích, pokud je daná potravinářská přídatná látka odstraněna ze seznamu potravinářských přídatných látek Unie. V tomto konkrétním případě by proto agentura EMA měla provést vlastní posouzení používání barviva v léčivých přípravcích, přičemž by měla zohlednit stanovisko EFSA a související vědecké důkazy, jakož i veškeré další vědecké důkazy, a zejména zohlednit použití v léčivých přípravcích. Agentura EMA by měla být rovněž odpovědná za zohledňování veškerých vědeckých důkazů týkajících se barviv uchovávaných pouze pro specifické použití v léčivých přípravcích. Směrnice 2009/35/ES by proto měla být zrušena.

(106) Pokud jde o dozor a inspekce, výroba a dovoz výchozích materiálů nebo meziproduktů a rovněž funkční pomocné látky musí být pod dozorem z důvodu jejich působení, které je doplňkové k působení účinné látky, a jejich možného dopadu na jakost, bezpečnost a účinnost léčivých přípravků.

(107) Hlavním účelem jakékoliv regulace výroby a distribuce léčivých přípravků by měla být ochrana veřejného zdraví.

(108) Mělo by být zajištěno, aby dozor nad výrobou a distribucí léčivých přípravků a jejich kontrola byly v členských státech prováděny oficiálními zástupci příslušných orgánů, kteří splňují minimální podmínky kvalifikace.

(109) Mohou nastat případy, kdy je nutné provádět určité kroky výroby nebo zkoušení léčivých přípravků v blízkosti pacientů, například u léčivých přípravků pro moderní terapii s krátkou dobou použitelnosti. V takových případech může být nutné tyto kroky výroby nebo zkoušení decentralizovat na více míst, aby se dostaly k pacientům v celé Unii. Pokud jsou kroky výroby nebo zkoušení decentralizovány, měly by být prováděny na odpovědnost kvalifikované osoby schváleného centrálního místa***. Kromě toho by v zájmu zajištění hladkého fungování decentralizovaných míst podle tohoto rámce s činnostmi relevantními pro jiné právní rámce Unie měly příslušné orgány členských států vykonávající dohled nad decentralizovaným místem koordinovat své činnosti a úkoly v oblasti dohledu s příslušnými orgány odpovědnými za dohled nad výrobními nebo zkušebními činnostmi podle jiných aktů Unie***. Decentralizovaná místa by neměla být povinna mít zvláštní povolení výroby jiné, než je povolení udělené příslušnému centrálnímu místu, ale měla by být registrována příslušným orgánem členského státu, v němž se dané decentralizované místo nachází. V případě léčivých přípravků, které obsahují autologní SoHO, sestávají z nich nebo jsou z nich odvozeny, musí být decentralizovaná místa registrována jako subjekt zabývající se látkami lidského původu, jak je definován v [nařízení o SoHO] a v souladu s ním, pro účely přezkumu dárců a posouzení způsobilosti, vyšetření dárců a odběru nebo pouze pro odběr v případě přípravků vyráběných pro autologní použití. **[pozm. návrh 64]**

(110) Jakost léčivých přípravků vyráběných nebo dostupných v Unii by měla být zaručena požadavkem, aby v nich obsažené účinné látky vyhovovaly zásadám správné výrobní praxe platným pro uvedené léčivé přípravky. Ukázalo se, že je nezbytné posílit ustanovení Unie o inspekcích a sestavit databázi Unie obsahující výsledky těchto inspekcí.

(111) Ověřování dodržování právních požadavků na výrobu, distribuci a používání léčivých přípravků příslušnými subjekty prostřednictvím systému dozoru má zásadní význam pro zajištění účinného dosažení cílů této směrnice. Příslušné orgány členských států by proto měly mít pravomoc provádět inspekce na místě nebo na dálku v rámci systému dozoru ve všech fázích výroby, distribuce a používání léčivých přípravků nebo účinných látek a měly by se spoléhat na výsledky inspekcí provedených důvěryhodnými příslušnými orgány třetích zemí. Aby byla zachována účinnost inspekcí, měly by mít příslušné orgány možnost provádět společné inspekce a v případě potřeby i neohlášené inspekce.

([35]) Nařízení Komise (EU) č. 231/2012 ze dne 9. března 2012, kterým se stanoví specifikace pro potravinářské přídatné látky uvedené v přílohách II a III nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1333/2008 (Úř. věst. L 83, 22.3.2012, s. 1).

(112) Příslušné orgány by měly stanovit četnost kontrol s ohledem na očekávané riziko a míru souladu v různých situacích. Tento přístup by měl příslušným orgánům umožnit, aby přidělily zdroje tam, kde je riziko nejvyšší. V některých případech by se však systém dozoru měl uplatnit bez ohledu na úroveň rizika nebo podezření na nesoulad, například před udělením povolení výroby.

(113) V rámci postupu „Certifikace shody s články Evropského lékopisu“ ověřuje Evropské ředitelství pro kvalitu léčiv a zdravotní péče prostřednictvím inspekcí to, zda údaje předložené žadatelem, jak je stanovila Rada Evropy, potvrzují vhodnost monografií pro kontrolu chemické čistoty, mikrobiologické kvality a rizika TSE (v příslušných případech). Zmíněné ředitelství rovněž ověřuje, zda je výroba v souladu se správnou výrobní praxí pro účinné látky. V závislosti na výsledku inspekce vydává Evropské ředitelství pro kvalitu léčiv a zdravotní péče nebo členský stát účastnící se inspekce osvědčení o souladu nebo o nesouladu správné výrobní praxe.

(114) Každý podnik, který vyrábí nebo dováží léčivé přípravky, by měl vytvořit mechanismus, kterým zajistí, aby byly veškeré dodávané informace o léčivém přípravku ve shodě se schválenými podmínkami použití.

(115) Podmínky pro výdej léčivých přípravků veřejnosti by měly být harmonizovány.

(116) V této souvislosti mají osoby pohybující se po Unii právo s sebou převážet přiměřené množství léčivých přípravků zákonně získaných pro svou osobní potřebu. Pro osobu usazenou v jednom členském státě by mělo být rovněž možné obdržet z jiného členského státu přiměřené množství léčivých přípravků určených pro její osobní potřebu.

(117) Na základě [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] podléhají některé léčivé přípravky registraci Unie. V této souvislosti je třeba u léčivých přípravků podléhajících registraci Unie stanovit omezení výdeje na předpis. Je proto nutné stanovit kritéria, na jejichž základě budou přijímána rozhodnutí Unie.

(118) Je proto vhodné harmonizovat základní zásady použitelné pro omezení výdeje na předpis u léčivých přípravků v Unii nebo v dotčeném členském státě a vycházet přitom ze zásad již vytvořených pro tuto oblast Radou Evropy a také z harmonizace provedené v rámci Organizace spojených národů, týkající se psychotropních nebo omamných látek, tj. z Jednotné úmluvy Organizace spojených národů o omamných látkách z roku 1961 a z Úmluvy o psychotropních látkách roku 1971.

(119) Mnoho činností v rámci distribuce léčivých přípravků může pokrývat současně několik členských států.

(120) Je nezbytné provádět kontrolu celého distribučního řetězce léčivých přípravků od jejich výroby nebo dovozu do Unie až po výdej veřejnosti, aby bylo zaručeno, že tyto přípravky jsou skladovány, přepravovány a zachází se s nimi za vhodných podmínek. Opatření, která by měla být za tímto účelem přijata, významně zjednoduší stahování vadných přípravků z trhu a umožní účinnější boj proti padělkům.

(121) Jakákoliv osoba zapojená do distribuce léčivých přípravků by měla mít zvláštní povolení. Lékárníci a osoby oprávněné vydávat léčivé přípravky veřejnosti, kteří vykonávají pouze tuto činnost, by měli být od požadavku na získání tohoto povolení osvobozeni. Je však nezbytné, aby pro účely kontroly úplného distribučního řetězce léčivých přípravků lékárníci a osoby oprávněné vydávat léčivé přípravky veřejnosti uchovávali záznamy dokládající transakce s přípravky, které obdrželi.

(122) Registrace musí podléhat určitým základním podmínkám a je odpovědností dotčeného členského státu zajistit, aby byly tyto podmínky splněny. Každý členský stát pak musí uznávat registrace udělené jinými členskými státy.

(123) Některé členské státy ukládají distributorům, kteří dodávají léčivé přípravky lékárníkům a osobám oprávněným vydávat léčivé přípravky veřejnosti, některé povinnosti veřejné služby. Uvedené členské státy by měly mít možnost pokračovat v ukládání zmíněných povinností distributorům usazeným na jejich území. Měly by mít také možnost ukládat je distributorům v jiných členských státech pod podmínkou, že neukládají povinnosti přísnější, než jsou ty,

které ukládají vlastním distributorům, a pokud tyto povinnosti mohou být považovány za oprávněné z důvodů ochrany veřejného zdraví a přiměřené ve vztahu k cíli takové ochrany.

(123a) Lékárníci a další zdravotničtí pracovníci mají vždy v primární péči důležitou úlohu, zejména při přípravě, výdeji a prodeji léčivých přípravků, které pacienti potřebují, při poskytování poradenství o jejich správném užívání a možných nežádoucích účincích a při podpoře pacientů trpících akutními i chronickými onemocněními. V nemocničním prostředí nemocniční lékárníci poskytují farmaceutické konzultace a určují individuální farmaceutické plány ve spolupráci s dalšími zdravotnickými pracovníky, pacienty a pečujícími osobami. Nemocniční lékárníci a komunitní lékárníci by mohli hrát významnou úlohu při používání elektronických příbalových informací a také při porozumění informacím obsaženým v tištěných příbalových informacích. **[pozm. návrh 65]**

(124) Měla by být stanovena pravidla pro označování a pro příbalové informace. ***Příbalové informace by měly být snadno čitelné, jasně pochopitelné pro uživatele, včetně cílových skupin pacientů, a neodstranitelné. Příbalové informace patří do kategorie konzultačního čtení, tj. příslušné informace by mělo být možné nalézt, aniž by bylo nutné přečíst celou příbalovou informaci. Pokud jde o čitelnost a srozumitelnost, měla by se v případě příbalových informací používat typografická hierarchie a snadno čitelný druh písma. Volby vnější úpravy by měly sloužit především funkci a čitelnosti, nikoli estetice.*** **[pozm. návrh 66]**

(125) ***Zásadní význam má sdílení přesných informací s širokou veřejností, aby byla podpořena důvěra ve vědu a regulační systém, a podpora zdravotní gramotnosti pacientů a spotřebitelů. Příslušné orgány by v případě potřeby také měly sdílet aktuální informace se zdravotnickými pracovníky, včetně lékárníků, a s vědeckou komunitou.*** Ustanovení upravující informace zprostředkovávané uživatelům by měla zaručovat vysoký stupeň ochrany spotřebitele, aby bylo možné léčivé přípravky správně používat na základě úplných a srozumitelných informací. **[pozm. návrh 67]**

(126) Uvádění léčivých přípravků, jejichž označení a příbalové informace jsou v souladu s touto směrnicí, na trh by se nemělo zakazovat ani by se mu nemělo bránit z důvodů souvisejících s označením nebo s příbalovou informací.

(127) Využití elektronických a technologických možností jiných než tištěných příbalových informací***, které doplňují tištěné příbalové informace, které jsou zásadní pro pacienty s omezenou digitální gramotností v oblasti zdraví,*** může usnadnit přístup k léčivým přípravkům a distribuci léčivých přípravků a mělo by vždy zaručit stejnou ~~nebo lepší~~ kvalitu informací pro všechny pacienty ve srovnání s tištěnou formou informací o přípravku. ***V tomto ohledu je nutné zajistit ochranu osobních údajů v souladu s nařízením (EU) 2016/679 a prevenci identifikace, profilování nebo sledování osob.*** **[pozm. návrh 68]**

(128) Členské státy mají různou úroveň digitální gramotnosti a přístupu k internetu. Kromě toho se mohou lišit i potřeby pacientů a zdravotnických pracovníků. Je proto nezbytné, aby členské státy měly možnost rozhodnout o přijetí opatření, která umožní elektronické poskytování informací o přípravku a zároveň zajistí, aby žádný pacient nebyl opomenut, přičemž zohlední potřeby jednotlivých věkových kategorií a různé úrovně digitální gramotnosti obyvatelstva a zajistí, aby informace o přípravku byly snadno dostupné všem pacientům. ~~Členské státy~~***Příbalové informace*** by měly ~~postupně umožňovat~~***být zpřístupněny elektronicky a měly by být zahrnuty v tištěné podobě, s výjimkou případů, kdy se členský stát po konzultaci rozhodne zpřístupnit pouze*** elektronické informace o přípravku ~~a zároveň zajistit plný soulad~~***. Elektronické informace o výrobku by měly být dostupné v plném souladu*** s pravidly pro ochranu osobních údajů a dodržovat harmonizované normy vypracované na úrovni EU. ***Informace v digitálním formátu by měly být snadno přístupné všem pacientům. Na základě zjištění z pilotních projektů v nemocnicích by neměla být uplatňována povinnost poskytovat tištění příbalové informace u léčivých přípravků, které nejsou určeny k tomu, aby si je pacient podával sám.*** **[pozm. návrh 69]**

(129) ~~Pokud se~~ Členské státy ~~rozhodnou, že~~***by měly zpřístupnit příbalové informace elektronicky a v tištěné podobě, s výjimkou případů, kdy se členský stát po konzultaci rozhodne zpřístupnit pouze elektronické informace o přípravku. Pokud je*** příbalová informace ~~by měla být~~ zpřístupněna ~~v zásadě~~ pouze elektronicky, ***členské státy by*** měly ~~by~~ rovněž zajistit, aby byla na požádání a bez dodatečných nákladů pro pacienty k dispozici i tištěná verze příbalové informace. Měly by rovněž zajistit, aby informace v digitálním formátu byly snadno přístupné všem pacientům, například tím, že se na vnějším obalu přípravku uvede digitálně čitelný čárový kód, který by pacienta přesměroval na elektronickou verzi příbalové informace. **[pozm. návrh 70]**

(130) Používání vícejazyčných balení může být nástrojem pro přístup k léčivým přípravkům, zejména pro malé trhy a při stavech ohrožení veřejného zdraví. Pokud se používají vícejazyčné obaly, mohou členské státy povolit, aby se na označení na obalu a v příbalové informaci používal úřední jazyk Unie, který je běžně srozumitelný v členských státech, v nichž se vícejazyčný obal na trhu používá. ***I když elektronické informace o léčivých přípravcích mohou usnadnit redistribuci balení mezi členskými státy, jazykové požadavky na označení mohou být i nadále výzvou. Udělení výjimky na požadavek úředního jazyka a zároveň zavedení povinnosti používat mezinárodní nechráněný název pro léčivé přípravky, které nejsou určeny k tomu, aby si je pacient podával sám, by vedle poskytování elektronických informací o přípravku mohlo zlepšit dostupnost léčivých přípravků a umožnit jejich snadnější redistribuci mezi členskými státy.*** **[pozm. návrh 71]**

(131) Aby byla zajištěna vysoká úroveň transparentnosti veřejné podpory výzkumu a vývoje léčivých přípravků, mělo by být podávání zpráv o veřejných příspěvcích na vývoj konkrétního léčivého přípravku povinné pro všechny léčivé přípravky. Vzhledem k praktickým obtížím při určování toho, jakým způsobem nepřímé nástroje veřejného financování, jako jsou daňové výhody, podpořily určitý přípravek, ***ve třetích zemích*** by se však povinnost podávat zprávy ***o finanční podpoře od subjektů mimo Unii*** měla týkat pouze přímé veřejné finanční podpory, jako jsou přímé granty nebo smlouvy. Ustanovení této směrnice proto zajišťují, aniž jsou dotčena pravidla ochrany důvěrných a osobních údajů, transparentnost, pokud jde o ~~jakoukoli přímou~~ finanční podporu poskytnutou od jakéhokoliv veřejného orgánu nebo veřejného subjektu ***nebo dobročinné nebo neziskové organizace nebo fondu*** na provádění jakýchkoli činností v oblasti výzkumu a vývoje léčivých přípravků. **[pozm. návrh 72]**

(132) Aby byla zajištěna přesnost informací zveřejňovaných držitelem rozhodnutí o registraci, musí být deklarované informace podrobeny auditu provedenému nezávislým auditorem.

(133) V zájmu zajištění harmonizovaného a jednotného podávání zpráv o veřejných příspěvcích na vývoj konkrétního léčivého přípravku by Komise měla mít možnost přijímat prováděcí akty s cílem vyjasnit zásady a formát, které by měl držitel rozhodnutí o registraci při hlášení těchto informací dodržovat.

(134) Touto směrnicí není dotčeno uplatňování opatření přijatých podle směrnice Evropského parlamentu a Rady 2006/114/ES ([36]) nebo podle směrnice Evropského parlamentu a Rady 2005/29/ES ([37]). Proto by ustanovení této směrnice týkající se reklamy na léčivé přípravky měla být v příslušných případech považována za lex specialis ve vztahu ke směrnici 2005/29/ES.

(135) Reklama, a to i na volně prodejné léčivé přípravky, by mohla mít vliv na veřejné zdraví a zdraví zvířat a mohla by narušovat hospodářskou soutěž. Reklama na léčivé přípravky by proto měla splňovat určitá kritéria. Osoby způsobilé předepisovat, podávat nebo vydávat léčivé přípravky mohou řádně vyhodnotit dostupné informace v reklamě díky svým znalostem, odborné přípravě a zkušenostem. Reklama na léčivé přípravky určená osobám, které nemohou řádně posoudit rizika spojená s jejich používáním, může vést k nesprávnému používání či nadměrné spotřebě léčivých přípravků, což by mohlo ohrozit veřejné zdraví. Reklama na léčivé přípravky vázané pouze na lékařský předpis určená široké veřejnosti by proto měla být zakázána. Kromě toho musí být podle směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/13/EU ([38]) zakázáno bezplatné šíření vzorků široké veřejnosti pro propagační účely a rovněž teleshopping týkající se léčivých přípravků. V rámci určitých omezujících podmínek by mělo být možné poskytovat bezplatné vzorky léčivých přípravků osobám způsobilým přípravky předepisovat nebo vydávat, aby se mohly s novými přípravky seznámit a získat zkušenosti při zacházení s nimi.

([36]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2006/114/ES ze dne 12. prosince 2006 o klamavé a srovnávací reklamě (Úř. věst. L 376, 27.12.2006, s. 21).

([37]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2005/29/ES ze dne 11. května 2005 o nekalých obchodních praktikách vůči spotřebitelům na vnitřním trhu a o změně směrnice Rady 84/450/EHS, směrnic Evropského parlamentu a Rady 97/7/ES, 98/27/ES a 2002/65/ES a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 2006/2004 (směrnice o nekalých obchodních praktikách) (Úř. věst. L 149, 11.6.2005, s. 22).

([38]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/13/EU ze dne 10. března 2010 o koordinaci některých právních a správních předpisů členských států upravujících poskytování audiovizuálních mediálních služeb (směrnice o audiovizuálních mediálních službách) (Úř. věst. L 095, 15.4.2010, s. 1).

(135a) Jasné, nestranné a nezávislé informace ze strany zdravotnických pracovníků pro veřejnost o léčivém přípravku a jeho správném použití mohou hrát důležitou úlohu v informování občanů a v boji proti dezinformacím, zejména při mimořádných zdravotních situacích, jako je pandemie COVID-19. Členské státy by měly zajistit, aby nebylo bráněno možnosti zdravotnických pracovníků sdílet jasné, nestranné a nezávislé informace, ať už v přímém rozhovoru s pacientem nebo v širší komunikaci. **[pozm. návrh 73]**

(136) Reklama na léčivé přípravky by se měla zaměřit na šíření objektivních a nezkreslených informací o léčivém přípravku. Za tímto účelem je výslovně zakázáno v negativním smyslu odkazovat na jiný léčivý přípravek nebo naznačovat, že propagovaný léčivý přípravek může být bezpečnější nebo účinnější než jiný léčivý přípravek. Srovnávání léčivých přípravků by mělo být povoleno pouze tehdy, jsou-li tyto informace uvedeny v souhrnu údajů o léčivém přípravku, který je předmětem reklamy***, pro příslušné indikace a populaci pacientů***. Tento zákaz se vztahuje na jakýkoli léčivý přípravek, a to i na biologicky podobné léčivé přípravky, a proto by bylo zavádějící v reklamě uvádět, že biologicky podobný léčivý přípravek by nebyl zaměnitelný s původním biologickým léčivým přípravkem nebo s jiným biologicky podobným přípravkem odvozeným od stejného původního biologického léčivého přípravku. Další přísná pravidla týkající se negativní a srovnávací reklamy na konkurenční léčivé přípravky zakáží tvrzení, která mohou uvést v omyl osoby způsobilé je předepisovat, podávat je nebo vydávat. **[pozm. návrh 74]**

(137) Šíření informací, které podporují nákup léčivých přípravků, by mělo být posuzováno v rámci pojmu reklamy na léčivé přípravky, a to i v případě, že se tyto informace netýkají konkrétního léčivého přípravku, nýbrž nespecifikovaného léčivého přípravku.

(138) Reklama na léčivé přípravky by měla podléhat přísným podmínkám a účinnému a odpovídajícímu monitorování. V tomto ohledu by se mělo odkázat na kontrolní mechanismus stanovený směrnicí 2006/114/ES.

(138a) Vzhledem k celosvětovému dosahu sociálních médií jsou pacienti a spotřebitelé stále více vystaveni propagačním praktikám, které využívají celebrity k propagaci léčivých přípravků. Komise by měla posoudit expozici a dopad reklamy a propagace farmaceutických výrobků na internetu a přijmout zvláštní pravidla pro regulaci těchto reklamních a propagačních praktik. **[pozm. návrh 75]**

(139) Obchodní zástupci pro léčivé přípravky hrají při propagování léčivých přípravků důležitou roli. Proto by jim měly být uloženy určité povinnosti, zejména povinnost dodat navštívené osobě souhrn údajů o přípravku.

(139a) I minimální stimuly mohou vést k zaujatým rozhodnutím, pokud jde o chování lékařů při předepisování. Aby se zabránilo střetu zájmů, měly by členské státy vést rejstřík transparentnosti převodu hodnoty týkající se reklamních činností, které se zaměřují na osoby způsobilé předepisovat léčivé přípravky. Komise by měla zřídit internetový portál, na kterém by byly uvedeny všechny vnitrostátní registry převodů hodnoty osobám oprávněných předepisovat léčivé přípravky. **[pozm. návrh 76]**

(140) Inovativní „kombinované léčivé přípravky“ a další moderní léčivé přípravky jsou komplexní, pokud jde o jejich složení a podávání. Proto kromě osob způsobilých předepisovat léčivé přípravky musí být se všemi vlastnostmi uvedených léčivých přípravků, zejména s bezpečným podáváním a používáním, včetně úplných pokynů pro pacienty, obeznámeny i osoby způsobilé k podávání léčivých přípravků. Za tímto účelem je informování o léčivých přípravcích vázaných na lékařský předpis rovněž jasně povoleno osobám způsobilým je podávat.

(141) Osoby způsobilé předepisovat, podávat nebo vydávat léčivé přípravky by měly mít přístup k neutrálnímu, objektivnímu zdroji informací o přípravcích dostupných na trhu. Je však na členských státech, aby s přihlédnutím k vlastní situaci přijaly za tímto účelem veškerá nezbytná opatření.

(142) Aby se zajistilo, že informace o používání léčivých přípravků u dětí budou náležitě zohledněny v době registrace, je nezbytné zavést požadavek, aby u nových léčivých přípravků nebo při vývoji pediatrických indikací u již registrovaných přípravků, na něž se vztahuje patent nebo dodatkové ochranné osvědčení, byly při předložení žádosti o registraci nebo žádosti o novou terapeutickou indikaci, novou lékovou formu nebo novou cestu podání předkládány buď výsledky studií provedených u pediatrické populace v souladu se schváleným plánem pediatrického výzkumu, nebo potvrzení o zproštění povinnosti nebo o jejím odkladu. Aby se zajistilo, že údaje na podporu registrace se týkají používání přípravku u dětí, měly by příslušné orgány odpovědné za registraci léčivého

přípravku ověřit při potvrzování žádostí o registraci soulad se schváleným plánem pediatrického výzkumu a s veškerými zproštěními povinnosti a odklady.

(143) S cílem poskytnout zdravotnickým pracovníkům a pacientům informace o bezpečném a účinném používání léčivých přípravků u pediatrické populace a výsledky studií provedených v souladu s plánem pediatrického výzkumu, nezávisle na tom, zda podporují, či nepodporují používání léčivého přípravku u dětí, měly by být do souhrnu údajů o přípravku a případně do příbalové informace zahrnuty příslušné informace. V informacích o přípravku by měly být rovněž uvedeny informace o zproštění povinnosti. V případě dodržení všech opatření obsažených v plánu pediatrického výzkumu by tato skutečnost měla být zaznamenána v rozhodnutí o registraci a na tomto základě by poté mohly společnosti získávat odměny.

(144) Příslušné údaje a informace shromážděné prostřednictvím klinických studií provedených před zavedením nařízení o pediatrických léčivých přípravcích v Unii a obdržené příslušnými orgány by měly být bez zbytečného odkladu posouzeny a zohledněny při případné změně stávajících registrací.

(145) Za účelem zajištění jednotných podmínek k uplatňování ~~tohoto nařízení~~***této směrnice*** by měly být Komisi svěřeny prováděcí pravomoci. Tyto pravomoci by měly být vykonávány v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 182/2011 ([39]). **[pozm. návrh 77]**

(146) Vzhledem k potřebě zkrátit celkovou dobu nutnou pro schvalování léčivých přípravků by doba mezi vydáním stanoviska Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) a konečným rozhodnutím v případě jakéhokoli rozhodnutí Komise o vnitrostátních registracích, zejména pokud jde o předání, měla být v zásadě zkrácena na 46 dnů.

(147) Na základě stanoviska agentury by Komise měla přijmout rozhodnutí o předání prostřednictvím prováděcích aktů. V odůvodněných případech může Komise stanovisko vrátit k dalšímu posouzení nebo se ve svém rozhodnutí odchýlit od stanoviska agentury. Vzhledem k potřebě rychle zpřístupnit léčivé přípravky pacientům by mělo být uznáno, že předseda Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky bude využívat dostupné mechanismy podle nařízení č. 182/2011, a zejména možnost získat stanovisko výborů písemným postupem a v krátkých lhůtách, které v zásadě nepřekročí deset kalendářních dnů.

(148) Komise by měla být zmocněna přijímat veškeré nezbytné změny přílohy II, aby bylo přihlédnuto k vědeckému a technickému pokroku.

(149) Za účelem doplnění nebo změny některých jiných než podstatných prvků této směrnice by měla být na Komisi přenesena pravomoc přijímat akty v souladu s článkem 290 Smlouvy o fungování EU, pokud jde o upřesnění postupu pro posuzování žádosti o osvědčení o základním dokumentu o účinné látce, zveřejňování těchto osvědčení, postupu pro změny základního dokumentu o účinné látce a souvisejícího osvědčení, přístupu k základnímu dokumentu o účinné látce a související zprávě o hodnocení; upřesnění doplňujících základních dokumentů ~~o jakosti~~ za účelem poskytování informací o složce léčivého přípravku, postupu ~~pro~~***při*** posuzování žádosti o osvědčení o základním dokumentu o jakosti ***nebo osvědčení o základním dokumentu týkajícím se technologie platformy***, zveřejňování těchto osvědčení, postupu pro změny základního dokumentu ~~o jakosti~~ a souvisejícího osvědčení a přístupu k základnímu dokumentu ~~o jakosti~~ a související zprávě o hodnocení; určení situací, v nichž mohou být vyžadovány poregistrační studie účinnosti; upřesnění kategorií léčivých přípravků, kterým by mohla být udělena registrace podléhající zvláštním povinnostem, a upřesnění postupů a požadavků pro udělení takové registrace a pro její prodloužení; upřesnění výjimek ze změn a kategorií, do nichž by změny měly být klasifikovány, a stanovení postupů pro posuzování žádostí o změny registrace, jakož i stanovení podmínek a postupů spolupráce se třetími zeměmi a mezinárodními organizacemi při posuzování žádostí o tyto změny.Je obzvláště důležité, aby Komise v rámci přípravné činnosti vedla odpovídající konzultace, a to i na odborné úrovni, a aby tyto konzultace probíhaly v souladu se zásadami stanovenými v interinstitucionální dohodě ze dne 13. dubna 2016 o zdokonalení tvorby právních předpisů ([40]). Pro zajištění rovné účasti na vypracovávání aktů

([39]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 182/2011 ze dne 16. února 2011, kterým se stanoví pravidla a obecné zásady způsobu, jakým členské státy kontrolují Komisi při výkonu prováděcích pravomocí (Úř. věst. L 55, 28.2.2011, s. 13).

([40]) Úř. věst. L 123, 12.5.2016, s. 1.

v přenesené pravomoci obdrží Evropský parlament a Rada veškeré dokumenty současně s odborníky z členských států a jejich odborníci mají automaticky přístup na zasedání skupin odborníků z Komise, jež se věnují přípravě aktů v přenesené pravomoci. **[pozm. návrh 78]**

(150) Cílem této směrnice je umožnit právo na přístup k preventivní zdravotní péči a na obdržení lékařské péče za podmínek stanovených vnitrostátními právními předpisy a zvyklostmi a zajistit vysokou úroveň ochrany lidského zdraví při vymezování a provádění všech politik a činností Unie, jak je stanoveno v článku 35 Listiny základních práv Evropské unie.

(151) Jelikož cílů této směrnice, totiž stanovit pravidla pro léčivé přípravky při současném zajištění vysoké úrovně ochrany veřejného zdraví a životního prostředí a rovněž fungování vnitřního trhu, nemůže být dosaženo uspokojivě členskými státy, jelikož vnitrostátní pravidla by vedla k disharmonizaci, nerovnému přístupu pacientů k léčivým přípravkům a překážkám pro vnitřní trh, ale spíše jich z důvodu jeho účinků, může být lépe dosaženo na úrovni Unie, může Unie přijmout opatření v souladu se zásadou subsidiarity stanovenou v článku 5 Smlouvy o Evropské unii. V souladu se zásadou proporcionality stanovenou v uvedeném článku nepřekračuje tato směrnice rámec toho, co je nezbytné pro dosažení těchto cílů.

(152) Členské státy se v souladu se společným politickým prohlášením členských států a Komise ze dne 28. září 2011 o informativních dokumentech ([41]) zavázaly, že v odůvodněných případech doplní oznámení o opatřeních přijatých za účelem provedení směrnice ve vnitrostátním právu o jeden či více dokumentů s informacemi o vztahu mezi jednotlivými složkami směrnice a příslušnými částmi vnitrostátních nástrojů přijatých za účelem provedení směrnice ve vnitrostátním právu. V případě této směrnice považuje normotvůrce předložení těchto dokumentů za odůvodněné,

PŘIJALY TUTO SMĚRNICI:

Kapitola I:

Předmět, oblast působnosti a definice

Článek 1

Předmět a oblast působnosti

1. Touto směrnicí se stanoví pravidla pro uvádění humánních léčivých přípravků na trh a pro jejich výrobu, dovoz, vývoz, výdej, distribuci, farmakovigilanci, kontrolu a používání.

2. Tato směrnice se použije na humánní léčivé přípravky určené k uvedení na trh ***v členských státech***. **[pozm. návrh 79]**

3. Kapitola XI se kromě přípravků uvedených v odstavci 2 použije rovněž na výchozí materiály, účinné látky, pomocné látky a meziprodukty.

4. V případech, kdy nějaký výrobek s přihlédnutím ke všem svým vlastnostem odpovídá definici „léčivého přípravku“ i definici „výrobku“, na nějž se vztahují jiné právní předpisy Unie, a kdy existuje rozpor mezi touto směrnicí a jinými právními předpisy Unie, ustanovení této směrnice mají přednost.

V případech, kdy s přihlédnutím ke všem jejím vlastnostem vyvstanou otázky ohledně regulačního statusu látky nebo přípravku, příslušný orgán nebo v případě centralizované registrace agentura konzultuje další relevantní poradní a regulační orgány s cílem dosáhnout rozhodnutí o regulačním statusu dotyčné látky nebo produktu. Při jakémkoli rozhodnutí o této otázce příslušný orgán nebo agentura zveřejní názory ostatních konzultovaných orgánů nebo subjektů. **[pozm. návrh 80]**

([41]) Úř. věst. C 369, 17.12.2011, s. 14.

5. Tato směrnice se nepoužije na:

a) léčivý přípravek připravený v lékárně podle lékařského předpisu pro konkrétního pacienta („individuálně připravený léčivý přípravek“);

b) léčivý přípravek připravený v lékárně podle lékopisu, který je určen k přímému výdeji pacientům v dané lékárně ***nebo v jiné lékárně, která hodlá dodávat léčivý přípravek přímo pacientovi*** („hromadně připravený léčivý přípravek“); **[pozm. návrh 81]**

c) hodnocený léčivý přípravek podle definice v čl. 2 bodě 5 nařízení (EU) č. 536/2014.

ca) léčivý přípravek předem připravený v řádně odůvodněných případech farmaceutickým oddělením nemocnice („nemocniční receptura“), který farmaceutické oddělení nemocnice dodává na lékařský předpis jednomu nebo více pacientům. **[pozm. návrh 82]**

6. Léčivé přípravky uvedené v odst. 5 písm. a) ***a b)*** může v řádně odůvodněných případech předem připravit lékárna obsluhující nemocnici na základě odhadovaných lékařských předpisů v této nemocnici pro období následujících sedmi dnů***, nebo, pokud je to řádně odůvodněné na základě stability léčivého přípravku, v jiné lhůtě***. **[pozm. návrh 83]**

7. Členské státy přijmou nezbytná opatření k rozvoji výroby a používání léčivých přípravků odvozených z látek lidského původu od dobrovolných neplacených dárců ***v souladu s nařízením (EU) 2024/1938.*** **[pozm. návrh 84]**

8. Touto směrnicí a všemi nařízeními, na které se v ní odkazuje, není dotčeno uplatňování vnitrostátních právních předpisů zakazujících nebo omezujících používání jakéhokoli specifického typu látky lidského původu nebo zvířecích buněk či prodej, výdej nebo používání léčivých přípravků, které tyto zvířecí buňky nebo látky lidského původu obsahují, sestávají z nich nebo jsou z nich odvozeny, pokud jsou zmíněné předpisy uplatňovány na základě důvodů, jimiž se výše uvedené právní předpisy Unie nezabývají. Členské státy oznámí Komisi znění dotčených vnitrostátních právních předpisů.

9. Ustanovení této směrnice nemají vliv na pravomoci orgánů členských států v otázce stanovení cen léčivých přípravků či jejich zařazení do vnitrostátního systému zdravotního pojištění na základě zdravotních, hospodářských a sociálních podmínek.

10. Touto směrnicí není dotčeno použití vnitrostátních právních předpisů, kterými se zakazuje nebo omezuje:

~~a) prodej, výdej nebo používání léčivých přípravků, jako je antikoncepce nebo přípravky k vyvolání potratu;~~ **[pozm. návrh 85]**

b) používání jakéhokoli konkrétního typu látky lidského původu nebo zvířecích buněk z důvodů, jimiž se výše uvedené právní předpisy Unie nezabývají;

c) prodej, výdej nebo používání léčivých přípravků, které obsahují tyto zvířecí buňky nebo látky lidského původu, sestávají z nich nebo jsou z nich odvozeny, z důvodů, jimiž se právní předpisy Unie nezabývají.

Článek 2

Léčivé přípravky pro moderní terapii připravené na základě nemocniční výjimky

1. Odchylně od čl. 1 odst. 1 se tento článek použije pouze na léčivé přípravky pro moderní terapii připravené nestandardně v souladu s požadavky stanovenými v odstavci 3 a používané v tomtéž členském státě v nemocnici na výlučnou odbornou odpovědnost lékaře ***a případně nemocničního lékárníka. Aby byla splněna kritéria na nestandardním základě, výjimka se uděluje pouze*** s cílem dodržet konkrétní lékařský předpis na přípravek vyrobený konkrétně pro ***uspokojení zvláštní potřeby*** jednotlivého pacienta (dále jen „léčivé přípravky pro moderní terapii připravené na základě nemocniční výjimky“). **[pozm. návrh 86]**

2. Výroba léčivého přípravku pro moderní terapii připraveného na základě nemocniční výjimky vyžaduje schválení příslušným orgánem členského státu (dále jen „schválení nemocniční výjimky“). Členské státy oznámí každé takové schválení, jakož i následné změny agentuře.

Žádost o schválení nemocniční výjimky se předloží příslušnému orgánu členského státu, v němž se daná nemocnice nachází. ***Žádost obsahuje důkazy o kvalitě, bezpečnosti a očekávané účinnosti léčivých přípravků pro moderní terapii vypracované v rámci nemocniční výjimky.*** **[pozm. návrh 87]**

3. Členské státy zajistí, aby léčivé přípravky pro moderní terapii připravené na základě nemocniční výjimky splňovaly ~~požadavky~~***správnou praxi výroby v lékárně, která je uzpůsobena nemocničním postupům a založena na*** rovnocenné správné výrobní praxi a sledovatelnosti léčivých přípravků pro moderní terapii podle článků 5 a 15 nařízení ***Evropského parlamentu a Rady*** (ES) č. 1394/2007 ([42])***,*** a požadavky na farmakovigilanci rovnocenné požadavkům stanoveným na úrovni Unie podle [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004]. ***To zahrnuje inspekce pracoviště, jakož i plány sledovatelnosti a farmakovigilance a hodnocení předklinických a klinických údajů získaných žadatelem.*** **[pozm. návrh 88]**

4. Členské státy zajistí, aby držitel schválení nemocniční výjimky shromažďoval a příslušnému orgánu daného členského státu alespoň jednou ročně oznamoval údaje o používání, bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků pro moderní terapii připravených na základě nemocniční výjimky ***jakož i veškeré relevantní údaje ze sledování pacienta po dostatečně dlouhou dobu po podání léčivého přípravku pro moderní terapii, a také příslušné údaje získané na základě následného sledování pacientů. Údaje se shromažďují a vykazují strukturovaným a standardizovaným způsobem, který umožňuje solidní, spolehlivé a srovnatelné výsledky a závěry***. Příslušný orgán daného členského státu tyto údaje přezkoumá a ověří soulad léčivých přípravků pro moderní terapii připravených na základě nemocniční výjimky s požadavky uvedenými v odstavci 3. ***Příslušné orgány zajistí, aby bylo neziskovým a akademickým institucím poskytnuto vědecké a regulační poradenství za účelem zajištění vhodných mechanismů pro podávání zpráv.*** **[pozm. návrh 89]**

5. Pokud je schválení nemocniční výjimky z důvodu bezpečnosti nebo účinnosti zrušeno, příslušný orgán členského státu, který nemocniční výjimku schválil, informuje agenturu a příslušné orgány ostatních členských států.

6. Příslušný orgán daného členského státu předá každoročně agentuře údaje týkající se používání, bezpečnosti a účinnosti léčivého přípravku pro moderní terapii připraveného na základě schválení nemocniční výjimky. Agentura ve spolupráci s příslušnými orgány členských států a Komisí zřídí a udržuje ***prostřednictvím pravidelných aktualizací*** úložiště uvedených údajů ***a také informací týkajících se registrace a pozastavení platnosti nemocničních výjimek, které se pravidelně aktualizují, nebo jejich zrušení. Úložiště musí být veřejně dostupné s výjimkou osobních údajů a důvěrných obchodních informací.*** **[pozm. návrh 90]**

7. Komise přijme prováděcí akty, kterými se specifikují tyto prvky:

~~a) podrobnosti žádosti o schválení nemocniční výjimky uvedené v odst. 1 druhém pododstavci, včetně důkazů o jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků pro moderní terapii připravených na základě nemocniční výjimky, pro účely schválení a následných změn;~~ **[pozm. návrh 91]**

b) formát pro shromažďování a hlášení údajů uvedených v odstavci 4;

c) způsoby výměny znalostí mezi držiteli schválení nemocniční výjimky v témže členském státě nebo v různých členských státech;

ca) způsoby poradenství pro akademické a jiné neziskové subjekty prostřednictvím požadavků doložky o nemocniční výjimce. **[pozm. návrh 92]**

~~d) způsoby přípravy a používání léčivých přípravků pro moderní terapii připravených nestandardně na základě nemocniční výjimky.~~ **[pozm. návrh 93]**

Uvedené prováděcí akty se přijmou přezkumným postupem podle čl. 214 odst. 2.

Do... [24 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost] přijme Komise akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215 za účelem doplnění této směrnice tím, že stanoví:

a) podrobnosti žádosti o schválení nemocniční výjimky uvedené v odst. 1 druhém pododstavci, včetně důkazů o jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků pro moderní terapii připravených na základě nemocniční výjimky, pro účely schválení a následných změn; **[pozm. návrh 95]**

b) způsoby harmonizované implementace přípravy a používání léčivých přípravků pro moderní terapii připravených nestandardně na základě nemocniční výjimky. **[pozm. návrh 94]**

([42]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004 (Úř. věst. L 324, 10.12.2007, s. 1).

8. Agentura předloží Komisi zprávu o zkušenostech získaných při schvalování nemocničních výjimek na základě příspěvků od členských států a údajů uvedených v odstavci 4. ***Tato zpráva se zveřejní.*** První zpráva se předloží tři roky po dni [Úřad pro publikace: vložte datum = 18 měsíců po datu vstupu této směrnice v platnost] a poté každých pět let. **[pozm. návrh 95]**

8a. Odchylně od odstavce 1 mohou členské státy povolit přeshraniční výměnu léčivých přípravků pro moderní terapii připravených na základě nemocniční výjimky v odůvodněných případech lékařské potřeby a neexistují-li pro jednotlivého pacienta jiná řešení. Druhý praktický lékař a nemocniční lékárník v přijímajícím členském státě budou určeni s výhradní odbornou odpovědností za použití a sběr následných údajů o léčivém přípravku pro moderní terapii. Informace o přeshraniční výměně se předkládají příslušným orgánům obou členských států a příslušný orgán členského státu původu léčivého přípravku pro moderní terapii je sdílí ve veřejném úložišti uvedeném v odstavci 6. **[pozm. návrh 96]**

Článek 3

Výjimky za určitých okolností

1. Členský stát může za účelem splnění zvláštních potřeb vyjmout z oblasti působnosti této směrnice léčivé přípravky vydávané na nevyžádanou objednávku učiněnou v dobré víře, připravené v souladu se specifikacemi schváleného zdravotnického pracovníka a určené pro použití konkrétním pacientem na přímou osobní odpovědnost tohoto zdravotnického pracovníka ***nebo připravené v souladu se specifikacemi příslušného orgánu***. V takovém případě však členské státy vybídnou ***a stanoví kanály pro*** zdravotnické pracovníky a pacienty, aby hlásili údaje o bezpečnosti používání těchto přípravků příslušnému orgánu daného členského státu v souladu s článkem 97. **[pozm. návrh 97]**

U alergenových léčivých přípravků vydávaných v souladu s tímto odstavcem mohou příslušné orgány členského státu požádat o předložení příslušných informací v souladu s přílohou II.

2. Aniž je dotčen článek 30 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004], mohou členské státy dočasně povolit používání a distribuci neregistrovaného léčivého přípravku v reakci na podezření nebo potvrzení šíření patogenních agens, toxinů, chemických látek nebo jaderného záření, které by mohly způsobit újmu.

3. Členské státy zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci, výrobci a zdravotničtí pracovníci nepodléhali občanskoprávní nebo správní odpovědnosti za jakékoliv důsledky vyplývající z použití léčivého přípravku v jiných než registrovaných léčebných indikacích nebo z použití neregistrovaného léčivého přípravku, je-li takové použití doporučeno nebo požadováno příslušným orgánem v reakci na podezření nebo potvrzení šíření patogenních agens, toxinů, chemických látek nebo jaderného záření, které by mohly způsobit újmu. Tato ustanovení se použijí bez ohledu na to, zda byla udělena vnitrostátní nebo centralizovaná registrace.

4. Odpovědnost za vadné výrobky stanovená [směrnicí Rady 85/374/EHS ([43]) – Úřad pro publikace: nahraďte odkazem na nový nástroj COM(2022) 495 po jeho přijetí] není odstavcem 3 dotčena.

Článek 4

Definice

1. Pro účely této směrnice se použijí tyto definice:

(1) „léčivým přípravkem“ se rozumí jakákoli látka nebo kombinace látek, která splňuje alespoň jednu z těchto podmínek:

a) jakákoliv látka nebo kombinace látek, která je prezentována s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí, nebo

([43]) Směrnice Rady 85/374/EHS ze dne 25. července 1985 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se odpovědnosti za vadné výrobky (Úř. věst. L 210, 7.8.1985, s. 29).

b) jakákoliv látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem buď k obnově, úpravě či změně fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy;

(2) „látkou“ se rozumí jakákoliv látka bez ohledu na její původ, který může být:

a) lidský, např. tkáně a buňky, lidská krev, lidské sekrety a přípravky z lidské krve;

b) zvířecí, např. celá zvířata, zvířecí orgány a jejich části, zvířecí tkáně a buňky, zvířecí sekrety, toxiny, extrakty, zvířecí krev a přípravky ze zvířecí krve;

c) rostlinný, např. rostliny, včetně řas, části rostlin, rostlinné sekrety a exudáty, extrakty;

d) chemický, např. prvky, přirozeně se vyskytující chemické látky a chemické sloučeniny získané chemickou přeměnou nebo syntézou;

e) mikroorganismy, např. bakterie, viry a prvoci;

f) houby, včetně mikroskopických hub (kvasinek);

(3) „účinnou látkou“ se rozumí jakákoliv látka nebo směs látek, která je určena k použití při výrobě léčivého přípravku a která se poté, co je při této výrobě použita, stane účinnou složkou tohoto přípravku určenou k vyvinutí farmakologického, imunologického či metabolického účinku za účelem obnovy, úpravy či změny fyziologických funkcí nebo ke stanovení lékařské diagnózy;

(4) „výchozím materiálem“ se rozumí jakýkoli materiál, z něhož je účinná látka vyrobena nebo extrahována;

(5) „pomocnou látkou“ se rozumí jakákoli složka léčivého přípravku jiná než účinná látka;

(6) „funkční pomocnou látkou“ se rozumí pomocná látka, která přispívá k účinnosti léčivého přípravku nebo ji zlepšuje nebo má doplňkový účinek k účinku účinné látky, ale sama o sobě nemá terapeutický přínos;

(7) „léčivým přípravkem pro moderní terapii“ se rozumí léčivý přípravek pro moderní terapii podle definice v čl. 2 odst. 1 písm. a) nařízení (ES) č. 1394/2007;

(8) „alergenovým přípravkem“ se rozumí jakýkoliv léčivý přípravek, který je určen ke zjištění nebo vyvolání zvláštní získané změny imunitní odpovědi na alergen;

(9) „příslušnými orgány“ se rozumí agentura a příslušné orgány členských států;

(10) „agenturou“ se rozumí Evropská agentura pro léčivé přípravky;

(11) „neklinickou“ se rozumí studie nebo zkouška prováděná in vitro***, ex vivo***, in silico nebo in chemico nebo zkouška in vivo neprováděná na lidech, která se týká zkoumání bezpečnosti a účinnosti léčivého přípravku. Tato zkouška může zahrnovat jednoduché a složité zkoušky na lidských buňkách, mikrofyziologické systémy včetně orgánů na čipu, počítačové modelování ***a další metody in silico***, ostatní zkušební metody založené na jiné než lidské a na lidské biologii***, modely založené na jikrách a bezobratlých*** a zkoušky na zvířatech; **[pozm. návrh 98]**

(12) „referenčním léčivým přípravkem“ se rozumí léčivý přípravek, který je nebo byl registrován v Unii podle článku 5, v souladu s článkem 6;

(13) „generickým léčivým přípravkem“ se rozumí léčivý přípravek, který má stejné kvalitativní a kvantitativní složení účinných látek a stejnou lékovou formu jako referenční léčivý přípravek;

(14) „biologickým léčivým přípravkem“ se rozumí léčivý přípravek, jehož účinná látka je vyrobena nebo extrahována z biologického zdroje a který může vzhledem ke své složitosti, charakterizaci a stanovení jakosti vyžadovat kombinaci fyzikálních, chemických a biologických zkoušek spolu s příslušnou kontrolní strategií;

(15) „povolením k přístupu“ se rozumí původní dokument podepsaný vlastníkem údajů nebo jeho zástupcem, v němž je uvedeno, že dané údaje může použít příslušný orgán nebo Komise ve prospěch třetí osoby pro účely této směrnice;

(16) „léčivým přípravkem s fixní kombinací dávek“ se rozumí léčivý přípravek sestávající z kombinace účinných látek, který je určen k uvedení na trh jako jedna léková forma;

(17) „balením obsahujícím několik léčivých přípravků“ se rozumí balení obsahující více než jeden léčivý přípravek pod jedním vymyšleným názvem a určené k použití při léčbě, kdy jsou jednotlivé léčivé přípravky v balení podávány k léčebným účelům současně nebo postupně;

(18) „radiofarmakem“ se rozumí jakýkoliv léčivý přípravek, který, je-li připraven k použití, obsahuje jeden nebo více radionuklidů (radioaktivních izotopů) zahrnutých za lékařským účelem;

(19) „radionuklidovým generátorem“ se rozumí jakýkoliv systém obsahující vázaný mateřský radionuklid, z něhož vzniká dceřiný radionuklid, který je získán elucí nebo jiným způsobem a používá se v radiofarmaku;

(20) „kitem“ se rozumí jakýkoliv přípravek určený k rekonstituci nebo kombinaci s radionuklidem do konečného radiofarmaka, obvykle před jeho podáním;

(21) „radionuklidovým prekurzorem“ se rozumí jakýkoliv jiný radionuklid vyrobený pro radioaktivní značení jiné látky před podáním;

(22) „antimikrobiální látkou“ se rozumí jakýkoli léčivý přípravek s přímým účinkem na mikroorganismy používaný k léčbě či prevenci infekcí nebo infekčních onemocnění, včetně antibiotik, antivirotik ~~a~~ ***,*** antimykotik ***a antiprotozoických přípravků***; **[pozm. návrh 99]**

(23) „integrální kombinací léčivého přípravku se zdravotnickým prostředkem“ se rozumí kombinace léčivého přípravku se zdravotnickým prostředkem podle definice v nařízení (EU) 2017/745, přičemž:

a) tyto dva prvky tvoří integrální výrobek a účinek léčivého přípravku je hlavní, a nikoli doplňkový ve vztahu k účinku zdravotnického prostředku, nebo

b) léčivý přípravek je určen k podávání pomocí zdravotnického prostředku a oba jsou uváděny na trh takovým způsobem, že tvoří jediný integrální výrobek, který je určen výlučně k použití v dané kombinaci a daný zdravotnický prostředek nelze použít opakovaně;

(24) „kombinovanými léčivými přípravky pro moderní terapii“ se rozumí přípravek podle definice v článku 2 nařízení (ES) č. 1394/2007, včetně případů, kdy je součástí kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii léčivý přípravek pro genovou terapii;

(25) „léčivým přípravkem pro výhradní použití se zdravotnickým prostředkem“ se rozumí léčivý přípravek prezentovaný v balení se zdravotnickým prostředkem nebo určený k použití s konkrétním zdravotnickým prostředkem podle definice v nařízení (EU) 2017/745, který je uveden v souhrnu údajů o přípravku;

(26) „kombinací léčivého přípravku s výrobkem jiným než zdravotnickým prostředkem“ se rozumí kombinace léčivého přípravku s výrobkem jiným než zdravotnickým prostředkem (podle definice v nařízení (EU) 2017/745 ***a v nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/746*** ([44])***)***, pokud jsou tyto dva prvky určeny k použití v dané kombinaci v souladu se souhrnem údajů o přípravku; **[pozm. návrh 100]**

(27) „imunologickým léčivým přípravkem“ se rozumí:

a) jakákoli vakcína nebo alergenový přípravek nebo

b) jakýkoli léčivý přípravek sestávající z toxinů nebo sér používaných k navození pasivní imunity nebo k diagnostikování stavu imunity;

(28) „vakcínou“ se rozumí jakýkoli léčivý přípravek, který je určen k vyvolání imunitní reakce za účelem prevence, včetně profylaxe po expozici, a pro léčbu onemocnění způsobených infekčním agens;

(29) „léčivým přípravkem pro genovou terapii“ se rozumí léčivý přípravek~~, s výjimkou vakcín proti infekčním onemocněním, který obsahuje níže uvedené prvky nebo z nich sestává:~~ ***typu 1 nebo typu 2;***

~~a) látka nebo kombinace látek, která je určena k úpravě genomu hostitele sekvenčně specifickým způsobem nebo která obsahuje buňky vystavené této modifikaci nebo z nich sestává, nebo~~

~~b) rekombinantní nebo syntetická nukleová kyselina používaná u lidí nebo podávaná lidem za účelem regulace, nahrazení nebo doplnění genetické sekvence, která zprostředkovává její účinek transkripcí nebo translací přenášeného genetického materiálu nebo která obsahuje buňky vystavené těmto modifikacím nebo z nich sestává;~~ **[pozm. návrh 101]**

([44]) ***Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/746 ze dne 5. dubna 2017 o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro a o zrušení směrnice 98/79/ES a rozhodnutí Komise 2010/227/EU (Úř. věst. L 117, 5.5.2017, s. 176).***

29a) ***„léčivým přípravkem pro genovou terapii typu 1“ se rozumí léčivý přípravek, který obsahuje látku nebo kombinaci látek, nebo sestává z látky nebo kombinace látek, které upravují genom hostitele sekvenčně specifickým způsobem nebo které obsahují buňky vystavené této modifikaci nebo z nich sestávají;*** **[pozm. návrh 102]**

29b) ***„léčivým přípravkem pro genovou terapii typu 2“ se rozumí léčivý přípravek, s výjimkou vakcíny proti infekčním chorobám, která obsahuje rekombinantní nebo syntetickou nukleovou kyselinu používaná u lidí nebo podávanou lidem za účelem regulace, nahrazení nebo doplnění genetické sekvence, která zprostředkovává její účinek transkripcí nebo translací přenášeného genetického materiálu, nebo z ní sestává, nebo která obsahuje buňky vystavené těmto modifikacím nebo z nich sestává;*** **[pozm. návrh 103]**

(30) „léčivým přípravkem pro somatobuněčnou terapii“ se rozumí biologický léčivý přípravek, který má tyto vlastnosti:

a) obsahuje buňky nebo tkáně, které byly předmětem zásadní manipulace, čímž došlo ke změně biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností relevantních pro zamýšlené klinické použití, nebo buňky nebo tkáně, které nejsou určeny k použití pro stejnou základní funkci (stejné základní funkce) u příjemce a dárce, nebo z takových buněk nebo tkání sestává;

b) je prezentován s tím, že má vlastnosti pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku v případě onemocnění na základě farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku svých buněk nebo tkání, nebo je za tímto účelem používán u lidí nebo podáván lidem.

Pro účely písmene a) se konkrétně manipulace uvedené v příloze I nařízení (ES) č. 1394/2007 nepovažují za zásadní manipulace;

30a) ***„technologií platformy“ se rozumí technologie nebo soubor technologií, které jsou komplexní, dobře charakterizované, reprodukovatelné a používané na podporu rozvoje výrobního procesu, kontroly kvality nebo testování léčivých přípravků či jejich složek, které se opírají o předchozí poznatky a jsou založeny na stejných základních vědeckých zásadách;*** **[pozm. návrh 104]**

30b) ***„základním dokumentem týkajícím se technologie platformy“ se rozumí dokument vypracovaný vlastníkem technologie platformy, který obsahuje údaje o technologii platformy, pro niž platí základní vědecké zásady, o které se daná technologie platformy opírá, mají dostatečnou vědeckou jistotu, že zůstanou nezměněny v léčivých přípravcích a a uplatňují se bez ohledu na složky přidané do platformy pro léčivý přípravek;*** **[pozm. návrh 105]**

(31) „léčivým přípravkem odvozeným z látek lidského původu, kromě léčivých přípravků pro moderní terapii“ se rozumí jakýkoli léčivý přípravek, který obsahuje látku lidského původu (SoHO) podle definice v nařízení [nařízení o SoHO], sestává z ní nebo je z ní odvozen, kromě tkání a buněk, a který má standardizovanou konzistenci a je připraven:

a) metodou zahrnující průmyslový proces včetně tvorby směsí darovaných látek ***pro účely nad rámec zpracování látek lidského původu na koncentráty nebo inaktivaci patogenů;*** nebo **[pozm. návrh 106]**

b) procesem, který extrahuje účinnou látku z látky lidského původu nebo přeměňuje látku lidského původu změnou jejích inherentních vlastností;

(32) „plánem řízení rizik“ se rozumí podrobný popis systému řízení rizik;

(33) „hodnocením rizik pro životní prostředí“ se rozumí hodnocení rizik pro životní prostředí nebo rizik pro veřejné zdraví, která představuje uvolnění léčivého přípravku do životního prostředí v důsledku ***výroby,*** používání a likvidace léčivého přípravku, a určení opatření pro prevenci, omezení a zmírnění rizik. V případě léčivých přípravků s antimikrobiálním způsobem účinku zahrnuje hodnocení rizik pro životní prostředí rovněž hodnocení rizika pro výběr podle antimikrobiální rezistence v životním prostředí v důsledku výroby, používání a likvidace uvedeného léčivého přípravku; **[pozm. návrh 107]**

(34) „antimikrobiální rezistencí“ se rozumí schopnost mikroorganismu přežít nebo růst v přítomnosti takové koncentrace antimikrobiální látky, která je obvykle ***nebo dříve byla*** dostatečná k zabránění rozmnožování nebo k usmrcení daného mikroorganismu; **[pozm. návrh 108]**

(35) „riziky souvisejícími s používáním léčivého přípravku“ se rozumí jakékoli riziko:

a) pro zdraví pacientů nebo veřejné zdraví související s jakostí, bezpečností nebo účinností léčivého přípravku;

b) nežádoucích účinků léčivého přípravku na životní prostředí;

c) nežádoucích účinků na veřejné zdraví v důsledku uvolnění léčivého přípravku do životního prostředí, včetně antimikrobiální rezistence;

(36) „základním dokumentem o účinné látce“ se rozumí dokument, který obsahuje podrobný popis výrobního procesu, kontroly jakosti během výroby a validace procesu, vypracovaný v samostatném dokumentu výrobcem účinné látky;

(37) „plánem pediatrického výzkumu“ se rozumí program výzkumu a vývoje, jehož účelem je zajistit získání nezbytných údajů a který stanoví podmínky, za nichž lze léčivý přípravek registrovat k léčbě pediatrické populace;

(38) „pediatrickou populací“ se rozumí část populace, která je ve věku mezi narozením a 18 lety;

(39) „lékařským předpisem“ se rozumí jakýkoliv lékařský předpis vydaný odborníkem kvalifikovaným k předepisování;

(40) „zneužitím léčivých přípravků“ se rozumí trvalé nebo příležitostné úmyslné nadměrné užívání léčivých přípravků, doprovázené škodlivými účinky na organismus, včetně psychologických účinků;

(41) „poměrem přínosů a rizik“ se rozumí hodnocení kladných terapeutických účinků léčivého přípravku ve vztahu k rizikům definovaným v bodě 35 písm. a);

(42) „zástupcem držitele rozhodnutí o registraci“ se rozumí osoba obecně označovaná jako místní zástupce, určená držitelem rozhodnutí o registraci, aby zastupovala držitele rozhodnutí o registraci v dotčeném členském státě;

(43) „příbalovou informací“ se rozumí informace pro uživatele, které jsou přiloženy k léčivému přípravku;

(44) „vnějším obalem“ se rozumí obal, do kterého se vkládá vnitřní obal;

(45) „vnitřním obalem“ se rozumí nádoba či jiná forma obalu, která je v bezprostředním kontaktu s léčivým přípravkem;

(46) „označením na obalu“ se rozumí informace uvedená na vnitřním obalu nebo na vnějším obalu;

(47) „názvem léčivého přípravku“ se rozumí název, který může být buď vymyšleným názvem nezaměnitelným s běžným názvem, nebo běžným či vědeckým názvem doprovázeným obchodní značkou nebo jménem držitele rozhodnutí o registraci;

(48) „běžným názvem“ se rozumí mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací pro účinnou látku;

(49) „silou léčivého přípravku“ se rozumí obsah účinných látek v léčivém přípravku vyjádřený kvantitativně na jednotku dávky, jednotku objemu nebo jednotku hmotnosti podle lékové formy;

(50) „padělaným léčivým přípravkem“ se rozumí jakýkoli léčivý přípravek s nepravdivým uvedením údajů o:

a) jeho totožnosti, včetně obalu a označení na obalu, názvu nebo složení z hlediska kterékoli složky včetně pomocných látek nebo síly těchto složek;

b) jeho původu, včetně výrobce, země výroby, země původu nebo držitele rozhodnutí o registraci, nebo

c) jeho historii, včetně záznamů a dokumentů týkajících se využitých distribučních kanálů.

Tato definice se nevztahuje na nezamýšlené závady v jakosti a není jí dotčeno porušování práv duševního vlastnictví;

(51) „stavem ohrožení veřejného zdraví“ se rozumí stav ohrožení veřejného zdraví uznaný Komisí na úrovni Unie podle čl. 23 odst. 1 nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2022/2371 ([45]);

(52) „subjektem, který nevykonává hospodářskou činnost“, se rozumí jakákoli právnická nebo fyzická osoba, která nevykonává hospodářskou činnost a která:

a) není podnikem ani není podnikem kontrolována a

b) neuzavřela s žádným podnikem žádné dohody týkající se sponzorství nebo účasti na vývoji léčivých přípravků;

(53) „mikropodniky a malými a středními podniky“ se rozumí mikropodniky a malé a střední podniky podle definice v článku 2 doporučení Komise 2003/361/ES ([46]);

([45]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2022/2371 ze dne 23. listopadu 2022 o vážných přeshraničních zdravotních hrozbách a o zrušení rozhodnutí č. 1082/2013/EU (Úř. věst. L 314, 6.12.2022, s. 26).

([46]) Doporučení Komise ze dne 6. května 2003 o definici mikropodniků, malých a středních podniků (Úř. věst. L 124, 20.5.2003, s. 36).

(54) „změnou“ nebo „změnou registrace“ se rozumí jakákoli úprava:

a) obsahu údajů a dokumentů podle čl. 6 odst. 2, článků 9 až 14 a článku 62, přílohy I a přílohy II a článku 6 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] nebo

b) rozhodnutí o udělení registrace léčivému přípravku, včetně souhrnu údajů o přípravku a veškerých podmínek, povinností či omezení týkajících se registrace nebo změn označení na obalu nebo příbalové informace souvisejících se změnami souhrnu údajů o přípravku;

(55) „poregistrační studií bezpečnosti“ se rozumí jakákoli studie týkající se registrovaného léčivého přípravku provedená za účelem zjištění, popsání nebo kvantifikace bezpečnostního rizika, potvrzení bezpečnostního profilu léčivého přípravku nebo zjištění míry účinnosti opatření pro řízení rizik;

(56) „farmakovigilančním systémem“ se rozumí systém používaný držitelem rozhodnutí o registraci a členskými státy k plnění úkolů a odpovědností uvedených v kapitole IX a určený ke sledování bezpečnosti registrovaných léčivých přípravků a ke zjišťování jakýchkoli změn v poměru jejich přínosů a rizik;

(57) „základním dokumentem farmakovigilančního systému“ se rozumí podrobný popis farmakovigilančního systému používaného držitelem rozhodnutí o registraci u jednoho nebo více registrovaných léčivých přípravků;

(58) „systémem řízení rizik“ se rozumí soubor farmakovigilančních činností a zásahů určených ke zjišťování, popisu, prevenci nebo minimalizaci rizik spojených s léčivým přípravkem, včetně posuzování míry účinnosti těchto činností a zásahů;

(59) „nežádoucím účinkem“ se rozumí odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená;

(60) „závažným nežádoucím účinkem“ se rozumí nežádoucí účinek, který má za následek smrt, ohrožuje život, vyžaduje hospitalizaci či prodloužení probíhající hospitalizace, vede k trvalému nebo významnému poškození zdraví či k pracovní neschopnosti nebo jde o vrozenou anomálii či vrozenou vadu;

(61) „neočekávaným nežádoucím účinkem“ se rozumí nežádoucí účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek nejsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku;

(62) „homeopatickým ~~léčivým~~ přípravkem“ se rozumí jakýkoliv léčivý přípravek zhotovený ze základních homeopatických látek podle homeopatického výrobního postupu popsaného Evropským lékopisem, nebo není-li v něm uveden, lékopisy oficiálně používanými v současné době v členských státech; **[pozm. návrh 109]**

(63) „tradičním rostlinným léčivým přípravkem“ se rozumí rostlinný léčivý přípravek, který splňuje podmínky stanovené v čl. 134 odst. 1;

(64) „rostlinným léčivým přípravkem“ se rozumí jakýkoliv léčivý přípravek obsahující jako účinné složky výhradně jednu či více rostlinných látek nebo jeden či více rostlinných přípravků, nebo jednu či více takových rostlinných látek v kombinaci s jedním či více rostlinnými přípravky;

(65) „rostlinnými látkami“ se rozumí veškeré převážně celé, rozdrobené nebo nařezané rostliny, části rostlin, řasy, houby, lišejníky v nezpracované, obvykle sušené nebo čerstvé formě, a některé exudáty, které nebyly podrobeny žádnému zvláštnímu zpracování, se rovněž považují za rostlinné látky. Rostlinné látky jsou přesně vymezeny použitou částí rostliny a botanickým názvem podle binomického systému (rod, druh, odrůda a autor);

(66) „rostlinnými přípravky“ se rozumí přípravky získané zpracováním rostlinných látek způsobem, jako je extrakce, destilace, lisování, frakcionace, purifikace, zahušťování nebo fermentace, včetně rozdrobněných nebo práškových rostlinných látek, tinktur, extraktů, silic, vylisovaných šťáv a zpracovaných exsudátů;

(67) „odpovídajícím tradičním rostlinným léčivým přípravkem“ se rozumí tradiční rostlinný léčivý přípravek s týmiž účinnými látkami bez ohledu na použité pomocné látky, shodným nebo podobným určeným účelem, rovnocennou silou a dávkováním a shodnou nebo podobnou cestou podání jako tradiční rostlinný léčivý přípravek, pro který se žádost podává;

(68) „distribucí léčivých přípravků“ se rozumí veškeré ziskové i neziskové činnosti zahrnující opatřování, skladování, dodávání nebo vývoz léčivých přípravků, kromě výdeje léčivých přípravků veřejnosti. Tyto činnosti provádějí výrobci nebo jejich sklady, dovozci, jiní distributoři nebo lékárníci a osoby oprávněné nebo zmocněné vydávat léčivé přípravky veřejnosti v dotčeném členském státě;

(69) „zprostředkováním léčivých přípravků“ se rozumí veškeré činnosti spojené s nákupem nebo prodejem léčivých přípravků, kromě distribuce, které nezahrnují fyzické zacházení s přípravky a jejichž podstatou je jednání o prodeji nebo nákupu nezávisle a jménem jiné právnické nebo fyzické osoby;

(70) „povinností veřejné služby“ se rozumí povinnost trvale ~~zaručit~~***zajistit*** odpovídající rozsah léčivých přípravků, aby byly splněny požadavky určité zeměpisné oblasti, a doručovat požadované dodávky ve velmi krátké době po celém daném území. **[pozm. návrh 110]**

2. Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem ~~215 za~~***215za*** účelem změn definic uvedených v odst. 1 bodech 2 až 6, 8, 14, 16 až ~~31~~***28 a 30*** s ohledem na technický a vědecký pokrok a s přihlédnutím k definicím dohodnutým na úrovni Unie a na mezinárodní úrovni, aniž by byla rozšířena působnost definic. **[pozm. návrh 111]**

Kapitola II

Požadavky na žádosti o vnitrostátní a centralizované registrace

Oddíl 1

Obecná ustanovení

Článek 5

Registrace

1. Léčivý přípravek se uvede na trh členského státu pouze tehdy, pokud byla udělena registrace příslušnými orgány členského státu v souladu s kapitolou III (dále jen „vnitrostátní registrace“) nebo byla udělena registrace v souladu s [revidovaným nařízením (ES) č. 726/2004] (dále jen „centralizovaná registrace“).

2. Pokud byla udělena první registrace v souladu s odstavcem 1, jakýkoli vývoj týkající se léčivého přípravku, na který se registrace vztahuje, jako je další léčebná indikace, síly, lékové formy, cesty podání, obchodní úpravy, jakož i jakékoli změny registrace, musí být rovněž předmětem registrace v souladu s odstavcem 1 nebo musí být zahrnut do první registrace. Všechny uvedené registrace se považují za součást téže souhrnné registrace, zejména pro účely žádostí o registraci podle článků 9 až 12, mimo jiné pokud jde o uplynutí období regulační ochrany údajů u žádostí používajících referenční léčivý přípravek.

Článek 6

Obecné požadavky na žádosti o registraci

1. Za účelem získání registrace musí být u dotčeného příslušného orgánu předložena elektronická žádost o registraci ve společném formátu. Agentura tento formát zpřístupní po konzultaci s členskými státy.

2. Žádost o registraci musí obsahovat údaje a dokumentaci uvedené v příloze I a předloží se v souladu s přílohou II.

2a. Registraci lze léčivému přípravku udělit na základě základního dokumentu týkajícího se účinné látky, doplňujícího základního dokumentu o jakosti nebo základního dokumentu týkajícího se technologie platformy, pokud takový soubor existuje a je na něj odkázáno v žádosti. **[pozm. návrh 112]**

3. Dokumenty a informace týkající se výsledků farmaceutických a neklinických zkoušek a klinických studií uvedených v příloze I musí být doplněny podrobnými souhrny v souladu s článkem 7 a podpůrnými nezpracovanými údaji.

4. Systém řízení rizik uvedený v příloze I musí být přiměřený zjištěným rizikům a potenciálním rizikům daného léčivého přípravku ***pro lidské zdraví a životní prostředí*** a potřebě poregistračních údajů o bezpečnosti. **[pozm. návrh 113]**

5. Žádost o registraci léčivého přípravku, který není v Unii registrován v době vstupu této směrnice v platnost, a nových léčebných indikací, včetně pediatrických indikací, nových lékových forem, nových sil a nových cest podání registrovaných léčivých přípravků, které jsou chráněny buď dodatkovým ochranným osvědčením podle [nařízení (ES) č. 469/2009 – Úřad pro publikace: nahraďte odkazem na nový nástroj po jeho přijetí], nebo patentem, který opravňuje k udělení dodatkového ochranného osvědčení, musí obsahovat jeden z těchto prvků:

a) výsledky všech provedených studií a údaje o všech informacích shromážděných v souladu se schváleným plánem pediatrického výzkumu;

b) rozhodnutí agentury o zproštění povinnosti pro určitý přípravek podle čl. 75 odst. 1 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004];

c) rozhodnutí agentury o zproštění povinnosti pro určitou skupinu podle čl. 75 odst. 2 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004];

d) rozhodnutí agentury o udělení odkladu podle článku 81 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004];

e) rozhodnutí agentury přijaté po konzultaci s Komisí podle článku 83 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] o dočasné odchylce od ustanovení uvedeného v písmenech a) až d) výše v případě stavů ohrožení zdraví.

Dokumenty předložené podle písmen a) až d) musí v souhrnu pokrývat všechny podskupiny pediatrické populace.

Pokud neexistuje plán pediatrického výzkumu v souladu s prvním pododstavcem písm. a), nebo pokud v tomto ohledu nebyla provedena srovnávací studie, předloží se odůvodnění a případně se získají důkazy z dlouhodobých studií po uvedení na trh. **[pozm. návrh 114]**

6. Ustanovení odstavce 5 se nepoužijí na léčivé přípravky registrované podle článků 9, 11, 13, 125 až 141 a léčivé přípravky registrované podle článků 10 a 12, které nejsou chráněny ani dodatkovým ochranným osvědčením podle [nařízení (ES) č. 469/2009 – Úřad pro publikace: nahraďte odkazem na nový nástroj po jeho přijetí], ani patentem, který opravňuje k udělení dodatkového ochranného osvědčení.

7. Žadatel o registraci prokáže, že v souladu se směrnicí 2010/63/EU byla uplatněna zásada nahrazení a omezení zkoušek na zvířatech a šetrného zacházení s nimi pro vědecké účely, pokud jde o jakoukoli studii na zvířatech provedenou na podporu žádosti.

Žadatel o registraci neprovede zkoušky na zvířatech v případě, že jsou k dispozici vědecky uspokojivé zkušební metody, při nichž se nepoužívají zvířata. ***Pokud vědecky uspokojivé metody, při nichž se nepoužívají zvířata nejsou dostupné, zajistí žadatel o registraci používající zkoušky na zvířatech, aby byla v souladu se směrnicí 2010/63/EU zásada nahrazení a omezení zkoušek na zvířatech a šetrného zacházení s nimi pro vědecké účely, pokud jde o jakoukoli studii na zvířatech provedenou za účelem podpory žádosti.*** **[pozm. návrh 115]**

Článek 7

Odborné ověření

1. Žadatel o registraci zajistí, aby byly vypracovány podrobné souhrny uvedené v čl. 6 odst. 3 a aby byly před tím, než jsou předloženy příslušným orgánům, podepsány odborníky s nezbytnou technickou nebo odbornou kvalifikací. Technická nebo odborná kvalifikace odborníků se uvede ve stručném životopise.

2. Odborníci uvedení v odstavci 1 odůvodní každé použití vědecké literatury podle článku 13 v souladu s požadavky stanovenými v příloze II.

Článek 8

Léčivé přípravky vyráběné mimo Unii

Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby:

a) příslušné orgány členských států ověřily, že výrobci a dovozci léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí jsou schopni je vyrábět v souladu s údaji předloženými podle přílohy I nebo provádět kontroly podle metod popsaných v údajích přiložených k žádosti podle přílohy I;

b) příslušné orgány členských států směly výrobcům a dovozcům léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí povolit, aby v odůvodněných případech zadali provedení určitých stupňů výroby nebo některé z kontrol uvedených v písmeni a) třetím stranám; v takových případech provedou příslušné orgány členských států ověření rovněž v určeném zařízení.

Oddíl 2

Zvláštní požadavky na zkrácené žádosti o registraci

Článek 9

Žádosti týkající se generických léčivých přípravků

1. Odchylně od čl. 6 odst. 2 není žadatel o registraci generického léčivého přípravku povinen předkládat příslušným orgánům výsledky neklinických zkoušek a klinických studií, je-li prokázána rovnocennost generického léčivého přípravku s referenčním léčivým přípravkem.

2. Za účelem prokázání rovnocennosti podle odstavce 1 předloží žadatel příslušným orgánům studie ekvivalence nebo odůvodnění, proč tyto studie nebyly provedeny, a prokáže, že generický léčivý přípravek splňuje příslušná kritéria stanovená v příslušných podrobných pokynech.

3. Odstavec 1 se použije i tehdy, pokud referenční léčivý přípravek nebyl registrován v členském státě, ve kterém je předložena žádost týkající se generického léčivého přípravku. V tom případě uvede žadatel v žádosti název členského státu, ve kterém je nebo byl registrován referenční léčivý přípravek. Na vyžádání příslušného orgánu členského státu, ve kterém je žádost předložena, poskytne příslušný orgán uvedeného jiného členského státu ve lhůtě jednoho měsíce potvrzení, že referenční léčivý přípravek je nebo byl registrován, spolu s úplným složením referenčního léčivého přípravku a v případě potřeby veškerou další důležitou dokumentací.

Různé perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním se považují za tutéž lékovou formu.

4. Různé soli, estery, ethery, izomery, směsi izomerů, komplexy nebo deriváty účinné látky se považují za tutéž účinnou látku, pokud se významně neodlišují vlastnostmi týkajícími se bezpečnosti nebo účinnosti. V uvedených případech žadatel předloží dodatečné informace prokazující, že se různé soli, estery, ethery, izomery, směsi izomerů, komplexy nebo deriváty účinné látky významně neodlišují, pokud jde o uvedené vlastnosti.

5. V případě významného rozdílu u vlastností podle odstavce 4 předloží žadatel v žádosti podle článku 10 doplňující informace k prokázání bezpečnosti nebo účinnosti různých solí, esterů, etherů, izomerů, směsí izomerů, komplexů nebo derivátů registrované účinné látky referenčního léčivého přípravku.

Článek 10

Žádosti týkající se hybridních léčivých přípravků

V případech, kdy léčivý přípravek nespadá do definice generického léčivého přípravku nebo vykazuje změny síly, lékové formy, cesty podání nebo léčebných indikací ve srovnání s referenčním léčivým přípravkem, poskytnou se příslušným orgánům výsledky příslušných neklinických zkoušek nebo klinických studií v rozsahu nezbytném pro vytvoření vědeckého mostu k údajům, z nichž vycházela registrace referenčního léčivého přípravku, za účelem prokázání profilu bezpečnosti a účinnosti hybridního léčivého přípravku. ***Agentura přijme pokyny pro vhodné zkoušky a klinické studie pro registraci hybridních léčivých přípravků.*** **[pozm. návrh 116]**

Článek 11

Žádosti týkající se biologicky podobných léčivých přípravků

U biologického léčivého přípravku, který je podobný referenčnímu biologickému léčivému přípravku (dále jen „biologicky podobný léčivý přípravek“), se příslušným orgánům předloží výsledky vhodných srovnávacích zkoušek a studií. Druh a množství doplňujících údajů, které je třeba předložit, musí být v souladu s odpovídajícími kritérii stanovenými v příloze II a souvisejících podrobných pokynech. Výsledky jiných zkoušek a studií z registrační dokumentace referenčního léčivého přípravku se nepředkládají.

Článek 12

Žádosti týkající se hybridních biologicky podobných léčivých přípravků

V případech, kdy biologicky podobný léčivý přípravek vykazuje změny síly, lékové formy, cesty podání nebo léčebných indikací ve srovnání s referenčním biologickým léčivým přípravkem (dále jen „hybridní biologicky podobný léčivý přípravek“), poskytnou se příslušným orgánům výsledky příslušných neklinických zkoušek nebo klinických studií v rozsahu nezbytném pro vytvoření vědeckého mostu k údajům, z nichž vycházela registrace referenčního biologického léčivého přípravku, za účelem prokázání profilu bezpečnosti nebo účinnosti biologicky podobného léčivého přípravku. ***Agentura přijme pokyny pro vhodné zkoušky a klinické studie pro registraci hybridních biologicky podobných léčivých přípravků.*** **[pozm. návrh 117]**

Článek 13

Žádosti založené na bibliografických údajích

V případech, kdy pro účinnou látku dotčeného léčivého přípravku není nebo nebyl registrován žádný referenční léčivý přípravek, není žadatel odchylně od čl. 6 odst. 2 povinen předložit výsledky neklinických zkoušek nebo klinických studií, pokud žadatel může prokázat, že účinné látky daného léčivého přípravku mají dobře zavedené léčebné použití v Unii pro totéž léčebné použití a tutéž cestu podání a po dobu nejméně deseti let a mají uznanou účinnost a přijatelnou úroveň bezpečnosti, pokud jde o podmínky stanovené v příloze II. V takovém případě se výsledky zkoušek a hodnocení nahradí vhodnými bibliografickými údaji ve formě vědecké literatury. ***Poskytne se odůvodnění s ohledem na význam uvedené literatury pro léčivý přípravek.*** **[pozm. návrh 118]**

Článek 14

Žádosti založené na souhlasu

Držitel rozhodnutí o registraci může po udělení registrace souhlasit prostřednictvím povolení k přístupu s využitím veškeré dokumentace uvedené v čl. 6 odst. 2 pro účely posouzení následných žádostí týkajících se jiných léčivých přípravků, které mají totéž kvalitativní a kvantitativní složení, pokud jde o účinné látky, a tutéž lékovou formu.

Oddíl 3

Zvláštní požadavky na žádosti pro určité kategorie léčivých přípravků

Článek 15

Léčivý přípravek s fixní kombinací dávek, ~~technologic~~***registrace*** platforem a balení obsahující několik léčivých přípravků **[pozm. návrh 119]**

1. Je-li to odůvodněné pro léčebné účely, může být udělena registrace pro léčivý přípravek s fixní kombinací dávek.

2. Je-li to odůvodněné pro léčebné účely, může být ~~za výjimečných okolností~~ udělena registrace pro léčivý přípravek skládající se z fixní složky a proměnné složky, která je předem definována, aby bylo v příslušných případech možné cílit na různé varianty infekčního agens nebo, je-li to nezbytné, přizpůsobit léčivý přípravek vlastnostem konkrétního pacienta nebo skupiny pacientů (dále jen „~~technologic~~***registrace*** platformy"). **[pozm. návrh 120]**

Žadatel, který má v úmyslu předložit žádost o registraci takového léčivého přípravku, si předem vyžádá souhlas s předložením takové žádosti od dotčeného příslušného orgánu.

3. Je-li to odůvodněno důvody veřejného zdraví a nelze-li účinné látky v léčivém přípravku s fixní kombinací dávek kombinovat, může být za výjimečných okolností udělena registrace pro balení obsahující několik léčivých přípravků.

Žadatel, který má v úmyslu předložit žádost o registraci takového léčivého přípravku, si předem vyžádá souhlas s předložením takové žádosti od dotčeného příslušného orgánu.

Článek 16

Radiofarmaka

1. Pro radionuklidové generátory, kity ***pro přípravu radiofarmak*** a radionuklidové prekurzory se vyžaduje registrace, pokud nejsou použity jako výchozí materiál, účinná látka nebo meziprodukt radiofarmak, na která se vztahuje registrace podle čl. 5 odst. 1. **[pozm. návrh 121]**

2. Registrace se nepožaduje pro radiofarmakum připravené v čase použití osobou nebo zařízením, které jsou podle vnitrostátních právních předpisů oprávněny používat takové radiofarmakum ve schváleném zdravotnickém zařízení, výhradně z registrovaných radionuklidových generátorů, kitů nebo radionuklidových prekurzorů v souladu s pokyny výrobce.

Článek 17

Antimikrobiální látky

1. Pokud se žádost o registraci týká antimikrobiální látky, musí žádost kromě informací uvedených v článku 6 obsahovat tyto prvky:

a) plán dohledu nad antimikrobiálními látkami ***a přístupu k nim*** uvedený v příloze I; **[pozm. návrh 122]**

b) popis zvláštních požadavků na informace popsaných v článku 69 a uvedených na seznamu v příloze I.

1a. Příslušný orgán členského státu po udělení registrace zveřejní dokumenty uvedené v odstavci 1. **[pozm. návrh 123]**

2. Příslušný orgán ~~smí~~***přezkoumá informace předložené v souladu s odst. 1 písm. b). Příslušný orgán*** držiteli rozhodnutí o registraci ~~uložit~~***uloží*** povinnosti, pokud považuje opatření ke zmírnění rizik obsažená v plánu dohledu nad antimikrobiálními látkami ***a přístupu k nim*** za neuspokojivá. **[pozm. návrh 124]**

3. ***Je-li to možné, držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby bylo možné vydávat antimikrobiální látku v počtu jednotek odpovídajícím množství odpovídajícímu délce léčby. Není-li možné antimikrobiální látku vydávat po jednotkách,*** držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby velikost balení antimikrobiální látky odpovídala obvyklému dávkování a době trvání léčby. **[pozm. návrh 125]**

Článek 18

Integrální kombinace léčivých přípravků a zdravotnických prostředků

1. V případě integrálních kombinací léčivého přípravku a zdravotnického prostředku předloží žadatel o registraci údaje o bezpečném a účinném používání integrální kombinace léčivého přípravku a zdravotnického prostředku.

V rámci posouzení integrální kombinace léčivého přípravku a zdravotnického prostředku v souladu s článkem 29 posoudí příslušné orgány poměr přínosů a rizik integrální kombinace léčivého přípravku a zdravotnického prostředku, přičemž zohlední vhodnost použití léčivého přípravku spolu se zdravotnickým prostředkem***, případně zejména u pediatrických pacientů, včetně hledisek, jako jsou skladování, kompletování, čistota a požadované techniky podání nebo příjmu***. **[pozm. návrh 126]**

2. Pokud jde o bezpečnost a účinnost části integrální kombinace léčivého přípravku se zdravotnickým prostředkem, kterou tvoří zdravotnický prostředek, použijí se příslušné obecné požadavky na bezpečnost a účinnost stanovené v příloze I nařízení (EU) 2017/745.

3. Žádost o registraci integrální kombinace léčivého přípravku se zdravotnickým prostředkem musí obsahovat dokumentaci dokládající soulad části, kterou tvoří zdravotnický prostředek, s obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost uvedenými v odstavci 2 v souladu s přílohou II, případně včetně zprávy o posouzení shody vypracované oznámeným subjektem.

4. Při hodnocení dotčené integrální kombinace léčivého přípravku se zdravotnickým prostředkem uznají příslušné orgány výsledky posouzení shody části uvedené integrální kombinace, kterou tvoří zdravotnický prostředek, s obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost v souladu s přílohou I nařízení (EU) 2017/745, případně včetně výsledků posouzení provedeného oznámeným subjektem.

5. Žadatel o registraci předloží na žádost příslušného orgánu veškeré dodatečné informace týkající se zdravotnického prostředku, které mají význam pro posouzení poměru přínosů a rizik integrální kombinace léčivého přípravku se zdravotnickým prostředkem uvedené v odstavci 1.

Článek 19

Léčivé přípravky pro výhradní použití se zdravotnickými prostředky

1. V případě léčivých přípravků pro výhradní použití se zdravotnickým prostředkem předloží žadatel o registraci údaje o bezpečném a účinném používání daného léčivého přípravku s přihlédnutím k jeho použití se zdravotnickým prostředkem.

V rámci posouzení léčivého přípravku uvedeného v prvním pododstavci v souladu s článkem 29 posoudí příslušné orgány poměr přínosů a rizik daného léčivého přípravku s přihlédnutím k použití daného léčivého přípravku se zdravotnickým prostředkem.

2. U léčivých přípravků pro výhradní použití se zdravotnickým prostředkem musí zdravotnický prostředek splňovat požadavky stanovené v nařízení (EU) 2017/745.

3. Žádost o registraci léčivého přípravku pro výhradní použití se zdravotnickým prostředkem musí obsahovat dokumentaci dokládající soulad zdravotnického prostředku s obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost uvedenými v odstavci 2 v souladu s přílohou II, případně včetně zprávy o posouzení shody vypracované oznámeným subjektem.

4. Při hodnocení léčivého přípravku uvedeného v odstavci 1 uzná příslušný orgán výsledky posouzení shody dotčeného zdravotnického prostředku s obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost v souladu s přílohou I nařízení (EU) 2017/745, případně včetně výsledků posouzení provedeného oznámeným subjektem.

5. Žadatel o registraci předloží na žádost příslušného orgánu veškeré další informace týkající se zdravotnického prostředku, které mají význam pro posouzení poměru přínosů a rizik léčivého přípravku uvedeného v odstavci 1, s přihlédnutím k použití daného léčivého přípravku se zdravotnickým prostředkem.

6. Pokud účinek léčivého přípravku není doplňkový ve vztahu k účinku zdravotnického prostředku, léčivý přípravek musí splňovat požadavky této směrnice a [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] s přihlédnutím k jeho použití se zdravotnickým prostředkem, aniž jsou dotčeny zvláštní požadavky nařízení (EU) 2017/745.

Aniž jsou dotčeny zvláštní požadavky [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004], předloží v tomto případě žadatel o registraci na žádost příslušných orgánů veškeré doplňující informace týkající se zdravotnického prostředku s přihlédnutím k jeho použití s léčivým přípravkem, které jsou důležité pro poregistrační monitorování léčivého přípravku.

Článek 20

Kombinace léčivých přípravků s výrobky jinými než zdravotnickými prostředky

1. V případě kombinací léčivého přípravku s výrobkem jiným než zdravotnickým prostředkem předloží žadatel o registraci údaje o bezpečném a účinném používání kombinace léčivého přípravku a uvedeného jiného výrobku.

V rámci posouzení kombinace léčivého přípravku s výrobkem jiným než zdravotnickým prostředkem v souladu s článkem 29 posoudí příslušný orgán poměr přínosů a rizik kombinace léčivého přípravku a výrobku jiného než zdravotnický prostředek, přičemž zohlední použití léčivého přípravku spolu s uvedeným jiným výrobkem.

2. Žadatel o registraci předloží na žádost příslušného orgánu veškeré doplňující informace týkající se výrobku jiného než zdravotnické prostředky, které mají význam pro posouzení poměru přínosů a rizik léčivých přípravků s výrobkem jiným než zdravotnické prostředky, s přihlédnutím k vhodnosti použití daného léčivého přípravku s výrobkem uvedeným v odstavci 1.

Oddíl 4

Zvláštní požadavky na registrační dokumentaci

Článek 21

Plán řízení rizik

Žadatel o registraci léčivého přípravku uvedeného v článcích 9 a 11 není povinen předložit plán řízení rizik a jeho souhrn, pokud pro referenční léčivý přípravek neexistují žádná další opatření pro minimalizaci rizika a pokud registrace referenčního léčivého přípravku nebyla před předložením žádosti zrušena.

Článek 22

Hodnocení rizik pro životní prostředí a další informace o životním prostředí

1. Při přípravě hodnocení rizik pro životní prostředí, které má být předloženo podle čl. 6 odst. 2, žadatel zohlední vědecké pokyny pro hodnocení rizik humánních léčivých přípravků pro životní prostředí uvedené v odstavci ~~6~~***5*** nebo včas poskytne ***řádně odůvodněné*** důvody pro jakékoli odchylky od těchto vědeckých pokynů agentuře nebo případně příslušnému orgánu dotčeného členského státu. Jsou-li k dispozici, žadatel zohlední stávající hodnocení rizik pro životní prostředí provedená podle jiných právních předpisů Unie. **[pozm. návrh 127]**

2. V hodnocení rizik pro životní prostředí se uvede, zda je léčivý přípravek nebo některá jeho složka jednou z níže uvedených látek podle kritérií přílohy I nařízení (ES) č. 1272/2008:

a) perzistentní, bioakumulativní a toxické (PBT);

b) vysoce perzistentní a vysoce bioakumulativní (vPvB);

c) perzistentní, mobilní a toxické (PMT), vysoce perzistentní a vysoce mobilní (vPvM),

nebo se jedná o endokrinní aktivní látky.

3. Žadatel do hodnocení rizik pro životní prostředí zahrne i opatření ke zmírnění rizik, aby se ***během výroby, použití a likvidace léčivého přípravku*** zabránilo emisím znečišťujících látek uvedených ve směrnici 2000/60/ES, směrnici 2006/118/ES, směrnici 2008/105/ES a směrnici 2010/75/EU do ovzduší, vody a půdy, nebo pokud to není možné, aby se tyto emise omezily. Žadatel podrobně vysvětlí, že navrhovaná opatření ke zmírnění jsou vhodná a dostatečná k řešení zjištěných rizik pro životní prostředí. ***V případě potřeby musí žadatel rovněž zahrnout informace o dostupných technikách a technikách, které budou použity ke snížení vypouštění a emisí léčivého přípravku, zejména těch, které se vyskytují ve výrobních odpadních vodách předtím, než tyto odpadní vody opustí výrobní prostory.*** **[pozm. návrh 128]**

4. Hodnocení rizik pro životní prostředí v případě antimikrobiálních látek musí zahrnovat hodnocení rizika pro výběr podle antimikrobiální rezistence v životním prostředí v důsledku celého výrobního dodavatelského řetězce v Unii i mimo ni, používání a likvidace antimikrobiálních látek, ***a to i zdravotnickými pracovníky a pacienty,*** případně s přihlédnutím ke stávajícím mezinárodním normám, které stanovily odhad koncentrace, při které nedochází k nepříznivým účinkům (PNEC), specifický pro antibiotika. **[pozm. návrh 129]**

4a. Do... [12 měsíců ode dne vstupu této směrnice v platnost] vydá Komise po konzultaci s agenturou, EEA a ECDC pokyny, jak provádět posouzení rizik pro životní prostředí pro jiné antimikrobiální látky než jsou antibiotika. **[pozm. návrh 130]**

5. Agentura vypracuje vědecké pokyny v souladu s článkem 138 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004], v nichž upřesní technické podrobnosti týkající se požadavků hodnocení rizik pro životní prostředí u humánních léčivých přípravků. Agentura případně konzultuje vypracování těchto vědeckých pokynů s Evropskou agenturou pro chemické látky (ECHA), Evropským úřadem pro bezpečnost potravin (EFSA)***, EEA a ECDC a s příslušnými zúčastněnými stranami, včetně provozovatelů v oblasti pitné vody a odpadních vod*** ~~a Evropskou agenturou pro životní prostředí (EEA)~~. **[pozm. návrh 131]**

6. Držitel rozhodnutí o registraci bez zbytečného odkladu aktualizuje hodnocení rizik pro životní prostředí o nové informace a zašle je příslušným orgánům v souladu s čl. 90 odst. 2, pokud jsou k dispozici nové informace týkající se kritérií pro posouzení uvedených v článku 29 a mohly by vést ke změně závěrů uvedeného hodnocení. Aktualizace musí zahrnovat veškeré relevantní informace z monitorování životního prostředí, včetně monitorování podle směrnice 2000/60/ES, ze studií ekotoxicity, z nových nebo aktualizovaných posouzení rizik podle jiných právních předpisů Unie, jak je uvedeno v odstavci 1, a údaje o expozici životního prostředí.

V případě hodnocení rizik pro životní prostředí provedených přede dnem [Úřad pro publikace: vložte datum = 18 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost] požádá příslušný orgán držitele rozhodnutí o registraci, aby dané hodnocení aktualizoval ***za účelem zahrnutí opatření ke zmírnění rizik uvedených v odstavci 3. Příslušný orgán rovněž požádá držitele rozhodnutí o registraci, aby hodnocení rizik pro životní prostředí aktualizoval***, pokud bylo zjištěno, že chybí informace o léčivých přípravcích potenciálně škodlivých pro životní prostředí. **[pozm. návrh 132]**

7. V případě léčivých přípravků uvedených v článcích 9 až 12 může žadatel při přípravě hodnocení rizik pro životní prostředí odkazovat na studie v rámci daného hodnocení provedené pro referenční léčivý přípravek ***a poskytne veškeré další údaje a vědecké pokyny uvedené v odstavci 1 tohoto článku***. **[pozm. návrh 133]**

7a. Agentura nebo případně příslušný orgán členského státu zveřejní výsledek hodnocení rizik pro životní prostředí, včetně údajů, které předložil držitel rozhodnutí o registraci. **[pozm. návrh 134]**

7b. Při zveřejňování informací o hodnocení rizik pro životní prostředí, včetně antimikrobiálního dozoru a plánu přístupu uvedeného v článku 17, příslušný orgán vymaže veškeré informace důvěrné obchodní povahy. **[pozm. návrh 135]**

Článek 23

Hodnocení rizik pro životní prostředí u léčivých přípravků registrovaných před 30. říjnem 2005

1. Do dne [Úřad pro publikace: vložte datum = ~~30~~***24*** měsíců od data vstupu této směrnice v platnost] agentura po konzultaci s příslušnými orgány členských států***, ECDC***, Evropskou agenturou pro chemické látky (ECHA), Evropským úřadem pro bezpečnost potravin (EFSA) a Evropskou agenturou pro životní prostředí (EEA) vypracuje program pro hodnocení rizik pro životní prostředí, které má být předloženo v souladu s článkem 22 v případě léčivých přípravků registrovaných před 30. říjnem 2005, které nebyly předmětem žádného takového hodnocení a které agentura označila za potenciálně škodlivé pro životní prostředí v souladu s odstavcem 2. **[pozm. návrh 136]**

Tento program agentura zveřejní.

2. Agentura stanoví vědecká kritéria pro identifikaci léčivých přípravků jako potenciálně škodlivých pro životní prostředí a pro stanovení priorit u jejich hodnocení rizik pro životní prostředí za použití přístupu založeného na posouzení rizik. Za tímto účelem ~~může~~***provádí*** agentura ***konzultace příslušných zúčastněných stran, včetně provozovatelů v oblasti pitné vody a odpadních vod, a může*** požádat držitele rozhodnutí o registraci o předložení příslušných údajů nebo informací. **[pozm. návrh 137]**

3. Držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků identifikovaných v programu uvedeném v odstavci 1 předloží hodnocení rizik pro životní prostředí agentuře. Výsledek posouzení daného hodnocení rizik pro životní prostředí, včetně údajů ***a souhrnu studií hodnocení rizik pro životní prostředí a jejich výsledků*** předložených držitelem rozhodnutí o registraci, agentura zveřejní. **[pozm. návrh 138]**

4. Pokud je v programu uvedeném v odstavci 1 identifikováno několik léčivých přípravků, které obsahují tutéž účinnou látku a u nichž se očekává, že budou představovat tatáž rizika pro životní prostředí, příslušné orgány členských států nebo agentura vyzvou držitele rozhodnutí o registraci, aby provedli společné studie pro účely hodnocení rizik pro životní prostředí s cílem minimalizovat zbytečné zdvojování údajů a používání zvířat.

Článek 24

Systém monografií o hodnocení rizik pro životní prostředí s údaji z těchto hodnocení o účinných látkách

1. Agentura ve spolupráci s příslušnými orgány členských států zřídí pro registrované léčivé přípravky systém přezkumu údajů z hodnocení rizik pro životní prostředí (dále jen „monografie o hodnocení rizik pro životní prostředí“) založený na účinných látkách ***a zveřejní příslušné informace o tomto systému***. Monografie o hodnocení rizik pro životní prostředí musí obsahovat komplexní soubor fyzikálně-chemických údajů, údajů o osudu látky a údajů o účincích na základě posouzení příslušného orgánu. **[pozm. návrh 139]**

2. Vytvoření systému monografií o hodnocení rizik pro životní prostředí je založeno na stanovení priorit u účinných látek na základě rizik ***a na požadavcích na údaje***. **[pozm. návrh 140]**

3. Při přípravě monografie o hodnocení rizik pro životní prostředí uvedené v odstavci 1 si může agentura vyžádat informace, studie a údaje od příslušných orgánů členských států a od držitelů rozhodnutí o registraci.

4. Agentura ve spolupráci s příslušnými orgány členských států provede pilotní projekt s ověřením koncepce týkající se monografií o hodnocení rizik pro životní prostředí, který má být dokončen do ~~tří let~~***30 měsíců*** od vstupu této směrnice v platnost ***a zároveň zohlední výsledky příslušných iniciativ Unie s ohledem na zkoušky na zvířatech***. **[pozm. návrh 141]**

5. Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215 a na základě výsledků pilotního projektu s ověřením koncepce uvedeného v odstavci 4 za účelem doplnění této směrnice upřesněním těchto prvků:

a) obsah a formát monografií o hodnocení rizik pro životní prostředí;

b) postupy pro přijímání a aktualizaci monografií o hodnocení rizik pro životní prostředí;

c) postupy pro předkládání informací, studií a údajů uvedených v odstavci 3;

d) kritéria pro stanovení priorit pro výběr a stanovení priorit založená na posouzení rizik a uvedená v odstavci 2;

e) používání monografií o hodnocení rizik pro životní prostředí v souvislosti s novými žádostmi o registraci léčivých přípravků na podporu jejich hodnocení rizik pro životní prostředí.

Článek 25

Osvědčení o základním dokumentu o účinné látce

1. Žadatelé o registraci smí místo předložení příslušných údajů o chemické účinné látce léčivého přípravku, které jsou požadovány v souladu s přílohou II, vycházet ze základního dokumentu o účinné látce, osvědčení o základním dokumentu o účinné látce vydaného agenturou v souladu s tímto článkem (dále jen „osvědčení o základním dokumentu o účinné látce“) nebo osvědčení potvrzujícího, že jakost dotčené účinné látky je vhodně kontrolována příslušnou monografií Evropského lékopisu.

Žadatelé o registraci mohou vycházet ze základního dokumentu o účinné látce pouze v případě, že pro tentýž základní dokument o účinné látce neexistuje žádné osvědčení.

2. Agentura může vydat osvědčení o základním dokumentu o účinné látce v případech, kdy se na příslušné údaje o dotčené účinné látce dosud nevztahuje nějaká monografie Evropského lékopisu nebo osvědčení o základním dokumentu o účinné látce.

Aby bylo možné osvědčení o základním dokumentu o účinné látce získat, musí být předložena žádost agentuře. Žadatel o osvědčení o základním dokumentu o účinné látce musí prokázat, že se na dotčenou účinnou látku dosud nevztahuje nějaká monografie Evropského lékopisu nebo osvědčení o základním dokumentu o účinné látce. Agentura žádost posoudí a v případě kladného výsledku vydá osvědčení, které je platné v celé Unii. V případě centralizovaných registrací může být žádost o osvědčení o základním dokumentu o účinné látce předložena jako součást žádosti o registraci odpovídajícího léčivého přípravku.

Agentura zřídí úložiště základních dokumentů o účinných látkách, zpráv o jejich hodnocení a jejich osvědčení a zajistí ochranu osobních údajů. Agentura zajistí, aby do tohoto úložiště měly přístup příslušné orgány členského státu.

3. Základní dokument o účinné látce a osvědčení o základním dokumentu o účinné látce musí obsahovat všechny informace o účinné látce požadované v příloze II.

4. Držitelem osvědčení o základním dokumentu o účinné látce je výrobce účinné látky.

5. Držitel osvědčení o základním dokumentu o účinné látce aktualizuje základní dokument o účinné látce v souladu s vědeckým a technickým pokrokem a zavede změny nezbytné k zajištění toho, že účinná látka bude vyráběna a kontrolována v souladu s obecně uznávanými vědeckými metodami.

6. Na žádost agentury se výrobce látky, pro kterou byla podána žádost o osvědčení o základním dokumentu o účinné látce, nebo držitel osvědčení o základním dokumentu o účinné látce podrobí inspekci, jež má ověřit informace obsažené v žádosti nebo v základním dokumentu o účinné látce nebo jejich soulad se správnou výrobní praxí v případě účinných látek uvedených v článku 160.

Pokud výrobce účinné látky odmítne takovou inspekci podstoupit, může agentura pozastavit nebo ukončit žádost o vydání osvědčení o základním dokumentu o účinné látce.

7. Pokud držitel osvědčení o základním dokumentu o účinné látce neplní povinnosti stanovené v odstavcích 5 a 6, může agentura osvědčení pozastavit nebo odejmout a příslušné orgány členských států mohou pozastavit nebo zrušit registraci léčivého přípravku založenou na uvedeném osvědčení nebo přijmout opatření k zákazu výdeje daného léčivého přípravku na základě uvedeného osvědčení.

8. Držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku uděleného na základě osvědčení o základním dokumentu o účinné látce zůstává odpovědný za uvedený léčivý přípravek a ručí za něj.

9. Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215 za účelem doplnění této směrnice upřesněním těchto prvků:

a) pravidla upravující obsah a formát žádosti o osvědčení o základním dokumentu o účinné látce;

b) pravidla pro posuzování žádosti o osvědčení o základním dokumentu o účinné látce a pro udělování osvědčení;

c) pravidla pro zveřejňování osvědčení o základním dokumentu o účinné látce;

d) pravidla pro zavádění změn základního dokumentu o účinné látce a osvědčení o základním dokumentu o účinné látce;

e) pravidla pro přístup příslušných orgánů členských států k základnímu dokumentu o účinné látce a související zprávě o hodnocení;

f) pravidla pro přístup žadatelů o registraci a držitelů rozhodnutí o registraci, kteří vycházejí z osvědčení o základním dokumentu o účinné látce, k základnímu dokumentu o účinné látce a ke zprávě o hodnocení.

Článek 26

Doplňující základní dokumenty o jakosti

1. Žadatelé o registraci smí místo předložení příslušných údajů o účinné látce jiné než chemické účinné látce nebo o jiných látkách přítomných nebo používaných při výrobě léčivého přípravku, které jsou požadovány v souladu s přílohou II, vycházet z doplňujícího základního dokumentu o jakosti, osvědčení o doplňujícím základním dokumentu o jakosti vydaného agenturou v souladu s tímto článkem (dále jen „osvědčení o doplňujícím základním dokumentu o jakosti“) nebo osvědčení potvrzujícího, že jakost uvedené látky je vhodně kontrolována příslušnou monografií Evropského lékopisu.

Žadatelé o registraci mohou vycházet z doplňujícího základního dokumentu o jakosti pouze v případě, že pro tentýž doplňující základní dokument o jakosti neexistuje žádné osvědčení.

2. Ustanovení čl. 25 odst. 1 až 5, 7 a 8 se použijí obdobně i na osvědčení o doplňujícím základním dokumentu o jakosti.

3. Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215 za účelem doplnění této směrnice upřesněním těchto prvků:

a) pravidla upravující obsah a formát žádosti o osvědčení o základním dokumentu o účinné látce;

b) doplňující základní dokumenty o jakosti, pro které lze použít osvědčení za účelem poskytnutí konkrétních informací o jakosti látky***, přípravku nebo jiného materiálu přítomného nebo používaného*** ~~přítomné nebo používané~~ při výrobě léčivého přípravku***, včetně buněčných terapií a genových terapií***; **[pozm. návrh 142]**

c) pravidla pro posuzování žádostí o zveřejnění osvědčení o doplňujícím základním dokumentu o jakosti;

d) pravidla pro zavádění změn doplňujícího základního dokumentu o jakosti a osvědčení o doplňujícím základním dokumentu o jakosti;

e) pravidla pro přístup příslušných orgánů členských států k doplňujícímu základnímu dokumentu o jakosti a související zprávě o hodnocení;

f) pravidla pro přístup žadatelů o registraci a držitelů rozhodnutí o registraci, kteří vycházejí z osvědčení o doplňujícím základním dokumentu o jakosti, k doplňujícímu základnímu dokumentu o jakosti a ke zprávě o hodnocení.

4. Na žádost agentury se výrobce látky přítomné nebo používané při výrobě léčivého přípravku, pro kterou byla podána žádost o osvědčení o doplňujícím základním dokumentu o jakosti, nebo držitel osvědčení o doplňujícím základním dokumentu o jakosti podrobí inspekci, jež má ověřit informace obsažené v žádosti nebo v základním dokumentu o jakosti.

Pokud výrobce této látky odmítne takovou inspekci podstoupit, může agentura pozastavit nebo ukončit žádost o vydání osvědčení o doplňujícím základním dokumentu o jakosti.

Článek 26a

Doplňující základní dokumenty o technologii platformy

1. Žadatelé o registraci smí místo předložení příslušných údajů týkajících se technologie platformy vycházet z doplňujícího základního dokumentu technologie platformy nebo z osvědčení o doplňujícím základním dokumentu technologie platformy vydaného agenturou v souladu s tímto článkem (dále jen „osvědčení o doplňujícím základním dokumentu technologie platformy“).

2. Ustanovení čl. 25 odst. 1 až 5, 7 a 8 se použijí obdobně i na osvědčení o doplňujícím základním dokumentu technologie platformy.

3. Pro přiměřený popis základního dokumentu technologie platformy se předloží informace stanovené ve vědeckých pokynech zveřejněných agenturou.

4. Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215 za účelem doplnění této směrnice upřesněním těchto prvků:

a) pravidel upravujících obsah a formát žádosti o osvědčení o doplňujícím základním dokumentu o účinné látce technologie platformy;

b) doplňujících základních dokumentů technologie platformy, pro které lze použít osvědčení za účelem poskytnutí konkrétních informací o technologii platformy, na jejímž základě jsou vyráběny látky přítomné nebo používané při výrobě léčivého přípravku;

c) pravidla pro posuzování žádostí o zveřejnění osvědčení o doplňujícím základním dokumentu technologie platformy;

d) pravidla pro provádění změn v doplňujícím základním dokumentu technologie platformy a v souvisejícím osvědčení;

e) pravidla pro přístup příslušných orgánů členského státu k doplňujícímu základnímu dokumentu technologie platformy a související zprávě o hodnocení;

f) pravidla pro přístup žadatelů o registraci a držitelů rozhodnutí o registraci, kteří vycházejí z osvědčení o doplňujícím základním dokumentu technologie platformy, k doplňujícímu základnímu dokumentu technologie platformy a ke zprávě o hodnocení. 5. Agentura vypracuje a zveřejní vědecké pokyny týkající se požadavků na doplňující základní dokument o technologii platformy.

5. Agentura vypracuje a zveřejní vědecké pokyny týkající se požadavků na doplňující základní dokument o technologii platformy.

6. Na žádost agentury se výrobce látky přítomné nebo používané při výrobě léčivého přípravku, pro kterou byla podána žádost o osvědčení o doplňujícím základním dokumentu technologie platformy, nebo držitel osvědčení o doplňujícím základním dokumentu technologie platformy podrobí inspekci, jež má ověřit informace obsažené v žádosti nebo v základním dokumentu.

Pokud držitel doplňujícího základního dokumentu technologie platformy odmítne takovou inspekci podstoupit, může agentura pozastavit nebo ukončit žádost o vydání osvědčení o doplňujícím základním dokumentu technologie platformy.

Článek 27

Pomocné látky

1. Žadatel poskytne informace o pomocných látkách použitých v léčivém přípravku v souladu s požadavky stanovenými v příloze II.

Pomocné látky musí být posouzeny příslušnými orgány jako součást léčivého přípravku.

2. Barviva se v léčivých přípravcích používají pouze tehdy, jsou-li uvedena na jednom z těchto seznamů:

a) seznam povolených potravinářských přídatných látek Unie v tabulce 1 v části B přílohy II nařízení (ES) č. 1333/2008 a splňují kritéria čistoty a specifikace stanovené v nařízení Komise (EU) č. 231/2012;

b) seznam sestavený Komisí podle odstavce 3.

3. Komise může sestavit seznam barviv povolených pro použití v léčivých přípravcích, kromě barviv uvedených na seznamu povolených potravinářských přídatných látek Unie.

Komise v příslušných případech na základě stanoviska agentury přijme rozhodnutí o tom, zda má být dotčené barvivo doplněno na seznam barviv povolených pro použití v léčivých přípravcích, který je uveden v prvním pododstavci.

Barvivo smí být doplněno na seznam barviv povolených pro použití v léčivých přípravcích pouze tehdy, pokud bylo dané barvivo odstraněno ze seznamu povolených potravinářských přídatných látek Unie.

Seznam barviv povolených pro použití v léčivých přípravcích musí v příslušných případech obsahovat kritéria čistoty, specifikace nebo omezení vztahující se na barviva uvedená v tomto seznamu.

Seznam barviv povolených pro použití v léčivých přípravcích se stanoví prostřednictvím prováděcích aktů. Uvedené prováděcí akty se přijmou přezkumným postupem podle čl. 214 odst. 2.

4. Pokud je barvivo používané v léčivém přípravku odstraněno ze seznamu povolených potravinářských přídatných látek Unie na základě vědeckého stanoviska Evropského úřadu pro bezpečnost potravin (dále jen „EFSA“), vydá agentura na žádost Komise nebo z vlastního podnětu bez zbytečného odkladu vědecké stanovisko k používání dotčeného barviva v léčivém přípravku, přičemž ~~případně~~ zohlední stanovisko EFSA. Stanovisko agentury přijme Výbor pro humánní léčivé přípravky. **[pozm. návrh 144]**

Agentura bez zbytečného odkladu zašle Komisi své vědecké stanovisko k používání barviva v léčivém přípravku spolu se zprávou o posouzení.

Komise na základě stanoviska agentury a bez zbytečného odkladu rozhodne, zda lze dotčené barvivo používat v léčivých přípravcích, a v příslušných případech je zařadí na seznam barviv povolených pro použití v léčivých přípravcích uvedený v odstavci 3.

5. Pokud bylo barvivo odstraněno ze seznamu povolených potravinářských přídatných látek Unie z důvodů, které nevyžadují stanovisko EFSA, Komise rozhodne o použití dotčeného barviva v léčivých přípravcích a v příslušných případech je zařadí na seznam barviv povolených pro použití v léčivých přípravcích uvedený v odstavci 3. V takových případech si Komise ~~může vyžádat~~***vyžádá*** stanovisko agentury. **[pozm. návrh 145]**

6. Barvivo, které bylo odstraněno ze seznamu povolených potravinářských přídatných látek Unie, může být stále používáno jako barvivo v léčivých přípravcích, dokud Komise nepřijme rozhodnutí o tom, zda dané barvivo zařadit na seznam barviv povolených pro použití v léčivých přípravcích v souladu s odstavcem 3.

7. Odstavce 2 až 6 se použijí rovněž na barviva používaná ve veterinárních léčivých přípravcích podle definice v čl. 4 odst. 1 nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6 ([47]).

Oddíl 5

Upravené požadavky na registrační dokumentaci

Článek 28

Upravené rámce vzhledem k vlastnostem nebo metodám vlastním danému léčivému přípravku

1. Léčivé přípravky uvedené v příloze VII podléhají zvláštním vědeckým nebo regulačním požadavkům vzhledem k vlastnostem nebo metodám vlastním danému léčivému přípravku, pokud:

a) není možné odpovídajícím způsobem posoudit léčivý přípravek nebo kategorii léčivých přípravků podle použitelných požadavků kvůli vědeckým nebo regulačním problémům vyplývajícím z vlastností nebo metod vlastních danému léčivému přípravku a

b) vlastnosti nebo metody pozitivně ovlivňují jakost, bezpečnost a účinnost léčivého přípravku nebo kategorie léčivých přípravků nebo významně přispívají k přístupu pacientů nebo péči o pacienty.

2. Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215, kterými se mění příloha VII za účelem zohlednění vědeckého a technického pokroku.

3. Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215 za účelem doplnění této směrnice stanovením těchto prvků:

a) podrobná pravidla pro registraci léčivých přípravků uvedených v odstavci 1 a dozor nad nimi;

b) technická dokumentace, kterou mají předložit žadatelé o registraci léčivých přípravků uvedených v odstavci 1.

([47]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6 ze dne 11. prosince 2018 o veterinárních léčivých přípravcích a o zrušení směrnice 2001/82/ES.

4. Podrobná pravidla uvedená v odst. 3 písm. a) musí být přiměřená souvisejícímu riziku a dopadu. Mohou zahrnovat úpravu, rozšíření, prominutí nebo odklad požadavků. Jakékoli prominutí nebo odklad se omezí na rozsah nezbytně nutný, přiměřený a řádně odůvodněný vlastnostmi nebo metodami vlastními danému léčivému přípravku a musí být pravidelně přezkoumávány a vyhodnocovány. Kromě podrobných pravidel uvedených v odst. 3 písm. a) se použijí všechna ostatní pravidla stanovená v této směrnici.

5. Do přijetí podrobných pravidel pro zvláštní léčivé přípravky uvedené na seznamu v příloze VII podle odstavce 3 může být žádost o registraci uvedeného léčivého přípravku předložena v souladu s čl. 6 odst. 2.

6. Při přijímání aktů v přenesené pravomoci uvedených v tomto článku zohlední Komise veškeré dostupné informace vyplývající z regulačního pískoviště zřízeného v souladu s článkem 115 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

6a. Komise předloží Evropskému parlamentu a Radě zprávu o uplatňování upravených rámců. První zpráva se předloží pět let ode dne [Úřad pro publikace: vložte datum = 18 měsíců ode dne vstupu této směrnice v platnost] a poté každých pět let. **[pozm. návrh 146]**

Kapitola III

Postupy pro vnitrostátní registrace

Oddíl 1

Obecná ustanovení

Článek 29

Posouzení žádosti o registraci

1. Při posuzování žádosti předložené v souladu s články 6 a 9 až 14 příslušný orgán členského státu:

a) ověří, zda jsou údaje a dokumentace předložené na podporu žádosti v souladu s články 6 a 9 až 14 (dále jen „potvrzení“), a posoudí, zda jsou splněny podmínky pro vydání registrace stanovené v článcích 43 až 45;

b) může předložit léčivý přípravek, jeho výchozí materiály nebo složky a v případě nutnosti jeho meziprodukty nebo jiné složky ke zkoušení úřední laboratoří pro kontrolu léčiv nebo laboratoří, kterou pro uvedený účel určil členský stát, aby se ujistil, že jsou kontrolní metody použité výrobcem léčivých přípravků a popsané v údajích přiložených k žádosti v souladu s přílohou I dostatečné;

c) v příslušných případech může požadovat, aby žadatel doplnil údaje přiložené k žádosti s ohledem na body uvedené v článcích 6 a 9 až 14;

d) může zvážit a rozhodnout o dalších dostupných důkazech nezávisle na údajích předložených žadatelem o registraci.

2. Pokud příslušný orgán členského státu využije možnosti uvedené v prvním pododstavci písm. c), lhůty stanovené v článku 30 se pozastaví do doby, než budou poskytnuty požadované doplňující informace, nebo na dobu, která byla žadateli poskytnuta pro ústní nebo písemné vysvětlení.

3. Pokud se příslušný orgán členského státu domnívá, že žádost o registraci je neúplná nebo obsahuje kritické nedostatky, které mohou bránit hodnocení léčivého přípravku, informuje o tom žadatele a stanoví lhůtu pro předložení chybějících informací a dokumentace. Jestliže žadatel chybějící informace a dokumentaci ve stanovené lhůtě nepředloží, považuje se žádost za ***standardně*** staženou. **[pozm. návrh 147]**

4. V případech, kdy se příslušný orgán členského státu při posuzování žádosti o registraci domnívá, že předložené údaje nejsou dostatečně kvalitní nebo vhodné pro dokončení posouzení žádosti, může být posuzování ukončeno do 90 dnů od potvrzení žádosti.

Příslušný orgán členského státu písemně shrne nedostatky. Na tomto základě příslušný orgán členského státu odpovídajícím způsobem informuje žadatele a stanoví ***přiměřenou*** lhůtu pro odstranění nedostatků. Žádost se pozastaví, dokud žadatel nedostatky neodstraní. Pokud žadatel uvedené nedostatky neodstraní ve lhůtě stanovené příslušným orgánem členského státu, považuje se žádost za ***standardně*** staženou. **[pozm. návrh 148]**

4a. Při zveřejňování informací o hodnocení rizik pro životní prostředí a antimikrobiálního dozoru a plánu přístupu uvedeného v článku 17, příslušný orgán vymaže veškeré informace důvěrné obchodní povahy. **[pozm. návrh 149]**

Článek 30

Doba trvání posouzení žádosti o registraci

Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření pro zajištění toho, aby byl postup pro udělení registrace pro léčivé přípravky uzavřen ve lhůtě maximálně 180 dnů po předložení platné žádosti, přičemž tato lhůta začne běžet od data potvrzení žádosti o registraci.

Článek 31

Typy postupů pro vnitrostátní registrace

Vnitrostátní registrace mohou být uděleny v souladu s postupy stanovenými v článku 32 („postup pro čistě vnitrostátní registraci“), článcích 33 a 34 („decentralizovaný postup pro vnitrostátní registraci“) nebo článcích 35 a 36 („postup vzájemného uznávání pro vnitrostátní registraci“).

Oddíl 2

Registrace platné v jednom členském státě

Článek 32

Postup pro čistě vnitrostátní registraci

1. Žádost o registraci podle čl. 6 odst. 2 v rámci postupu pro čistě vnitrostátní registraci se předloží příslušnému orgánu v členském státě, v němž se o registraci žádá.

2. Příslušný orgán v dotčeném členském státě posoudí žádost v souladu s články 29 a 30 a udělí registraci v souladu s články 43 až 45 a platnými vnitrostátními předpisy.

3. Registrace udělená v rámci postupu pro čistě vnitrostátní registraci je platná pouze v členském státě příslušného orgánu, který ji udělil.

Oddíl 3

Registrace platné v několika členských státech

Článek 33

Oblast působnosti decentralizovaného postupu pro vnitrostátní registrace

1. Žádost o registraci v rámci decentralizovaného postupu pro vnitrostátní registraci téhož léčivého přípravku v několika členských státech se předloží příslušným orgánům v těch členských státech, v nichž se o registraci žádá.

2. Příslušné orgány v dotčeném členském státě posoudí žádosti v souladu s články 29, 30 a 34 a udělí registraci v souladu s články 43 až 45.

3. Pokud příslušný orgán členského státu zjistí, že je jiná žádost o registraci téhož léčivého přípravku již posuzována příslušným orgánem v jiném členském státě, odmítnou příslušné orgány dotčených členských států danou žádost posoudit a informují žadatele, že se použijí ustanovení uvedená v článcích 35 a 36.

4. Jsou-li příslušné orgány členských států informovány, že jiný členský stát zaregistroval léčivý přípravek, který je předmětem žádosti o registraci v dotčeném členském státě, danou žádost zamítnou, pokud nebyla podána v souladu s ustanoveními uvedenými v článcích 35 a 36.

5. Registrace udělená v rámci decentralizovaného postupu pro vnitrostátní registraci je platná pouze v členských státech příslušného orgánu, který ji udělil.

Článek 34

Decentralizovaný postup pro vnitrostátní registrace

1. S cílem získat vnitrostátní registraci léčivého přípravku v několika členských státech pro tentýž léčivý přípravek v rámci decentralizovaného postupu pro vnitrostátní registraci předloží žadatel žádost o registraci založenou na totožné registrační dokumentaci příslušnému orgánu členského státu zvoleného žadatelem, aby vypracoval zprávu o hodnocení daného léčivého přípravku v souladu s čl. 43 odst. 5 a jednal v souladu s tímto oddílem (dále jen „referenční členský stát pro decentralizovaný postup“), a příslušným orgánům v ostatních dotčených členských státech.

2. Žádost o registraci musí obsahovat:

a) údaje a dokumentaci podle článků 6, 9 až 14 a 62;

b) seznam členských států, jichž se žádost týká.

3. ~~Žadatel~~***Příslušný orgán referenčního členského státu pro decentralizovaný postup*** informuje o ~~své~~ žádosti ~~všechny~~***koordinační skupinu pro decentralizované postupy a postupy vzájemného uznávání, která poté uvědomí*** příslušné orgány všech členských států ~~při jejím předložení~~. Příslušný orgán členského státu může požádat o zapojení do tohoto postupu z oprávněných důvodů týkajících se veřejného zdraví a informuje o své žádosti žadatele a příslušný orgán referenčního členského státu pro decentralizovaný postup do 30 dnů od data předložení žádosti. Žadatel poskytne svou žádost bez zbytečného odkladu příslušným orgánům členských států, které se zapojují do postupu. **[pozm. návrh 150]**

4. V případech, kdy se příslušný orgán referenčního členského státu pro decentralizovaný postup při posuzování žádosti o registraci domnívá, že předložené údaje nejsou dostatečně kvalitní nebo vhodné pro dokončení posouzení žádosti, může být posuzování ukončeno do 90 dnů od potvrzení žádosti.

Příslušný orgán referenčního členského státu pro decentralizovaný postup písemně shrne nedostatky. Na tomto základě informuje příslušný orgán referenčního členského státu pro decentralizovaný postup žadatele a příslušné orgány dotčených členských států a stanoví lhůtu pro odstranění nedostatků. Žádost se pozastaví, dokud žadatel nedostatky neodstraní. Pokud žadatel uvedené nedostatky neodstraní ve lhůtě stanovené příslušným orgánem referenčního členského státu pro decentralizovaný postup, považuje se žádost za ***standardně*** staženou. **[pozm. návrh 151]**

Příslušný orgán referenčního členského státu pro decentralizovaný postup odpovídajícím způsobem informuje příslušné orgány dotčených členských států a žadatele.

5. Do 120 dnů od potvrzení žádosti vypracuje příslušný orgán referenčního členského státu pro decentralizovaný postup zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalovou informaci a zašle je dotčeným členským státům a žadateli.

6. Do 60 dnů od obdržení zprávy o hodnocení schválí příslušné orgány dotčených členských států zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalovou informaci a odpovídajícím způsobem informují příslušný orgán referenčního členského státu pro decentralizovaný postup. Příslušný orgán referenčního členského státu pro decentralizovaný postup zaznamená dohodu všech stran, uzavře postup a odpovídajícím způsobem informuje žadatele.

7. Do 30 dnů od potvrzení dohody přijmou příslušné orgány všech dotčených členských států, v nichž byla předložena žádost v souladu s odstavcem 1, rozhodnutí podle článků 43 až 45 a v souladu se schválenou zprávou o hodnocení, souhrnem údajů o přípravku a označením na obalu a příbalovou informací v podobě, v jaké byly schváleny.

Oddíl 4

Vzájemné uznávání vnitrostátních registrací

Článek 35

Oblast působnosti postupu vzájemného uznávání pro vnitrostátní registrace

Žádost o registraci pro postup vzájemného uznávání pro vnitrostátní registraci udělenou podle článků 43 až 45 a v souladu s článkem 32 se předloží příslušným orgánům ostatních členských států v souladu s postupem stanoveným v článku 36.

Článek 36

Postup vzájemného uznávání pro vnitrostátní registrace

1. Žádost o vzájemné uznávání registrace udělené podle článků 43 až 45 a v souladu s článkem 32 v několika členských státech pro tentýž léčivý přípravek se předloží příslušnému orgánu členského státu, který registraci udělil (dále jen „referenční členský stát pro postup vzájemného uznávání“), a příslušným orgánům dotčených členských států, kde žadatel usiluje o získání vnitrostátní registrace.

2. Žádost musí obsahovat seznam členských států, kterých se žádost týká.

3. Příslušný orgán referenčního členského státu pro postup vzájemného uznávání zamítne žádost o vzájemné uznávání registrace léčivého přípravku do jednoho roku od udělení uvedené registrace, pokud příslušný orgán členského státu neinformuje příslušný orgán referenčního členského státu pro postup vzájemného uznávání o svém zájmu na tomto léčivém přípravku.

4. ~~Žadatel~~***Příslušný orgán referenčního členského státu pro decentralizovaný postup*** informuje o ~~své~~ žádosti ***koordinační skupinu pro decentralizované postupy a postupy vzájemného uznávání, která poté uvědomí*** příslušné orgány všech členských států ~~při jejím předložení~~. Příslušný orgán členského státu může požádat o zapojení do tohoto postupu z oprávněných důvodů týkajících se veřejného zdraví a informuje o své žádosti žadatele a příslušný orgán referenčního členského státu pro postup vzájemného uznávání do 30 dnů od data předložení žádosti. Žadatel poskytne svou žádost bez zbytečného odkladu příslušným orgánům členských států, které se zapojují do postupu. **[pozm. návrh 152]**

5. Pokud to příslušné orgány dotčených členských států vyžadují, požádá držitel rozhodnutí o registraci příslušný orgán referenčního členského státu pro postup vzájemného uznávání, aby aktualizoval zprávu o hodnocení vypracovanou pro léčivý přípravek, jehož se žádost týká. V takovém případě referenční členský stát aktualizuje zprávu o hodnocení do 90 dnů od potvrzení žádosti. Pokud příslušné orgány dotčených členských států aktualizaci zprávy o hodnocení nevyžadují, referenční členský stát předloží zprávu o hodnocení do 30 dnů.

6. Do 60 dnů od obdržení zprávy o hodnocení schválí příslušné orgány dotčených členských států zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalovou informaci a odpovídajícím způsobem informují příslušný orgán referenčního členského státu.

7. Příslušný orgán referenčního členského státu pro postup vzájemného uznávání zaznamená dohodu všech stran, uzavře postup a odpovídajícím způsobem informuje žadatele. Zpráva o hodnocení spolu se souhrnem údajů o přípravku, označením na obalu a příbalovou informací schválenými příslušným orgánem referenčního členského státu pro postup vzájemného uznávání se zašle dotčeným členským státům a žadateli.

8. Do 30 dnů od potvrzení dohody přijmou příslušné orgány všech dotčených členských států, v nichž byla předložena žádost v souladu s odstavcem 1, rozhodnutí podle článků 43 až 45 v souladu se schválenou zprávou o hodnocení, souhrnem údajů o přípravku, označením na obalu a příbalovou informací v podobě, v jaké byly schváleny.

Oddíl 5

Koordinace vnitrostátní registrace

Článek 37

Koordinační skupina pro decentralizovaný postup a postup vzájemného uznávání

1. Zřizuje se koordinační skupina pro decentralizovaný postup a postup vzájemného uznávání (dále jen „koordinační skupina“) pro tyto účely:

a) posuzování veškerých otázek týkajících se vnitrostátní registrace léčivého přípravku ve dvou nebo více členských státech v souladu s postupy stanovenými v oddílech 3, 4 a 5 této kapitoly a v článku 95;

b) posuzování otázek týkajících se farmakovigilance léčivých přípravků, na něž se vztahují vnitrostátní registrace, v souladu s články 108, 110, 112, 116 a 121;

c) posuzování otázek týkajících se změn vnitrostátních registrací v souladu s čl. 93 odst. 1.

Při plnění svých úkolů v oblasti farmakovigilance uvedených v prvním pododstavci písm. b), včetně schvalování systémů řízení rizik a monitorování jejich účinnosti, se koordinační skupina opírá o vědecká posouzení a doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv uvedeného v článku 149 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

2. Koordinační skupina se skládá z jednoho zástupce z každého členského státu ~~jmenovaného~~***a jednoho zástupce z řad organizací pacientů jmenovaných*** na období tří let, které může být prodlouženo. ~~Členské státy~~***Náhradníci*** mohou ~~jmenovat náhradníka~~***být jmenováni*** na období tří let, které může být prodlouženo. Členové koordinační skupiny mohou být doprovázeni odborníky. **[pozm. návrh 153]**

Členové koordinační skupiny a odborníci vycházejí při plnění svých úkolů z vědeckých a regulačních zdrojů, jež jsou dostupné příslušným orgánům členských států. Každý příslušný orgán členského státu sleduje odbornou úroveň prováděných hodnocení a usnadňuje činnost jmenovaných členů koordinační skupiny a odborníků.

Pokud jde o transparentnost a o nezávislost jejích členů, vztahuje se na koordinační skupinu článek 147 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

3. Agentura zajišťuje sekretariát této koordinační skupiny. Koordinační skupina přijme svůj jednací řád, který vstoupí v platnost po vydání příznivého stanoviska Komise. Tento jednací řád se zveřejní.

4. Výkonný ředitel agentury nebo jeho zástupce a zástupci Komise jsou oprávněni účastnit se všech zasedání koordinační skupiny.

5. Členové koordinační skupiny zajistí náležitou koordinaci mezi úkoly skupiny a prací příslušných orgánů členských států, včetně poradních subjektů zabývajících se registrací.

6. Není-li v této směrnici stanoveno jinak, vynaloží všichni zástupci členských států v koordinační skupině veškeré úsilí k tomu, aby dosáhli dohody u všech opatření, která mají být přijata. Není-li možné dohody dosáhnout, platí postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině.

7. Členové koordinační skupiny musí v souvislosti s informacemi, na které se vztahuje profesní tajemství, zachovávat mlčenlivost i po ukončení své činnosti.

Článek 38

Rozdílné postoje členských států během decentralizovaného postupu nebo postupu vzájemného uznávání

1. Pokud po uplynutí lhůty stanovené v čl. 34 odst. 6 nebo čl. 36 odst. 6 panuje mezi členskými státy neshoda ohledně toho, zda lze registraci vydat, z důvodu potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví, dotčený nesouhlasící členský stát podrobně vysvětlí sporné body a důvody svého postoje referenčnímu členskému státu, ostatním dotčeným členským státům a žadateli. Body, ohledně nichž panuje neshoda, se neprodleně předloží koordinační skupině.

2. Komise přijme pokyny, kterými se stanoví definice potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví.

3. V rámci koordinační skupiny všechny dotčené nesouhlasící členské státy maximálně usilují o dosažení dohody u opatření, která mají být přijata. Poskytnou žadateli příležitost vyjádřit své stanovisko ústně nebo písemně. Pokud během 60 dnů od oznámení bodů, ohledně nichž panuje neshoda, dosáhnou členské státy dohody, zaznamená referenční členský stát dohodu, uzavře postup a odpovídajícím způsobem informuje žadatele. Použije se postup stanovený v čl. 34 odst. 7 nebo čl. 36 odst. 8.

4. Pokud není možné ve lhůtě 60 dnů stanovené v odstavci 3 dohody dosáhnout, předá se Komisi postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině a Komise použije postup stanovený v článcích 41 a 42.

5. Za okolností uvedených v odstavci 4 smí členské státy, které schválily zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalovou informaci referenčního členského státu, na žádost žadatele zaregistrovat léčivý přípravek, aniž by vyčkaly výsledku postupu stanoveného v článku 41. V takovém případě není udělenou vnitrostátní registrací dotčen výsledek uvedeného postupu.

Článek 39

Postup předání rozdílných rozhodnutí členských států

Pokud byly pro určitý léčivý přípravek předloženy žádosti o vnitrostátní registraci v souladu s články 6 a 9 až 14 a pokud členské státy přijaly rozdílná rozhodnutí týkající se vnitrostátní registrace, její změny, pozastavení nebo zrušení či souhrnu údajů o přípravku, může příslušný orgán členského státu, Komise nebo držitel rozhodnutí o registraci předat záležitost Výboru pro humánní léčivé přípravky k uplatnění postupu stanoveného v článcích 41 a 42.

Článek 40

Harmonizace souhrnu údajů o přípravku

1. Na podporu harmonizace vnitrostátních registrací u léčivých přípravků v celé Unii předají příslušné orgány členských států každý rok koordinační skupině uvedené v článku 37 seznam léčivých přípravků, pro které má být vypracován harmonizovaný souhrn údajů o přípravku.

2. Koordinační skupina sestaví seznam léčivých přípravků, pro které má být vypracován harmonizovaný souhrn údajů o přípravku, přičemž zohlední návrhy příslušných orgánů všech členských států, a předá uvedený seznam Komisi.

3. Komise nebo příslušný orgán členského státu může po dohodě s agenturou a s přihlédnutím ke stanoviskům zúčastněných stran předat záležitost týkající se harmonizace souhrnu údajů o přípravku v případě uvedených léčivých přípravků Výboru pro humánní léčivé přípravky k uplatnění postupu stanoveného v článcích 41 a 42.

Článek 41

Vědecké hodnocení provedené Výborem pro humánní léčivé přípravky postupem předání záležitosti k přezkoumání

1. Odkazuje-li se na postup stanovený v tomto článku, Výbor pro humánní léčivé přípravky uvedený v článku 148 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] dotčenou záležitost posoudí a vydá odůvodněné stanovisko do 60 dnů od data, kdy mu byla záležitost předána k přezkoumání.

V případech předložených Výboru pro humánní léčivé přípravky v souladu s články 39, 40 a 95 však může Výbor pro humánní léčivé přípravky tuto lhůtu prodloužit o další období až 90 dnů.

Na návrh svého předsedy se Výbor pro humánní léčivé přípravky může dohodnout na kratší lhůtě.

2. Pro účely přezkoumání dané záležitosti jmenuje Výbor pro humánní léčivé přípravky jednoho ze svých členů zpravodajem. Výbor může také jmenovat jednotlivé odborníky pro účely poradenství o konkrétních otázkách. Při jmenování odborníků vymezí Výbor pro humánní léčivé přípravky jejich úkoly a určí lhůtu pro jejich splnění.

3. Před vydáním stanoviska poskytne Výbor pro humánní léčivé přípravky žadateli nebo držiteli rozhodnutí o registraci příležitost podat písemné nebo ústní vysvětlení ve lhůtě, kterou výbor určí.

Ke stanovisku Výboru pro humánní léčivé přípravky se přiloží souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace.

V případě potřeby může Výbor pro humánní léčivé přípravky vyzvat jakoukoli jinou osobu, aby poskytla informace týkající se záležitosti, kterou projednává, nebo zvážila veřejné slyšení.

Agentura na základě konzultace s dotčenými stranami vypracuje pravidla pro organizaci a provádění veřejných slyšení v souladu s článkem 163 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

Výbor pro humánní léčivé přípravky může pozastavit běh lhůt uvedených v odstavci 1, aby žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci mohl připravit vysvětlení.

4. Agentura neprodleně informuje žadatele nebo držitele rozhodnutí o registraci, pokud stanovisko Výboru pro humánní léčivé přípravky uvádí, že:

a) žádost nesplňuje kritéria pro registraci;

b) souhrn údajů o přípravku navržený žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci v souladu s článkem 62 má být změněn;

c) registrace má být udělena za určitých podmínek, které jsou považovány za podstatné pro bezpečné a účinné používání daného léčivého přípravku, včetně farmakovigilance;

d) registrace má být pozastavena, změněna nebo zrušena;

e) léčivý přípravek splňuje podmínky stanovené v článku 83 týkající se léčivých přípravků, které řeší neuspokojenou léčebnou potřebu.

Do 12 dnů od obdržení stanoviska může žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci písemně oznámit agentuře svůj úmysl požádat o přehodnocení stanoviska. V takovém případě předá agentuře podrobné odůvodnění této žádosti do 60 dnů od obdržení stanoviska.

Do 60 dnů od obdržení odůvodnění žádosti přezkoumá Výbor pro humánní léčivé přípravky své stanovisko v souladu s čl. 12 odst. 2 třetím pododstavcem [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004]. Odůvodnění závěrů dosažených v návaznosti na přehodnocení výboru se připojí ke zprávě o hodnocení uvedené v čl. 12 odst. 2 třetím pododstavci [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

5. Do 12 dnů od přijetí konečného stanoviska Výboru pro humánní léčivé přípravky předá agentura toto stanovisko členským státům, Komisi a žadateli nebo držiteli rozhodnutí o registraci společně se zprávou popisující hodnocení léčivého přípravku a uvádějící důvody pro závěry výboru.

V případě stanoviska ve prospěch udělení nebo zachování registrace dotčeného léčivého přípravku k jeho uvedení na trh se ke konečnému stanovisku přiloží tyto dokumenty:

a) souhrn údajů o přípravku uvedený v článku 62;

b) podrobnosti o veškerých podmínkách ovlivňujících registraci ve smyslu odst. 4 prvního pododstavce písm. c);

c) podrobnosti o veškerých doporučených podmínkách nebo omezeních s ohledem na bezpečné a účinné používání léčivého přípravku;

d) označení na obalu a příbalová informace.

Článek 42

Rozhodnutí Komise

1. Do 12 dnů od obdržení stanoviska Výboru pro humánní léčivé přípravky předloží Komise Stálému výboru pro humánní léčivé přípravky uvedenému v čl. 214 odst. 1 návrh rozhodnutí o žádosti na základě požadavků stanovených v této směrnici.

V řádně odůvodněných případech může Komise stanovisko vrátit agentuře k dalšímu zvážení.

Pokud návrh rozhodnutí předpokládá udělení registrace, musí obsahovat dokumenty uvedené v čl. 41 odst. 5 druhém pododstavci nebo na ně odkazovat.

Pokud návrh rozhodnutí není v souladu se stanoviskem agentury, poskytne Komise podrobné vysvětlení důvodů rozdílů.

Komise návrh rozhodnutí zašle příslušným orgánům členských států a žadateli nebo držiteli rozhodnutí o registraci ***a rozhodnutí, včetně odůvodnění, zveřejní***. **[pozm. návrh 154]**

2. Komise přijme prostřednictvím prováděcích aktů konečné rozhodnutí do 12 dnů od obdržení stanoviska Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky.

Uvedené prováděcí akty se přijmou přezkumným postupem podle čl. 214 odst. 2 a 3.

3. Pokud členský stát vznese důležité nové otázky vědecké nebo technické povahy, kterými se stanovisko vydané agenturou nezabývalo, Komise může postoupit žádost zpět agentuře k dalšímu zvážení. V takovém případě jsou postupy stanovené v odstavcích 1 a 2 znovu zahájeny po obdržení odpovědi agentury.

4. Rozhodnutí podle odstavce 2 je určeno všem členským státům a zašle se pro informaci žadateli nebo držiteli rozhodnutí o registraci. Dotčené členské státy a referenční členský stát přijmou rozhodnutí o udělení nebo zrušení registrace nebo o změně jejích podmínek podle potřeby pro dosažení souladu s rozhodnutím uvedeným v odstavci 2 do 30 dnů od jeho oznámení. V rozhodnutí o udělení, pozastavení, zrušení nebo změně registrace odkáží členské státy na rozhodnutí přijaté podle odstavce 2. Odpovídajícím způsobem informují agenturu.

5. Zahrnuje-li postup zahájený podle článku 95 i léčivé přípravky, na něž se vztahuje centralizovaná registrace podle čl. 95 odst. 2 třetího pododstavce, přijme Komise, je-li to nezbytné, rozhodnutí o změně, pozastavení nebo zrušení registrace nebo o zamítnutí prodloužení dotčených registrací v souladu s tímto článkem.

Oddíl 6

Výsledky posouzení žádosti o vnitrostátní registraci

Článek 43

Udělení vnitrostátní registrace

1. Pokud příslušný orgán členského státu udělí vnitrostátní registraci, informuje žadatele o registraci o souhrnu údajů o přípravku, příbalové informaci, označení na obalu, jakož i o veškerých podmínkách stanovených v souladu s články 44 a 45, jakož i o veškerých lhůtách pro splnění uvedených podmínek.

2. Příslušné orgány členských států přijmou veškerá potřebná opatření k zajištění toho, aby byly informace uvedené v souhrnu údajů o přípravku v souladu s informacemi přijatými při udělení vnitrostátní registrace nebo následně.

3. Příslušné orgány členských států bez zbytečného odkladu zveřejní vnitrostátní registraci spolu se souhrnem údajů o přípravku a příbalovou informací, ***plánem dohledu nad antimikrobiálními látkami a přístupu a zvláštními požadavky na informace uvedenými v čl. 17 odst. 1 písm. a) a b),*** jakož i veškeré podmínky stanovené v souladu s články ***17,*** 44 a 45 a veškeré povinnosti uložené následně v souladu s článkem 87, spolu s veškerými lhůtami pro splnění uvedených podmínek a povinností pro každý léčivý přípravek, který registrovaly. **[pozm. návrh 155]**

4. Příslušný orgán členského státu může zvážit další dostupné důkazy a rozhodnout o nich nezávisle na údajích předložených držitelem rozhodnutí o registraci. Na tomto základě se souhrn údajů o přípravku aktualizuje, pokud mají uvedené další důkazy dopad na poměr přínosů a rizik léčivého přípravku. ***Příslušný orgán bez zbytečného odkladu informuje držitele rozhodnutí o registraci o svém rozhodnutí, včetně jeho odůvodnění.*** **[pozm. návrh 156]**

5. Příslušné orgány členských států vypracují zprávu o hodnocení a poznámky k registrační dokumentaci s ohledem na výsledky farmaceutických a neklinických zkoušek, klinických studií, systém řízení rizik, hodnocení rizik pro životní prostředí a farmakovigilanční systém daného léčivého přípravku.

6. Příslušné orgány členských států tuto zprávu o hodnocení po odstranění veškerých důvěrných informací obchodní povahy bez zbytečného odkladu zveřejní společně s odůvodněním svého stanoviska. Odůvodnění se poskytne odděleně pro každou léčebnou indikaci, pro kterou se žádost podává.

7. Veřejná zpráva o hodnocení uvedená v odstavci 5 musí obsahovat souhrn napsaný způsobem srozumitelným pro veřejnost. Souhrn musí obsahovat zejména oddíl týkající se podmínek používání léčivého přípravku.

Článek 44

Vnitrostátní registrace podléhající určitým podmínkám

1. Registrace léčivého přípravku smí být udělena s výhradou splnění jedné nebo několika z těchto podmínek:

a) přijetí určitých opatření pro zajištění bezpečného používání léčivého přípravku, jež mají být obsažena v systému řízení rizik;

b) provedení poregistračních studií bezpečnosti;

c) splnění povinností zaznamenávat nebo hlásit podezření na nežádoucí účinky, které jsou přísnější než podmínky uvedené v kapitole IX;

d) jakékoli další podmínky nebo omezení s ohledem na bezpečné a účinné používání léčivého přípravku;

e) existence odpovídajícího farmakovigilančního systému;

f) provedení poregistračních studií účinnosti v případech, kdy byly zjištěny obavy týkající se některých aspektů účinnosti léčivého přípravku, které lze odstranit pouze po jeho uvedení na trh;

g) v případě léčivých přípravků, u nichž ***na základně řádně odůvodněných důvodů stanovených ve zprávě o hodnocení*** existuje značná nejistota, pokud jde o vztah zástupného cílového parametru k očekávanému zdravotnímu výsledku, je-li to vhodné a relevantní pro poměr přínosů a rizik ***a se zvláštním zřetelem k nové účinné látce a léčebným indikacím***, poregistrační povinnost doložit klinický přínos; **[pozm. návrh 157]**

h) provedení poregistračních studií hodnocení rizik pro životní prostředí, shromažďování údajů z monitorování nebo informací o použití, pokud byly zjištěny nebo potenciálně existují obavy ohledně rizik pro životní prostředí nebo veřejné zdraví, včetně antimikrobiální rezistence, po uvedení léčivého přípravku na trh;

i) provedení poregistračních studií s cílem zlepšit bezpečné a účinné používání léčivého přípravku;

j) v příslušných případech provedení validačních studií specifických pro daný léčivý přípravek s cílem nahradit kontrolní metody na zvířatech kontrolními metodami bez použití zvířat.

Povinnost provádět poregistrační studie účinnosti uvedená v prvním pododstavci písm. f) vychází z aktů v přenesené pravomoci přijatých podle článku 88.

2. Registrace v případě potřeby stanoví lhůty pro splnění podmínek uvedených v odst. 1 prvním pododstavci.

Článek 45

Vnitrostátní registrace za výjimečných okolností

1. Za výjimečných okolností, kdy v žádosti o registraci léčivého přípravku podle článku 6 nebo v žádosti o novou léčebnou indikaci stávající registrace podle článku 92 není žadatel schopen poskytnout úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku za běžných podmínek použití, může příslušný orgán členského státu odchylně od článku 6 udělit registraci podle článku 43 s výhradou splnění zvláštních podmínek, jsou-li splněny tyto požadavky:

a) žadatel v souboru žádosti prokázal, že existují objektivní a ověřitelné důvody, proč není schopen předložit úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku za běžných podmínek použití na základě jednoho z důvodů uvedených v příloze II;

b) s výjimkou údajů uvedených v písmeni a) je soubor žádosti úplný a splňuje všechny požadavky této směrnice;

c) rozhodnutí příslušných orgánů členských států obsahuje zvláštní podmínky, zejména s cílem zajistit bezpečnost léčivého přípravku a zajistit, aby držitel rozhodnutí o registraci oznámil příslušným orgánům členských států jakoukoli nežádoucí příhodu související s jeho používáním a v případě potřeby přijal vhodná opatření.

2. Zachování registrované nové léčebné indikace a platnost vnitrostátní registrace musí být spojeny s přehodnocením podmínek stanovených v odstavci 1 po dvou letech od data, kdy byla registrována nová léčebná indikace nebo kdy byla udělena registrace, a poté s četností založenou na rizicích, kterou stanoví příslušné orgány členského státu a která je upřesněna v registraci.

Toto přehodnocení se provede na základě žádosti držitele rozhodnutí o registraci o zachování registrované nové léčebné indikace nebo o prodloužení registrace za výjimečných okolností.

Článek 46

Doba platnosti a prodloužení registrace

1. Aniž je dotčen odstavec 4, je registrace léčivého přípravku platná po neomezenou dobu.

Odchylně od prvního pododstavce je vnitrostátní registrace udělená v souladu s čl. 45 odst. 1 platná po dobu pěti let a podléhá prodloužení v souladu s odstavcem 2.

Odchylně od prvního pododstavce může příslušný orgán členského státu v době udělení vnitrostátní registrace z objektivně a řádně odůvodněných důvodů týkajících se bezpečnosti léčivého přípravku rozhodnout o omezení doby platnosti vnitrostátní registrace na pět let.

2. Držitel rozhodnutí o registraci může podat žádost o prodloužení vnitrostátní registrace udělené podle odst. 1 druhého nebo třetího pododstavce. Tato žádost musí být podána nejméně devět měsíců před tím, než vnitrostátní registrace pozbude platnosti.

3. Jakmile je žádost o prodloužení předložena ve lhůtě stanovené v odstavci 2, zůstává vnitrostátní registrace v platnosti, dokud příslušný orgán členského státu nepřijme rozhodnutí.

4. Příslušný orgán členského státu může vnitrostátní registraci prodloužit na základě přehodnocení poměru přínosů a rizik. Jakmile je registrace prodloužena, je platná po neomezenou dobu.

Článek 47

Zamítnutí vnitrostátní registrace

1. Vnitrostátní registrace se zamítne, pokud se po ověření údajů a dokumentace uvedených v článku 6 a s výhradou zvláštních požadavků stanovených v článcích 9 až 14 dospěje k závěru, že:

a) poměr přínosů a rizik se nepovažuje za příznivý;

b) žadatel neprokázal řádně nebo dostatečně jakost, bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku;

c) kvalitativní a kvantitativní složení léčivého přípravku neodpovídá deklarovanému složení;

d) ~~hodnocení~~***posouzení*** rizik pro životní prostředí je neúplné nebo nedostatečně podložené ***nebo důvod neúplnosti hodnocení rizik pro životní prostředí není řádně odůvodněný a doložený*** žadatelem nebo rizika zjištěná v hodnocení rizik pro životní prostředí nebyla žadatelem ***nebo opatřeními ke zmírnění rizik zahrnutými žadatelem v souladu s čl. 22 odst. 3*** dostatečně řešena; **[pozm. návrh 158]**

da) U léčivých přípravků, u nichž referenční léčivý přípravek obdržel svou první registraci před 30. říjnem 2005, může být vnitrostátní registrace zamítnuta, pokud se má za to, že posouzení rizik pro životní prostředí je neúplné nebo nedostatečně odůvodněné a tyto léčivé přípravky lze identifikovat jako potenciálně škodlivé k životnímu prostředí. **[pozm. návrh 159]**

e) označení na obalu a příbalová informace navržené žadatelem nejsou v souladu s kapitolou VI.

2. Vnitrostátní registrace se rovněž zamítne, pokud některé údaje nebo dokumentace předložené na podporu žádosti nejsou v souladu s čl. 6 odst. 1 až 6 a články 9 až 14.

3. Žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci odpovídá za správnost předložených údajů a dokumentace.

Oddíl 7

Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro pediatrické použití

Článek 48

Soulad s plánem pediatrického výzkumu

1. Příslušný orgán členského státu, v němž je předložena žádost o registraci nebo o změnu registrace podle ustanovení této kapitoly nebo kapitoly VIII, ověří, zda žádost splňuje požadavky stanovené v čl. 6 odst. 5.

2. Je-li žádost předložena v souladu s postupem stanoveným v této kapitole oddílech 3 a 4, provede referenční členský stát ověření souladu, v příslušných případech včetně žádosti o stanovisko agentury v souladu s odst. 3 písm. b).

3. Výbor pro humánní léčivé přípravky uvedený v článku 148 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] může být v níže uvedených případech požádán o stanovisko k tomu, zda jsou studie provedené žadatelem v souladu se schváleným plánem pediatrického výzkumu podle definice v článku 74 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004], a sice ze strany:

a) žadatele před podáním žádosti o registraci nebo o změnu registrace;

b) příslušného orgánu členského státu při potvrzování žádosti o registraci nebo o změnu registrace, která takové stanovisko dosud neobsahuje.

4. V případě žádosti v souladu s odst. 3 písm. a) žadatel nepředloží svou žádost, dokud Výbor pro humánní léčivé přípravky nevydá své stanovisko, a kopie tohoto stanoviska se připojí k žádosti.

5. Členské státy náležitě zohlední stanovisko vypracované v souladu s odstavcem 3.

6. Pokud příslušný orgán členského státu během vědeckého posouzení platné žádosti o registraci nebo o změnu registrace dospěje k závěru, že studie nejsou v souladu se schváleným plánem pediatrického výzkumu, není léčivý přípravek způsobilý pro odměny a pobídky stanovené v článku 86.

Článek 49

Údaje získané z plánu pediatrického výzkumu

1. Je-li registrace nebo změna registrace udělena v souladu s ustanoveními této kapitoly nebo ustanoveními kapitoly VIII:

a) výsledky všech klinických studií provedených v souladu se schváleným plánem pediatrického výzkumu podle čl. 6 odst. 5 písm. a) musí být zahrnuty do souhrnu údajů o přípravku a případně do příbalové informace, nebo

b) jakékoli dohodnuté zproštění povinnosti podle čl. 6 odst. 5 písm. b) a c) musí být zaznamenáno v souhrnu údajů o přípravku a případně v příbalové informaci dotčeného léčivého přípravku.

2. Pokud je žádost v souladu se všemi opatřeními obsaženými ve schváleném a dokončeném plánu pediatrického výzkumu a pokud souhrn údajů o přípravku odráží výsledky studií provedených v souladu s uvedeným schváleným plánem pediatrického výzkumu, začlení příslušný orgán členského státu do rozhodnutí o registraci prohlášení o souladu žádosti se schváleným a dokončeným plánem pediatrického výzkumu. ***Příslušný orgán zveřejní závěry posouzení týkající se souladu se schváleným dokončeným plánem pediatrického výzkumu.*** **[pozm. návrh 160]**

3. Žádost o nové léčebné indikace, včetně pediatrických indikací, nové lékové formy, nové síly a nové cesty podání léčivých přípravků registrovaných v souladu s ustanoveními podle této kapitoly nebo s ustanoveními podle kapitoly VIII, které jsou chráněny buď dodatkovým ochranným osvědčením podle [nařízení (ES) č. 469/2009 – Úřad pro publikace: nahraďte odkazem na nový nástroj po jeho přijetí], nebo patentem, který opravňuje k udělení dodatkového ochranného osvědčení, lze předložit postupem podle článků 41 a 42.

4. Postup uvedený v odstavci 3 se omezí na posouzení konkrétního oddílu souhrnu údajů o přípravku, který má být změněn.

Kapitola IV

Omezení výdeje na předpis

Článek 50

Omezení výdeje léčivých přípravků na předpis

1. Při udělení registrace určí příslušné orgány na základě kritérií stanovených v článku 51 u léčivého přípravku omezení výdeje na předpis takto:

a) jedná se o léčivý přípravek podléhající omezení výdeje na lékařský předpis nebo

b) jedná se o léčivý přípravek nepodléhající omezení výdeje na lékařský předpis.

2. Příslušné orgány mohou stanovit podkategorie pro léčivé přípravky, které podléhají omezení výdeje na lékařský předpis. V takovém případě uvedou omezení výdeje na předpis takto:

a) léčivé přípravky podléhající omezení výdeje na lékařský předpis, které lze nebo nelze vydat opakovaně;

b) léčivé přípravky podléhající omezení výdeje pouze na zvláštní lékařský předpis;

c) léčivé přípravky na lékařský předpis „s omezením“, které smějí být používány výhradně v určitých specializovaných oblastech.

Článek 51

Léčivé přípravky podléhající omezení výdeje na lékařský předpis

1. Léčivý přípravek podléhá omezení výdeje na lékařský předpis, pokud:

a) může i při správném používání představovat přímé nebo nepřímé nebezpečí, je-li používán bez lékařského dohledu;

b) je často a ve velmi širokém rozsahu používán nesprávně, a v důsledku toho může představovat přímé nebo nepřímé nebezpečí pro lidské zdraví;

c) obsahuje látky nebo přípravky z látek, jejichž účinnost nebo nežádoucí účinky vyžadují další výzkum;

d) je běžně předepisován lékařem k parenterálnímu podání;

e) je ***antibiotickou nebo jakoukoli jinou*** antimikrobiální látkou***, u které existuje zjištěné riziko antimikrobiální rezistence;*** nebo **[pozm. návrh 161]**

f) obsahuje účinnou látku, ~~která je~~***pomocné látky nebo jakékoli jiné složky nebo součásti, které jsou*** perzistentní, bioakumulativní a ~~toxická~~***toxické***, nebo vysoce perzistentní a vysoce bioakumulativní, nebo perzistentní, mobilní a ~~toxická~~***toxické***, nebo vysoce perzistentní a vysoce mobilní a je pro ~~ni~~***ně*** je vyžadován lékařský předpis jako opatření pro minimalizaci rizika s ohledem na životní prostředí, pokud použití léčivého přípravku a bezpečnost pacientů nevyžadují jinak. **[pozm. návrh 162]**

1a. Komise přijme prováděcí akty k přidání dalších antimikrobiálních přípravků, které podléhají statutu předpisu, pokud agentura zjistila riziko antimikrobiální rezistence. Uvedené prováděcí akty se přijmou přezkumným postupem podle čl. 214 odst. 2. **[pozm. návrh 163]**

2. Členské státy mohou stanovit další podmínky týkající se předepisování antimikrobiálních látek, omezit platnost lékařského předpisu a omezit předepisovaná množství na množství požadované pro danou léčbu nebo terapii ***povolením použití předem nařezaných blistrových jednotek*** nebo podmínit určité antimikrobiální léčivé přípravky vystavením zvláštního lékařského předpisu nebo předpisu s omezením. **[pozm. návrh 164]**

2a. Předpis antibiotických přípravků podléhá těmto podmínkám:

a) omezí se na množství potřebné pro danou léčbu nebo terapii;

b) předepisují se pouze na omezenou dobu, aby se pokrylo rizikové období, pokud se používá jako profylaxe;

c) v případě, že diagnostický test nebyl proveden, je vyžadováno odůvodnění. **[pozm. návrh 165]**

2b. Členské státy, pokud je to možné, stanoví pro danou léčbu nebo terapii předepisování a výdej na jednotku. **[pozm. návrh 166]**

3. Pokud členské státy stanoví podkategorii léčivých přípravků podléhajících omezení výdeje na zvláštní lékařský předpis, vezmou v úvahu tyto faktory:

a) léčivý přípravek obsahuje v množství neumožňujícím výdej bez lékařského předpisu látku klasifikovanou jako omamnou nebo psychotropní ve smyslu mezinárodních smluv;

b) léčivý přípravek může při nesprávném používání představovat značné riziko lékového zneužívání, vést k návyku nebo být zneužit k nezákonným účelům nebo

c) léčivý přípravek obsahuje látku, která na základě toho, že je nová, nebo na základě svých vlastností může být v rámci prevence považována za náležející do skupiny uvedené v písmeni a).

4. Pokud členské státy stanoví podkategorii léčivých přípravků, které lze vydat pouze na předpis s omezením, vezmou v úvahu tyto faktory:

a) léčivý přípravek je na základě svých farmakologických vlastností nebo na základě toho, že je nový, nebo v zájmu veřejného zdraví vyhrazen pro léčbu, která může probíhat pouze v nemocnicích;

b) léčivý přípravek se používá k léčbě onemocnění, která musí být diagnostikována v nemocnicích nebo v zařízeních s odpovídajícím diagnostickým vybavením, i když podávání a následné sledování může být prováděno jinde;

c) léčivý přípravek je určen pro ambulantní pacienty, ale jeho použití může vyvolat velmi závažné nežádoucí účinky, což vyžaduje předpis vystavený podle požadavků specialisty a zvláštní dozor během léčby.

ca) riziko antimikrobiální rezistence, včetně jakýchkoli zmírňujících opatření v tomto ohledu, vyplývající z použití léčivého přípravku. **[pozm. návrh 167]**

5. Příslušný orgán může upustit od uplatnění odstavců 1, 3 a 4 s ohledem na:

a) maximální jednotlivou dávku, maximální denní dávku, sílu, lékovou formu, určité typy balení nebo

~~b) jiné okolnosti použití, které specifikoval.~~ **[pozm. návrh 168]**

6. Pokud příslušný orgán nestanoví podkategorie léčivých přípravků podle čl. 50 odst. 2, vezme nicméně v úvahu kritéria stanovená v odstavcích 3 a 4 při rozhodování, zda bude léčivý přípravek klasifikován jako léčivý přípravek podléhající omezení výdeje na lékařský předpis.

Článek 52

Léčivé přípravky nepodléhající omezení výdeje na lékařský předpis

Léčivé přípravky nepodléhající omezení výdeje na lékařský předpis jsou léčivé přípravky, které nesplňují kritéria stanovená v článku 51.

Článek 53

Seznam léčivých přípravků podléhajících omezení výdeje na lékařský předpis

Příslušné orgány vypracují seznam léčivých přípravků, které na jejich území podléhají omezení výdeje na lékařský předpis, přičemž v případě potřeby uvedou kategorii omezení výdeje na předpis. Tento seznam každoročně aktualizují.

Článek 54

Změna omezení výdeje na předpis

Jsou-li příslušným orgánům oznámeny nové skutečnosti, přezkoumají je a v příslušných případech změní kategorii omezení výdeje na předpis u léčivého přípravku za použití kritérií uvedených v článku 51.

Článek 55

Ochrana údajů u důkazů na podporu změny omezení výdeje na předpis

Jestliže byla povolena změna omezení výdeje na předpis u léčivého přípravku na základě významných neklinických zkoušek nebo klinických studií, příslušný orgán neodkáže na výsledky uvedených zkoušek nebo studií při posuzování žádosti o změnu omezení výdeje na předpis u téže látky předložené jiným žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci po dobu jednoho roku od povolení první změny.

Kapitola V

Povinnosti a odpovědnost držitele rozhodnutí o registraci

Článek 56

Obecné povinnosti

1. Držitel rozhodnutí o registraci odpovídá za dodání léčivého přípravku, pro nějž byla udělena registrace, na trh. Určení zástupce držitele rozhodnutí o registraci nezprošťuje držitele rozhodnutí o registraci jeho právní odpovědnosti.

2. Držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku uváděného na trh v členském státě oznámí příslušnému orgánu dotčeného členského státu datum skutečného uvedení daného léčivého přípravku na trh v uvedeném členském státě, přičemž zohlední různé registrované obchodní úpravy.

3. Držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku uváděného na trh v členském státě zajistí v rámci své odpovědnosti odpovídající a stálé dodávky uvedeného léčivého přípravku lékárnám, distributorům nebo osobám oprávněným vydávat léčivé přípravky tak, aby byly pokryty potřeby pacientů v daném členském státě.

Opatření k provedení prvního pododstavce by měla být navíc odůvodněna ochranou veřejného zdraví a být úměrná cílům takové ochrany v souladu s pravidly Smlouvy, zejména s pravidly, která se týkají volného pohybu zboží a hospodářské soutěže.

4. Držitel rozhodnutí o registraci ve všech fázích výroby a distribuce zajistí, aby výchozí materiály a složky léčivých přípravků a samotné léčivé přípravky splňovaly požadavky této směrnice a, v příslušných případech, [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] a jiných právních předpisů Unie, a ověří, zda jsou tyto požadavky splněny.

5. V případě integrální kombinace léčivého přípravku se zdravotnickým prostředkem a v případě kombinace léčivého přípravku s výrobkem jiným než zdravotnickým prostředkem je držitel rozhodnutí o registraci odpovědný za celý výrobek, pokud jde o soulad léčivého přípravku s požadavky této směrnice a [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

6. Držitel rozhodnutí o registraci musí být usazen v Unii.

7. Domnívá-li se držitel rozhodnutí o registraci nebo má-li důvod se domnívat, že léčivý přípravek, který dodal na trh, není v souladu s registrací nebo touto směrnicí a [revidovaným nařízením (ES) č. 726/2004], neprodleně přijme nezbytná nápravná opatření k uvedení daného léčivého přípravku do souladu, případně k jeho stažení z trhu nebo z oběhu. Držitel rozhodnutí o registraci o tom neprodleně informuje příslušné orgány a dotčené distributory.

8. Držitel rozhodnutí o registraci poskytne příslušným orgánům na požádání bezplatné vzorky v dostatečném množství, aby bylo možné provádět kontroly léčivých přípravků, které uvedl na trh.

9. Na žádost poskytne držitel rozhodnutí o registraci příslušnému orgánu veškeré údaje týkající se objemu prodeje daného léčivého přípravku a veškeré údaje, které má k dispozici, týkající se objemu předepisování.

Článek 57

Odpovědnost za podávání zpráv o veřejné finanční podpoře

1. Držitel rozhodnutí o registraci oznámí veřejnosti jakoukoli přímou finanční podporu, kterou obdržel od jakéhokoli veřejného orgánu***, subjektu nebo dobročinné nebo neziskové organizace nebo fondu financovaného z veřejných prostředků, bez ohledu na jeho zeměpisnou polohu, a jakoukoli nepřímou finanční podporu obdrženou od jakéhokoli veřejného orgánu*** nebo subjektu ***Unie nebo jejích členských států*** financovaného z veřejných prostředků v souvislosti s výzkumem a vývojem léčivého přípravku, na nějž se vztahuje vnitrostátní nebo centralizovaná registrace, bez ohledu na právní subjekt, který uvedenou podporu obdržel. **[pozm. návrh 169]**

2. Do 30 dnů od udělení registrace držitel rozhodnutí o registraci:

a) vypracuje elektronickou zprávu obsahující tyto údaje:

   i) výše obdržené finanční podpory a datum této podpory;

   ii) ~~veřejný orgán nebo~~ subjekt ~~financovaný z veřejných prostředků~~, který poskytl finanční podporu uvedenou v bodě i); **[pozm. návrh 170]**

   iii) právní subjekt, který obdržel podporu uvedenou v bodě i);

   iiia) případně jakýkoli nezávislý právní subjekt, od kterého obdržel licenci týkající se léčivého přípravku nebo tento přípravek získal v předchozích fázích vývoje, a údaj tom, ve které fázi procesu výzkumu a vývoje se tak stalo. Držitel rozhodnutí o registraci zahrne v maximální možné míře do zprávy informace o obdržených finančních prostředcích podle odstavce 1 specifické pro příslušný léčivý přípravek. **[pozm. návrh 171]**

b) zajistí, aby elektronická zpráva byla přesná a aby byla auditována nezávislým externím auditorem;

c) zpřístupní elektronickou zprávu veřejnosti na zvláštních internetových stránkách;

d) sdělí elektronický odkaz na tyto internetové stránky příslušnému orgánu členského státu nebo, v příslušných případech, agentuře.

3. V případě léčivých přípravků registrovaných podle této směrnice příslušný orgán členského státu včas sdělí elektronický odkaz agentuře.

4. Držitel rozhodnutí o registraci aktualizuje elektronický odkaz a v případě potřeby každoročně aktualizuje zprávu.

5. Členské státy přijmou vhodná opatření k zajištění toho, aby držitel rozhodnutí o registraci usazený v jejich zemi dodržoval odstavce 1, 2 a 4.

6. Komise ~~může přijmout~~***přijme*** prováděcí akty, kterými stanoví zásady a formát informací, které mají být vykazovány podle odstavce 2***, do [12 měsíců od vstupu této směrnice v platnost]***. Uvedené prováděcí akty se přijmou přezkumným postupem podle čl. 214 odst. 2. **[pozm. návrh 172]**

6a. Agentura poskytne na svých internetových stránkách odkazy na informace sdělené agentuře v souladu s odstavci 2 a 3, případně rozdělené podle léčivých přípravků a podle členských států. **[pozm. návrh 173]**

Článek 58

Sledovatelnost látek používaných při výrobě léčivých přípravků

1. Držitel rozhodnutí o registraci v případě potřeby zajistí sledovatelnost účinné látky, výchozího materiálu, pomocné látky nebo jakékoli jiné látky, u níž se zamýšlí nebo očekává, že bude přítomna v léčivém přípravku, ve všech fázích výroby a distribuce.

2. Držitel rozhodnutí o registraci musí být schopen identifikovat jakoukoli fyzickou nebo právnickou osobu, od níž mu byla dodána účinná látka, výchozí materiál, pomocná látka nebo jakákoli jiná látka, u níž se zamýšlí nebo očekává, že bude přítomna v léčivém přípravku.

3. Držitel rozhodnutí o registraci a jeho dodavatelé účinné látky, výchozího materiálu, pomocné látky nebo jakékoli jiné látky používané při výrobě léčivého přípravku musí mít zavedeny systémy a postupy, které umožňují, aby informace uvedené v odstavci 2 byly na požádání zpřístupněny příslušným orgánům.

4. Držitel rozhodnutí o registraci a jeho dodavatelé musí mít zavedeny systémy a postupy pro identifikaci ostatních fyzických nebo právnických osob, kterým byly dodány produkty uvedené v odstavci 2. Tyto informace se na požádání poskytnou příslušným orgánům.

Článek 58a

Povinnost předložit žádost o stanovení cen a úhradu ve všech členských státech

1. Držitel rozhodnutí o registraci na žádost členského státu, ve kterém je rozhodnutí o registraci platné, v dobré víře a v mezích svých povinností podá žádost o stanovení ceny a úhrady léčivého přípravku a případně jedná. V případě kladného rozhodnutí o povolení uvedení léčivého přípravku na trh v souladu se směrnicí 89/105/EHS se uplatní povinnost podle čl. 56 odst. 3 této směrnice zajistit odpovídající a nepřetržité zásobování k pokrytí potřeb pacientů v tomto členském státě. Žádost o stanovení ceny a úhrady léčivého přípravku se podává nejpozději do 12 měsíců ode dne, kdy členský stát podal žádost, nebo do 24 měsíců od tohoto data pro některý z těchto subjektů:

i) malé a střední podniky,

ii) subjekty, které nevykonávají hospodářskou činnost (dále jen „neziskový subjekt“); a

iii) podniky, které v době udělení registrace obdržely nejvýše pět centralizovaných registrací pro dotčený podnik nebo, v případě podniku patřícího do skupiny, pro skupinu, jíž je součástí, a to od momentu zřízení podniku nebo skupiny, podle toho, co nastalo dříve.

Lhůty stanovené v prvním pododstavci tohoto odstavce se prodlouží o šest měsíců po oznámení držitele rozhodnutí o registraci příslušnému orgánu. Držitel rozhodnutí o registraci v takových případech uvede důvody prodlení. Držitel rozhodnutí o registraci oznámí, že splnil povinnosti stanovené v prvním pododstavci tohoto odstavce prostřednictvím systému EU pro oznamování přístupu k léčivým přípravkům stanoveného v článku 58b.

2. Pro účely odstavce 1 tohoto článku podají členské státy buď svou žádost, nebo oznámí, že jejich žádost bude podána později do jednoho roku od udělení registrace. Tato skutečnost se oznámí v systému EU pro oznamování přístupu k léčivým přípravkům uvedeném v článku 58b této směrnice a pro oznámení, že žádost bude podána později, bude připojeno odůvodnění. Poté, co držitel rozhodnutí o registraci podá žádost o stanovení cen a úhradu, použije se směrnice 89/105/EHS. Pokud členský stát nedodrží lhůty stanovené ve směrnici 89/105/EHS, považuje se povinnost držitele rozhodnutí o registraci stanovená v tomto článku za splněnou v tomto členském státě.

3. Odchylně od odstavce 1 si držitel rozhodnutí o registraci určitého léčivého přípravku pro vzácná onemocnění nebo léčivého přípravku pro moderní terapii může místo toho zvolit, že bude plnit povinnosti stanovené v odstavci 1 pouze v členských státech, kde byla zjištěna příslušná populace pacientů.

4. Po dohodě mezi členským státem a držitelem rozhodnutí o registraci se mohou použít lhůty, které se liší od lhůt stanovených v odstavcích 1 a 2. Členský stát se může po podání žádosti v souladu s odstavcem 1 rozhodnout, že pro konkrétní přípravek vydá výjimku, přičemž následně bude v tomto členském státě povinnost podat žádost považována za za splněnou.

5. Komise přijme akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215 za účelem doplnění této směrnice o upřesnění kritérií pro vynětí léčivých přípravků z povinností stanovených v tomto článku na základě povahy léčivého přípravku nebo jeho trhu. Akty v přenesené pravomoci objasní vývojovým pracovníkům uplatňování výjimek a stanoví požadavky související s nestranností a transparentností při rozhodování o prováděcích aktech uvedených v tomto článku. Po konzultaci s agenturou přijme Komise prostřednictvím prováděcích aktů seznam léčivých přípravků, které mají být osvobozeny od povinností stanovených v tomto článku. Zařazení léčivého přípravku na tento seznam případně zohlední okolnosti související s regulačními postupy a postupy úhrady týkajícími se konkrétních léčivých přípravků nebo se skutečností, že je podávání léčivého přípravku ve většině členských států neproveditelné. Uvedené prováděcí akty se přijmou přezkumným postupem podle čl. 214 odst. 2.

6. Pokud je registrace převedena na jiný právní subjekt před koncem období uvedeného v odstavci 1, přejdou povinnosti na nového držitele rozhodnutí o registraci.

7. Komise prostřednictvím prováděcích aktů zřídí smírčí mechanismus, který usnadní jednání mezi žadateli a členskými státy za účelem řešení případných sporů týkajících se procesu podávání žádostí o stanovení cen a úhrad a lhůt stanovených ve směrnici 89/105/EHS. Uvedené prováděcí akty se přijmou přezkumným postupem podle čl. 214 odst. 2. V případě pokračujících neshod mezi žadatelem a členským státem ohledně plnění povinností stanovených v tomto článku je Komise zmocněna vydat na základě stanoviska agentury právně závazné rozhodnutí Komise.

8. Tento článek nebrání držiteli rozhodnutí o registraci v tom, aby předložil žádost o tvorbu cen a úhradu a o uvedení léčivého přípravku na trh členského státu, aniž by členský stát podal žádost v souladu s odstavcem 1. **[pozm. návrh 174]**

Článek 58b

Systém EU pro oznamování přístupu k léčivým přípravkům

1. Komise zřídí a spravuje elektronický oznamovací systém pro oznamování souladu s povinnostmi stanovenými v článku 58a (dále jen „systém EU pro oznamování přístupu k léčivým přípravkům“). Systém EU pro oznamování přístupu k léčivým přípravkům je interoperabilní s ostatními příslušnými celounijními úložišti dat o léčivých přípravcích.

2. Držitel rozhodnutí o registraci použije k oznamování souladu s povinnostmi stanovenými v článku 58a systém EU pro oznamování přístupu k léčivým přípravkům. V členských státech, v nichž je registrace platná, použije příslušný vnitrostátní orgán systém EU pro oznamování přístupu k léčivým přípravkům, aby uvedl, že držitel rozhodnutí o registraci splnil své povinnosti stanovené v článku 58a.

3. Do... [3 let od data vstupu této směrnice v platnost] přijme Komise prováděcí akty za účelem stanovení technických a organizačních požadavků. Uvedené prováděcí akty se přijmou přezkumným postupem podle čl. 214 odst. 2.

4. Do... [5 let po datu vstupu této směrnice v platnost] posoudí Komise proveditelnost rozšíření systému EU pro oznamování přístupu k léčivým přípravkům na další oblasti stanovování cen léčivých přípravků, jak je uvedeno ve směrnici 89/105/EHS, a případně přijme prováděcí akty za účelem zavedení tohoto rozšířeného systému. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 214 odst. 2 této směrnice. Anonymizované údaje, agregované na úrovni členských států, ze systému EU pro oznamování přístupu k léčivým přípravkům mohou být zveřejněny za účelem podávání zpráv o přístupu podle článku 86a. **[pozm. návrh 175]**

Článek 59

Uvádění přípravků s pediatrickými indikacemi na trh

Pokud jsou léčivé přípravky registrovány pro pediatrickou indikaci po dokončení schváleného plánu pediatrického výzkumu a tyto léčivé přípravky již byly uvedeny na trh s jinými léčebnými indikacemi, uvede držitel rozhodnutí o registraci do dvou let od data registrace pediatrické indikace léčivý přípravek s přihlédnutím k pediatrické indikaci na trh ve všech členských státech, v nichž je léčivý přípravek již uveden na trh.

Tyto lhůty se uvedou ve veřejně přístupném registru koordinovaném agenturou.

Článek 60

Přerušení uvádění pediatrických přípravků na trh

Jestliže je léčivý přípravek registrován pro pediatrickou indikaci a držitel rozhodnutí o registraci využil odměny nebo pobídky podle článku 86 této směrnice nebo článku 93 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] a tyto doby ochrany uplynuly a pokud má držitel rozhodnutí o registraci v úmyslu přerušit uvádění daného léčivého přípravku na trh, držitel rozhodnutí o registraci převede registraci na třetí stranu nebo umožní třetí straně, která projevila zájem pokračovat v uvádění daného léčivého přípravku na trh, použít farmaceutickou, neklinickou a klinickou dokumentaci obsaženou v dokumentaci daného léčivého přípravku na základě článku 14.

Držitel rozhodnutí o registraci informuje příslušné orgány o svém záměru přerušit uvádění léčivého přípravku na trh nejpozději dvanáct měsíců před tímto přerušením. Příslušné orgány tuto skutečnost zveřejní.

Článek 61

Odpovědnost držitele rozhodnutí o registraci

Registrace nemá vliv na občanskoprávní a trestní odpovědnost držitele rozhodnutí o registraci.

Kapitola VI

Informace o přípravku a označení na obalu

Článek 62

Souhrn údajů o přípravku

1. Souhrn údajů o přípravku musí obsahovat údaje uvedené v příloze V.

2. Pokud jde o registrace podle článků 9 a 11 a následné změny těchto registrací, vztahuje-li se na jednu nebo více léčebných indikací, dávkování, lékových forem, metod nebo cest podání nebo jakýchkoli jiných způsobů, jakými může být léčivý přípravek používán, patentové právo nebo dodatkové ochranné osvědčení pro léčivé přípravky ještě v době, kdy byl na trh uveden generický nebo biologicky podobný léčivý přípravek, může žadatel o registraci generického nebo biologicky podobného léčivého přípravku požádat, aby tyto informace nebyly do jeho registrace zahrnuty.

3. U všech léčivých přípravků musí být v souhrnu údajů o přípravku uveden standardizovaný text výslovně žádající zdravotnické pracovníky, aby hlásili každé podezření na nežádoucí účinek v souladu s vnitrostátním systémem hlášení uvedeným v čl. 106 odst. 1. Musí být k dispozici různé způsoby hlášení, včetně elektronického hlášení, v souladu s čl. 106 odst. 1 druhým pododstavcem.

Článek 63

Obecné zásady týkající se příbalové informace

1. Příbalová informace je pro léčivé přípravky povinná.

2. Příbalová informace musí být formulována a sestavena tak, aby byla jasná a srozumitelná a umožňovala uživatelům počínat si náležitě, v případě potřeby za pomoci zdravotnických pracovníků.

3. Členské státy mohou rozhodnout ~~o tom, zda~~***, že pro jednotlivé léčivé přípravky, kategorie léčivých přípravků nebo pro všechny léčivé přípravky*** bude příbalová informace k dispozici ***jak*** v tištěné ~~nebo~~***podobě, tak v*** elektronické podobě***, nebo pouze v elektronické podobě. Ve druhém případě se rozhodnutí přijme pouze po konzultaci s pacienty, pečovateli a dalšími příslušnými zúčastněnými stranami*** ~~nebo v obou těchto podobách~~. Pokud v členském státě taková zvláštní pravidla neexistují, musí být příbalová informace ***k dispozici v elektronické podobě a být*** v tištěné podobě obsažena v obalu léčivého přípravku. Je-li příbalová informace zpřístupněna pouze elektronicky, mělo by být zaručeno právo pacienta obdržet na požádání a bezplatně tištěnou kopii příbalové informace a mělo by být zajištěno, aby informace v digitálním formátu byly snadno přístupné všem pacientům ***a aby byly napsány a koncipovány jasným a srozumitelným způsobem***. **[pozm. návrh 176]**

3a. Pokud členský stát rozhodl, že příbalová informace má být zpřístupněna pouze elektronicky, musí být pacienti informováni o svém právu na tištěnou kopii příbalové informace. **[pozm. návrh 177]**

3b. Pokud členský stát rozhodne, že příbalová informace musí být k dispozici v elektronické podobě, může být držitelem rozhodnutí kromě elektronického formátu dobrovolně zpřístupněna tištěná příbalová informace kromě elektronického formátu příbalové informace. **[pozm. návrh 178]**

4. Odchylně od odstavců 1 a 2 platí, že jsou-li informace požadované podle článků 64 a 73 uvedeny přímo na vnějším nebo vnitřním obalu, příbalová informace se nevyžaduje.

4a. Odchylně od odstavce 3, je-li léčivý přípravek určen k výdeji a podávání kvalifikovaným zdravotnickým personálem a nikoli k podávání pacientem samotným, lze příbalovou informaci zpřístupnit pouze elektronicky. **[pozm. návrh 179]**

~~5. Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215 za účelem změny odstavce 3 zavedením povinné elektronické verze příbalové informace. Uvedený akt v přenesené pravomoci rovněž stanoví právo pacienta obdržet na požádání a bezplatně tištěnou kopii příbalové informace. Přenesení pravomocí se použije ode dne [Úřad pro publikace: vložte datum = pět let po 18 měsících od data vstupu této směrnice v platnost].~~ **[pozm. návrh 180]**

6. ***Do... [12 měsíců ode dne vstupu této směrnice v platnost]*** Komise přijme přezkumným postupem podle čl. 214 odst. 2 prováděcí akty s cílem stanovit společné normy pro elektronickou verzi příbalové informace, souhrnu údajů o přípravku a označení na obalu, přičemž zohlední dostupné technologie. **[pozm. návrh 181]**

6a. Agentura po konzultaci s členskými státy a příslušnými zúčastněnými stranami zpřístupní systém pro ukládání elektronických informací o přípravku. Systém musí být dostupný nejpozději do... [24 měsíců ode dne vstupu této směrnice v platnost]. **[pozm. návrh 182]**

7. ~~Je-li příbalová informace zpřístupněna~~***Při přístupu k příbalové informaci*** elektronicky~~,~~ musí být zajištěno individuální právo na soukromí. ~~Žádná~~***Každá*** technologie umožňující přístup k informacím ***zajistí ochranu osobních údajů v souladu s nařízením (EU) 2016/679 a se směrnicí 2002/58/ES a*** nesmí umožňovat identifikaci***, profilování*** nebo sledování osob ani nesmí být používána pro komerční účely***, včetně reklamní a marketingové činnosti***. **[pozm. návrh 183]**

Článek 64

Obsah příbalové informace

1. Příbalová informace se vypracuje v souladu se souhrnem údajů o přípravku uvedeným v čl. 62 odst. 1 a musí obsahovat údaje uvedené v příloze VI.

2. U všech léčivých přípravků musí být uveden standardizovaný text výslovně žádající pacienty, aby svým lékařům, lékárníkům, zdravotnickým pracovníkům nebo přímo vnitrostátnímu systému hlášení uvedenému v čl. 106 odst. 1 sdělili každé podezření na nežádoucí účinek v souladu s čl. 106 odst. 1 druhým pododstavcem, který uvádí různé způsoby tohoto hlášení (elektronické zprávy, poštovní adresa apod.).

3. ~~Příbalová informace musí odrážet výsledky konzultací~~***Po konzultaci*** s cílovými skupinami pacientů ***a ostatními příslušnými zúčastněnými stranami přijme Komise pokyny***, aby se zajistilo, že je ***příbalová informace*** čitelná, jasná a jednoduše použitelná. **[pozm. návrh 184]**

Článek 65

Obsah údajů na označení na obalu

1. Vnější obal léčivých přípravků nebo, pokud vnější obal neexistuje, vnitřní obal, s výjimkou obalu uvedeného v čl. 66 odst. 2 a 3, musí obsahovat údaje na označení na obalu uvedené v příloze IV.

2. Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215 za účelem:

a) změny seznamu údajů na označení na obalu stanoveného v příloze IV s cílem zohlednit vědecký pokrok nebo potřeby pacientů;

b) doplnění přílohy IV stanovením omezeného seznamu povinných údajů na označení na obalu, které musí být uvedeny na vnějším obalu vícejazyčných balení.

Článek 66

Označení blistrů nebo malých vnitřních obalů

1. Údaje stanovené v příloze IV se uvedou na vnitřních obalech, pokud se nejedná o vnitřní obaly uvedené v odstavcích 2 a 3***, a na žádost příslušných vnitrostátních orgánů musí umožňovat jednotlivé podání, zejména v případě nedostatku nebo závažného problému v oblasti veřejného zdraví***. **[pozm. návrh 185]**

2. Na vnitřních obalech ve formě blistrů, které jsou umístěné ve vnějších obalech, jež jsou v souladu s požadavky stanovenými v článcích 65 a 73, se uvedou alespoň tyto údaje:

a) název léčivého přípravku;

b) jméno držitele rozhodnutí o registraci, který uvádí daný přípravek na trh;

c) datum ukončení použitelnosti;

d) číslo šarže.

2a. Každá jednotlivá dávka blistrového balení musí na označení obsahovat tyto údaje:

a) název léčivého přípravku a dále jeho sílu a lékovou formu;

b) kód datové matice, do něhož jsou zakódovány tyto informace:

i) globální obchodní indexové číslo (GTIN);

ii) datum konce doby použitelnosti,

iii) číslo šarže. **[pozm. návrh 186]**

3. Na malých vnitřních obalech, na kterých není možné uvést údaje stanovené v článcích 65 a 73, se uvedou alespoň tyto údaje na označení na obalu:

a) název léčivého přípravku a v případě potřeby cesta podání;

b) způsob podání;

c) datum ukončení použitelnosti;

d) číslo šarže;

e) obsah uvedený jako hmotnost, objem nebo počet dávek.

Článek 67

Ochranné prvky

1. Léčivé přípravky vázané na lékařský předpis musí být opatřeny ochrannými prvky uvedenými v příloze IV, pokud nebyly zařazeny na seznam postupem podle odst. 2 druhého pododstavce písm. b).

Volně prodejné léčivé přípravky nesmějí být opatřeny ochrannými prvky uvedenými v příloze IV, pokud nebyly výjimečně zařazeny na seznam postupem podle odst. 2 druhého pododstavce písm. b)***, nebo pokud se držitel rozhodnutí o registraci rozhodne učinit tak dobrovolně***. **[pozm. návrh 187]**

2. Komise přijme akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215 za účelem doplnění přílohy IV stanovením podrobných pravidel pro ochranné prvky.

Uvedené akty v přenesené pravomoci stanoví:

a) charakteristiky a technické specifikace jedinečného identifikátoru ochranných prvků podle přílohy IV umožňujícího ověřit pravost léčivých přípravků a identifikovat jednotlivá balení;

b) seznamy léčivých přípravků či kategorií přípravků, které v případě léčivých přípravků vázaných na lékařských předpis nesmějí být opatřeny ochrannými prvky, a v případě volně prodejných léčivých přípravků musí být opatřeny ochrannými prvky podle přílohy IV;

c) postupy oznamování Komisi stanovené v odstavci 4 a rychlý systém vyhodnocování těchto oznámení a rozhodování o nich pro účely použití písmene b);

d) způsoby ověřování ochranných prvků podle přílohy IV výrobci, distributory, lékárníky a fyzickými nebo právnickými osobami oprávněnými nebo zmocněnými vydávat léčivé přípravky veřejnosti, jakož i příslušnými orgány;

e) ustanovení o zřízení, správě a dostupnosti systému úložišť, v němž jsou obsaženy informace o ochranných prvcích umožňující ověření pravosti a identifikaci léčivých přípravků, jak je stanoveno v příloze IV.

Seznamy uvedené v druhém pododstavci písm. b) se vypracují s ohledem na riziko padělání v souvislosti s dotčenými léčivými přípravky nebo kategoriemi léčivých přípravků. K tomuto účelu se použijí alespoň tato kritéria:

a) cena a objem prodeje léčivého přípravku;

b) počet a četnost dřívějších hlášených případů výskytu padělaných léčivých přípravků v Unii a ve třetích zemích a dosavadní vývoj počtu a četnosti takových případů;

c) specifické vlastnosti dotčených léčivých přípravků;

d) závažnost onemocnění, která mají být léčena;

e) další potenciální rizika pro veřejné zdraví.

Způsoby uvedené ve druhém pododstavci písm. d) musí umožňovat ověření pravosti každého dodaného balení léčivého přípravku s ochrannými prvky podle přílohy IV a určit rozsah tohoto ověření. Při stanovení uvedených způsobů se zohlední zvláštní charakteristiky dodavatelských řetězců v členských státech a potřeba zajistit, aby byl dopad ověřovacích opatření na jednotlivé subjekty dodavatelských řetězců přiměřený.

Pro účely druhého pododstavce písm. e) nesou náklady na systém úložišť držitelé povolení výroby léčivých přípravků s ochrannými prvky.

3. Při přijímání aktů v přenesené pravomoci uvedených v odstavci 2 Komise náležitě zohlední alespoň tato hlediska:

a) ochrana osobních údajů stanovená právem Unie;

b) oprávněné zájmy chránit důvěrné informace obchodní povahy;

c) vlastnictví a důvěrnost údajů získaných používáním ochranných prvků a

d) nákladová efektivnost opatření.

4. Příslušné orgány členských států oznámí Komisi volně prodejné léčivé přípravky, u nichž podle jejich názoru existuje riziko padělání, a mohou Komisi informovat o léčivých přípravcích, u nichž podle jejich názoru riziko padělání neexistuje, v souladu s kritérii stanovenými v odst. 2 druhém pododstavci písm. b).

5. Členské státy mohou za účelem úhrady nebo farmakovigilance rozšířit oblast působnosti jedinečného identifikátoru uvedeného v příloze IV na jakýkoli léčivý přípravek, který je vázaný na lékařský předpis nebo je hrazen.

6. Členské státy mohou pro účely úhrady, farmakovigilance, farmakoepidemiologie nebo prodloužení ochrany údajů pro uvedení na trh použít informace obsažené v systému úložišť uvedeném v odst. 2 druhém pododstavci písm. e).

7. Členské státy mohou pro účely zajištění bezpečnosti pacientů rozšířit oblast působnosti prostředku k ověření manipulace s obalem uvedeného v příloze IV na jakýkoli léčivý přípravek.

7a. Pro účely bezpečnosti pacientů mohou členské státy rozhodnout, že léčivé přípravky dovážené nebo distribuované souběžně budou přebaleny do nového vnějšího obalu. **[pozm. návrh 188]**

Článek 68

Označení na obalu a příbalová informace u radionuklidů a radiofarmak

1. Kromě pravidel stanovených v této kapitole musí být vnější a vnitřní obal léčivých přípravků obsahujících radionuklidy označen v souladu s předpisy pro bezpečnou přepravu radioaktivních materiálů stanovenými Mezinárodní agenturou pro atomovou energii. Kromě toho musí být označení na obalu v souladu s ustanoveními uvedenými v odstavcích 2 a 3.

2. Označení na stínícím obalu musí obsahovat údaje stanovené v článku 65. Kromě toho musí označení na stínícím obalu plně vysvětlovat kódování použité na lahvičce a musí uvádět tam, kde je to nezbytné, k danému času a datu množství radioaktivity na dávku nebo na lahvičku a počet tobolek nebo u kapalin počet mililitrů ve vnitřním obalu.

3. Lahvička musí být označena těmito informacemi:

a) název nebo kód léčivého přípravku včetně názvu nebo chemické značky radionuklidu;

b) identifikace šarže a datum ukončení použitelnosti;

c) mezinárodní symbol pro radioaktivitu;

d) jméno a adresa výrobce;

e) množství radioaktivity podle odstavce 2.

4. Příslušný orgán zajistí, aby k balení radiofarmak, radionuklidových generátorů, kitů pro radionuklidy nebo radionuklidových prekurzorů byla přiložena podrobná příbalová informace. Text této příbalové informace musí být vytvořen v souladu s čl. 64 odst. 1. Kromě toho musí příbalová informace zahrnovat veškerá bezpečnostní opatření, která má uživatel a pacient učinit během přípravy a podávání daného léčivého přípravku, a zvláštní bezpečnostní opatření pro likvidaci vnitřního obalu a jeho nepoužitého obsahu.

Článek 69

Zvláštní požadavky na informace u antimikrobiálních látek

1. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí dostupnost vzdělávacích materiálů pro zdravotnické pracovníky~~, mimo jiné prostřednictvím obchodních zástupců pro léčivé přípravky uvedených v čl. 175 odst. 1 písm. c)~~, které se týkají vhodného používání diagnostických nástrojů, zkoušení nebo jiných diagnostických přístupů souvisejících s patogeny rezistentními k antimikrobiálním látkám a které mohou informovat o používání dané antimikrobiální látky. ***Veškeré informační materiály musí být slučitelné se souhrnem údajů o přípravku.*** **[pozm. návrh 189]**

2. Držitel rozhodnutí o registraci zahrne do obalu antimikrobiálních látek dokument, který obsahuje konkrétní informace o dotčeném léčivém přípravku, je pacientovi k dispozici vedle příbalové informace o přípravku (dále jen „informační karta“) a poskytuje informace o antimikrobiální rezistenci a o vhodném používání a likvidaci antimikrobiálních látek.

Členské státy ~~mohou rozhodnout o tom, zda bude~~***zajistí, aby byla*** informační karta k dispozici v tištěné ***podobě, nebo jak v tištěné, tak v***~~nebo~~ elektronické podobě ~~nebo v obou těchto podobách. Pokud v členském státě taková zvláštní pravidla neexistují, musí být informační karta v tištěné podobě obsažena~~ v obalu antimikrobiální látky. **[pozm. návrh 190]**

3. Text informační karty musí být v souladu s přílohou VI.

Členské státy zavedou vhodné systémy likvidace antimikrobiálních látek v komunitním prostředí a informují širokou veřejnost o správných metodách likvidace antimikrobiálních látek. **[pozm. návrh 191]**

3a. Komise může po konzultaci s agenturou přijmout prováděcí akty, které stanoví další normy pro informační kartu. Uvedené prováděcí akty se přijmou přezkumným postupem podle čl. 214 odst. 2. **[pozm. návrh 192]**

Článek 70

Čitelnost

Příbalová informace a údaje na označení na obalu uvedené v této kapitole musí být snadno čitelné, jasně srozumitelné a nesmazatelné.

Článek 71

Přístupnost pro osoby se zdravotním postižením

Název léčivého přípravku musí být uveden na obalu také Braillovým písmem. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby byla příbalová informace uvedená v článku 63 na žádost organizací pacientů dostupná ve formátech vhodných pro osoby se zdravotním postižením, včetně nevidomých a slabozrakých osob.

Článek 72

Požadavky členských států na označování

1. Bez ohledu na článek 77 mohou členské státy požadovat použití určitých forem označení na obalu léčivého přípravku umožňujících zjistit:

a) cenu léčivého přípravku;

b) podmínky úhrady organizacemi sociálního zabezpečení;

c) právní status pro výdej pacientovi v souladu s kapitolou IV;

d) údaje pro ověření pravosti a identifikaci v souladu s čl. 67 odst. 5.

2. U léčivých přípravků, pro něž byla udělena centralizovaná registrace podle článku 5, dodrží členské státy při uplatňování tohoto článku podrobné pokyny uvedené v článku 77.

Článek 73

Symboly a piktogram

Na vnějším ***obalu, vnitřním*** obalu a v příbalové informaci mohou být uvedeny symboly nebo piktogramy ~~navržené~~***určené*** k objasnění ~~určitých~~***některých*** informací ~~uvedených~~***stanovených*** v čl. 64 odst. 1 ~~a~~***,*** článku 65 ***a 69*** a dalších informací v souladu se souhrnem údajů o přípravku, které jsou užitečné pro pacienta, přičemž nepřípustné jsou jakékoliv prvky propagačního charakteru. **[pozm. návrh 193]**

Článek 74

Požadavky na jazyky

1. Údaje v označení na obalu uvedené v článcích 64 a 65 musí být uvedeny v úředním jazyce nebo úředních jazycích členského státu, ve kterém je daný léčivý přípravek uváděn na trh, jak stanoví pro účely této směrnice uvedený členský stát.

2. Ustanovení odstavce 1 nebrání uvedení zmíněných údajů v několika jazycích, pokud jsou ve všech použitých jazycích uvedeny tytéž údaje.

3. Příbalová informace musí být snadno čitelná v úředním jazyce nebo úředních jazycích členského státu, ve kterém je daný léčivý přípravek uváděn na trh, jak stanoví pro účely této směrnice uvedený členský stát.

4. Příslušné orgány členského státu mohou také zcela nebo částečně upustit od požadavku, aby označení na obalu a příbalová informace byly uvedeny v úředním jazyce nebo úředních jazycích členského státu, ve kterém je daný léčivý přípravek uváděn na trh, jak stanoví pro účely této směrnice uvedený členský stát. ***Pokud příslušný orgán udělí plnou nebo částečnou výjimku z jazykových požadavků, které se vztahují na etiketu nebo příbalovou informaci je na požádání a bezplatně zaručeno právo pacientů na tištěnou kopii v úředním jazyce nebo úředních jazycích členského státu***. **[pozm. návrh 194]**

Pro účely vícejazyčných obalů mohou členské státy povolit, aby se na označení na obalu a v příbalové informaci používal úřední jazyk Unie, který je běžně srozumitelný v členských státech, v nichž se vícejazyčný obal na trhu používá.

Článek 75

Výjimky členských států z požadavků na označení na obalu a příbalovou informaci

Příslušné orgány členských států mohou s výhradou opatření, která považují za nezbytná pro ochranu veřejného zdraví, udělit výjimku z povinnosti uvádět údaje požadované v článcích 64 a 65 na označení na obalu a v příbalové informaci v těchto případech:

a) pokud léčivý přípravek není určen k výdeji přímo pacientovi;

b) pokud existují problémy s dostupností léčivého přípravku;

c) pokud existují prostorová omezení kvůli velikosti obalu nebo příbalové informace nebo v případě vícejazyčných balení či příbalových informací;

d) v případě stavu ohrožení veřejného zdraví;

e) aby se usnadnil přístup k léčivým přípravkům v členských státech.

Článek 76

Schválení označení na obalu a příbalové informace

1. Se žádostí o registraci léčivého přípravku se příslušným orgánům odpovědným za registraci předloží jeden či více vzorů vnějšího a vnitřního obalu léčivého přípravku společně s návrhem příbalové informace. Příslušnému orgánu se rovněž předloží výsledky posouzení provedených ve spolupráci s cílovými skupinami pacientů.

2. Příslušný orgán registraci zamítne, jestliže označení na obalu nebo příbalová informace neodpovídají ustanovením této kapitoly nebo nejsou v souladu s údaji uvedenými v souhrnu údajů o přípravku.

3. Všechny navrhované změny údajů v označení na obalu nebo v příbalové informaci, na které se vztahuje tato kapitola a které nesouvisejí se souhrnem údajů o přípravku, se předloží příslušným orgánům. Jestliže příslušné orgány nevznesou námitky proti navrhované změně do 90 dnů od předložení žádosti, žadatel smí tuto změnu provést.

4. Skutečnost, že příslušný orgán nezamítne registraci podle odstavce 2 nebo změnu označení na obalu či příbalové informace podle odstavce 3, nemá žádný vliv na obecnou právní odpovědnost výrobce a držitele rozhodnutí o registraci.

Článek 77

Pokyny týkající se údajů na označení na obalu

Po konzultaci s členskými státy a zúčastněnými stranami Komise vypracuje a zveřejní podrobné pokyny týkající se zejména:

a) znění určitých zvláštních upozornění pro určité kategorie léčivých přípravků;

aa) znění týkající se uvážlivého používání a bezpečné likvidace antimikrobiálních látek; **[pozm. návrh 195]**

b) potřeb zvláštních informací týkajících se volně prodejných léčivých přípravků;

c) čitelnosti údajů v označení na obalu a příbalové informaci;

d) způsobů identifikace a ověření pravosti léčivých přípravků;

e) seznamu pomocných látek, které musí být uvedeny v označení na obalu léčivých přípravků, a požadovaného způsobu uvedení těchto pomocných látek;

f) harmonizovaných prováděcích pravidel k článku 72.

Článek 78

Uvádění léčivých přípravků s označením na obalu na trh

Členské státy nesmí zakázat nebo bránit uvedení léčivých přípravků na trh na svém území z důvodů souvisejících s označením na obalu nebo s příbalovou informací, pokud je takové označení nebo příbalová informace v souladu s požadavky této kapitoly.

Článek 79

Nesoulad s požadavky na označení na obalu a příbalovou informaci

Pokud nejsou ustanovení této kapitoly dodržována a výzva doručená dotčenému držiteli rozhodnutí o registraci zůstane bez účinku, mohou příslušné orgány členských států pozastavit registraci, dokud nebudou označení na obalu a příbalová informace daného léčivého přípravku uvedeny do souladu s požadavky této kapitoly.

Kapitola VII

Regulační ochrana, neuspokojené léčebné potřeby a odměny za léčivé přípravky pro pediatrické použití

Článek 80

Regulační ochrana údajů a ochrana trhu

1. Na údaje uvedené v příloze I, původně předložené za účelem získání registrace, nesmí v období stanoveném v souladu s článkem 81 odkazovat jiný žadatel o následnou registraci (dále jen „období regulační ochrany údajů“).

2. Léčivý přípravek, na nějž se vztahuje následná registrace uvedená v odstavci 1, nesmí být uveden na trh po dobu dvou let od uplynutí příslušných období regulační ochrany údajů uvedených v článku 81.

2a. Lhůta uvedená v odstavci 2 tohoto článku se prodlouží o dodatečné období jednoho roku, pokud držitel rozhodnutí o registraci získá během období ochrany údajů uvedeného v článku 81 registraci pro další léčebnou indikaci, za předpokladu, že držitel rozhodnutí o registraci prokázal s podpůrnými údaji významný klinický přínos ve srovnání se stávajícími terapiemi. Toto prodloužení lze povolit pouze jednou. **[pozm. návrh 196]**

3. Odchylně od odstavce 1 může dotčený držitel rozhodnutí o registraci vydat žadateli o registraci pro účely jiné registrace povolení k přístupu ke svým údajům předloženým podle přílohy I, jak je uvedeno v článku 14.

4. Odchylně od odstavců 1 a 2, pokud příslušný orgán ***členského státu*** v Unii udělil ***za podmínek stanovených právem Unie a v souladu s mezinárodními dohodami*** jedné straně nucenou licenci ~~za účelem řešení ohrožení veřejného zdraví~~, pozastaví se ochrana údajů a trhu ve vztahu k této straně, pokud to nucená licence vyžaduje, a po dobu platnosti nucené licence ***v členském státě (členských státech), kde byla udělena nucená licence***. **[pozm. návrh 197]**

4a. Držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku, pro který byla udělena nucená licence, je o rozhodnutí neprodleně informován. **[pozm. návrh 198]**

5. Období ochrany údajů stanovené v odstavci 1 se použije rovněž v členských státech, v nichž daný léčivý přípravek není registrován nebo již není registrován.

Článek 81

Období regulační ochrany údajů

1. Období regulační ochrany údajů trvá ***sedm let a šest měsíců***~~šest let~~ od data, kdy byla udělena registrace pro daný léčivý přípravek v souladu s čl. 6 odst. 2. V případě registrací, které jsou součástí téže souhrnné registrace, začíná období ochrany údajů běžet od data, kdy byla v Unii udělena první registrace. **[pozm. návrh 199]**

2. S výhradou vědeckého hodnocení provedeného příslušným orgánem se období ochrany údajů uvedené v odstavci 1 prodlouží o:

~~a) 24 měsíců, pokud držitel rozhodnutí o registraci prokáže, že podmínky uvedené v čl. 82 odst. 1 jsou splněny během dvou let od data, kdy byla registrace udělena, nebo během tří let od uvedeného data u kterýchkoli z těchto subjektů:~~

~~i) malé a střední podniky ve smyslu doporučení Komise 2003/361/ES;~~

~~ii) subjekty, které nevykonávají hospodářskou činnost (dále jen „neziskový subjekt“), a~~

~~iii) podniky, které v době udělení registrace obdržely nejvýše pět centralizovaných registrací pro dotčený podnik nebo, v případě podniku patřícího do skupiny, pro skupinu, jíž je součástí, a to od momentu zřízení podniku nebo skupiny, podle toho, co nastalo dříve;~~ **[pozm. návrh 200]**

b) ~~šest~~***12*** měsíců, pokud žadatel o registraci v době předložení žádosti o první registraci prokáže, že daný léčivý přípravek řeší neuspokojenou léčebnou potřebu podle článku 83; **[pozm. návrh 201]**

c) šest měsíců v případě léčivých přípravků obsahujících novou účinnou látku, pokud klinická hodnocení provedená na podporu žádosti o první registraci používají relevantní srovnávací látku na základě důkazů v souladu s vědeckým poradenstvím poskytnutým agenturou;

ca) šest měsíců, pokud držitel rozhodnutí o registraci prokáže, že významný podíl výzkumu a vývoje, včetně preklinického a klinického, souvisejícího s léčivým přípravkem byl proveden v rámci Unie a alespoň částečně ve spolupráci s veřejnými subjekty, včetně univerzitních nemocničních ústavů, center excelence nebo bioklastrů se sídlem v Unii. **[pozm. návrh 202]**

~~d) dvanáct měsíců, pokud držitel rozhodnutí o registraci získá během období ochrany údajů registraci pro další léčebnou indikaci, u níž držitel rozhodnutí o registraci s využitím podpůrných údajů prokázal významný klinický užitek ve srovnání se stávajícími typy léčby.~~ **[pozm. návrh 203]**

V případě podmíněné registrace udělené v souladu s článkem 19 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] se prodloužení uvedené v prvním pododstavci písm. b) použije pouze tehdy, pokud byla léčivému přípravku do čtyř let od udělení podmíněné registrace udělena registrace v souladu s čl. 19 odst. 7 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

~~Prodloužení uvedené v prvním pododstavci písm. d) lze udělit pouze jednou.~~ **[pozm. návrh 204]**

Do... [12 měsíců ode dne vstupu této směrnice v platnost] přijme Komise akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215, kterými doplní tuto směrnici stanovením procesních aspektů a kritérií v souvislosti s prvním pododstavcem písm. ca) tohoto odstavce. **[pozm. návrh 205]**

3. Agentura poskytne vědecké pokyny uvedené v odst. 2 písm. c) týkající se kritérií pro navržení srovnávací látky pro klinické hodnocení, přičemž zohlední výsledky konzultací s Komisí a orgány nebo subjekty zapojenými do mechanismu konzultací uvedeného v článku 162 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

3a. Regulační ochrana uvedená v odstavcích 1 a 2 nepřesáhne osm let a šest měsíců. **[pozm. návrh 206]**

~~*Článek 82*~~

~~Prodloužení období ochrany údajů u léčivých přípravků dodávaných v členských státech~~

~~1. Prodloužení období ochrany údajů uvedené v čl. 81 odst. 2 prvním pododstavci písm. a) se udělí pouze léčivým přípravkům, které jsou propuštěny a nepřetržitě dodávány do dodavatelského řetězce v dostatečném množství a v obchodních úpravách nezbytných k pokrytí potřeb pacientů v členských státech, v nichž je registrace platná.~~

~~Prodloužení uvedené v prvním pododstavci se vztahuje na léčivé přípravky, kterým byla udělena centralizovaná registrace podle článku 5 nebo kterým byla udělena vnitrostátní registrace prostřednictvím decentralizovaného postupu podle kapitoly III oddílu 3.~~

~~2. Aby držitel rozhodnutí o registraci obdržel prodloužení uvedené v čl. 81 odst. 2 prvním pododstavci písm. a), požádá o změnu příslušné registrace.~~

~~Žádost o změnu se předloží mezi 34 a 36 měsíci po datu, kdy byla udělena první registrace, nebo v případě subjektů uvedených v čl. 81 odst. 2 prvním pododstavci písm. a) mezi 46 a 48 měsíci po uvedeném datu.~~

~~Žádost o změnu musí obsahovat dokumentaci z členských států, v nichž je registrace platná. Tato dokumentace musí:~~

~~a) potvrzovat, že podmínky stanovené v odstavci 1 byly na jejich území splněny, nebo~~

~~b) stanovit upuštění od splnění podmínek stanovených v odstavci 1 na jejich území za účelem prodloužení.~~

~~Kladná rozhodnutí přijatá v souladu s články 2 a 6 směrnice Rady 89/105/EHS ([48]) se považují za rovnocenná potvrzení uvedenému ve třetím pododstavci písm. a).~~

~~3. Za účelem obdržení dokumentace uvedené v odst. 2 třetím pododstavci předloží držitel rozhodnutí o registraci žádost příslušnému členskému státu. Do 60 dnů od obdržení žádosti držitele rozhodnutí o registraci vydá členský stát potvrzení o souladu nebo odůvodněné prohlášení o nesouladu nebo případně poskytne prohlášení o tom, že nevznáší námitku k prodloužení období regulační ochrany údajů podle tohoto článku.~~

~~4. V případech, kdy členský stát neodpověděl na žádost držitele rozhodnutí o registraci ve lhůtě uvedené v odstavci 3, má se za to, že bylo poskytnuto prohlášení o tom, že nebyla vznesena námitka.~~

~~U léčivých přípravků, kterým byla udělena centralizovaná registrace, změní Komise registraci podle článku 47 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] tak, aby se prodloužilo období ochrany údajů. U léčivých přípravků, kterým byla udělena registrace v souladu s decentralizovaným postupem, změní příslušné orgány členských států registraci podle článku 92 tak, aby se prodloužilo období ochrany údajů.~~

([48]) ~~Směrnice Rady 89/105/EHS ze dne 21. prosince 1988 o průhlednosti opatření upravujících tvorbu cen u humánních léčivých přípravků a jejich začlenění do oblasti působnosti vnitrostátních systémů zdravotního pojištění (Úř. věst. L 40, 11.2.1989, s. 8).~~

~~5. Zástupci členských států mohou požádat Komisi, aby projednala otázky týkající se praktického uplatňování tohoto článku ve výboru zřízeném rozhodnutím Rady 75/320/EHS ([49]) (dále jen „Farmaceutický výbor"). Komise může k účasti na jednáních Farmaceutického výboru přizvat subjekty odpovědné za hodnocení zdravotnických technologií uvedené v nařízení (EU) 2021/2282 nebo vnitrostátní orgány odpovědné za tvorbu cen a úhrady.~~

~~6. Komise může na základě zkušeností členských států a příslušných zúčastněných stran přijmout prováděcí opatření týkající se procesních aspektů uvedených v tomto článku a podmínek uvedených v odstavci 1. Uvedené prováděcí akty se přijmou postupem podle čl. 214 odst. 2.~~ **[pozm. návrh 207]**

Článek 83

Léčivé přípravky, které řeší neuspokojenou léčebnou potřebu

1. Má se za to, že léčivý přípravek řeší neuspokojenou léčebnou potřebu, pokud se alespoň jedna z jeho léčebných indikací týká života ohrožujícího nebo vážně invalidizujícího onemocnění a jsou splněny tyto podmínky:

a) pro takové onemocnění není v Unii registrován žádný léčivý přípravek, nebo i když jsou pro takové onemocnění v Unii léčivé přípravky registrovány, je spojeno se přetrvávající vysokou nemocností nebo úmrtností;

b) používání léčivého přípravku vede ke smysluplnému snížení nemocnosti nebo úmrtnosti u příslušné populace pacientů.

2. Má se za to, že stanovené léčivé přípravky pro vzácná onemocnění uvedené v článku 67 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] řeší neuspokojenou léčebnou potřebu.

3. Pokud agentura přijme vědecké pokyny pro uplatňování tohoto článku, konzultuje Komisi a orgány nebo subjekty***, jakož i zúčastněné strany,*** uvedené v ~~článku 162~~***čl. 162 odst. 1 a 2*** [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004]. **[pozm. návrh 208]**

Článek 84

Ochrana údajů u léčivých přípravků použitých v nové indikaci

1. Období regulační ochrany údajů v délce čtyř let se udělí pro léčivý přípravek s ohledem na novou léčebnou indikaci, která nebyla dříve v Unii registrována, pokud:

a) byly provedeny odpovídající neklinické nebo klinické studie v souvislosti s léčebnou indikací, které prokazují, že má významný klinický užitek, a

b) léčivý přípravek je registrován v souladu s články 9 až 12 a dříve nepožíval ochrany údajů nebo uplynulo 25 let od udělení první registrace dotčeného léčivého přípravku.

2. Období ochrany údajů uvedené v odstavci 1 může být uděleno pro jakýkoli léčivý přípravek pouze jednou.

3. Během období ochrany údajů uvedeného v odstavci 1 musí být v registraci uvedeno, že léčivý přípravek je stávajícím léčivým přípravkem registrovaným v Unii, který byl registrován s další léčebnou indikací.

([49]) ~~Rozhodnutí Rady ze dne 20. května 1975 o zřízení Farmaceutického výboru (Úř. věst. L 147, 9.6.1975, s. 23).~~

Článek 85

Výjimka z ochrany práv duševního vlastnictví

Patentová práva nebo dodatková ochranná osvědčení podle [nařízení (ES) č. 469/2009 – Úřad pro publikace: nahraďte odkazem na nový nástroj po jeho přijetí] se nepovažují za porušená, ~~je-li referenční léčivý přípravek používán pro účely~~***jsou-li prováděny potřebné studie, hodnocení a jiné činnosti za účelem***: **[pozm. návrh 209]**

~~a) studií, hodnocení a jiných činností prováděných za účelem získání údajů pro žádost, pokud jde o:~~ **[pozm. návrh 210]**

i) ~~registraci generických, biologicky podobných, hybridních nebo hybridních biologicky podobných léčivých přípravků a o~~***získání registrace a*** následné změny; **[pozm. návrh 211]**

ii) ***provedení*** hodnocení zdravotnických technologií ve smyslu nařízení (EU) 2021/2282; **[pozm. návrh 212]**

iii) ~~tvorbu~~***získání souhlasu s tvorbou*** cen a ~~úhrady~~***úhradou***; ***a*** **[pozm. návrh 213]**

iiia) a následné praktické požadavky spojené s těmito činnostmi. **[pozm. návrh 214]**

Činností prováděných výhradně pro účely uvedené v ~~písmeni a)~~***prvním odstavci***, které ~~mohou zahrnovat~~***zahrnují případně*** předložení žádosti o registraci a nabídku, výrobu, prodej, dodávky, skladování, dovoz, používání a nákup patentovaných léčivých přípravků nebo postupů, a to i od dodavatelů a poskytovatelů služeb, kteří jsou třetími stranami. **[pozm. návrh 215]**

Tato výjimka se nevztahuje na uvádění léčivých přípravků, které jsou výsledkem těchto činností, na trh.

Článek 85a

Nenarušování práv duševního vlastnictví

1. Členské státy považují postupy a rozhodnutí uvedená v článku 85 za regulační nebo správní postupy, které jsou jako takové nezávislé na prosazování práv duševního vlastnictví.

2. Ochrana práv duševního vlastnictví není platným důvodem pro odmítnutí, pozastavení, odklad, stažení nebo zrušení rozhodnutí uvedených v článku 85.

3. Odstavce 1 a 2 se použijí, aniž jsou dotčeny právní předpisy Unie a vnitrostátní právní předpisy týkající se ochrany duševního vlastnictví. **[pozm. návrh 216]**

Článek 86

Odměny za léčivé přípravky pro pediatrické použití

1. Pokud žádost o registraci obsahuje výsledky všech studií provedených v souladu se schváleným plánem pediatrického výzkumu, má majitel patentu nebo dodatkového ochranného osvědčení nárok na šestiměsíční prodloužení období uvedeného v čl. 13 odst. 1 a 2 [nařízení (ES) č. 469/2009 – Úřad pro publikace: nahraďte odkazem na nový nástroj po jeho přijetí].

První pododstavec se použije i v případě, že dokončení schváleného plánu pediatrického výzkumu nevede k registraci pediatrické indikace, avšak výsledky provedených studií jsou zohledněny v souhrnu údajů o přípravku a případně v příbalové informaci dotčeného léčivého přípravku.

2. Zařazení prohlášení uvedeného v čl. 49 odst. 2 této směrnice nebo v čl. 90 odst. 2 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] do registrace se použije pro účely uplatnění odstavce 1.

3. Pokud byly použity postupy stanovené v kapitole III oddílech 3 a 4, udělí se šestiměsíční prodloužení období podle odstavce 1 pouze v případě, že je přípravek registrován ve všech členských státech.

4. V případě žádosti o nové léčebné indikace, včetně pediatrických indikací, nové lékové formy, nové síly a nové cesty podání registrovaných léčivých přípravků, které jsou chráněny buď dodatkovým ochranným osvědčením podle [nařízení (ES) č. 469/2009 – Úřad pro publikace: nahraďte odkazem na nový nástroj po jeho přijetí], nebo patentem, který opravňuje k udělení dodatkového ochranného osvědčení, což vede k registraci nové pediatrické indikace, se odstavce 1, 2 a 3 nepoužijí, pokud žadatel požaduje a v souladu s čl. 81 odst. 2 prvním pododstavcem písm. d) obdrží prodloužení období ochrany uvádění dotčeného léčivého přípravku na trh o jeden rok z důvodu, že tato nová pediatrická indikace přináší významný klinický užitek ve srovnání se stávajícími typy léčby.

Článek 86a

Hlášení o přístupu k léčivým přípravkům

Komise ve spolupráci s členskými státy vypracuje ukazatele pro měření přístupu k léčivým přípravkům v Unii. Tyto ukazatele se zakládají na důkazech, jsou měřitelné a pravidelně revidované, aby odrážely vyvíjející se prostředí zdravotní péče v Unii.

Komise zveřejní zprávu hodnotící přístup k léčivým přípravkům a překážky bránící zlepšení tohoto přístupu v každém členském státě a na souhrnné úrovni Unie. Zpráva se zveřejní.

Na základě zprávy vytvoří Komise specializovanou internetovou stránku se snadno dostupnými informacemi o ukazatelích přístupu a o přístupu k léčivým přípravkům v Unii, která je určena široké veřejnosti a příslušným zúčastněným stranám.

Zpráva se poprvé vypracuje do... [datum konce druhého roku ode dne vstupu této směrnice v platnost] a poté každých pět let. **[pozm. návrh 217]**

Kapitola VIII

Poregistrační opatření

Článek 87

Povinné poregistrační studie

1. Po udělení registrace může příslušný orgán členského státu držiteli rozhodnutí o registraci uložit povinnost:

a) provést poregistrační studii bezpečnosti, existují-li obavy týkající se rizik registrovaného léčivého přípravku. Vztahují-li se tytéž obavy k více léčivým přípravkům, vybídne příslušný orgán členského státu po konzultaci s Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv dotčené držitele rozhodnutí o registraci, aby provedli společnou poregistrační studii bezpečnosti;

b) provést poregistrační studii účinnosti, jestliže poznatky o určitém onemocnění nebo klinické metodologii naznačují, že předchozí hodnocení účinnosti může být nutné podstatně revidovat. Povinnost provést poregistrační studii účinnosti je založena na aktech v přenesené pravomoci přijatých podle článku 88 s přihlédnutím k vědeckým pokynům uvedeným v článku 123;

c) provést poregistrační studii hodnocení rizik pro životní prostředí, shromažďování údajů z monitorování nebo informací o použití, pokud existují obavy ohledně rizik pro životní prostředí nebo veřejné zdraví, včetně antimikrobiální rezistence, v souvislosti s registrovaným léčivým přípravkem nebo související účinnou látkou***; pokud se poregistrační studie posouzení rizik pro životní prostředí týká antimikrobiálního přípravku, zahrnuje relevantní a srovnatelné údaje o objemu prodeje a použití podle typů antimikrobiálních léčivých přípravků; agentura spolupracuje s členskými státy a dalšími agenturami Unie za účelem analýzy těchto údajů a zveřejní výroční zprávu. Agentura zohlední tyto údaje při přijímání veškerých příslušných pokynů a doporučení.*** **[pozm. návrh 218]**

Vztahují-li se tytéž obavy k více léčivým přípravkům, vybídne příslušný orgán členského státu po konzultaci s agenturou dotčené držitele rozhodnutí o registraci, aby provedli společnou poregistrační studii hodnocení rizik pro životní prostředí.

Uložení této povinnosti musí být řádně odůvodněno, být oznámeno písemně a obsahovat cíle a harmonogram pro předložení a provedení studie. ***Informace o uložených poregistračních studiích se uvedou v Evropské veřejné zprávě o hodnocení přípravku a v databázi příslušného orgánu.*** **[pozm. návrh 219]**

2. Pokud o to držitel rozhodnutí o registraci požádá do 30 dnů od obdržení písemného oznámení povinnosti, umožní mu příslušný orgán členského státu ve lhůtě, kterou stanoví, podat písemné vyjádření k uložení této povinnosti.

3. Na základě písemného vyjádření držitele rozhodnutí o registraci příslušný orgán členského státu tuto povinnost zruší nebo potvrdí. Pokud příslušný orgán členského státu tuto povinnost potvrdí, změní se registrace tak, aby obsahovala splnění této povinnosti jako podmínku registrace, a v příslušných případech se odpovídajícím způsobem aktualizuje systém řízení rizik.

Článek 88

Akty v přenesené pravomoci týkající se poregistračních studií účinnosti

1. Za účelem určení situací, kdy mohou být vyžadovány poregistrační studie účinnosti podle článků 44 a 87, může Komise prostřednictvím aktů v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215 přijmout opatření, která doplňují ustanovení v článcích 44 a 87.

2. Komise při přijímání těchto aktů v přenesené pravomoci postupuje v souladu s ustanoveními této směrnice.

Článek 89

Zaznamenávání podmínek týkajících se registrací

1. Držitel rozhodnutí o registraci začlení do systému řízení rizik všechny podmínky bezpečnosti nebo účinnosti uvedené v článcích 44, 45 a 87.

2. Členské státy informují agenturu o registracích, které udělily s výhradou splnění podmínek podle článků 44 a 45, a o veškerých podmínkách uložených v souladu s článkem 87.

Článek 90

Aktualizace registrace v souvislosti s vědeckým a technologickým pokrokem

1. Po udělení registrace v souladu s kapitolou III přihlédne držitel rozhodnutí o registraci, pokud jde o metody výroby a kontroly uvedené v žádosti o uvedenou registraci, k vědeckému a technickému pokroku a zavede veškeré změny, které mohou být vyžadovány k tomu, aby bylo možné léčivý přípravek vyrábět a kontrolovat prostřednictvím obecně uznávaných vědeckých metod.

Uvedené změny podléhají schválení příslušným orgánem dotčeného členského státu.

2. Držitel rozhodnutí o registraci poskytne bez zbytečného odkladu příslušnému orgánu členského státu veškeré nové informace, které by mohly vést ke změně údajů nebo dokumentace uvedených v článcích 6, 9 až 13, 62, čl. 41 odst. 5, příloze I nebo příloze II.

Držitel rozhodnutí o registraci zejména bez zbytečného odkladu informuje příslušný orgán členského státu o jakémkoli zákazu nebo omezení uloženém držiteli rozhodnutí o registraci nebo jakémukoli subjektu ve smluvním vztahu s držitelem rozhodnutí o registraci příslušnými orgány kterékoli země, v níž je daný léčivý přípravek uváděn na trh, a o veškerých dalších nových informacích, které by mohly ovlivnit hodnocení přínosů a rizik dotčeného léčivého přípravku. Informace musí zahrnovat jak pozitivní, tak negativní výsledky klinických hodnocení nebo jiných studií u všech léčebných indikací a populací, bez ohledu na to, zda jsou zahrnuty do registrace či nikoli, jakož i údaje o používání léčivého přípravku, pokud takové používání není v souladu s podmínkami registrace.

3. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby podmínky registrace včetně souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace byly aktualizovány tak, aby odpovídaly aktuálním vědeckým poznatkům včetně závěrů hodnocení a doporučení zveřejněných prostřednictvím evropského internetového portálu pro léčivé přípravky vytvořeného podle článku 104 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

4. Příslušný orgán členského státu může držitele rozhodnutí o registraci kdykoli požádat, aby předložil údaje prokazující, že poměr přínosů a rizik zůstává příznivý. Držitel rozhodnutí o registraci na každou takovou žádost odpoví v plném rozsahu a ve stanovené lhůtě. Držitel rozhodnutí o registraci rovněž v plném rozsahu a ve stanovené lhůtě odpoví na jakoukoli žádost příslušného orgánu týkající se provádění dříve uložených opatření, včetně opatření pro minimalizaci rizika.

5. Příslušný orgán členského státu může kdykoli požádat držitele rozhodnutí o registraci, aby předložil kopii základního dokumentu farmakovigilančního systému. Držitel rozhodnutí o registraci uvedenou kopii poskytne do sedmi dnů od obdržení žádosti.

6. Držitel rozhodnutí o registraci rovněž v plném rozsahu a ve stanovené lhůtě odpoví na jakoukoli žádost příslušného orgánu týkající se provádění dříve uložených opatření v souvislosti s riziky pro životní prostředí nebo veřejné zdraví, včetně antimikrobiální rezistence.

Článek 91

Aktualizace plánů řízení rizik

1. Držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku uvedeného v článcích 9 a 11 předloží příslušným orgánům dotčených členských států plán řízení rizik a jeho souhrn, pokud je registrace referenčního léčivého přípravku zrušena, ale registrace léčivého přípravku uvedeného v článcích 9 a 11 zůstává zachována.

Plán řízení rizik a jeho souhrn se předloží příslušným orgánům dotčených členských států do 60 dnů od zrušení registrace referenčního léčivého přípravku prostřednictvím změny.

2. Příslušný orgán členského státu může uložit držiteli rozhodnutí o registraci léčivého přípravku uvedeného v článcích 9 a 11 povinnost předložit plán řízení rizik a jeho souhrn, pokud:

a) v souvislosti s referenčním léčivým přípravkem byla uložena dodatečná opatření pro minimalizaci rizika nebo

b) je to odůvodněno farmakovigilančními důvody.

3. V případě uvedeném v odst. 2 písm. a) musí být plán řízení rizik sladěn s plánem řízení rizik pro referenční léčivý přípravek.

4. Uložení povinnosti uvedené v odstavci 3 musí být řádně písemně odůvodněno, oznámeno držiteli rozhodnutí o registraci a musí obsahovat lhůtu pro předložení plánu řízení rizik a souhrnu prostřednictvím změny.

Článek 92

Změna registrace

1. Žádost o změnu registrace ze strany držitele rozhodnutí o registraci se předloží elektronicky ve formátech zpřístupněných agenturou, pokud změna není aktualizací informací uchovávaných v databázi držitelem rozhodnutí o registraci.

2. Změny se klasifikují do různých kategorií podle úrovně rizika pro veřejné zdraví a podle potenciálního dopadu na jakost, bezpečnost a účinnost dotčeného léčivého přípravku. Uvedené kategorie zahrnují jak změny registrace, které mají největší možný dopad na jakost, bezpečnost a účinnost daného léčivého přípravku, tak změny s minimálním nebo žádným dopadem na dané aspekty a rovněž administrativní změny.

3. Postupy pro posuzování žádostí o změnu musí být přiměřené souvisejícímu riziku a dopadu. Uvedené postupy zahrnují jak postupy umožňující provedení změn pouze po schválení na základě celkového vědeckého posouzení, tak postupy, které umožní okamžité provedení změn a následné oznámení ze strany držitele rozhodnutí o registraci příslušnému orgánu. Tyto postupy mohou rovněž zahrnovat aktualizace informací uchovávaných v databázi držitelem rozhodnutí o registraci. ***Pokud to agentura bude považovat za odůvodněné, zrychlené postupy posuzování se rovněž zvažují pro změny, které jsou z hlediska veřejného zdraví velmi důležité.*** **[pozm. návrh 220]**

4. Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215 za účelem doplnění této směrnice stanovením těchto prvků:

a) kategorie uvedené v odstavci 2, podle nichž se změny klasifikují;

b) pravidla pro posuzování žádostí o změny registrací, včetně postupů pro aktualizace prostřednictvím databáze;

c) podmínky pro podání jediné žádosti o více než jednu změnu u téže registrace a pro tutéž změnu u několika registrací;

d) upřesnění výjimek z postupů změn v případech, kdy lze přímo provést aktualizaci informací v registraci uvedených v příloze I;

e) podmínky a postupy spolupráce s příslušnými orgány třetích zemí nebo mezinárodními organizacemi při posuzování žádostí o změny registrace.

Článek 93

Změna registrace v rámci decentralizovaného postupu nebo postupu vzájemného uznávání

1. Jakákoliv žádost držitele rozhodnutí o registraci o změnu registrace, která byla udělena podle ustanovení kapitoly III oddílů 3 a 4, se předloží všem členským státům, které dotčený léčivý přípravek dříve registrovaly. Totéž platí, pokud byly první registrace uděleny samostatnými postupy.

2. Postup uvedený v článcích 41 a 42 se použije obdobně pro změny registrací v případě arbitráže předložené Komisi.

Článek 94

Změna registrací na základě pediatrických studií

1. Na základě příslušných pediatrických klinických studií obdržených v souladu s čl. 45 odst. 1 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ([50]) mohou příslušné orgány členských států***, po konzultaci s příslušným držitelem rozhodnutí o registraci,*** odpovídajícím způsobem změnit registraci dotčeného léčivého přípravku a aktualizovat souhrn údajů o přípravku a příbalovou informaci dotčeného léčivého přípravku. Příslušné orgány si vyměňují informace týkající se předložených studií a jejich případných dopadů na veškeré dotčené registrace. **[pozm. návrh 221]**

2. Činnosti podle odstavce 1 se ukončí do pěti let ode dne [Úřad pro publikace: vložte datum = 18 měsíců po datu vstupu této směrnice v platnost].

3. Pokud byl léčivý přípravek registrován podle ustanovení kapitoly III, mohou příslušné orgány členských států na základě informací obdržených v souladu s článkem 91 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] odpovídajícím způsobem změnit registraci dotčeného léčivého přípravku a aktualizovat souhrn údajů o přípravku a příbalovou informaci.

([50]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití a o změně nařízení (EHS) č. 1768/92, směrnice 2001/20/ES, směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004 (Úř. věst. L 378, 27.12.2006, s. 1).

4. Členské státy si vyměňují informace týkající se předložených studií a jejich případných dopadů na veškeré dotčené registrace.

5. Výměnu informací koordinuje agentura.

Článek 95

Postup předání v zájmu Unie

1. Členské státy nebo Komise ve zvláštních případech, které se týkají zájmů Unie, předají záležitost Výboru pro humánní léčivé přípravky k uplatnění postupu stanoveného v článcích 41 a 42 před tím, než je přijato jakékoliv rozhodnutí o žádosti o registraci nebo o pozastavení či zrušení registrace nebo o jakékoliv jiné změně registrace, která se jeví nutná. Členské státy a Komise řádně zohlední veškeré žádosti žadatele nebo držitele rozhodnutí o registraci.

Pokud předání vychází z hodnocení farmakovigilančních údajů registrovaného léčivého přípravku, předá se věc Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv a lze použít čl. 115 odst. 2. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv vydá doporučení postupem stanoveným v článku 41. Konečné doporučení se zašle Výboru pro humánní léčivé přípravky nebo, v příslušných případech, koordinační skupině a použije se postup stanovený v článku 115.

Pokud je však splněno některé z kritérií uvedených v čl. 114 odst. 1, použije se postup stanovený v článcích 114, 115 a 116.

Dotčený členský stát nebo Komise jasně vymezí otázku, která se předává výboru k přezkoumání, a informuje žadatele nebo držitele rozhodnutí o registraci.

Členské státy a žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci předají výboru veškeré dostupné informace týkající se dané záležitosti.

2. Jestliže se předání výboru týká skupiny léčivých přípravků nebo terapeutické skupiny, může agentura omezit postup na určité specifické části registrace.

V uvedeném případě se na dané léčivé přípravky použije článek 93 pouze tehdy, pokud se na ně vztahují registrační postupy uvedené v kapitole III oddílech 3 a 4.

Týká-li se působnost postupu zahájeného podle tohoto článku skupiny léčivých přípravků nebo terapeutické skupiny, zahrnou se do něj i léčivé přípravky, na něž se vztahuje centralizovaná registrace a které patří do dané skupiny.

3. Aniž je dotčen odstavec 1, je-li v jakékoli fázi postupu nezbytné přijmout neodkladná opatření za účelem ochrany veřejného zdraví, může členský stát pozastavit registraci dotčeného léčivého přípravku a zakázat jeho používání na svém území až do přijetí konečného rozhodnutí. Nejpozději následující pracovní den informuje Komisi, agenturu a ostatní členské státy o důvodech svého opatření.

4. Zahrnuje-li působnost postupu zahájeného podle tohoto článku v souladu s odstavcem 2 i léčivé přípravky, na něž se vztahuje centralizovaná registrace, a je-li v jakékoli fázi tohoto postupu nezbytné přijmout neodkladná opatření za účelem ochrany veřejného zdraví, může Komise pozastavit registraci dotčeného léčivého přípravku a zakázat jeho používání až do přijetí konečného rozhodnutí. Nejpozději následující pracovní den Komise informuje agenturu a členské státy o důvodech svého opatření.

Kapitola IX

Farmakovigilance

Oddíl 1

Obecná ustanovení

Článek 96

Farmakovigilanční systém členských států

1. Členské státy provozují za účelem plnění svých úkolů v oblasti farmakovigilance a účasti na farmakovigilančních činnostech Unie farmakovigilanční systém***, včetně farmakovigilance poregistračních dlouhodobých studií bezpečnosti a účinnosti u dětí, případně včetně údajů z použití přípravku mimo rozsah rozhodnutí o registraci***.* **[pozm. návrh 222]**

Farmakovigilanční systém se využívá ke shromažďování informací o rizicích léčivých přípravků pro zdraví pacientů nebo veřejné zdraví. Uvedené informace se týkají zejména nežádoucích účinků u lidí v důsledku používání léčivého přípravku v souladu s podmínkami registrace i v důsledku jeho používání v rozporu s podmínkami registrace a nežádoucích účinků souvisejících s expozicí na pracovišti.

2. Členské státy prostřednictvím farmakovigilančního systému uvedeného v odstavci 1 veškeré informace vědecky vyhodnocují, zvažují možnosti pro minimalizaci a prevenci rizika a přijímají nezbytná regulační opatření týkající se registrace. Provádějí pravidelný audit svého farmakovigilančního systému a v případě potřeby přijímají nápravná opatření.

3. Každý členský stát určí orgán příslušný pro plnění úkolů v oblasti farmakovigilance.

4. Komise může požádat členské státy, aby se za koordinace agentury účastnily mezinárodní harmonizace a standardizace technických opatření týkajících se farmakovigilance.

Článek 97

Odpovědnost členských států za farmakovigilanční činnosti

1. Členské státy:

a) přijímají veškerá vhodná opatření, aby motivovaly pacienty, lékaře, lékárníky a ostatní zdravotnické pracovníky k hlášení podezření na nežádoucí účinky příslušnému orgánu členského státu, a do těchto úkolů mohou v příslušných případech zapojit organizace spotřebitelů, pacientů a zdravotnických pracovníků;

b) usnadňují pacientům hlášení tím, že vedle internetových formátů nabízejí i další formáty hlášení;

c) přijímají veškerá vhodná opatření, aby získaly přesné a ověřitelné údaje pro vědecké hodnocení hlášení o podezření na nežádoucí účinky;

d) zajišťují, aby veřejnost včas obdržela důležité informace o obavách v souvislosti s farmakovigilancí týkajících se používání léčivého přípravku, a to zveřejněním na internetovém portálu a podle potřeby jinými způsoby informování veřejnosti;

e) zajišťují pomocí metod shromažďování informací a v případě potřeby pomocí návazných opatření v případě hlášení podezření na nežádoucí účinky, aby byla přijata veškerá vhodná opatření k jednoznačnému určení každého biologického léčivého přípravku předepisovaného, vydávaného nebo prodávaného na jejich území, který je předmětem hlášení podezření na nežádoucí účinky, přičemž se věnuje patřičná pozornost názvu léčivého přípravku a číslu šarže.

ea) usnadňují ochranu pacientů ve vztahu k nežádoucím událostem prostřednictvím rozvoje a provádění plánů bezpečného podávání léčivých přípravků a zacházení s nimi, které mohou zahrnovat používání digitálních systémů bezpečnosti léčivých přípravků v nemocnicích a zařízeních ambulantní péče. **[pozm. návrh 223]**

2. Pro účely odst. 1 písm. a) a e) mohou členské státy uložit lékařům, lékárníkům a jiným zdravotnickým pracovníkům zvláštní povinnosti.

Článek 98

Delegování úkolů v oblasti farmakovigilance členským státem

1. Členský stát může jakýkoli z úkolů, který mu byl svěřen podle této kapitoly, delegovat na jiný členský stát, pokud s tím tento členský stát písemně souhlasil. Každý členský stát může zastupovat pouze jeden jiný členský stát.

2. Delegující členský stát o tom písemně informuje Komisi, agenturu a ostatní členské státy. Delegující členský stát a agentura uvedenou informaci zveřejní.

Článek 99

Farmakovigilanční systém držitele rozhodnutí o registraci

1. Držitelé rozhodnutí o registraci musí za účelem plnění svých úkolů v oblasti farmakovigilance provozovat farmakovigilanční systém rovnocenný farmakovigilančnímu systému příslušného členského státu uvedenému v čl. 96 odst. 1.

2. Držitelé rozhodnutí o registraci prostřednictvím farmakovigilančního systému uvedeného v čl. 96 odst. 1 veškeré informace vědecky vyhodnocují, zvažují možnosti pro minimalizaci a prevenci rizika a v případě potřeby přijímají vhodná opatření.

3. Držitelé rozhodnutí o registraci provádějí pravidelný audit svého farmakovigilančního systému. Do základního dokumentu farmakovigilančního systému vloží poznámku o hlavních zjištěních auditu a na základě zjištění auditu zajistí, aby byl vytvořen a proveden vhodný plán nápravných opatření. Po provedení nápravných opatření může být poznámka odstraněna.

4. Jako součást farmakovigilančního systému musí držitelé rozhodnutí o registraci:

a) mít trvale a nepřetržitě k dispozici vhodně kvalifikovanou osobu odpovědnou za farmakovigilanci;

b) vést a na žádost příslušného orgánu zpřístupnit základní dokument farmakovigilančního systému;

c) provozovat systém řízení rizik pro každý léčivý přípravek;

d) sledovat výsledek opatření pro minimalizaci rizika, která jsou obsažena v plánu řízení rizik podle článku 21 nebo která jsou stanovena jako podmínky registrace podle článků 44 a 45, a veškeré povinnosti uložené v souladu s článkem 87;

e) aktualizovat systém řízení rizik a sledovat farmakovigilanční údaje s cílem určit, zda se neobjevila nová rizika, nezměnila se dříve zjištěná rizika nebo nedošlo ke změně v poměru přínosů a rizik léčivých přípravků.

5. Kvalifikovaná osoba podle odst. 4 písm. a) musí mít bydliště a plnit své úkoly v Unii a musí odpovídat za vytvoření a správu farmakovigilančního systému. Držitel rozhodnutí o registraci sdělí jméno a kontaktní údaje této kvalifikované osoby příslušnému orgánu členského státu a agentuře.

6. Držitel rozhodnutí o registraci na žádost příslušného orgánu členského státu jmenuje kontaktní osobu pro otázky farmakovigilance v daném členském státě, která podává hlášení kvalifikované osobě uvedené v odst. 4 písm. a).

Článek 100

Systém řízení rizik

1. Držitelé rozhodnutí o registraci vydaných před 21. červencem 2012 nejsou odchylně od čl. 99 odst. 4 písm. c) povinni provozovat systém řízení rizik pro každý léčivý přípravek.

2. Příslušný orgán členského státu může držiteli rozhodnutí o vnitrostátní registraci uložit povinnost provozovat systém řízení rizik podle čl. 99 odst. 4 písm. c), existují-li obavy v souvislosti s riziky, která mají vliv na poměr přínosů a rizik určitého registrovaného léčivého přípravku. V této souvislosti příslušný orgán členského státu držiteli rozhodnutí o registraci rovněž uloží povinnost předložit plán řízení rizik pro systém řízení rizik, který hodlá zavést pro dotčený léčivý přípravek.

3. Povinnost uvedená v odstavci 2 musí být řádně odůvodněna, písemně oznámena a musí zahrnovat lhůtu pro předložení plánu řízení rizik.

4. Pokud o to držitel rozhodnutí o registraci požádá do 30 dnů od obdržení písemného oznámení povinnosti, umožní mu příslušný orgán členského státu ve lhůtě, kterou stanoví, předložit písemné vyjádření k uložení této povinnosti.

5. Na základě písemného vyjádření držitele rozhodnutí o registraci příslušný orgán členského státu tuto povinnost zruší nebo potvrdí. Pokud příslušný orgán členského tuto povinnost potvrdí, změní se registrace odpovídajícím způsobem tak, aby obsahovala opatření, která mají být přijata v rámci systému řízení rizik, jako podmínky registrace uvedené v čl. 44 písm. a).

Článek 101

Finanční prostředky na farmakovigilanční činnosti

1. Správa finančních prostředků určených na farmakovigilanční činnosti, provoz komunikačních sítí a dozor nad trhem musí být pod trvalou kontrolou příslušných orgánů členských států, aby byla zaručena jejich nezávislost při výkonu uvedených farmakovigilančních činností.

2. Odstavec 1 nebrání příslušným orgánům členských států účtovat držitelům rozhodnutí o registraci poplatky za výkon farmakovigilančních činností pod podmínkou, že je striktně zaručena nezávislost při výkonu uvedených farmakovigilančních činností.

Oddíl 2

Transparentnost a komunikace

Článek 102

Vnitrostátní internetový portál

1. Každý členský stát vytvoří a spravuje svůj internetový portál pro léčivé přípravky propojený s evropským internetovým portálem pro léčivé přípravky vytvořeným v souladu s článkem 104 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004]. Prostřednictvím vnitrostátních internetových portálů pro léčivé přípravky členské státy zveřejňují alespoň:

a) veřejné zprávy o hodnocení, spolu s jejich souhrnem;

b) souhrny údajů o přípravku a příbalové informace;

***ba) výsledek posouzení daného hodnocení rizik pro životní prostředí, včetně údajů předložených držitelem rozhodnutí o registraci v souladu s čl. 22 odst. 7a a čl. 29 odst. 4a;* [pozm. návrh 224]**

c) souhrny plánů řízení rizik pro léčivé přípravky, na které se vztahuje vnitrostátní registrace v souladu s kapitolou III;

d) informace o různých způsobech hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků příslušným orgánům členských států zdravotnickými pracovníky a pacienty, včetně strukturovaných internetových formulářů uvedených v článku 102 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

***da) případně informace týkající se antimikrobiálních látek v souladu s čl. 17 odst. 2 a čl. 29 odst. 4a;* [pozm. návrh 225]**

***db) případně informační kartu s informacemi o antimikrobiální rezistenci a vhodném použití a likvidaci antimikrobiálních látek;* [pozm. návrh 226]**

dc) pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti; **[pozm. návrh 227]**

dd) informace o nedostatku léčivých přípravků ve smyslu čl. 121 odst. 1 písm. b) [revidované nařízení (ES) č. 726/2004]. **[pozm. návrh 228]**

2. Souhrny uvedené v odst. 2 písm. c) obsahují v příslušných případech popis dodatečných opatření pro minimalizaci rizika.

Článek 103

Zveřejňování hodnocení

Agentura zveřejní konečné závěry hodnocení, doporučení, stanoviska a rozhodnutí uvedená v článcích 107 až 116 prostřednictvím evropského internetového portálu pro léčivé přípravky.

Článek 104

Veřejná oznámení

1. Jakmile držitel rozhodnutí o registraci zamýšlí učinit veřejné oznámení související s informacemi o obavách v souvislosti s farmakovigilancí týkajících se používání léčivého přípravku, je povinen informovat příslušné orgány členských států, agenturu a Komisi, a to v každém případě před tím, než takové veřejné prohlášení učiní, nebo současně s tím.

2. Držitel rozhodnutí o registraci je povinen zajistit, aby byly informace určené veřejnosti prezentovány objektivně a aby nebyly zavádějící.

3. Není-li nutné kvůli ochraně veřejného zdraví učinit neodkladné veřejné oznámení, informují se členské státy, agentura a Komise navzájem nejpozději 24 hodin předtím, než je učiněno veřejné oznámení související s informacemi o obavách v souvislosti s farmakovigilancí.

4. Pokud jde o účinné látky obsažené v léčivých přípravcích registrovaných ve více než jednom členském státě, odpovídá agentura za koordinaci oznámení týkajících se bezpečnosti mezi příslušnými orgány členských států a rovněž určí harmonogram pro zveřejnění příslušných informací.

5. Za koordinace agentury vynaloží členské státy veškeré přiměřené úsilí, aby se dohodly na společném oznámení o bezpečnosti dotčeného léčivého přípravku a na harmonogramu pro jejich šíření. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv na žádost agentury poskytuje poradenství při uvedených oznámeních o bezpečnosti.

6. Když agentura nebo příslušné orgány členských států zveřejňují informace uvedené v odstavcích 2 a 3, vypustí veškeré osobní údaje nebo důvěrné údaje obchodní povahy, pokud jejich zveřejnění není nezbytné pro ochranu veřejného zdraví.

Oddíl 3

Zaznamenávání a hlášení podezření na nežádoucí účinky

Článek 105

Zaznamenávání a hlášení podezření na nežádoucí účinky držitelem rozhodnutí o registraci

1. Držitelé rozhodnutí o registraci zaznamenají veškerá podezření na nežádoucí účinky jak v Unii, tak v třetích zemích, o nichž se dozvědí prostřednictvím spontánních hlášení od pacientů nebo zdravotnických pracovníků nebo která se vyskytnou v rámci poregistrační studie, včetně údajů týkajících se používání přípravku mimo rozsah rozhodnutí o registraci.

Držitelé rozhodnutí o registraci zajistí, aby uvedená hlášení byla přístupná na jediném místě v rámci Unie.

Odchylně od prvního pododstavce se podezření na nežádoucí účinky, která se vyskytnou v rámci klinického hodnocení, zaznamenají a ohlásí v souladu s nařízením (EU) č. 536/2014.

2. Držitelé rozhodnutí o registraci neodmítnou zohlednit hlášení podezření na nežádoucí účinky, která obdrželi elektronicky či jakýmkoli jiným řádným způsobem od pacientů***, pečovatelů nebo jiných příslušných osob, jako jsou rodinní příslušníci,*** nebo zdravotnických pracovníků. **[pozm. návrh 229]**

3. Držitelé rozhodnutí o registraci zašlou elektronicky do databáze a do sítě pro zpracování údajů uvedených v článku 101 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] (dále jen „databáze Eudravigilance“) informace o veškerých podezřeních na závažné nežádoucí účinky, která se vyskytnou jak v Unii, tak ve třetích zemích, do 15 dnů ode dne, kdy se o události dozvědí.

Držitelé rozhodnutí o registraci zašlou elektronicky do databáze Eudravigilance informace o veškerých podezřeních na nezávažné nežádoucí účinky, která se vyskytnou v Unii, do 90 dnů ode dne, kdy se o události dozvědí.

U léčivých přípravků, které obsahují účinné látky uvedené na seznamu publikací sledovaných agenturou podle článku 105 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004], nemusí držitelé rozhodnutí o registraci hlásit do databáze Eudravigilance podezření na nežádoucí účinky zaznamenaná v publikacích uvedených na seznamu, ale sledují veškerou další lékařskou literaturu a hlásí jakékoli podezření na nežádoucí účinky, která jsou v ní zaznamenána.

4. Držitelé rozhodnutí o registraci stanoví postupy k získání přesných a ověřitelných údajů pro vědecké hodnocení hlášení o podezření na nežádoucí účinky. Shromažďují také informace navazující na uvedená hlášení a zasílají aktualizace do databáze Eudravigilance.

5. Držitelé rozhodnutí o registraci spolupracují s agenturou a příslušnými orgány členských států při odhalování duplicitních hlášení podezření na nežádoucí účinky.

6. Tento článek se použije obdobně na podniky dodávající léčivé přípravky používané v souladu s čl. 3 odst. 1 nebo 2.

Článek 106

Zaznamenávání a hlášení podezření na nežádoucí účinky členskými státy

1. Každý členský stát zaznamená veškerá podezření na nežádoucí účinky, která se vyskytnou na jeho území a o nichž se dozví od zdravotnických pracovníků a pacientů. Musí zahrnovat veškeré registrované léčivé přípravky a léčivé přípravky používané v souladu s čl. 3 odst. 1 nebo 2. Členské státy zapojí v příslušných případech pacienty a zdravotnické pracovníky do získávání následných informací ke všem hlášením, která obdrží, aby byl zajištěn soulad s čl. 97 odst. 1 písm. c) a e)***, a snaží se přímo informovat zúčastněné strany, které podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku nahlásily, o rozhodnutích přijatých v souvislosti s bezpečností léčivého přípravku***. **[pozm. návrh 230]**

Členské státy zajistí, aby hlášení takových účinků mohla být podávána prostřednictvím vnitrostátních internetových portálů pro léčivé přípravky nebo jiným způsobem.

2. U hlášení předložených držitelem rozhodnutí o registraci mohou členské státy, na jejichž území se podezření na nežádoucí účinky vyskytlo, zapojit držitele rozhodnutí o registraci do získání následných informací k hlášením.

3. Členské státy spolupracují s agenturou a držiteli rozhodnutí o registraci při odhalování duplicitních hlášení podezření na nežádoucí účinky.

4. Členské státy zašlou hlášení podezření na závažné nežádoucí účinky podle odstavce 1 elektronicky do databáze Eudravigilance do 15 dnů od jejich obdržení.

Členské státy zašlou hlášení podezření na nezávažné nežádoucí účinky podle odstavce 1 elektronicky do databáze Eudravigilance do 90 dnů od jejich obdržení.

Držitelé rozhodnutí o registraci musí mít přístup k hlášením uvedeným v tomto odstavci prostřednictvím databáze Eudravigilance.

5. Členské státy zajistí, aby hlášení podezření na nežádoucí účinky vzniklé v důsledku chyby***, včetně chyb*** při používání***, podávání a výdeji*** léčivého přípravku ***zdravotnickými pracovníky***, o nichž se dozvědí, byla k dispozici v databázi Eudravigilance a všem orgánům, subjektům, organizacím nebo institucím odpovědným za bezpečnost pacientů v dotčeném členském státě. Rovněž zajistí, aby orgány, které jsou v uvedeném členském státě odpovědné za léčivé přípravky, byly informovány o veškerých podezřeních na nežádoucí účinky, která byla nahlášena kterémukoli jinému orgánu v daném členském státě. Tato hlášení musí být ve formulářích uvedených v článku 102 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] řádně označena. **[pozm. návrh 231]**

5a. Hlášení nežádoucích účinků vzniklých nesprávným podáním nebo výdejem léčivého přípravku musí být k dispozici v databázi Eudravigilance a musí být součástí pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti. Členské státy případně přijmou nápravná opatření k dosažení vysokých standardů bezpečnosti léčivých přípravků ve zdravotnických zařízeních po konzultaci se zdravotnickými pracovníky a dalšími příslušnými zúčastněnými stranami. **[pozm. návrh 232]**

6. Členské státy neuloží držitelům rozhodnutí o registraci žádné další povinnosti ohledně hlášení podezření na nežádoucí účinky, pokud pro to neexistují opodstatněné důvody vyplývající z farmakovigilančních činností.

Oddíl 4

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Článek 107

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

1. Držitelé rozhodnutí o registraci předkládají agentuře pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti, které obsahují tyto prvky:

a) souhrny údajů významných pro poměr přínosů a rizik daného léčivého přípravku, včetně výsledků všech studií s ohledem na jejich potenciální dopad na registraci;

b) vědecké hodnocení poměru přínosů a rizik daného léčivého přípravku;

c) veškeré údaje týkající se objemu prodeje daného léčivého přípravku a veškeré údaje o objemu předepisování, které má držitel rozhodnutí o registraci k dispozici, včetně odhadu počtu osob, které byly tomuto léčivému přípravku vystaveny.

Údaje poskytnuté v souladu s prvním pododstavcem písm. c) musí rozlišovat mezi prodejem a objemem generovaným v Unii a prodejem a objemem generovaným mimo Unii.

2. Hodnocení uvedené v odst. 1 prvním pododstavci písm. b) musí vycházet z dostupných údajů, včetně údajů z klinických hodnocení při použití u léčebných indikací a populací mimo rámec registrace.

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti se předkládají elektronicky.

3. Agentura zpřístupní zprávy podle odstavce 1 příslušným orgánům členských států, členům Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv, Výboru pro humánní léčivé přípravky a koordinační skupině prostřednictvím úložiště uvedeného v článku 103 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

3a. Agentura nebo případně příslušné vnitrostátní orgány zveřejní zprávy uvedené v odst. 1 písm. a) a b). **[pozm. návrh 233]**

4. Odchylně od odstavce 1 jsou držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků uvedených v článku 9 nebo 13 a držitelé registrace léčivých přípravků uvedených v článku 126 nebo čl. 134 odst. 1 povinni předkládat pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tyto léčivé přípravky příslušnému orgánu pouze v těchto případech:

a) pokud byla tato povinnost stanovena jako podmínka registrace v souladu s články 44 nebo 45 nebo

b) pokud to požaduje příslušný orgán na základě obav souvisejících s farmakovigilančními údaji nebo kvůli absenci pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti týkajících se účinné látky po udělení registrace.

Zprávy o hodnocení týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti uvedených v prvním pododstavci předloží příslušný orgán Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv, který posoudí, zda je potřeba jediná zpráva o hodnocení pro všechny registrace léčivých přípravků obsahujících tutéž účinnou látku, a který odpovídajícím způsobem informuje koordinační skupinu nebo Výbor pro humánní léčivé přípravky, aby byly použity postupy stanovené v čl. 108 odst. 4 a článku 110.

Článek 108

Četnost pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti

1. Četnost, s jakou se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti předkládají, musí být uvedena v registraci.

Data předkládání podle stanovené četnosti se vypočtou od data, kdy byla registrace udělena.

2. Držitelé rozhodnutí o registracích udělených před 21. červencem 2012, u nichž nejsou četnost ani data předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti stanoveny jako jejich podmínka, předkládají pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti podle druhého pododstavce, dokud se v registraci nestanoví jiná četnost nebo jiná data předkládání těchto zpráv nebo se tato četnost a data neurčí v souladu s odstavci 4, 5 a 6.

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti se předkládají příslušným orgánům okamžitě na vyžádání:

a) pokud léčivý přípravek dosud nebyl uveden na trh, alespoň každých šest měsíců po udělení registrace až do doby, kdy je přípravek uveden na trh;

b) pokud byl léčivý přípravek již uveden na trh, alespoň každých šest měsíců během prvních dvou let po prvním uvedení na trh, jednou ročně během následujících dvou let a poté s tříletými odstupy.

3. Odstavec 2 se použije i na léčivé přípravky registrované pouze v jednom členském státě, na něž se nepoužije odstavec 4.

4. Pokud léčivé přípravky, které jsou předmětem různých registrací, obsahují tutéž účinnou látku nebo tutéž kombinaci účinných látek, mohou být četnost a data předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti vyplývající z použití odstavců 1 a 2 změněny a sladěny tak, aby bylo možné provést jediné hodnocení v rámci postupu pro sdílení práce na pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti a stanovit referenční datum Unie, od nějž se mají data předkládání počítat.

Harmonizovanou četnost předkládání zpráv a referenční datum Unie může po konzultaci s Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv určit jeden z těchto subjektů:

a) Výbor pro humánní léčivé přípravky v případě, že alespoň jedna z registrací léčivých přípravků, které obsahují dotčenou účinnou látku, byla udělena centralizovaným postupem podle článku 3 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004];

b) koordinační skupina v případech jiných než v případě uvedeném v písmeni a).

Harmonizovanou četnost předkládání uvedených zpráv určenou podle prvního a druhého pododstavce zveřejní agentura. Držitelé rozhodnutí o registraci předloží žádost o odpovídající změnu registrace.

5. Pro účely odstavce 4 je referenčním datem Unie pro léčivé přípravky obsahující tutéž účinnou látku nebo tutéž kombinaci účinných látek jedno z těchto dat:

a) datum udělení první registrace léčivého přípravku obsahujícího danou účinnou látku nebo danou kombinaci účinných látek v Unii;

b) není-li datum podle písmene a) možné zjistit, nejdřívější ze známých dat udělení registrace léčivého přípravku obsahujícího danou účinnou látku nebo danou kombinaci účinných látek.

6. Držitelé rozhodnutí o registraci mohou předkládat Výboru pro humánní léčivé přípravky nebo, v příslušných případech, koordinační skupině žádosti o určení referenčních dat Unie nebo o změnu četnosti předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti na základě jednoho z těchto důvodů:

a) z důvodů souvisejících s veřejným zdravím;

b) za účelem zamezení duplicitního posuzování;

c) za účelem dosažení mezinárodní harmonizace.

Tyto žádosti musí být předloženy písemně a musí být řádně odůvodněné. Výbor pro humánní léčivé přípravky nebo koordinační skupina po konzultaci s Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv takové žádosti buď schválí, nebo zamítne. Každou změnu dat nebo četnosti předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti agentura zveřejní. Držitelé rozhodnutí o registraci předloží žádost o odpovídající změnu registrace.

7. Agentura zveřejní seznam referenčních dat Unie a četnost předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti prostřednictvím evropského internetového portálu pro léčivé přípravky.

Jakékoli změny v datech nebo četnosti předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti uvedených v registraci na základě použití odstavců 4, 5 a 6 nabudou účinku čtyři měsíce po datu zveřejnění uvedeném v prvním pododstavci.

Článek 109

Hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti

Příslušné orgány členských států vyhodnotí pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti s cílem určit, zda se neobjevila nová rizika, nezměnila se dříve zjištěná rizika nebo nedošlo ke změně v poměru přínosů a rizik léčivých přípravků.

Článek 110

Jediné hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti

1. U léčivých přípravků registrovaných ve více než jednom členském státě a – v případech uvedených v čl. 108 odst. 4, 5 a 6 – u všech léčivých přípravků obsahujících tutéž účinnou látku nebo tutéž kombinaci účinných látek, pro něž bylo stanoveno referenční datum Unie a četnost předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti, se provede jediné hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti.

Toto jediné hodnocení provede jeden z těchto subjektů:

a) členský stát jmenovaný koordinační skupinou, pokud žádná z dotčených registrací nebyla udělena centralizovaným postupem podle článku 3 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004];

b) zpravodaj jmenovaný Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv, pokud alespoň jedna z dotčených registrací byla udělena centralizovaným postupem podle článku 3 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

Při výběru členského státu podle druhého pododstavce písm. a) vezme koordinační skupina v úvahu, zda některý z členských států působí jako referenční členský stát v souladu s kapitolou III oddíly 3 a 4.

2. Do 60 dnů od obdržení pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti vypracuje členský stát nebo, v příslušných případech, zpravodaj zprávu o hodnocení a zašle ji agentuře a dotčeným členským státům. Agentura zašle zprávu držiteli rozhodnutí o registraci.

Do 30 dnů od obdržení zprávy o hodnocení mohou členské státy a držitel rozhodnutí o registraci sdělit případné připomínky agentuře a zpravodaji nebo členskému státu.

3. Zpravodaj nebo členský stát do 15 dnů od obdržení připomínek uvedených v odstavci 2 aktualizuje zprávu o hodnocení s přihlédnutím k předloženým připomínkám a předá ji Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv na svém příštím zasedání přijme zprávu o hodnocení se změnami nebo v nezměněné podobě a vydá doporučení. V doporučení se uvedou veškeré odlišné postoje a jejich odůvodnění. Agentura uloží přijatou zprávu o hodnocení a doporučení do úložiště vytvořeného podle článku 103 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] a předá je držiteli rozhodnutí o registraci.

Článek 111

Regulační opatření týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti

Po hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti podle článku 107 zváží příslušné orgány členských států, zda je nutné přijmout nějaké opatření týkající se registrace dotčeného léčivého přípravku, a v příslušných případech registraci zachovají, změní, pozastaví nebo zruší.

Článek 112

Postup pro regulační opatření týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti

1. Pokud z jediného hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti v souladu s čl. 110 odst. 1 vyplyne doporučení přijmout opatření týkající se více registrací, mezi nimiž není žádná centralizovaná registrace, koordinační skupina do 30 dnů od obdržení zprávy o hodnocení od Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv zprávu o hodnocení posoudí a zaujme stanovisko k zachování, změně, pozastavení nebo zrušení dotčených registrací, včetně harmonogramu pro provedení dohodnutého stanoviska.

2. Pokud členské státy zastoupené v koordinační skupině dosáhnou konsensem dohody o opatřeních, která mají být přijata, předseda/předsedkyně tuto dohodu zaznamená a zašle ji držiteli rozhodnutí o registraci a členským státům. Členské státy přijmou opatření, kterými dotčené registrace zachovají, změní, pozastaví nebo zruší, v souladu s harmonogramem pro jejich provedení stanoveným v uvedené dohodě.

V případě změny předloží držitel rozhodnutí o registraci v souladu se stanoveným harmonogramem pro provedení příslušným orgánům členských států odpovídající žádost o změnu, včetně aktualizovaného souhrnu údajů o přípravku a aktualizované příbalové informace.

Není-li možné dosáhnout dohody konsensem, předá se Komisi postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině a Komise použije postup stanovený v článku 42.

Není-li dohoda dosažená členskými státy zastoupenými v koordinační skupině nebo postoj většiny členských států v souladu s doporučením Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv, koordinační skupina k dohodě nebo postoji většiny připojí spolu s doporučením podrobné vysvětlení vědeckých důvodů tohoto nesouladu.

3. Pokud z jediného hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti v souladu s čl. 110 odst. 1 vyplyne doporučení přijmout opatření týkající se více registrací, mezi nimiž je alespoň jedna centralizovaná registrace, Výbor pro humánní léčivé přípravky do 30 dnů od obdržení zprávy Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv zprávu posoudí a přijme stanovisko k zachování, změně, pozastavení nebo zrušení dotčených registrací, včetně harmonogramu pro provedení stanoviska.

4. Není-li stanovisko Výboru pro humánní léčivé přípravky uvedené v odstavci 3 v souladu s doporučením Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv, Výbor pro humánní léčivé přípravky ke svému stanovisku připojí spolu s uvedeným doporučením podrobné vysvětlení vědeckých důvodů tohoto nesouladu.

5. Na základě stanoviska Výboru pro humánní léčivé přípravky podle odstavce 3 Komise prostřednictvím prováděcích aktů:

a) přijme rozhodnutí určené členským státům týkající se opatření, která mají být přijata, pokud jde o registrace udělené členskými státy, na něž se vztahuje postup podle tohoto oddílu, a

b) pokud se ve stanovisku uvádí, že je zapotřebí regulační opatření týkající se registrace, přijme rozhodnutí o změně, pozastavení nebo zrušení centralizovaných registrací, na něž se vztahuje postup podle tohoto oddílu.

6. Na přijetí rozhodnutí uvedeného v odst. 5 písm. a) a na jeho provedení členskými státy se použije článek 42.

7. Na rozhodnutí uvedené v odst. 5 písm. b) se použije článek 13 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004]. Pokud Komise takové rozhodnutí přijme, může rovněž přijmout rozhodnutí určené členským státům podle článku 55 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

Oddíl 5

Odhalování signálů

Článek 113

Monitorování a odhalování signálů

1. Pokud jde o léčivé přípravky registrované v souladu s kapitolou III, přijmou příslušné orgány členských států ve spolupráci s agenturou tato opatření:

a) monitorují výsledky opatření pro minimalizaci rizika, která jsou obsažena v plánech řízení rizik, a podmínek uvedených v článcích 44 a 45 a veškeré povinnosti uložené v souladu s článkem 87;

b) posuzují aktualizace systému řízení rizik;

c) monitorují údaje v databázi Eudravigilance s cílem zjistit, zda se neobjevila nová rizika nebo se nezměnila dříve zjištěná rizika a zda uvedená rizika nemají dopad na poměr přínosů a rizik.

2. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv provede počáteční analýzu a stanoví priority, pokud jde o signály nových rizik, změn dříve zjištěných rizik nebo změn v poměru přínosů a rizik. Pokud usoudí, že je třeba přijmout následné opatření, posoudí se uvedené signály a dospěje se k dohodě o jakémkoli následném opatření týkajícím se registrace ve lhůtě, která odpovídá rozsahu a závažnosti věci.

3. V případě zjištění nových rizik, změn dříve zjištěných rizik nebo změn v poměru přínosů a rizik se agentura a příslušné orgány členských států a držitel rozhodnutí o registraci navzájem informují.

4. Členské státy zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci v případě zjištění nových rizik, změn dříve zjištěných rizik nebo změn v poměru přínosů a rizik informovali agenturu a příslušné orgány členských států.

Oddíl 6

Postup Unie pro naléhavé záležitosti

Článek 114

Zahájení postupu Unie pro naléhavé záležitosti

1. Členský stát nebo případně Komise zahájí na základě obav vyplývajících z hodnocení údajů z farmakovigilančních činností postup podle tohoto oddílu (dále jen „postup Unie pro naléhavé záležitosti“) tím, že informuje ostatní členské státy, agenturu a Komisi, pokud:

a) zvažuje pozastavení nebo zrušení některé registrace;

b) zvažuje zákaz vydávání některého léčivého přípravku;

c) zvažuje zamítnutí prodloužení některé registrace nebo

d) obdrží od držitele rozhodnutí o registraci informace o tom, že na základě obav ohledně bezpečnosti přerušil držitel rozhodnutí o registraci uvádění léčivého přípravku na trh nebo učinil kroky ke zrušení registrace, nebo že má v úmyslu tyto kroky učinit, nebo že nepožádal o prodloužení registrace.

2. Členský stát nebo případně Komise informuje na základě obav vyplývajících z hodnocení údajů z farmakovigilančních činností ostatní členské státy, agenturu a Komisi, pokud se domnívá, že je nezbytná nová kontraindikace, snížení doporučené dávky nebo omezení léčebných indikací léčivého přípravku. Informace musí uvádět zvažovaná opatření a jejich důvody.

Pokud je v některém z případů uvedených v prvním pododstavci považováno za nezbytné přijmout neodkladná opatření, zahájí jakýkoli členský stát nebo případně Komise postup Unie pro naléhavé záležitosti.

Není-li v případě léčivých přípravků registrovaných v souladu s kapitolou III oddíly 3 a 4 zahájen postup Unie pro naléhavé záležitosti, je případ předán koordinační skupině.

V případech, které se týkají zájmů Unie, se použije článek 95.

3. Je-li zahájen postup Unie pro naléhavé záležitosti, agentura ověří, zda se obava ohledně bezpečnosti kromě léčivého přípravku, na nějž se vztahují uvedené informace, týká i dalších léčivých přípravků nebo zda je společná všem léčivým přípravkům téže skupiny nebo terapeutické skupiny.

Pokud je dotčený léčivý přípravek registrován ve více než jednom členském státě, agentura bez zbytečného odkladu uvědomí iniciátora postupu Unie pro naléhavé záležitosti o výsledku tohoto ověření a použijí se postupy stanovené v článcích 115 a 116. V ostatních případech tuto obavu ohledně bezpečnosti řeší dotčený členský stát. Agentura nebo případně členský stát vyrozumí o zahájení postupu Unie pro naléhavé záležitosti držitele rozhodnutí o registraci.

4. Aniž jsou dotčeny odstavce 1 a 2 a články 115 a 116, může členský stát, je-li nezbytné přijmout neodkladné opatření za účelem ochrany veřejného zdraví, pozastavit registraci a zakázat používání dotčeného léčivého přípravku na svém území až do přijetí konečného rozhodnutí v rámci postupu Unie pro naléhavé záležitosti. Nejpozději následující pracovní den informuje Komisi a ostatní členské státy o důvodech svého opatření.

5. Komise může v kterékoli fázi postupu stanoveného v článcích 115 a 116 požádat členský stát, ve kterém je léčivý přípravek registrován, aby neprodleně přijal dočasná opatření.

Zahrnuje-li působnost postupu vymezená podle odstavců 1 a 2 léčivé přípravky, na něž se vztahují centralizované registrace, může Komise v kterékoli fázi postupu Unie pro naléhavé záležitosti neprodleně přijmout dočasná opatření týkající se uvedených registrací.

6. Informace podle tohoto článku se mohou týkat jednotlivých léčivých přípravků nebo skupiny léčivých přípravků nebo terapeutické skupiny.

Pokud agentura zjistí, že obava ohledně bezpečnosti se kromě léčivých přípravků, na něž se vztahují uvedené informace, týká i dalších léčivých přípravků nebo že je obava ohledně bezpečnosti společná všem léčivým přípravkům určité skupiny nebo terapeutické skupiny, rozšíří odpovídajícím způsobem působnost postupu.

Týká-li se působnost postupu Unie pro naléhavé záležitosti skupiny léčivých přípravků nebo terapeutické skupiny, zahrnou se do tohoto postupu i léčivé přípravky, na něž se vztahuje centralizovaná registrace a které patří do dané skupiny.

7. Současně s informacemi podle odstavců 1 a 2 poskytne členský stát agentuře i veškeré významné vědecké informace, které má k dispozici, a výsledky každého hodnocení, které provedl.

Článek 115

Vědecké posouzení v rámci postupu Unie pro naléhavé záležitosti

1. Agentura po obdržení informací uvedených v čl. 114 odst. 1 a 2 veřejně oznámí zahájení postupu Unie pro naléhavé záležitosti prostřednictvím evropského internetového portálu pro léčivé přípravky. Současně mohou členské státy veřejně oznámit zahájení tohoto postupu na svých vnitrostátních internetových portálech pro léčivé přípravky.

V oznámení se specifikuje záležitost předložená agentuře v souladu s článkem 114 a dotčené léčivé přípravky a, v příslušných případech, účinné látky. Oznámení musí obsahovat informace o právu držitelů rozhodnutí o registraci, zdravotnických pracovníků a veřejnosti předložit agentuře informace, které jsou pro postup relevantní, a údaj o tom, jakým způsobem je možné tyto informace předložit.

2. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv vyhodnotí záležitost, která byla předložena agentuře v souladu s článkem 114. Zpravodaj uvedený v článku 152 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] úzce spolupracuje se zpravodajem jmenovaným Výborem pro humánní léčivé přípravky a referenčním členským státem pro dotčené léčivé přípravky.

Pro účely hodnocení uvedeného v prvním pododstavci mohou držitelé rozhodnutí o registraci předložit písemné vyjádření.

Pokud to naléhavost věci dovoluje, může Výbor pro humánní léčivé přípravky uspořádat veřejná slyšení, považuje-li to na základě oprávněných důvodů za vhodné, zejména s ohledem na rozsah a závažnost dané obavy ohledně bezpečnosti. Slyšení se konají v souladu s postupy stanovenými agenturou a jsou oznamována prostřednictvím evropského internetového portálu pro léčivé přípravky. Toto oznámení musí specifikovat podmínky účasti.

Agentura na základě konzultace s dotčenými stranami vypracuje pravidla pro organizaci a provádění veřejných slyšení v souladu s článkem 163 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

Má-li držitel rozhodnutí o registraci nebo jiná osoba, jež hodlá předložit informace, k dispozici důvěrné údaje týkající se předmětu postupu, může požádat o povolení předložit tyto informace Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv v neveřejném slyšení.

3. Do 60 dnů od předložení informací vydá Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv doporučení s uvedením důvodů, na nichž se zakládá, a s náležitým ohledem na léčebný účinek léčivého přípravku. V doporučení se uvedou veškeré odlišné postoje a jejich odůvodnění. V naléhavých případech může Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv na návrh svého předsedy / své předsedkyně schválit kratší lhůtu. Doporučení musí obsahovat kterýkoli z následujících závěrů nebo jejich kombinaci:

a) není třeba žádné další hodnocení nebo opatření na úrovni Unie;

b) držitel rozhodnutí o registraci by měl provést další hodnocení údajů a v návaznosti na výsledky uvedeného hodnocení učinit odpovídající kroky;

c) držitel rozhodnutí o registraci by měl zadat vypracování poregistrační studie bezpečnosti a provést následné vyhodnocení výsledků této studie;

d) členské státy nebo držitel rozhodnutí o registraci by měli zavést opatření pro minimalizaci rizika;

e) registrace by měla být pozastavena nebo zrušena nebo by neměla být prodloužena;

f) registrace by měla být změněna.

4. Pro účely odst. 3 písm. d) musí doporučení specifikovat doporučená opatření pro minimalizaci rizika a veškeré podmínky nebo omezení, jimž by registrace měla podléhat, včetně harmonogramu pro provedení.

5. Pro účely odst. 3 písm. f), pokud se doporučuje změnit nebo doplnit informace v souhrnu údajů o přípravku nebo v označení na obalu či v příbalové informaci, musí doporučení obsahovat návrh znění takto změněných nebo doplněných informací a musí uvádět, kde by měl být tento text v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu nebo příbalové informaci umístěn.

Článek 116

Opatření v návaznosti na doporučení vydané v rámci postupu Unie pro naléhavé záležitosti

1. Pokud působnost postupu Unie pro naléhavé záležitosti vymezená v souladu s čl. 114 odst. 6 nezahrnuje žádnou centralizovanou registraci, koordinační skupina do 30 dnů od obdržení doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv toto doporučení zváží a zaujme postoj k zachování, změně, pozastavení, zrušení nebo zamítnutí prodloužení dotčené registrace, včetně harmonogramu pro provedení dohodnutého postoje. Pokud je nutné přijmout postoj neodkladně, může koordinační skupina na návrh svého předsedy / své předsedkyně schválit kratší lhůtu.

2. Pokud členské státy zastoupené v koordinační skupině dosáhnou konsensem dohody o opatřeních, která mají být přijata, předseda/předsedkyně tuto dohodu zaznamená a zašle ji držiteli rozhodnutí o registraci a členským státům. Členské státy přijmou nezbytná opatření, kterými dotčenou registraci zachovají, změní, pozastaví, zruší nebo zamítnou její prodloužení v souladu s harmonogramem pro jejich provedení stanoveným v uvedené dohodě.

Pokud je dohodnuta změna, předloží držitel rozhodnutí o registraci v souladu se stanoveným harmonogramem pro provedení příslušným orgánům členských států odpovídající žádost o změnu, včetně aktualizovaného souhrnu údajů o přípravku a aktualizované příbalové informace.

Není-li možné dosáhnout dohody konsensem, předá se Komisi postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině a Komise použije postup stanovený v článku 42.

Není-li dohoda dosažená členskými státy zastoupenými v koordinační skupině nebo postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině v souladu s doporučením Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv, koordinační skupina k dohodě nebo postoji většiny připojí spolu s doporučením podrobné vysvětlení vědeckých důvodů tohoto nesouladu.

3. Pokud působnost postupu vymezená v souladu s čl. 114 odst. 6 zahrnuje alespoň jednu centralizovanou registraci, Výbor pro humánní léčivé přípravky do 30 dnů od obdržení doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv toto doporučení zváží a přijme stanovisko k zachování, změně, pozastavení nebo zrušení dotčených registrací nebo k zamítnutí jejich prodloužení. Pokud je nutné přijmout stanovisko neodkladně, může Výbor pro humánní léčivé přípravky na návrh svého předsedy / své předsedkyně schválit kratší lhůtu.

Není-li stanovisko Výboru pro humánní léčivé přípravky v souladu s doporučením Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv, Výbor pro humánní léčivé přípravky ke svému stanovisku připojí spolu s uvedeným doporučením podrobné vysvětlení vědeckých důvodů tohoto nesouladu.

4. Na základě stanoviska Výboru pro humánní léčivé přípravky podle odstavce 3 Komise prostřednictvím prováděcích aktů:

a) přijme rozhodnutí určené členským státům týkající se opatření, která mají být přijata, pokud jde o registrace udělené členskými státy, na něž se vztahuje postup Unie pro naléhavé záležitosti;

b) pokud se ve stanovisku uvádí, že je zapotřebí regulační opatření týkající se registrace, přijme rozhodnutí o změně, pozastavení, zrušení nebo zamítnutí prodloužení centralizovaných registrací, na něž se vztahuje postup podle tohoto oddílu.

5. Na přijetí rozhodnutí uvedeného v odst. 4 písm. a) a na jeho provedení členskými státy se použije článek 42.

6. Na rozhodnutí uvedené v odst. 4 písm. b) se použije článek 13 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004]. Pokud Komise takové rozhodnutí přijme, může rovněž přijmout rozhodnutí určené členským státům podle článku 55 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

Oddíl 7

Dozor nad poregistračními studiemi bezpečnosti

Článek 117

Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti

1. Tento oddíl se použije na neintervenční poregistrační studie bezpečnosti, které zahajuje, řídí nebo financuje držitel rozhodnutí o registraci z vlastní vůle nebo na základě povinností uložených v souladu s článkem 44 nebo 87 a jejichž součástí je sběr údajů o bezpečnosti od pacientů nebo zdravotnických pracovníků.

2. Tímto oddílem nejsou dotčeny požadavky členských států a Unie na zajištění kvality života a práv účastníků v neintervenčních poregistračních studiích bezpečnosti.

3. Tyto studie se neprovedou, pokud by provedení studie propagovalo používání určitého léčivého přípravku.

4. Platby zdravotnickým pracovníkům za účast v neintervenčních poregistračních studiích bezpečnosti se omezí na náhrady času a vzniklých výdajů.

5. Příslušný orgán členského státu může požadovat, aby držitel rozhodnutí o registraci předložil příslušným orgánům členských států, v nichž se studie provádí, protokol a zprávy o pokroku.

6. Držitel rozhodnutí o registraci zašle závěrečnou zprávu o studii příslušným orgánům členských států, ve kterých byla studie provedena, do dvanácti měsíců od ukončení sběru údajů.

7. Během provádění studie držitel rozhodnutí o registraci soustavně sleduje a posuzuje získané údaje a jejich vliv na poměr přínosů a rizik dotčeného léčivého přípravku.

Veškeré nové informace, které by mohly mít vliv na hodnocení poměru přínosů a rizik daného léčivého přípravku, se sdělí příslušným orgánům členského státu, ve kterém byl léčivý přípravek registrován v souladu s článkem 90.

Povinností stanovenou v druhém pododstavci nejsou dotčeny informace o výsledcích studií, které držitel rozhodnutí o registraci zpřístupní prostřednictvím pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti, jak je stanoveno v článku 107.

8. Články 118 až 121 se použijí výhradně na studie uvedené v odstavci 1, které se provádějí na základě povinnosti uložené v souladu s článkem 44 nebo 87.

Článek 118

Dohoda o protokolu pro neintervenční poregistrační studii bezpečnosti

1. Před provedením studie předloží držitel rozhodnutí o registraci návrh protokolu Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv, s výjimkou studií, které se mají provádět pouze v jednom členském státě, který požaduje studii v souladu s článkem 87. V případě těchto studií předloží držitel rozhodnutí o registraci návrh protokolu příslušnému orgánu členského státu, v němž se studie provádí.

2. Do 60 dnů od předložení návrhu protokolu uvedeného v odstavci 1 vypracuje příslušný orgán členského státu nebo, v příslušných případech, Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv:

a) dopis vyjadřující souhlas s návrhem protokolu;

b) dopis s námitkou, který obsahuje podrobné odůvodnění námitky, pokud:

   i) se domnívá, že provádění studie propaguje používání určitého léčivého přípravku;

   ii) se domnívá, že návrh studie nenaplňuje její cíle, nebo

c) dopis sdělující držiteli rozhodnutí o registraci, že studie je klinickým hodnocením spadajícím do oblasti působnosti nařízení (EU) č. 536/2014.

3. Studie smí být zahájena pouze s písemným souhlasem příslušného orgánu členského státu nebo, v příslušných případech, Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv.

Pokud byl vypracován dopis vyjadřující souhlas s návrhem protokolu uvedený v odst. 2 písm. a), zašle držitel rozhodnutí o registraci protokol příslušným orgánům členských států, v nichž má být studie provedena, a poté smí studii na základě schváleného protokolu zahájit.

Článek 119

Aktualizace protokolu pro neintervenční poregistrační studii bezpečnosti

Poté, co byla studie zahájena, musí být jakékoli podstatné změny protokolu před jejich provedením předloženy příslušnému orgánu členského státu nebo, v příslušných případech, Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv. Příslušný orgán členského státu nebo, v příslušných případech, Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv změny posoudí a informuje držitele rozhodnutí o registraci o svém souhlasu nebo námitce. V příslušných případech informuje držitel rozhodnutí o registraci členské státy, v nichž se studie provádí.

Článek 120

Závěrečná zpráva o neintervenční poregistrační studii bezpečnosti

1. Po dokončení studie a do dvanácti měsíců od ukončení sběru údajů se závěrečná zpráva o studii předloží příslušnému orgánu členského státu nebo Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv, pokud nedojde k písemnému zproštění této povinnosti příslušným orgánem členského státu nebo, v příslušných případech, Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv.

2. Držitel rozhodnutí o registraci vyhodnotí, zda mají výsledky studie dopad na registraci, a v případě potřeby předloží příslušným orgánům členských států žádost o změnu registrace.

3. Spolu se závěrečnou zprávou o studii zašle držitel rozhodnutí o registraci elektronicky souhrn výsledků studie příslušnému orgánu členského státu nebo Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv.

Článek 121

Doporučení v návaznosti na předložení závěrečné zprávy o neintervenčních poregistračních studiích bezpečnosti

1. Na základě výsledků studie a po konzultaci s držitelem rozhodnutí o registraci může Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv vydat doporučení týkající se registrace s uvedením důvodů, na nichž se zakládají. V doporučeních se uvedou veškeré odlišné postoje a jejich odůvodnění.

2. Pokud se doporučuje změnit, pozastavit nebo zrušit vnitrostátní registraci, členské státy zastoupené v koordinační skupině zaujmou k této záležitosti postoj zohledňující doporučení uvedené v odstavci 1 a zahrnou harmonogram pro provedení tohoto dohodnutého postoje.

Pokud členské státy zastoupené v koordinační skupině dosáhnou konsensem dohody o opatřeních, která mají být přijata, předseda/předsedkyně tuto dohodu zaznamená a zašle ji držiteli rozhodnutí o registraci a členským státům. Členské státy přijmou nezbytná opatření, kterými dotčenou registraci změní, pozastaví nebo zruší, v souladu s harmonogramem pro jejich provedení stanoveným v uvedené dohodě.

Pokud je dohodnuta změna, předloží držitel rozhodnutí o registraci v souladu se stanoveným harmonogramem pro provedení příslušným orgánům členského státu odpovídající žádost o změnu, včetně aktualizovaného souhrnu údajů o přípravku a aktualizované příbalové informace.

Dohoda se zveřejní na evropském internetovém portálu pro léčivé přípravky vytvořeném v souladu s článkem 104 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

3. Není-li možné dosáhnout dohody konsensem, předá se Komisi postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině a Komise použije postup stanovený v článku 42.

4. Není-li dohoda dosažená členskými státy zastoupenými v koordinační skupině nebo postoj většiny členských států v souladu s doporučením Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv, koordinační skupina k dohodě nebo postoji většiny připojí spolu s doporučením podrobné vysvětlení vědeckých důvodů tohoto nesouladu.

Oddíl 8

Provádění, pokyny a podávání zpráv

Článek 122

Prováděcí opatření týkající se farmakovigilančních činností

1. S cílem harmonizovat výkon farmakovigilančních činností podle této směrnice přijme Komise prováděcí opatření v následujících oblastech, pro které jsou farmakovigilanční činnosti stanoveny v příloze I a článcích 96, 99, 100, 105 až 107, 113, 118 a 120, a sice stanovením těchto prvků:

a) obsah a pravidla pro správu základního dokumentu farmakovigilančního systému uchovávaného držitelem rozhodnutí o registraci;

b) minimální požadavky na systém kvality pro výkon farmakovigilančních činností příslušných orgánů členských států a držitele rozhodnutí o registraci;

c) pravidla pro používání mezinárodně dohodnuté terminologie, formátů a standardů pro výkon farmakovigilančních činností;

d) minimální požadavky na sledování údajů obsažených v databázi Eudravigilance s cílem zjistit, zda se objevila nová rizika nebo změnila dříve zjištěná rizika;

e) formát a obsah elektronického předávání údajů o podezřeních na nežádoucí účinky od členských států a držitele rozhodnutí o registraci;

f) formát a obsah elektronických pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti a plánů řízení rizik;

g) formát protokolů, souhrnů a závěrečných zpráv pro poregistrační studie bezpečnosti.

2. Uvedená opatření zohlední práci na mezinárodní harmonizaci provedenou v oblasti farmakovigilance. Uvedená opatření se přijmou regulatorním postupem podle čl. 214 odst. 2.

Článek 123

Pokyny k usnadnění výkonu farmakovigilančních činností

Agentura ve spolupráci s příslušnými orgány členských států a dalšími zúčastněnými stranami***, zejména s těmi, které jsou uvedené v článku 162 [revidované nařízení (ES) č. 726/2004],*** vypracuje: **[pozm. návrh 234]**

a) pokyny ke správné farmakovigilanční praxi pro příslušné orgány i pro držitele rozhodnutí o registraci;

aa) pokyny pro příslušné vnitrostátní orgány týkající se účinného zapojení pacientů a zdravotnických pracovníků do shromažďování údajů a sdělování rizik léčivých přípravků v rámci farmakovigilančních činností; **[pozm. návrh 235]**

b) vědecké pokyny k poregistračním studiím účinnosti.

Článek 124

Podávání zpráv o úkolech v oblasti farmakovigilance

Agentura zveřejní každé tři roky zprávu o tom, jak členské státy a agentura plní úkoly v oblasti farmakovigilance. První zpráva se zveřejní do dne [tři roky po datu použitelnosti [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004]].

Kapitola X

Homeopatické ~~léčivé~~ přípravky a tradiční rostlinné léčivé přípravky **[pozm. návrh 236]**

Oddíl 1

Zvláštní ustanovení použitelná na homeopatické léčivé přípravky

Článek 125

Registrace nebo povolení homeopatických ~~léčivých~~ přípravků **[pozm. návrh 237]**

1. Členské státy zajistí, aby byly homeopatické ~~léčivé~~ přípravky vyráběné a uváděné na trh v Unii registrovány v souladu s články 126 a 127 nebo povoleny v souladu s čl. 133 odst. 1, s výjimkou případů, kdy byly tyto homeopatické ~~léčivé~~ přípravky registrovány nebo povoleny podle vnitrostátních právních předpisů před 31. prosincem 1993. V případě registrací se použije kapitola III oddíly 3 a 4 a čl. 38 odst. 1, 2 a 3. **[pozm. návrh 238]**

2. Členské státy zavedou pro homeopatické ~~léčivé~~ přípravky zjednodušený registrační postup uvedený v článku 126. **[pozm. návrh 239]**

Článek 126

Zjednodušený registrační postup pro homeopatické ~~léčivé~~ přípravky **[pozm. návrh 240]**

1. Zjednodušený registrační postup lze použít na homeopatické ~~léčivé~~ přípravky splňující všechny tyto podmínky: **[pozm. návrh 241]**

a) jsou podávány orálně nebo zevně;

b) v označení na obalu ~~léčivého~~***homeopatického*** přípravku ani v žádné informaci, která se ho týká, není uvedena žádná specifická léčebná indikace; **[pozm. návrh 242]**

c) dostatečný stupeň ředění zaručuje bezpečnost ~~léčivého~~***homeopatického*** přípravku. **[pozm. návrh 243]**

Pro účely písmene c) nesmí ~~léčivý~~***homeopatický*** přípravek obsahovat buď více než jeden díl matečné tinktury v 10 000 dílech, nebo více než jednu setinu nejnižší dávky používané při alopatii s ohledem na účinné látky, jejichž přítomnost v alopatickém ~~léčivém~~ přípravku má za následek povinnost předložit lékařský předpis. **[pozm. návrh 244]**

Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215, kterými se mění první pododstavec písm. c) za účelem zohlednění vědeckého pokroku.

Při registraci určí členské státy omezení výdeje na předpis pro účely výdeje homeopatického ~~léčivého~~ přípravku. **[pozm. návrh 245]**

2. Kritéria a pravidla pro postup stanovená v čl. 1 odst. 10 písm. c), článku 30, kapitole III oddíle 6 a článcích 191, 195 a 204 se použijí obdobně na zjednodušený registrační postup pro homeopatické ~~léčivé~~ přípravky, s výjimkou důkazu léčebné účinnosti. **[pozm. návrh 246]**

Článek 127

Požadavky na žádosti o zjednodušenou registraci

Žádost o zjednodušený registrační postup se může týkat řady homeopatických ~~léčivých~~ přípravků odvozených od téže základní homeopatické látky či základních homeopatických látek. Do žádosti musí být zahrnuty níže uvedené náležitosti, aby se doložila zejména farmaceutická jakost a shoda mezi jednotlivými šaržemi dotčených homeopatických ~~léčivých~~ přípravků: **[pozm. návrh 247]**

a) vědecký název nebo jiný název základní homeopatické látky či základních homeopatických látek uvedený v lékopise společně s uvedením různých cest podání, lékových forem a stupňů ředění, jež mají být registrovány;

b) dokumentace popisující způsob získání a kontroly základní homeopatické látky nebo základních homeopatických látek a odůvodňující jejich homeopatické použití na základě vhodných bibliografických podkladů;

c) výrobní a kontrolní dokumentace pro každou lékovou formu a popis způsobu ředění a potenciace;

d) povolení výroby pro dotčený homeopatický ~~léčivý~~ přípravek; **[pozm. návrh 248]**

e) kopie všech registrací nebo povolení získaných pro tentýž homeopatický ~~léčivý~~ přípravek v jiných členských státech; **[pozm. návrh 249]**

f) jeden nebo více vzorů vnějšího a vnitřního obalu homeopatických ~~léčivých~~ přípravků, které mají být registrovány; **[pozm. návrh 250]**

g) údaje týkající se stability homeopatického ~~léčivého~~ přípravku. **[pozm. návrh 251]**

Článek 128

Uplatňování decentralizovaného postupu a postupu vzájemného uznávání na homeopatické ~~léčivé~~ přípravky **[pozm. návrh 252]**

1. Ustanovení čl. 38 odst. 4 a 6 a článků 39 až 42 a 95 se nepoužijí na homeopatické ~~léčivé~~ přípravky uvedené v článku 126. **[pozm. návrh 253]**

2. Kapitola III oddíly 3 až 5 se nepoužijí na homeopatické ~~léčivé~~ přípravky uvedené v čl. 133 odst. 2. **[pozm. návrh 254]**

Článek 129

Označení na obalu homeopatických ~~léčivých~~ přípravků **[pozm. návrh 255]**

Homeopatické ~~léčivé~~ přípravky s výjimkou přípravků uvedených v čl. 126 odst. 1 musí mít označení na obalu v souladu s ustanoveními kapitoly VI a na označení musí být jasně a čitelně vyznačena jejich homeopatická povaha. **[pozm. návrh 256]**

Článek 130

Zvláštní požadavky na označení na obalu určitých homeopatických ~~léčivých~~ přípravků **[pozm. návrh 257]**

1. Označení na obalu a, v příslušných případech, příbalová informace pro homeopatické ~~léčivé~~ přípravky uvedené v čl. 126 odst. 1 musí kromě jasného uvedení slov „homeopatický ~~léčivý~~ přípravek“ obsahovat tyto a žádné další informace: **[pozm. návrh 258]**

a) vědecký název základní látky či základních látek, za kterým následuje stupeň ředění s užitím symbolů lékopisu použitého podle čl. 4 bodu 62;

b) jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci a případně výrobce;

c) způsob podání a v případě nutnosti i cesta podání;

d) léková forma;

e) jasně uvedené datum ukončení použitelnosti (měsíc, rok);

f) obsah balení určeného k prodeji;

g) v příslušných případech zvláštní opatření pro skladování;

h) zvláštní upozornění, pokud je pro daný léčivý přípravek nezbytné;

i) číslo výrobní šarže;

j) registrační číslo;

k) slova „homeopatický ~~léčivý~~ přípravek bez schválených léčebných indikací“; **[pozm. návrh 259]**

l) upozornění pro uživatele, aby se poradil s lékařem, jestliže příznaky přetrvávají.

Pokud jde o první pododstavec písm. a), je-li homeopatický ~~léčivý~~ přípravek složen ze dvou nebo více základních látek, mohou být vědecké názvy základních látek v označení na obalu doplněny vymyšleným názvem. **[pozm. návrh 260]**

2. Bez ohledu na odstavec 1 smí členské státy požadovat použití určitých typů označení na obalu pro vyznačení:

a) ceny homeopatického ~~léčivého~~ přípravku; **[pozm. návrh 261]**

b) podmínek úhrady ze strany orgánů sociálního zabezpečení.

Článek 131

Reklama na homeopatické ~~léčivé~~ přípravky **[pozm. návrh 262]**

1. Na homeopatické ~~léčivé~~ přípravky se použije kapitola XIII. **[pozm. návrh 263]**

2. Odchylně od odstavce 1 se čl. 176 odst. 1 nepoužije na ~~léčivé~~***homeopatické*** přípravky uvedené v čl. 126 odst. 1. **[pozm. návrh 264]**

Pro reklamu na takové homeopatické ~~léčivé~~ přípravky však smějí být použity pouze informace uvedené v čl. 130 odst. 1. **[pozm. návrh 265]**

Článek 132

Výměna informací o homeopatických ~~léčivých~~ přípravcích **[pozm. návrh 266]**

Členské státy si navzájem sdělí veškeré informace nezbytné pro zaručení jakosti a bezpečnosti homeopatických ~~léčivých~~ přípravků vyráběných a uváděných na trh v Unii, a zejména informace uvedené v článcích 202 a 203. **[pozm. návrh 267]**

Článek 133

Další požadavky na homeopatické ~~léčivé~~ přípravky **[pozm. návrh 268]**

1. Homeopatické ~~léčivé~~ přípravky jiné než přípravky uvedené v čl. 126 odst. 1 musí být registrovány v souladu s články 6 a 9 až 14 a označeny v souladu s kapitolou VI. **[pozm. návrh 269]**

2. Členský stát může na svém území v souladu se zásadami a charakteristikami homeopatie, jak je v daném členském státě prováděna, zavést nebo zachovat zvláštní pravidla pro neklinické zkoušky a klinické studie pro homeopatické ~~léčivé~~ přípravky jiné než přípravky, které jsou uvedeny v čl. 126 odst. 1. **[pozm. návrh 270]**

V tomto případě oznámí dotčený členský stát platná zvláštní pravidla Komisi.

3. Na homeopatické ~~léčivé~~ přípravky jiné než přípravky, které jsou uvedeny v čl. 126 odst. 1, se použije kapitola IX. Na homeopatické ~~léčivé~~ přípravky se použije kapitola XI, kapitola XII oddíl 1 a kapitola XIV. **[pozm. návrh 271]**

Oddíl 2

Zvláštní ustanovení použitelná na tradiční rostlinné léčivé přípravky

Článek 134

Zjednodušený registrační postup pro tradiční rostlinné léčivé přípravky

1. Zjednodušený registrační postup lze použít na rostlinné léčivé přípravky splňující všechny tyto podmínky (dále jen „registrace pro tradiční použití“):

a) jejich léčebné indikace odpovídají výhradně léčebným indikacím tradičních rostlinných léčivých přípravků, které jsou vzhledem ke svému složení a účelu určeny a navrženy pro použití bez dohledu lékaře pro diagnostické účely nebo pro předepisování či pro sledování léčby;

b) podávají se výhradně ve specifikované síle a dávkování;

c) jsou přípravky určenými k orálnímu, zevnímu nebo inhalačnímu podání;

d) uplynula doba tradičního použití stanovená v čl. 136 odst. 1 písm. c);

e) údaje o tradičním použití rostlinného léčivého přípravku podle čl. 136 odst. 1 písm. c) jsou dostatečné.

Údaje o použití léčivého přípravku uvedeného v prvním pododstavci písm. e) se považují za dostatečné, pokud rostlinný léčivý přípravek za daných podmínek použití není škodlivý a farmakologické účinky nebo účinnost rostlinného léčivého přípravku jsou věrohodné na základě dlouhodobého používání a zkušeností.

2. Bez ohledu na čl. 4 odst. 1 bod 64 nebrání přítomnost vitaminů nebo minerálů v rostlinném léčivém přípravku, jejichž bezpečnost byla dostatečně prokázána, registraci daného rostlinného léčivého přípravku podle odstavce 1, a pokud účinek těchto vitaminů a minerálů je doplňkový ve vztahu k účinku rostlinných účinných složek s ohledem na uvedenou léčebnou indikaci (uvedené léčebné indikace).

3. Pokud však příslušné orgány usoudí, že rostlinný léčivý přípravek, který splňuje podmínky stanovené v odstavci 1 (dále jen „tradiční rostlinný léčivý přípravek“), splňuje kritéria pro vnitrostátní registraci v souladu s článkem 5 nebo pro zjednodušenou registraci v souladu s článkem 126, ustanovení tohoto oddílu se nepoužijí.

Článek 135

Předložení dokumentace pro tradiční rostlinný léčivý přípravek

1. Žadatel a držitel rozhodnutí o registraci pro tradiční použití musí být usazen v Unii.

2. Aby žadatel získal registraci pro tradiční použití, předloží žádost příslušnému orgánu dotčeného členského státu.

Článek 136

Požadavky na žádosti o registraci pro tradiční použití

1. K žádosti o registraci pro tradiční použití se přiloží:

a) údaje a dokumentace:

   i) uvedené v příloze I bodech 1, 2, 3, 5 až 9, 16 a 17;

   ii) výsledky farmaceutických zkoušek uvedených v příloze I;

   iii) souhrn údajů o přípravku bez klinických údajů specifikovaných v příloze V;

   iv) v případě kombinací uvedených v čl. 4 odst. 1 bodě 64 nebo v čl. 134 odst. 2 informace uvedené v čl. 134 odst. 1 prvním pododstavci písm. e) týkající se kombinace jako takové; nejsou-li dostatečně známy jednotlivé účinné látky, musí se údaje týkat rovněž jednotlivých účinných látek;

b) jakékoli vnitrostátní povolení nebo registrace získané žadatelem v jiném členském státě či ve třetí zemi pro uvedení rostlinného léčivého přípravku na trh a podrobnosti o jakémkoliv rozhodnutí o zamítnutí udělení vnitrostátního povolení nebo registrace, ať už v Unii, či ve třetí zemi, a důvody takového rozhodnutí;

c) bibliografické údaje nebo odborné důkazy, z nichž vyplývá, že daný rostlinný léčivý přípravek nebo odpovídající léčivý přípravek byl před datem předložení žádosti používán pro léčbu po dobu alespoň 30 let, z toho nejméně 15 let v Unii;

d) bibliografický přehled údajů o bezpečnosti společně s odbornou zprávou, a pokud si je příslušný orgán členského státu dodatečně vyžádá, údaje nezbytné pro posouzení bezpečnosti rostlinného léčivého přípravku.

Pro účely prvního pododstavce písm. c) vypracuje pracovní skupina pro rostlinné léčivé přípravky na žádost členského státu, v němž byla předložena žádost o registraci pro tradiční použití, stanovisko k dostatečnosti důkazů o dlouhodobém používání rostlinného léčivého přípravku nebo odpovídajícího rostlinného léčivého přípravku uvedených v prvním pododstavci písm. c). Členský stát předloží příslušnou dokumentaci na podporu tohoto předání.

Nejsou-li pro účely prvního pododstavce písm. d) dostatečně známy jednotlivé účinné látky, musí se údaje uvedené v prvním pododstavci písm. a) bodě iv) týkat rovněž jednotlivých účinných látek.

Příloha II se použije obdobně na údaje a dokumentaci uvedené v prvním pododstavci písm. a).

2. Požadavek na prokázání léčebného použití po dobu alespoň 30 let uvedený v odst. 1 prvním pododstavci písm. c) je splněn, i když uvedení rostlinného léčivého přípravku na trh nebylo založeno na konkrétní registraci. Obdobně je uvedený požadavek splněn, pokud počet nebo množství složek rostlinného léčivého přípravku byly v průběhu této doby sníženy.

3. Pokud byl rostlinný léčivý přípravek používán v Unii po dobu kratší než 15 let, ale jinak je způsobilý pro registraci pro tradiční použití v souladu s odstavcem 1, příslušný orgán členského státu, v němž byla předložena žádost o registraci pro tradiční použití, předá žádost týkající se tradičního rostlinného léčivého přípravku pracovní skupině pro rostlinné léčivé přípravky a předloží příslušnou dokumentaci na podporu tohoto předání.

Pracovní skupina pro rostlinné léčivé přípravky posoudí, zda jsou splněna kritéria jiná než období přechodného použití pro registraci pro tradiční použití podle článku 134. Pokud to pracovní skupina pro rostlinné léčivé přípravky považuje za možné, vytvoří monografii léčivých rostlin v Unii podle čl. 141 odst. 3, kterou zohlední příslušný orgán členského státu při přijímání svého konečného rozhodnutí ohledně žádosti o registraci pro tradiční použití.

Článek 137

Uplatňování vzájemného uznávání na tradiční rostlinné léčivé přípravky

1. Kapitola III oddíly 3 až 5 se použijí obdobně na registrace pro tradiční použití udělené v souladu s článkem 134, pokud:

a) byla vytvořena monografie léčivých rostlin v Unii podle čl. 141 odst. 3 nebo

b) tradiční rostlinný léčivý přípravek sestává z rostlinných látek, rostlinných přípravků nebo jejich kombinací, které jsou obsaženy v seznamu uvedeném v článku 139.

2. U rostlinných léčivých přípravků, na něž se nevztahuje odstavec 1, příslušný orgán každého členského státu při hodnocení žádosti o registraci pro tradiční použití náležitě zohlední registrace udělené příslušným orgánem jiného členského státu v souladu s tímto oddílem.

Článek 138

Zamítnutí registrace tradičních rostlinných léčivých přípravků

1. Registrace pro tradiční použití se zamítne, pokud žádost není v souladu s články 134, 135 nebo 136 nebo pokud je splněna alespoň jedna z těchto podmínek:

a) kvalitativní nebo kvantitativní složení neodpovídá deklarovanému složení;

b) léčebné indikace nejsou v souladu s podmínkami stanovenými v článku 134;

c) tradiční rostlinný léčivý přípravek by mohl být za běžných podmínek použití škodlivý;

d) údaje o tradičním použití nejsou dostatečné, zejména pokud nejsou farmakologické účinky nebo účinnost věrohodné na základě dlouhodobého používání a zkušeností;

e) farmaceutická jakost není dostatečně doložena.

2. Příslušné orgány členských států oznámí žadateli, Komisi a každému příslušnému orgánu členského státu, který o to požádá, každé rozhodnutí o zamítnutí registrace pro tradiční použití a důvody pro toto zamítnutí.

Článek 139

Seznam rostlinných látek, rostlinných přípravků a jejich kombinací

1. Komise přijme prováděcí akty za účelem vytvoření seznamu rostlinných látek, rostlinných přípravků a jejich kombinací pro použití v tradičních rostlinných léčivých přípravcích, přičemž zohlední návrh seznamu vypracovaný pracovní skupinou pro rostlinné léčivé přípravky. Uvedené prováděcí akty se přijmou přezkumným postupem podle čl. 214 odst. 2. Seznam musí pro každou rostlinnou látku obsahovat léčebnou indikaci, specifikovanou sílu a dávkování, cestu podání a jakékoliv další informace nezbytné pro bezpečné použití rostlinné látky jako tradičního rostlinného léčivého přípravku.

2. Jestliže se žádost o registraci pro tradiční použití týká rostlinné látky, rostlinného přípravku nebo jejich kombinace, které jsou uvedeny na seznamu podle odstavce 1, údaje uvedené v čl. 136 odst. 1 písm. b), c) a d) se nevyžadují a čl. 138 odst. 1 písm. c) a d) se nepoužije.

3. Jestliže rostlinná látka, rostlinný přípravek nebo jejich kombinace již nejsou uvedeny na seznamu podle odstavce 1, registrace podle odstavce 2 pro rostlinný léčivý přípravek obsahující tuto látku se zruší, pokud nejsou do tří měsíců předloženy údaje a dokumentace uvedené v čl. 136 odst. 1.

Článek 140

Další požadavky na tradiční rostlinné léčivé přípravky

1. Ustanovení čl. 1 odst. 5 písm. a) a b), čl. 1 odst. 10 písm. c), článků 6 až 8, 29, 30, 44, 46, 90, 155, čl. 188 odst. 1 a 11, článků 191, 195, 196, 198, čl. 199 odst. 2, článků 202, 203 a 204 a kapitol IX a XI této směrnice, jakož i směrnice Komise 2003/94/ES ([51]) se použijí obdobně na registrace pro tradiční použití udělené podle tohoto oddílu.

2. Kromě požadavků stanovených v článcích 63 až 66, 70 až 79 a v příloze IV musí každé označení na obalu a příbalová informace tradičního rostlinného léčivého přípravku obsahovat prohlášení, že:

a) přípravek představuje tradiční rostlinný léčivý přípravek určený k použití ve specifikované léčebné indikaci (specifikovaných léčebných indikacích) výhradně na základě dlouhodobého používání a

([51]) Směrnice Komise 2003/94/ES ze dne 8. října 2003, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky a hodnocené humánní léčivé přípravky (Úř. věst. L 262, 14.10.2003, s. 22).

b) uživatel by se měl poradit s lékařem nebo kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem, pokud při používání tradičního rostlinného léčivého přípravku přetrvávají příznaky nebo pokud se objeví nežádoucí účinky ~~neuvedené v příbalové informaci.~~***; a***

ba) uživatel konzultuje s lékařem nebo kvalifikovaným zdravotníkem informace o možných kontraindikacích nebo farmakologických interakcích s jinými léky. **[pozm. návrh 273]**

Členský stát může požadovat, aby v označení na obalu a příbalové informaci byla rovněž uvedena povaha dané tradice.

3. Kromě požadavků stanovených v kapitole XIII musí každá reklama na tradiční rostlinný léčivý přípravek registrovaný podle tohoto oddílu obsahovat toto prohlášení: Tradiční rostlinný přípravek pro použití ve specifikované léčebné indikaci (specifikovaných léčebných indikacích) výhradně na základě dlouhodobého používání. ***Pro více informací se obraťte na zdravotnického pracovníka.*** **[pozm. návrh 274]**

Článek 141

Pracovní skupina pro rostlinné léčivé přípravky

1. Zřizuje se pracovní skupina pro rostlinné léčivé přípravky uvedená v článku 142 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004]. Uvedená pracovní skupina je součástí agentury a má tyto pravomoci:

a) pokud jde o registrace pro tradiční použití:

   i) plnit úkoly vyplývající z čl. 136 odst. 1 a 3;

   ii) plnit úkoly vyplývající z článku 137;

   iii) vypracovat návrh seznamu rostlinných látek, rostlinných přípravků a jejich kombinací podle čl. 139 odst. 1;

   iv) vytvářet monografie Unie pro tradiční rostlinné léčivé přípravky podle odstavce 3;

b) pokud jde o registrace rostlinných léčivých přípravků, vytvářet monografie léčivých rostlin v Unii pro rostlinné léčivé přípravky podle odstavce 3;

c) pokud jde o předání agentuře podle kapitoly III oddílu 5 nebo článku 95 v souvislosti s tradičními rostlinnými léčivými přípravky podle článku 134, plnit úkoly stanovené v článku 41;

d) pokud je záležitost týkající se léčivých přípravků jiných než léčivých přípravků pro tradiční použití předána agentuře podle kapitoly III oddílu 5 nebo článku 95, vydat v příslušných případech stanovisko k rostlinné látce.

Zajistí se odpovídající koordinace s Výborem pro humánní léčivé přípravky, a to postupem, který stanoví výkonný ředitel agentury v souladu s čl. 145 odst. 10 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004].

2. Každý členský stát jmenuje do pracovní skupiny pro rostlinné léčivé přípravky jednoho člena a jednoho náhradníka na období tří let, které může být obnoveno.

Náhradníci členy zastupují a hlasují za ně v jejich nepřítomnosti. Členové a náhradníci se vyberou na základě svých úloh a zkušeností při hodnocení rostlinných léčivých přípravků a zastupují příslušné orgány členských států.

Členové pracovní skupiny pro rostlinné léčivé přípravky mohou být doprovázeni odborníky pro zvláštní vědecké nebo technické oblasti.

3. Pracovní skupina pro rostlinné léčivé přípravky vytvoří monografie léčivých rostlin v Unii pro rostlinné léčivé přípravky s ohledem na žádost předloženou v souladu s článkem 13, jakož i pro tradiční rostlinné léčivé přípravky.

Pokud byly vytvořeny monografie léčivých rostlin v Unii, zohlední je příslušné orgány členských států při posuzování žádosti. Pokud takové monografie léčivých rostlin v Unii dosud vytvořeny nebyly, je možné odkázat na jiné vhodné monografie, publikace nebo údaje.

Pokud jsou vytvořeny nové monografie léčivých rostlin v Unii, držitel rozhodnutí o registraci pro tradiční použití zváží, zda je nezbytné odpovídajícím způsobem změnit registrační dokumentaci. Držitel rozhodnutí o registraci pro tradiční použití oznámí každou takovou změnu příslušnému orgánu dotčeného členského státu.

Monografie léčivých rostlin se zveřejní.

4. Ustanovení čl. 146 odst. 3 až 5 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004], která se použijí na pracovní skupinu, se použijí obdobně na pracovní skupinu pro rostlinné léčivé přípravky.

5. Pracovní skupina pro rostlinné léčivé přípravky vypracuje svůj jednací řád.

Kapitola XI

Výroba a dovoz

Oddíl 1

Výroba a dovoz léčivých přípravků

Článek 142

Povolení výroby

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření pro zajištění toho, aby výroba léčivých přípravků na jejich území podléhala povolení (dále jen „povolení výroby“). Toto povolení výroby se vyžaduje i tehdy, pokud jsou vyráběné léčivé přípravky určeny pro vývoz.

2. Povolení výroby uvedené v odstavci 1 se vyžaduje jak pro úplnou, tak pro dílčí výrobu a pro různé postupy dělení, balení nebo obchodní úpravy.

3. Odchylně od odstavce 2 se povolení výroby nevyžaduje pro:

a) přípravu, dělení, změny v balení nebo obchodní úpravu, pokud jsou tyto postupy prováděny pouze za účelem maloobchodního ***a nemocničního*** výdeje lékárníky ve veřejných lékárnách nebo osobami, kterým bylo v členských státech právními předpisy povoleno takové postupy provádět, nebo **[pozm. návrh 275]**

b) decentralizovaná místa provádějící kroky výroby nebo zkoušení na odpovědnost kvalifikované osoby z centrálního místa uvedeného v čl. 151 odst. 3.

4. Povolení výroby se rovněž vyžaduje pro dovoz léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí do členského státu.

Tato kapitola a čl. 195 odst. 5 a článek 198 se použijí na dovoz léčivých přípravků ze třetích zemí.

5. Členské státy vloží informaci o povolení výroby uvedeném v odstavci 1 do databáze Unie uvedené v čl. 188 odst. 15.

Článek 143

Požadavky na povolení výroby

1. Aby žadatel získal povolení výroby, předloží elektronicky žádost příslušnému orgánu dotčeného členského státu.

Uvedená žádost musí zahrnovat tyto údaje:

a) léčivé přípravky a lékové formy, které mají být vyráběny nebo dováženy, a výrobní činnosti, které mají být prováděny, a místo, kde bude daná činnost probíhat;

b) důkaz o tom, že žadatelé mají pro výrobu nebo dovoz výše uvedených léčivých přípravků k dispozici vhodné a dostatečné prostory, technické vybavení a kontrolní zařízení vyhovující právním požadavkům, které dotčený členský stát stanoví jak pro výrobu a kontrolu, tak pro skladování přípravků v souladu s článkem 8;

c) důkaz o tom, že žadatelé mají k dispozici služby alespoň jedné kvalifikované osoby ve smyslu článku 151;

d) vysvětlení, zda je dané místo centrálním místem odpovědným za dohled nad decentralizovanými místy.

2. Žadatel ve své žádosti elektronicky uvede údaje dokládající splnění výše uvedených požadavků.

Článek 144

Udělení povolení výroby

1. Úřední zástupci příslušného orgánu dotčeného členského státu provedou inspekci, aby zajistili správnost údajů uvedených v žádosti předložené v souladu s článkem 143.

Je-li správnost údajů potvrzena v souladu s prvním pododstavcem, a nejpozději 90 dnů po obdržení žádosti předložené v souladu s článkem 143 příslušný orgán členského státu povolení výroby udělí nebo zamítne.

2. Aby bylo zajištěno řádné předložení údajů uvedených v článku 143, může příslušný orgán členského státu udělit povolení výroby podléhající určitým podmínkám.

U centrálních míst musí povolení výroby pro každé decentralizované místo zahrnovat písemné potvrzení, že výrobce léčivého přípravku ověřil soulad decentralizovaného místa se zásadami správné výrobní praxe uvedenými v článku 160 prováděním pravidelných auditů v souladu s čl. 147 odst. 1 prvním pododstavcem písm. f).

3. Povolení výroby se vztahuje pouze na léčivé přípravky, lékové formy, výrobní činnosti a prostory uvedené v žádosti a na prostory příslušného centrálního místa, kde jsou decentralizované výrobní nebo zkušební činnosti prováděny v decentralizovaných místech, která jsou registrována v souladu s článkem 148.

Článek 145

Změny v povolení výroby

Pokud držitel povolení výroby požádá o změnu kteréhokoli z údajů uvedených v čl. 143 odst. 1 druhém pododstavci, příslušný orgán členského státu změní povolení výroby nejpozději do 30 dnů od předložení takové žádosti. Ve výjimečných případech může být tato lhůta prodloužena na 90 dnů.

Článek 146

Žádost o dodatečné informace

Příslušný orgán členského státu může žadatele požádat o dodatečné informace týkající se údajů předložených podle čl. 143 odst. 1 a kvalifikované osoby uvedené v článku 151; pokud příslušný orgán členského státu takovou žádost učiní, lhůty uvedené v čl. 144 odst. 1 druhém pododstavci a v článku 145 se pozastaví do doby, než jsou dodatečné informace poskytnuty.

Článek 147

Povinnosti držitele povolení výroby

1. Členské státy zajistí, aby držitelé povolení výroby:

a) měli k dispozici pracovníky, kteří splňují právní požadavky platné v daném členském státě, pokud jde o výrobu i kontroly;

b) nakládali s léčivými přípravky, kterým byla udělena registrace, pouze v souladu s právními předpisy členských států;

c) předem oznámili příslušnému orgánu členského státu jakékoliv zamýšlené změny kteréhokoliv z údajů předložených v souladu s článkem 143;

d) kdykoli umožnili úředním zástupcům příslušného orgánu členského státu přístup do svých prostor a v případě, že místa provádějí výrobní nebo zkušební činnosti ve spojitosti s centrálním místem v decentralizovaném místě, do prostor centrálního nebo decentralizovaného místa;

e) umožnili kvalifikovaným osobám uvedeným v článku 151 vykonávat jejich povinnosti, v příslušných případech i v decentralizovaných místech, například tím, že jim dají k dispozici veškeré potřebné zdroje;

f) na jakémkoli příslušném místě a vždy dodržovali zásady správné výrobní praxe pro léčivé přípravky;

g) používali pouze účinné látky, které byly vyrobeny v souladu se správnou výrobní praxí pro účinné látky a distribuovány v souladu se správnou distribuční praxí pro účinné látky;

h) neprodleně informovali příslušný orgán členského státu a držitele rozhodnutí o registraci, pokud získají informace o tom, že léčivé přípravky, které spadají do působnosti jejich povolení výroby, jsou padělané nebo u nich existuje podezření, že jsou padělané, bez ohledu na způsob distribuce daných léčivých přípravků;

i) ověřili, zda jsou výrobci, dovozci nebo distributoři, od nichž získávají účinné látky, zaregistrováni u příslušného orgánu členského státu, v němž jsou usazeni, a

j) ověřili pravost a jakost účinných látek a pomocných látek.

ja) používali vhodný systém čištění odpadních vod; **[pozm. návrh 276]**

jb) dodržovali příslušná opatření ke zmírnění rizik stanovených v souladu s článkem 22. **[pozm. návrh 277]**

Pokud jde o první pododstavec písm. c), příslušný orgán členského státu musí být v každém případě okamžitě informován o tom, že kvalifikovaná osoba uvedená v čl. 143 odst. 1 písm. c) a v článku 151 byla neočekávaně nahrazena.

Pro účely písmen f) a g) ověří držitelé povolení výroby, zda výrobce nebo distributoři účinných látek dodržují správnou výrobní praxi a správnou distribuční praxi, a sice provedením auditů v místech výroby a distribuce výrobce a distributorů účinných látek. Držitelé povolení výroby ověří tento soulad buď sami, nebo prostřednictvím subjektu jednajícího jejich jménem na základě smlouvy.

2. Držitel povolení výroby zajistí, aby pomocné látky byly vhodné pro použití v léčivých přípravcích, tím, že na základě formalizovaného posouzení rizik ověří správnou výrobní praxi.

3. Držitel povolení výroby zajistí, aby byla uplatňována vhodná správná výrobní praxe ověřená v souladu s odstavcem 2. Držitel povolení výroby zdokumentuje opatření přijatá v souladu s odstavci 1 a 2.

Článek 148

Proces registrace a zařazování decentralizovaných míst na seznam

1. Držitel povolení výroby centrálního místa zaregistruje všechna svá decentralizovaná místa v souladu s ustanoveními tohoto článku.

2. Držitel povolení výroby centrálního místa požádá příslušný orgán členského státu, v němž je decentralizované místo usazeno, o registraci decentralizovaného místa.

3. Držitel rozhodnutí o registraci může zahájit činnost v decentralizovaném místě ve spojitosti s centrálním místem pouze tehdy, je-li decentralizované místo zaregistrováno v databázi Unie uvedené v čl. 188 odst. 15 a je-li v databázi propojeno s povolením odpovídajícího centrálního místa příslušným orgánem členského státu, v němž se decentralizované místo nachází.

4. Příslušný orgán členského státu, v němž je decentralizované místo usazeno, odpovídá v souladu s článkem 188 za dozor nad výrobními a zkušebními činnostmi prováděnými v decentralizovaném místě.

5. Pro účely odstavce 2 předloží držitel povolení výroby centrálního místa registrační formulář, který musí obsahovat alespoň tyto informace:

a) jméno nebo firma a adresa decentralizovaného místa a důkaz o usazení v Unii;

b) léčivé přípravky, které jsou předmětem výrobních nebo zkušebních kroků v decentralizovaném místě, včetně výrobních nebo zkušebních činností, které mají být u uvedených léčivých přípravků provedeny;

c) údaje o prostorách decentralizovaného místa a technickém vybavení pro provádění příslušných činností;

d) odkaz na povolení výroby centrálního místa;

e) písemné potvrzení uvedené v čl. 144 odst. 2 druhém pododstavci, že výrobce léčivého přípravku ověřil soulad decentralizovaného místa se zásadami správné výrobní praxe podle článku 160 provedením auditů.

6. Příslušný orgán členského státu, který dohlíží na decentralizované místo podle odstavce 4, se může rozhodnout provést inspekci podle čl. 188 odst. 1 prvního pododstavce písm. a). V takových případech spolupracuje uvedený příslušný orgán s příslušným orgánem členského státu odpovědným za dozor nad centrálním místem.

7. Po registraci decentralizovaného místa podle odstavce 2 uvede držitel povolení výroby centrálního místa dané registrované decentralizované místo v povolení výroby centrálního místa.

8. Příslušný orgán členského státu, který dohlíží na decentralizované místo podle odstavce 4, spolupracuje s příslušnými orgány odpovědnými za dozor nad výrobními nebo zkušebními činnostmi podle jiných aktů Unie, pokud jde o tyto případy:

a) léčivé přípravky, které byly vyrobeny v decentralizovaném místě, jejichž zkoušení nebo výroba zahrnuje použití surovin, léčivé přípravky regulované jinými příslušnými právními předpisy Unie nebo léčivé přípravky, které mají být kombinovány se zdravotnickými prostředky;

b) pokud se na léčivé přípravky, které obsahují SoHO, sestávají z nich nebo jsou z nich odvozeny, uplatňují zvláštní výrobní nebo zkušební činnosti v decentralizovaném místě, které je rovněž povoleno podle [nařízení o SoHO].

9. Příslušné orgány členského státu, který vykonává dozor nad centrálními a decentralizovanými místy, ~~mohou~~ v příslušných případech ~~spolupracovat~~***spolupracují*** s příslušným orgánem členského státu odpovědným za dozor nad registrací. **[pozm. návrh 278]**

Článek 149

Podmínky týkající se ochranného prvku

1. Ochranné prvky uvedené v příloze IV nesmějí být zčásti ani zcela odstraněny nebo překryty, nejsou-li splněny tyto podmínky:

a) držitel povolení výroby před částečným nebo úplným odstraněním či překrytím uvedených ochranných prvků ověří, že dotčený léčivý přípravek je pravý a že s ním nebylo nijak manipulováno;

b) držitel povolení výroby zajistí soulad s přílohou IV nahrazením uvedených ochranných prvků ochrannými prvky, které jsou rovnocenné, pokud jde o možnost ověřit pravost léčivého přípravku, identifikovat jej a prokázat, zda s ním bylo manipulováno. Toto nahrazení musí být provedeno bez otevření vnitřního obalu.

Ochranné prvky se považují za rovnocenné, pokud:

i) splňují požadavky stanovené v aktech v přenesené pravomoci přijatých podle čl. 67 odst. 2 a

ii) jsou stejně účinné při umožnění ověřit pravost léčivých přípravků, identifikovat je a prokázat, zda s nimi bylo manipulováno;

c) nahrazení ochranných prvků probíhá v souladu s příslušnou správnou výrobní praxí pro léčivé přípravky a

d) nahrazení ochranných prvků podléhá dozoru příslušného orgánu členského státu.

2. Držitelé povolení výroby včetně těch, kteří provádějí činnosti uvedené v odstavci 1, se považují za výrobce, a proto nesou odpovědnost za škody v případech a za podmínek uvedených ve směrnici 85/374/EHS.

Článek 150

Potenciálně padělané léčivé přípravky

1. Odchylně od čl. 1 odst. 2, a aniž je dotčena kapitola XII oddíl 1, přijmou členské státy opatření nezbytná k tomu, aby léčivé přípravky, které jsou dováženy do Unie, ale nejsou určeny k uvedení na trh v Unii, nebyly uvedeny do oběhu, pokud existují dostatečné důvody pro podezření, že uvedené přípravky jsou padělané.

2. Členské státy uspořádají setkání za účasti organizací pacientů a spotřebitelů a v případě potřeby i pracovníků donucovacích orgánů členských států a předají jim veřejné informace o krocích učiněných v oblasti prevence a vymáhání v zájmu boje proti padělání léčivých přípravků.

3. Ke zjištění toho, která opatření uvedená v odstavci 1 jsou nezbytná, je Komisi svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215 za účelem doplnění odstavce 1 specifikováním kritérií, která je třeba vzít v úvahu, a ověření, která je třeba provést při vyhodnocování toho, zda lze léčivé přípravky, které jsou dováženy do Unie, ale nejsou určeny k uvedení na trh, padělat, či nikoli.

Článek 151

Dostupnost kvalifikované osoby

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření k zajištění toho, aby držitel povolení výroby měl trvale a nepřetržitě k dispozici služby alespoň jedné kvalifikované osoby, která má bydliště a působí v Unii, splňuje podmínky stanovené v článku 152 a je odpovědná zejména za plnění povinností specifikovaných v článku 153.

2. Držitel povolení výroby, který je fyzickou osobou a osobně splňuje podmínky stanovené v příloze III, může převzít odpovědnost uvedenou v odstavci 1.

3. Pokud je povolení výroby uděleno centrálnímu místu specifikovanému v žádosti podle čl. 144 odst. 3, kvalifikovaná osoba uvedená v odstavci 1 musí být rovněž odpovědná za plnění povinností uvedených v čl. 153 odst. 4 týkajících se decentralizovaných míst.

Článek 152

Kvalifikace kvalifikované osoby

1. Členské státy zajistí, aby kvalifikovaná osoba uvedená v článku 151 splňovala podmínky kvalifikace stanovené v příloze III.

2. Držitel povolení výroby a kvalifikovaná osoba zajistí, aby získané praktické zkušenosti odpovídaly typům přípravků, které mají být certifikovány.

3. Příslušný orgán členského státu může stanovit vhodné administrativní postupy pro ověření toho, že kvalifikovaná osoba uvedená v odstavci 1 splňuje podmínky uvedené v příloze III.

Článek 153

Odpovědnost kvalifikované osoby

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření pro zajištění toho, aby kvalifikovaná osoba uvedená v článku 151, aniž je dotčen její vztah k držiteli povolení výroby, byla při splnění postupů uvedených v článku 154 odpovědná za zabezpečení toho, že:

a) v případě léčivých přípravků vyráběných v dotčených členských státech bude každá výrobní šarže léčivých přípravků vyrobena a kontrolována v souladu s právními předpisy platnými v uvedeném členském státě a v souladu s požadavky registrace;

b) v případě léčivých přípravků dovážených ze třetích zemí, bez ohledu na to, zda byly vyrobeny v Unii, bude každá výrobní šarže podrobena v členském státě úplné kvalitativní analýze, kvantitativní analýze alespoň všech účinných látek a všem dalším zkouškám nebo kontrolám nezbytným k zajištění jakosti léčivých přípravků v souladu s požadavky registrace.

Kvalifikovaná osoba uvedená v článku 151 zajistí v případě léčivých přípravků určených k uvedení na trh Unie, aby byl obal opatřen ochrannými prvky uvedenými v příloze IV.

Šarže léčivých přípravků, které byly podrobeny kontrolám uvedeným v prvním pododstavci písm. b) v členském státě, musí být při uvedení na trh v jiném členském státě od uvedených kontrol osvobozeny, pokud jsou k nim připojeny zprávy o kontrole podepsané kvalifikovanou osobou.

2. Pokud v případě léčivých přípravků dovážených ze třetí země uzavřela Unie s vyvážející zemí příslušná ujednání zaručující, že výrobce uplatňuje standardy správné výrobní praxe, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům stanoveným Unií, a že ve vyvážející zemi byly provedeny kontroly uvedené v odst. 1 prvním pododstavci písm. b), může být kvalifikovaná osoba zproštěna odpovědnosti za provádění uvedených kontrol.

3. Ve všech případech, a zejména jsou-li léčivé přípravky propouštěny k prodeji, osvědčí kvalifikovaná osoba v registru nebo v rovnocenném formátu stanoveném k uvedenému účelu, že každá výrobní šarže odpovídá ustanovením tohoto článku; uvedený registr nebo rovnocenný formát se průběžně aktualizuje během provádění činností a musí být k dispozici úředním zástupcům příslušného orgánu členského státu po dobu stanovenou předpisy dotčeného členského státu, v každém případě nejméně po dobu pěti let.

4. Pro účely čl. 151 odst. 3 kvalifikovaná osoba navíc:

a) dohlíží na to, aby výrobní nebo zkušební činnosti prováděné v decentralizovaných místech byly v souladu se zásadami příslušné správné výrobní praxe podle článku 160 a s registrací;

b) poskytne písemné potvrzení podle čl. 144 odst. 2 druhého pododstavce;

c) oznámí příslušnému orgánu členského státu, v němž je decentralizované místo usazeno, soupis změn, k nimž došlo, pokud jde o informace uvedené v registračním formuláři předloženém podle čl. 148 odst. 5.

Veškeré změny, které mohou mít vliv na jakost či bezpečnost léčivých přípravků, které se vyrábějí nebo zkoušejí v decentralizovaném místě, musí být oznámeny neprodleně.

Komisi je svěřena pravomoc přijmout akt v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215, kterým se doplňuje první pododstavec písm. c) specifikací oznámení učiněného kvalifikovanou osobou.

Článek 154

Kodex profesní etiky

1. Členské státy zajistí plnění povinností kvalifikovaných osob uvedených v článku 151 buď prostřednictvím odpovídajících administrativních opatření, nebo tím, že se na tyto osoby bude vztahovat kodex profesní etiky.

2. Členské státy mohou stanovit dočasné pozastavení činnosti kvalifikované osoby uvedené v článku 151 po zahájení správního nebo disciplinárního řízení proti uvedené kvalifikované osobě z důvodu neplnění jejích povinností stanovených v článku 153.

Článek 155

Osvědčení pro vývoz léčivého přípravku

1. Na žádost výrobce, vývozce nebo příslušných orgánů dovážející třetí země členské státy osvědčí, že výrobce léčivých přípravků je držitelem povolení výroby. Při vydávání těchto osvědčení členské státy:

a) dodrží platné správní předpisy Světové zdravotnické organizace;

b) pro léčivé přípravky určené pro vývoz, které jsou již registrovány na jejich území, dodají souhrn údajů o přípravku, který schválily v souladu s článkem 43.

2. Není-li výrobce držitelem rozhodnutí o registraci, předloží příslušným orgánům odpovědným za vydání osvědčení uvedeného v odstavci 1 prohlášení s vysvětlením, proč není rozhodnutí o registraci k dispozici.

Oddíl 2

Výroba, dovoz a distribuce účinných látek

Článek 156

Výroba účinných látek

Pro účely této směrnice zahrnuje výroba účinných látek používaných ve výrobním procesu léčivého přípravku jak úplnou, tak dílčí výrobu nebo dovoz účinné látky a různé postupy dělení, balení nebo obchodní úpravy před jejím začleněním do léčivého přípravku, včetně přebalení nebo přeznačení, které provádí distributor účinných látek.

Článek 157

Registrace dovozců, výrobců a distributorů účinných látek

1. Dovozci, výrobci a distributoři účinných látek, kteří jsou usazeni v Unii, zaregistrují svou činnost u příslušného orgánu členského státu, ve kterém jsou usazeni.

2. Registrační formulář, který se předkládá elektronicky, musí obsahovat alespoň tyto informace:

a) jméno nebo firmu a trvalou adresu;

b) účinné látky, které mají být dovezeny, vyrobeny nebo distribuovány;

c) údaje o prostorách a technickém vybavení pro příslušné činnosti.

3. Osoby uvedené v odstavci 1 předloží elektronicky registrační formulář příslušnému orgánu členského státu nejpozději 60 dnů před zamýšleným zahájením své činnosti.

4. Příslušný orgán členského státu se může na základě posouzení rizik rozhodnout provést inspekci. Pokud příslušný orgán členského státu žadateli oznámí do 60 dnů od obdržení registračního formuláře, že bude provedena inspekce, činnost nesmí být zahájena, dokud příslušný orgán členského státu žadateli neoznámí, že smí činnost zahájit. Pokud příslušný orgán členského státu žadateli neoznámí do 60 dnů od obdržení registračního formuláře, že bude provedena inspekce, smí žadatel činnost zahájit.

5. Osoby uvedené v odstavci 1 každoročně zašlou příslušnému orgánu členského státu elektronicky soupis všech nastalých změn týkajících se informací poskytnutých v registračním formuláři. Veškeré změny, které mohou mít vliv na jakost či bezpečnost účinných látek, které jsou vyráběny, dováženy či distribuovány, musí být oznámeny neprodleně.

6. Příslušný orgán členského státu vloží údaje poskytnuté v souladu s odstavcem 2 do databáze Unie uvedené v čl. 188 odst. 15.

Článek 158

Podmínky pro dovoz účinných látek

1. Členské státy přijmou vhodná opatření pro zajištění toho, aby výroba, dovoz a distribuce účinných látek na jejich území, včetně účinných látek určených pro vývoz, byly v souladu se správnou výrobní praxí a správnou distribuční praxí pro účinné látky, jak je specifikováno v aktech v přenesené pravomoci přijatých v souladu s článkem 160.

2. Účinné látky se dovezou pouze tehdy, pokud jsou splněny tyto podmínky:

a) účinné látky byly vyrobeny v souladu se zásadami správné výrobní praxe, které jsou přinejmenším rovnocenné zásadám stanoveným Unií podle článku 160, a

b) k účinným látkám je připojeno písemné potvrzení vydané příslušným orgánem vyvážející třetí země, v němž je uvedeno, že:

   i) zásady správné výrobní praxe platné pro místo výroby, kde se vyvážená účinná látka vyrábí, jsou přinejmenším rovnocenné zásadám stanoveným Unií podle článku 160;

   ii) dotčené místo výroby podléhá pravidelným, důkladným a transparentním kontrolám a účinnému vymáhání správné výrobní praxe, včetně opakovaných a neohlášených inspekcí, což zajišťuje ochranu veřejného zdraví přinejmenším rovnocennou ochraně zajišťované v Unii, a

   iii) v případě, že je zjištěn nesoulad, vyvážející třetí země informace o tomto zjištění oznámí Unii bez zbytečného odkladu.

3. Podmínky stanovené v odst. 2 písm. b) se nepoužijí, je-li vyvážející země zapsána na seznamu uvedeném v čl. 159 odst. 2.

4. Od podmínek stanovených v odst. 2 písm. b) může kterýkoli příslušný orgán členského státu upustit na dobu nepřesahující platnost osvědčení správné výrobní praxe vydaného v souladu s čl. 188 odst. 13, pokud příslušný orgán členského státu provedl inspekci v místě výroby účinné látky pro vývoz a bylo zjištěno, že toto místo výroby je v souladu se zásadami správné výrobní praxe stanovenými podle článku 160.

Článek 159

Účinné látky dovážené ze třetích zemí

1. Na žádost třetí země posoudí Komise, zda regulační rámec uvedené země použitelný na účinné látky vyvážené do Unie a příslušné kontrolní činnosti a činnosti vymáhání práva zajišťují úroveň ochrany veřejného zdraví rovnocennou úrovni této ochrany v Unii.

Posouzení spočívá v prověření příslušné dokumentace předložené elektronickými prostředky, a neexistují-li ujednání podle čl. 153 odst. 2 týkající se této oblasti činnosti, musí uvedené posouzení zahrnovat šetření regulačního systému třetí země provedené na místě a v případě potřeby také sledovanou inspekci jednoho nebo více míst výroby účinných látek v této třetí zemi.

2. Na základě posouzení uvedeného v odstavci 1 může Komise přijmout prováděcí akty za účelem zařazení třetí země na seznam a uplatnění požadavků stanovených v druhém pododstavci. Uvedené prováděcí akty se přijmou přezkumným postupem podle čl. 214 odst. 2.

Při posuzování třetí země podle odstavce 1 vezme Komise v úvahu tato hlediska:

a) předpisy dané země týkající se správné výrobní praxe;

b) pravidelnost inspekcí ověřujících dodržování správné výrobní praxe;

c) účinnost vymáhání správné výrobní praxe;

d) pravidelnost a rychlost informací poskytovaných danou třetí zemí, které se týkají výrobců účinných látek, kteří nedodržují předpisy.

3. Komise pravidelně ověřuje, zda jsou podmínky stanovené v odstavci 1 splněny. První ověření se uskuteční nejpozději tři roky od zahrnutí dané třetí země na seznam podle odstavce 2.

4. Komise provede posouzení uvedené v odstavci 1 a ověření uvedené v odstavci 3 ve spolupráci s agenturou a s příslušnými orgány členských států.

Oddíl 3

Zásady správné výrobní a správné distribuční praxe

Článek 160

Pravidla použitelná na léčivé přípravky a účinné látky

~~Komise smí~~***Komisi je svěřena pravomoc*** přijímat ~~prováděcí~~ akty ***v přenesené pravomoci*** v souladu s ~~čl. 214 odst. 2~~***článkem 215*** za účelem doplnění této směrnice upřesněním těchto prvků: **[pozm. návrh 279]**

a) zásady správné výrobní a správné distribuční praxe pro léčivé přípravky doplněné v příslušných případech zvláštními opatřeními použitelnými zejména na lékové formy, léčivé přípravky nebo výrobní činnosti v souladu se zásadami správné výrobní praxe;

b) zásady správné výrobní a správné distribuční praxe pro účinné látky.

ba) opatření ke snížení negativního dopadu výroby léčivých přípravků na životní prostředí. **[pozm. návrh 280]**

Tyto zásady se v příslušných případech upřesní v souladu se zásadami správné praxe stanovenými v jakémkoli jiném právním rámci Unie.

Článek 161

Pravidla použitelná na pomocné látky

Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215 za účelem doplnění této směrnice, pokud jde o formalizované posouzení rizik pro zjištění vhodné správné výrobní praxe pro pomocné látky uvedené v čl. 147 odst. 2. V uvedeném posouzení rizik se zohlední požadavky podle jiných vhodných systémů jakosti, jakož i původ a zamýšlené použití pomocných látek a dřívější výskyt závad v jakosti.

Kapitola XII

Distribuce a prodej na dálku

Oddíl 1

Distribuce léčivých přípravků a jejich zprostředkování

Článek 162

Distribuce léčivých přípravků

1. Aniž je dotčen článek 5, přijmou členské státy veškerá vhodná opatření pro zajištění toho, aby na jejich území byly distribuovány pouze ty léčivé přípravky, kterým byla udělena registrace v souladu s právem Unie.

2. V případě distribuce včetně skladování se na léčivé přípravky vztahuje buď centralizovaná registrace, nebo vnitrostátní registrace.

3. Distributoři, kteří hodlají dovézt léčivý přípravek z jiného členského státu, oznámí držiteli rozhodnutí o registraci a příslušnému orgánu členského státu, do nějž má být léčivý přípravek dovezen, svůj záměr uvedený léčivý přípravek dovézt.

4. V případě léčivých přípravků, na které se vztahuje vnitrostátní registrace, nejsou oznámením příslušnému orgánu členského státu podle odstavce 3 dotčeny dodatečné postupy stanovené právními předpisy uvedeného členského státu ani poplatky, které se platí příslušnému orgánu daného členského státu za posouzení oznámení.

5. V případě léčivých přípravků, na něž se vztahuje centralizovaná registrace, předloží distributor totéž oznámení uvedené v odstavci 3 agentuře, která bude pověřena kontrolou dodržování podmínek stanovených v právních předpisech Unie o léčivých přípravcích a v registracích. Za tuto kontrolu se agentuře hradí poplatek.

Článek 163

Povolení distribuce léčivých přípravků

1. Příslušný orgán dotčeného členského státu přijme veškerá vhodná opatření k zajištění toho, aby distribuce léčivých přípravků podléhala povolení vykonávat činnost distributora léčivých přípravků (dále jen „povolení distribuce“). V povolení distribuce musí být uvedeny prostory, ~~léčivé přípravky~~***kategorie léčivých přípravků*** a distribuční činnosti, pro které je povolení platné. **[pozm. návrh 281]**

2. Pokud osoby oprávněné nebo zmocněné vydávat léčivé přípravky veřejnosti mohou podle vnitrostátního práva provozovat i distribuci, vztahuje se na tyto osoby povolení stanovené v odstavci 1.

3. Povolení výroby požadované podle článku 142 zahrnuje i povolení distribuovat léčivé přípravky, na které se vztahuje. Povolení distribuce nezprošťuje od povinnosti stanovené v článku 142 mít povolení výroby a dodržovat podmínky stanovené v tomto ohledu, a to ani v případě, že výroba nebo dovoz jsou druhotné.

4. Příslušný orgán dotčeného členského státu vloží informace týkající se povolení distribuce do databáze Unie uvedené v čl. 188 odst. 15.

5. Příslušný orgán členského státu, který udělil povolení distribuce pro prostory nacházející se na jeho území, zajistí, aby kontroly osob oprávněných vykonávat činnost distributora léčivých přípravků a inspekce jejich prostor byly prováděny s přiměřenou četností.

Příslušný orgán členského státu, který udělil povolení distribuce, toto povolení pozastaví nebo zruší, pokud přestanou být splněny podmínky pro jeho udělení stanovené v článku 162. V takovém případě o tom členský stát bez zbytečného odkladu uvědomí ostatní členské státy a Komisi.

6. Pokud se příslušný orgán členského státu domnívá, že podmínky pro udělení povolení distribuce stanovené v článku 162 nejsou splněny v případě povolení distribuce uděleného příslušným orgánem druhého členského státu, bez zbytečného odkladu o tom uvědomí Komisi a příslušný orgán druhého členského státu. Příslušný orgán druhého členského státu přijme opatření, která považuje za nezbytná, a o těchto opatřeních a jejich důvodech informuje Komisi a příslušný orgán prvního členského státu.

Článek 164

Požadavky na povolení distribuce

1. Aby žadatelé získali povolení distribuce, předloží elektronicky žádost příslušnému orgánu dotčeného členského státu.

2. Žádost uvedená v odstavci 1 musí obsahovat tyto údaje:

a) potvrzení a doklad o tom, že žadatelé mají k dispozici vhodné a odpovídající prostory, zařízení a vybavení k zajištění řádného skladování a distribuce léčivých přípravků;

b) potvrzení a doklad o tom, že žadatelé mají k dispozici náležitě vyškolené pracovníky, a zejména kvalifikovanou osobu určenou jako odpovědnou osobu, která splňuje podmínky stanovené právními předpisy dotčeného členského státu;

c) závazek, že žadatelé splní povinnosti, které jim ukládá článek 166.

Článek 165

Udělení povolení distribuce

1. Úřední zástupci příslušného orgánu dotčeného členského státu provedou inspekci, aby potvrdili správnost údajů poskytnutých v souladu s článkem 164.

Je-li správnost údajů potvrzena v souladu s prvním pododstavcem, a nejpozději 90 dnů po obdržení žádosti předložené v souladu s článkem 164 příslušný orgán členského státu povolení distribuce udělí nebo zamítne.

2. Příslušný orgán dotčeného členského státu může požadovat, aby žadatel poskytl elektronickými prostředky veškeré nezbytné informace týkající se údajů pro udělení povolení distribuce. V takovém případě se lhůta stanovená v odstavci 1 pozastaví do doby, než jsou poskytnuty požadované doplňující informace.

3. Příslušný orgán členského státu může udělit povolení distribuce podléhající určitým podmínkám.

4. Povolení distribuce se vztahuje pouze na prostory specifikované v povolení.

Článek 166

Povinnosti držitele povolení distribuce

1. Členské státy zajistí, aby držitelé povolení distribuce:

a) měli k dispozici pracovníky, kteří splňují právní požadavky platné v daném členském státě, pokud jde o distribuci;

b) kdykoli umožnili úředním zástupcům příslušného orgánu členského státu přístup do svých prostor, k zařízení a vybavení, které jsou uvedeny v čl. 164 odst. 2 písm. a);

c) získávali, a to i prostřednictvím finančních transakcí, své dodávky léčivých přípravků pouze od osob, které jsou samy držiteli povolení distribuce v Unii nebo povolení výroby uvedeného v čl. 163 odst. 3;

d) vydávali léčivé přípravky, a to i prostřednictvím finanční transakce, pouze osobám, které jsou samy držiteli povolení distribuce nebo které jsou oprávněny či zmocněny vydávat léčivé přípravky veřejnosti;

e) ověřovali, že obdržené léčivé přípravky nejsou padělané, a to kontrolou ochranných prvků na vnějším obalu v souladu s požadavky stanovenými v aktech v přenesené pravomoci přijatých podle čl. 67 odst. 2 druhého pododstavce;

f) měli nouzový plán, který zajišťuje účinné provedení jakéhokoli stažení z trhu nařízeného příslušnými orgány nebo prováděného ve spolupráci s výrobcem nebo držitelem rozhodnutí o registraci dotčeného léčivého přípravku;

g) vedli záznamy, které v případě všech obdržených, odeslaných nebo zprostředkovaných léčivých přípravků poskytují alespoň tyto informace:

   i) datum obdržení, odeslání nebo zprostředkování léčivého přípravku;

   ii) název léčivého přípravku;

   iii) množství obdrženého, dodaného nebo zprostředkovaného léčivého přípravku;

   iv) jméno a adresa dodavatele léčivého přípravku nebo případně příjemce;

   v) číslo šarže léčivého přípravku alespoň u léčivých přípravků s ochrannými prvky uvedenými v článku 67;

h) uchovávali záznamy uvedené v písmeni g) tak, aby byly k dispozici příslušným orgánům členských států pro účely inspekce po dobu pěti let;

i) dodržovali zásady správné distribuční praxe pro léčivé přípravky stanovené v článku 160;

j) udržovali systém kvality, který stanoví odpovědnosti, postupy a opatření pro řízení rizik v souvislosti s jejich činnostmi;

k) neprodleně informovali příslušný orgán členského státu a v příslušných případech držitele rozhodnutí o registraci o léčivém přípravku, který obdrželi nebo jenž jim byl nabídnut a u nějž zjistili nebo u nějž existuje podezření, že se jedná o padělek;

l) neustále zaručovali přiměřené a nepřetržité dodávky dostatečného sortimentu léčivých přípravků tak, aby odpovídaly požadavkům určité zeměpisné oblasti, a zajišťovali požadované dodávky v celé dané oblasti v přiměřeném časovém rámci, který musí být vymezen ve vnitrostátních právních předpisech;

m) spolupracovali ~~s držiteli~~***se všemi příslušnými zúčastněnými stranami, včetně držitelů*** rozhodnutí o registraci a ~~příslušnými orgány~~***příslušných orgánů*** členských států v oblasti zabezpečení dodávek. **[pozm. návrh 282]**

2. Pokud je léčivý přípravek získán od jiného distributora, držitelé povolení distribuce, kteří přípravek obdrželi, ověří, zda dodávající distributor dodržuje zásady správné distribuční praxe. To zahrnuje ověření, zda je dodávající distributor držitelem povolení distribuce nebo povolení výroby uvedeného v čl. 163 odst. 3.

3. Získají-li držitelé povolení distribuce léčivý přípravek od výrobce nebo dovozce, ověří, zda je daný výrobce nebo dovozce držitelem povolení výroby.

4. Získají-li držitelé povolení distribuce léčivý přípravek zprostředkováním léčivých přípravků, ověří, zda osoba zprostředkovávající léčivé přípravky splňuje požadavky stanovené v článku 171.

Článek 167

Povinnost dodávat léčivé přípravky

1. Pokud jde o dodávání léčivých přípravků lékárníkům a osobám oprávněným nebo zmocněným vydávat léčivé přípravky veřejnosti, neuloží členské státy držiteli povolení distribuce, které bylo uděleno jiným členským státem, žádné povinnosti, zejména povinnosti veřejné služby, které jsou přísnější než povinnosti, jež ukládají osobám, kterým samy povolily provádět rovnocenné činnosti.

2. Distributoři léčivého přípravku uváděného na trh členského státu zajistí v rámci své odpovědnosti odpovídající a stálé dodávky uvedeného léčivého přípravku lékárnám a osobám oprávněným vydávat léčivé přípravky tak, aby byly pokryty potřeby pacientů v daném členském státě.

3. Opatření k provedení tohoto článku by měla být navíc odůvodněna na základě ochrany veřejného zdraví a být úměrná cílům takové ochrany v souladu s pravidly Smlouvy, zejména s pravidly, která se týkají volného pohybu zboží a hospodářské soutěže.

Článek 168

Průvodní dokumentace k dodávaným léčivým přípravkům

1. Ke všem dodávkám léčivých přípravků ~~osobě oprávněné nebo zmocněné~~***osobám oprávněným nebo zmocněným*** vydávat léčivé přípravky veřejnosti v ~~dotčeném~~***daném*** členském státě ~~musí~~ oprávněný distributor ~~přiložit~~***poskytne, pokud možno v elektronickém formátu,*** dokument, který umožňuje zjistit ~~tyto údaje~~: **[pozm. návrh 283]**

a) datum dodávky;

b) název a léková forma léčivého přípravku;

c) množství dodaného léčivého přípravku;

d) jméno a adresa dodavatele léčivého přípravku a příjemce;

e) číslo šarže léčivého přípravku alespoň u přípravků s ochrannými prvky uvedenými v článku 67.

2. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby osoby oprávněné nebo zmocněné vydávat léčivé přípravky veřejnosti mohly poskytovat informace umožňující sledovat cestu distribuce každého léčivého přípravku.

Článek 169

Vnitrostátní požadavky na distribuci

Ustanovení této kapitoly nebrání použití přísnějších požadavků stanovených členskými státy s ohledem na distribuci:

a) omamných nebo psychotropních látek;

b) léčivých přípravků pocházejících z krve;

c) imunologických léčivých přípravků a

d) radiofarmak.

Článek 170

Distribuce do třetích zemí

V případě distribuce léčivých přípravků do třetích zemí se nepoužije článek 162 a čl. 166 odst. 1 písm. c).

Pokud distributoři dodávají léčivé přípravky osobám ve třetích zemích, zajistí, aby byly dodávky určeny pouze osobám, které jsou oprávněny nebo zmocněny získávat léčivé přípravky k distribuci nebo vydávat tyto přípravky veřejnosti v souladu s platnými právními a správními předpisy dotčené třetí země.

Článek 168 se použije na dodávání léčivých přípravků osobám ve třetích zemích, které jsou oprávněny nebo zmocněny vydávat léčivé přípravky veřejnosti.

Článek 171

Zprostředkování léčivých přípravků

1. Osoby zprostředkovávající léčivé přípravky zajistí, aby se na zprostředkovávané léčivé přípravky vztahovala platná registrace.

Osoby zprostředkovávající léčivé přípravky musí mít trvalou adresu a kontaktní údaje v Unii, aby byla zajištěna jejich přesná identifikace a umístění, komunikace a dozor nad jejich činnostmi ze strany příslušných orgánů členských států.

Požadavky stanovené v čl. 166 odst. 1 písm. e) až j) se použijí obdobně na zprostředkování léčivých přípravků.

2. Léčivé přípravky mohou zprostředkovávat pouze osoby, které jsou zaregistrovány u příslušného orgánu členského státu, v němž mají trvalou adresu uvedenou v odst. 1 druhém pododstavci. Pro účely registrace předloží uvedené osoby příslušnému orgánu elektronickými prostředky alespoň své jméno, firmu a trvalou adresu. Neprodleně oznámí elektronickými prostředky příslušnému orgánu členského státu veškeré změny těchto údajů.

Příslušný orgán členského státu zanese informace uvedené v prvním pododstavci do rejstříku, který musí být veřejně přístupný.

3. Zásady uvedené v článku 160 musí zahrnovat zvláštní ustanovení týkající se zprostředkování.

4. Za provádění inspekcí uvedených v článku 188 odpovídá členský stát, v němž je osoba zprostředkovávající léčivé přípravky zaregistrována.

Pokud osoba zprostředkovávající léčivé přípravky neplní požadavky stanovené v tomto článku, může příslušný orgán členského státu rozhodnout o jejím vyškrtnutí z rejstříku uvedeného v odstavci 2. V takovém případě o tom příslušný orgán členského státu uvedenou osobu uvědomí.

Oddíl 2

Prodej veřejnosti na dálku

Článek 172

Obecné požadavky na prodej na dálku

1. Aniž jsou dotčeny vnitrostátní právní předpisy zakazující nabízení prodeje léčivých přípravků vázaných na lékařský předpis veřejnosti na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti, zajistí členské státy, aby byly léčivé přípravky nabízeny k prodeji veřejnosti na dálku prostřednictvím služeb vymezených ve směrnici Evropského parlamentu a Rady (EU) 2015/1535 ([52]) o postupu při poskytování informací v oblasti technických předpisů a předpisů pro služby informační společnosti za těchto podmínek:

a) fyzická nebo právnická osoba nabízející léčivé přípravky je oprávněna nebo zmocněna vydávat léčivé přípravky veřejnosti, a to i na dálku, v souladu s vnitrostátními právními předpisy členského státu, v němž je uvedená osoba usazena***, a případně dodržuje podmínky uvedené v odstavci 2 tohoto článku***; **[pozm. návrh 284]**

b) osoba uvedená v písmeni a) oznámila členskému státu, v němž je usazena, alespoň tyto informace:

   i) jméno nebo firma a trvalá adresa místa činnosti, odkud jsou uvedené léčivé přípravky dodávány;

   ii) datum zahájení činnosti nabízení léčivých přípravků k prodeji na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti;

([52]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady (EU) 2015/1535 ze dne 9. září 2015 o postupu při poskytování informací v oblasti technických předpisů a předpisů pro služby informační společnosti (Úř. věst. L 241, 17.9.2015, s. 1).

iii) adresa internetových stránek používaných k uvedenému účelu a všechny příslušné informace nezbytné k identifikaci uvedených internetových stránek;

iv) v příslušných případech omezení výdeje na předpis stanovené v souladu s kapitolou IV u léčivých přípravků nabízených k prodeji veřejnosti na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti.

V případě potřeby se uvedené informace aktualizují;

c) léčivé přípravky splňují vnitrostátní právní předpisy členského státu určení v souladu s čl. 5 odst. 1;

d) aniž jsou dotčeny požadavky na informace stanovené ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2000/31/ES ([53]), obsahují internetové stránky nabízející léčivé přípravky alespoň:

i) kontaktní údaje příslušného orgánu členského státu nebo orgánu oznámeného podle písmene b);

ii) hypertextový odkaz na internetové stránky členského státu usazení uvedené v článku 174;

iii) společné logo uvedené v článku 173 jasně zobrazené na každé stránce internetových stránek, která souvisí s nabídkou prodeje léčivých přípravků veřejnosti na dálku. Společné logo musí obsahovat hypertextový odkaz na zápis osoby v seznamu uvedeném v čl. 174 odst. 1 písm. c).

2. Členské státy mohou pro maloobchodní dodávku léčivých přípravků k prodeji veřejnosti na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti na svém území stanovit podmínky, které jsou odůvodněny ochranou veřejného zdraví.

3. Aniž je dotčena směrnice 2000/31/ES a požadavky stanovené v tomto oddíle, přijmou členské státy nezbytná opatření k zajištění toho, aby se na osoby jiné než uvedené v odstavci 1, které nabízejí léčivé přípravky k prodeji veřejnosti na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti a které působí na jejich území, vztahovaly účinné, přiměřené a odrazující sankce.

Článek 173

Požadavky na společné logo

1. Stanoví se společné logo, jež je rozpoznatelné v celé Unii a současně umožňuje identifikovat členský stát, ve kterém je osoba nabízející léčivé přípravky k prodeji veřejnosti na dálku usazena. Uvedené logo musí být jasně zobrazené na internetových stránkách nabízejících léčivé přípravky k prodeji veřejnosti na dálku v souladu s čl. 172 odst. 1 písm. d).

2. S cílem harmonizovat fungování společného loga přijme Komise prováděcí akty, které se týkají:

a) technických, elektronických a kryptografických požadavků k ověření pravosti společného loga;

b) designu společného loga.

Uvedené prováděcí akty se v případě potřeby změní, aby se zohlednil technický a vědecký pokrok. Uvedené prováděcí akty se přijmou postupem podle čl. 214 odst. 2.

Článek 174

Informace o výdeji veřejnosti na dálku

1. Každý členský stát zřídí internetové stránky, které uvádějí alespoň:

a) informace o vnitrostátních právních předpisech použitelných na nabízení léčivých přípravků k prodeji veřejnosti na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti, včetně informací o skutečnosti, že mezi členskými státy mohou existovat rozdíly v klasifikaci léčivých přípravků a v podmínkách pro jejich výdej;

([53]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2000/31/ES ze dne 8. června 2000 o některých právních aspektech služeb informační společnosti, zejména elektronického obchodu, na vnitřním trhu (směrnice o elektronickém obchodu) (Úř. věst. L 178, 17.7.2000, s. 1).

b) informace o účelu společného loga;

c) seznam osob, které nabízejí léčivé přípravky k prodeji veřejnosti na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti v souladu s článkem 172, a adresy jejich internetových stránek;

d) obecné informace o rizicích spojených s léčivými přípravky vydávanými veřejnosti nezákonně prostřednictvím služeb informační společnosti.

Tyto internetové stránky musí obsahovat hypertextový odkaz na internetové stránky uvedené v odstavci 2.

2. Agentura zřídí internetové stránky poskytující informace uvedené v odst. 1 prvním pododstavci písm. b) a d), informace o právních předpisech Unie použitelných na padělané léčivé přípravky a hypertextové odkazy na internetové stránky členských států uvedené v odstavci 1. Internetové stránky agentury musí výslovně uvádět, že internetové stránky členských států obsahují informace o osobách oprávněných nebo zmocněných vydávat v dotčeném členském státě léčivé přípravky veřejnosti prostřednictvím prodeje na dálku.

3. Komise ve spolupráci s příslušnými orgány vede nebo podporuje informační kampaně zaměřené na širokou veřejnost ohledně nebezpečí, která představují padělané léčivé přípravky. Uvedené kampaně musí zvyšovat povědomí spotřebitelů o rizicích spojených s léčivými přípravky dodávanými nezákonně prostřednictvím prodeje na dálku, jakož i o fungování společného loga a internetových stránek uvedených v odstavcích 1 a 2.

Kapitola XIII

Reklama

Článek 175

Definice reklamy na léčivé přípravky

1. Pro účely této kapitoly se „reklamou na léčivé přípravky“ rozumí jakákoli forma informování, průzkumu nebo pobídek, které mají za účel podpořit předepisování, výdej, prodej nebo spotřebu léčivých přípravků.

Zahrnuje především:

a) reklamu na léčivé přípravky určenou široké veřejnosti;

b) reklamu na léčivé přípravky určenou osobám způsobilým je předepisovat, podávat nebo vydávat;

c) návštěvy obchodních zástupců pro léčivé přípravky u osob způsobilých předepisovat léčivé přípravky;

d) výdej vzorků léčivých přípravků;

e) poskytování pobídek pro předepisování nebo vydávání léčivých přípravků formou daru, nabídky nebo příslibu jakéhokoliv prospěchu nebo finanční či věcné odměny ~~s výjimkou těch, jejichž skutečná hodnota je zanedbatelná~~;

f) sponzorování propagačních setkání, jichž se účastní osoby způsobilé předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky;

g) sponzorování vědeckých kongresů, jichž se účastní osoby způsobilé předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky, a zejména úhrada jejich cestovních výdajů a výdajů na ubytování vzniklých v této souvislosti;

h) reklamu týkající se léčivých přípravků, která neodkazuje na konkrétní léčivé přípravky.

2. Tato kapitola se nevztahuje na:

a) označení na obalu a příbalové informace, které podléhají ustanovením kapitoly VI;

b) korespondenci, popřípadě s přiloženými materiály, které nemají propagační povahu, nezbytnou k zodpovězení specifických dotazů ohledně konkrétního léčivého přípravku;

c) věcná informativní oznámení a referenční materiály týkající se např. změn balení, upozornění na nežádoucí účinky jako součást obecných bezpečnostních opatření ohledně léčivých přípravků, prodejní katalogy a ceníky, pokud tyto materiály neobsahují žádné tvrzení o přípravku;

d) informace o lidském zdraví nebo o onemocněních u lidí, pokud neobsahují žádný, ani nepřímý odkaz na léčivé přípravky.

Článek 176

Obecná ustanovení týkající se reklamy na léčivé přípravky

1. Členské státy zakážou jakoukoliv reklamu na léčivý přípravek, pro který nebyla udělena registrace.

2. Všechny prvky reklamy na léčivý přípravek musí být v souladu s údaji uvedenými v souhrnu údajů o přípravku.

3. Reklama na léčivý přípravek:

a) musí podporovat účelné používání léčivého přípravku tím, že jej představuje objektivně a bez zveličování jeho vlastností;

b) musí být přesná a ověřitelná a nesmí být zavádějící.

ba) nesmí vést k nadměrnému nebo nesprávnému užívání léčivého přípravku. **[pozm. návrh 286]**

4. Jakákoli forma reklamy, jejímž cílem je v negativním smyslu odkazovat na jiný léčivý přípravek, je zakázána. Reklama, která naznačuje, že léčivý přípravek je bezpečnější nebo účinnější než jiný léčivý přípravek, je rovněž zakázána, pokud není prokázána a podložena souhrnem údajů o přípravku ***pro příslušné indikace a populaci pacientů***. **[pozm. návrh 287]**

Článek 177

Omezení reklamy na léčivé přípravky

1. Členské státy zakážou reklamu určenou široké veřejnosti na léčivé přípravky, které:

a) smějí být vydány pouze na lékařský předpis v souladu s kapitolou IV;

b) obsahují látky klasifikované jako psychotropní nebo omamné látky ve smyslu mezinárodních úmluv.

ba) jsou antibiotika nebo antimikrobiální látky, u nichž existuje zjištěné riziko antimikrobiální rezistence, jak je uvedeno v čl. 51 odst. 1a. **[pozm. návrh 288]**

2. Předmětem reklamy určené široké veřejnosti smějí být léčivé přípravky, které jsou s ohledem na své složení nebo účel určeny a uzpůsobeny k použití bez zásahu ~~lékaře~~***zdravotnického pracovníka*** pro diagnostické účely nebo pro předepisování či pro sledování léčby, v případě nutnosti po poradě s lékárníkem. **[pozm. návrh 289]**

3. Členské státy jsou oprávněny zakázat na svém území reklamu určenou široké veřejnosti na léčivé přípravky, které mohou být hrazeny.

4. Zákaz uvedený v odstavci 1 se nepoužije na očkovací kampaně ~~organizované příslušným odvětvím a~~ schválené příslušnými orgány členských států. **[pozm. návrh 290]**

5. Zákaz uvedený v odstavci 1 se použije, aniž je dotčen článek 21 směrnice 2010/13/EU.

6. Členské státy zakážou přímou distribuci léčivých přípravků veřejnosti příslušným odvětvím za účelem propagace.

Článek 178

Reklama určená široké veřejnosti

1. Aniž je dotčen článek 177, veškerá reklama na léčivé přípravky určená široké veřejnosti musí:

a) být koncipována tak, aby bylo zřejmé, že jde o reklamu a že daný výrobek je jasně identifikován jako léčivý přípravek;

b) obsahovat alespoň tyto údaje:

i) název léčivého přípravku i jeho běžný název, jestliže léčivý přípravek obsahuje pouze jednu účinnou látku;

ii) informace nezbytné pro správné používání ***a likvidaci*** léčivého přípravku; **[pozm. návrh 291]**

iii) výslovnou, čitelnou výzvu k pečlivému pročtení pokynů v příbalové informaci, případně na vnějším obalu***, a ke konzultaci s lékařem či lékárníkem pro více informací***. **[pozm. návrh 292]**

2. Členské státy mohou rozhodnout, že reklama na léčivý přípravek určená široké veřejnosti smí bez ohledu na odstavec 1 obsahovat pouze název léčivého přípravku nebo jeho účinné látky či obchodní značku, je-li zamýšlena výhradně jako připomenutí.

2a. Komise přijme akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215, kterými doplní tuto směrnici upřesněním požadavků v souvislosti s přímou a nepřímou reklamou na léčivé přípravky prostřednictvím sociálních médií a jiných mediálních platforem a umístění produktu celebritami a influencery. **[pozm. návrh 293]**

Článek 179

Omezení reklamy určené široké veřejnosti

1. Reklama na léčivý přípravek určená široké veřejnosti nesmí obsahovat žádný materiál, který:

a) vyvolává dojem, že není nutné lékařské vyšetření nebo chirurgický zákrok, zejména tím, že nabízí stanovení diagnózy nebo navrhuje léčbu korespondenční cestou;

b) naznačuje, že účinky používání léčivého přípravku jsou zaručeny, nejsou provázeny nežádoucími účinky nebo jsou lepší než účinky jiné léčby nebo léčivého přípravku nebo jsou jim rovnocenné;

c) naznačuje, že užíváním léčivého přípravku se může zlepšit zdraví dané osoby;

d) naznačuje, že neužívání léčivého přípravku může mít vliv na zdraví dané osoby;

e) je zaměřen výhradně nebo hlavně na děti;

f) odkazuje na doporučení vědců, zdravotnických pracovníků nebo osob, které sice nepatří do žádné z těchto skupin, ale které by díky své proslulosti mohly podpořit spotřebu léčivých přípravků;

g) naznačuje, že léčivý přípravek je potravinou, kosmetickým prostředkem nebo jiným spotřebním zbožím;

h) naznačuje, že bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku je vyvozena ze skutečnosti, že je přírodní ***nebo není chemický***; **[pozm. návrh 294]**

i) by prostřednictvím popisu nebo podrobného vylíčení průběhu určitého případu mohl vést k chybnému stanovení vlastní diagnózy;

j) nepatřičným, odpuzujícím nebo klamavým způsobem odkazuje na tvrzení o uzdravení;

k) nepatřičným, odpuzujícím nebo klamavým způsobem používá vyobrazení změn na lidském těle způsobených nemocí nebo úrazem nebo účinků léčivého přípravku na lidské tělo nebo jeho části.

2. Zákaz stanovený v odst. 1 písm. d) se nevztahuje na očkovací kampaně uvedené v čl. 177 odst. 4.

Článek 180

Reklama určená osobám způsobilým předepisovat, podávat nebo vydávat léčivé přípravky

1. Jakákoliv reklama na léčivý přípravek určená osobám způsobilým předepisovat, podávat nebo vydávat tyto přípravky musí obsahovat:

a) základní informace, které jsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku;

b) omezení výdeje léčivého přípravku na předpis.

Členské státy mohou rovněž vyžadovat, aby taková reklama obsahovala prodejní nebo orientační cenu různých obchodních úprav a podmínky úhrady ze strany orgánů sociálního zabezpečení.

2. Členské státy mohou rozhodnout, že reklama na léčivé přípravky určená osobám způsobilým předepisovat, podávat nebo vydávat tyto přípravky smí bez ohledu na odstavec 1 obsahovat pouze název léčivého přípravku nebo jeho mezinárodní nechráněný název, pokud existuje, nebo obchodní značku, je-li zamýšlena výhradně jako připomenutí.

Článek 181

Podpůrná dokumentace pro reklamu určenou osobám způsobilým předepisovat, podávat nebo vydávat léčivé přípravky

1. Jakákoliv dokumentace týkající se léčivého přípravku, která se předává osobám způsobilým tento přípravek předepisovat, podávat nebo vydávat jako součást propagace uvedeného léčivého přípravku, musí obsahovat alespoň údaje uvedené v čl. 180 odst. 1 a uvádět datum, ke kterému byla vypracována nebo naposledy přepracována.

2. Veškeré informace obsažené v dokumentaci uvedené v odstavci 1 musí být přesné, aktuální, ověřitelné a dostatečně úplné, aby si příjemce mohl vytvořit vlastní názor na léčebnou hodnotu dotčeného léčivého přípravku.

3. Citace, tabulky a jiná vyobrazení převzatá z lékařských časopisů nebo jiných vědeckých prací pro použití v dokumentaci uvedené v odstavci 1 musí být věrně reprodukovány a musí být přesně uveden jejich zdroj.

Článek 182

Povinnosti týkající se obchodních zástupců pro léčivé přípravky

1. Obchodní zástupci pro léčivé přípravky musí být podnikem, který je zaměstnává, řádně vyškoleni a musí mít dostatečné odborné znalosti, aby mohli poskytovat přesné a co nejúplnější informace o léčivých přípravcích, které propagují. Informace poskytované obchodními zástupci pro léčivé přípravky musí být v souladu s článkem 176.

2. Při každé návštěvě musí obchodní zástupci pro léčivé přípravky poskytnout nebo zpřístupnit navštíveným osobám souhrny údajů o přípravku pro každý léčivý přípravek, který nabízejí, společně s údajem o ceně a podmínkách úhrady podle čl. 180 odst. 1 druhého pododstavce, pokud to právní předpisy daného členského státu dovolují.

3. Obchodní zástupci pro léčivé přípravky předají vědecké službě podle čl. 187 odst. 1 jakoukoliv informaci o použití léčivých přípravků, které propagují, zejména o všech nežádoucích účincích, které jim ohlásily navštívené osoby.

Článek 183

Propagace léčivých přípravků

1. V rámci propagace léčivých přípravků určené osobám způsobilým je předepisovat nebo vydávat smí být těmto osobám dodány, nabídnuty nebo přislíbeny dary, peněžité výhody nebo věcný prospěch ~~pouze tehdy, mají-li zanedbatelnou hodnotu a význam pro lékařskou či lékárenskou praxi~~. **[pozm. návrh 295]**

2. Projevy pohostinnosti v souvislosti s akcemi na propagaci prodeje musí být vždy přísně omezeny na jejich hlavní účel a nesmějí se vztahovat na jiné osoby než osoby způsobilé předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky.

3. Osoby způsobilé předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky nesmějí vyžadovat nebo přijímat žádné výhody, které jsou zakázány podle odstavce 1 nebo jsou v rozporu s odstavcem 2.

4. Pravidly stanovenými v odstavcích 1, 2 a 3 nejsou dotčena stávající opatření nebo obchodní zvyklosti v členských státech ohledně cen, ziskových rozpětí a slev.

Článek 184

Projevy pohostinnosti při vědeckých akcích

Ustanovení čl. 183 odst. 1 nebrání tomu, aby byly projevy pohostinnosti přímo či nepřímo nabízeny při čistě profesních či vědeckých akcích. Takové projevy pohostinnosti se musí vždy přísně omezovat na hlavní vědecký účel akce. Nesmí být rozšířeny na jiné osoby než osoby způsobilé předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky.

Článek 185

Poskytování vzorků léčivých přípravků

1. Bezplatné vzorky léčivých přípravků se poskytnou pouze osobám způsobilým předepisovat léčivé přípravky, a to výjimečně a za těchto podmínek:

a) počet vzorků pro každý léčivý přípravek na předpis za rok musí být omezen;

b) každá dodávka vzorků musí být podložena písemnou žádostí osob způsobilých předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky, opatřenou datem a podpisem;

c) osoby způsobilé dodávat vzorky musí udržovat odpovídající systém kontroly a odpovědnosti;

d) žádný vzorek nesmí být větší než nejmenší obchodní úprava na trhu;

e) každý vzorek musí být označen slovy „bezplatný lékařský vzorek – neprodejné“ nebo jinými slovy stejného významu;

f) ke každému vzorku musí být přiložen výtisk souhrnu údajů o přípravku;

g) nesmí být dodávány žádné vzorky léčivých přípravků obsahujících látky klasifikované jako ***antibiotické,*** psychotropní nebo omamné látky ve smyslu mezinárodních úmluv. **[pozm. návrh 296]**

2. Ve výjimečných případech mohou být bezplatné vzorky léčivých přípravků nepodléhajících omezení výdeje na lékařský předpis poskytnuty rovněž osobám způsobilým k jejich výdeji za podmínek uvedených v odstavci 1.

3. Členské státy mohou rovněž stanovit další omezení pro distribuci vzorků určitých léčivých přípravků.

Článek 186

Provádění ustanovení o reklamě členskými státy

1. Členské státy zajistí existenci vhodných a účinných metod monitorování reklamy na léčivé přípravky. ***Přinejmenším v případě reklam zaměřených na širokou veřejnost jsou*** tyto metody~~, které mohou být~~ založeny na systému předběžného prověřování; ***a*** musí v každém případě zahrnovat právní ustanovení, na jejichž základě mohou osoby nebo organizace, považované podle vnitrostátního práva za subjekty s oprávněným zájmem na zákazu jakékoli reklamy neslučitelné s touto kapitolou, podat proti takové reklamě žalobu k soudu nebo ji předložit příslušnému orgánu členského státu, aby buď rozhodl o stížnostech, nebo dal podnět k zahájení příslušného soudního řízení. **[pozm. návrh 297]**

2. Na základě právních ustanovení uvedených v odstavci 1 svěří členské státy soudům nebo příslušným orgánům členských států pravomoci, které jim v případech, kdy považují taková opatření za nezbytná s ohledem na všechny dotčené zájmy, a zejména veřejný zájem, umožní:

a) nařídit zastavení klamavé reklamy nebo učinit příslušné právní kroky k nařízení zastavit klamavou reklamu nebo

b) nařídit zákaz zveřejnění nebo učinit příslušné právní kroky k nařízení zákazu zveřejnění v případě, že klamavá reklama dosud nebyla zveřejněna, avšak je zřejmé, že k jejímu zveřejnění má dojít.

Členské státy svěří soudům nebo příslušným orgánům členských států pravomoci uvedené v prvním pododstavci písm. a) a b), a to i bez důkazu skutečné ztráty, škody, úmyslu nebo nedbalosti ze strany zadavatele reklamy.

3. Členské státy stanoví, že opatření uvedená v odstavci 2 se přijmou urychleným postupem buď s předběžným, nebo s konečným účinkem.

Každý členský stát rozhodne, kterou ze dvou možností uvedených v prvním pododstavci zvolí.

4. Členské státy mohou svěřit soudům nebo příslušným orgánům členských států pravomoci, které jim za účelem vyloučení pokračujícího vlivu klamavé reklamy, jejíž zastavení bylo nařízeno konečným rozhodnutím, umožní:

a) požadovat zveřejnění uvedeného rozhodnutí v úplném nebo částečném znění a ve formě, kterou považují za vhodnou;

b) požadovat kromě toho zveřejnění opravného prohlášení.

4a. Členské státy zřídí a vedou vnitrostátní transparentní registr převodů hodnot týkajících se reklamních činností uvedených v článcích 175, 177, 180, 182 a 182 až 185, zaměřený na osoby způsobilé pro předepisování léčivých přípravků. Komise na svých internetových stránkách zveřejní seznam odkazující na všechny vnitrostátní registry. **[pozm. návrh 298]**

4b. Vnitrostátní registry uvedené v odstavci 4a tohoto článku obsahují alespoň tyto údaje:

a) jméno/název držitele rozhodnutí o registraci;

b) jméno osoby způsobilé předepisovat léčivé přípravky;

c) dotčený léčivý přípravek;

d) druh reklamní činnosti podle čl. 175 odst. 1 druhý pododstavec písm. b) až g) a článku 184;

e) peněžní hodnotu. **[pozm. návrh 299]**

4c. Držitelé rozhodnutí o registraci použijí vnitrostátní registr transparentnosti uvedený v odstavci 4a k předložení informací uvedených v odstavci 4b ve vztahu ke každé osobě oprávněné předepisovat léčivé přípravky v členském státě, kde se taková činnost provádí. **[pozm. návrh 300]**

5. Odstavce 1 až ~~4~~ ***4c*** nevylučují dobrovolnou kontrolu reklamy na léčivé přípravky prováděnou samoregulačními orgány ~~a možnost odvolat se k těmto orgánům, jestliže jsou řízení před těmito orgány vedle soudních nebo správních řízení uvedených v odstavci 1 přípustná~~. **[pozm. návrh 301]**

Článek 187

Provádění ustanovení o reklamě držitelem rozhodnutí o registraci

1. Držitelé rozhodnutí o registraci zřídí ve svém podniku nebo neziskových subjektech vědeckou službu odpovědnou za poskytování informací o léčivých přípravcích, které uvádějí na trh.

2. Držitel rozhodnutí o registraci:

a) uchová vzorky všech reklam pocházejících od jeho podniku nebo neziskových subjektů spolu s prohlášením o tom, kterým osobám je reklama určena, jakým způsobem je šířena a datem prvního šíření, k dispozici příslušným orgánům členských států nebo subjektům odpovědným za monitorování reklamy na léčivé přípravky nebo jim je předá;

b) zajistí, aby reklama na léčivé přípravky pocházející od jeho podniku nebo neziskových subjektů byla v souladu s požadavky této kapitoly;

c) ověří, zda obchodní zástupci pro léčivé přípravky zaměstnaní jeho podnikem nebo neziskovými subjekty byli odpovídajícím způsobem vyškoleni a zda plní povinnosti, které jim ukládá čl. 182 odst. 2 a 3;

d) poskytne příslušným orgánům členských států nebo subjektům odpovědným za monitorování reklamy na léčivé přípravky informace a pomoc, kterou požadují pro výkon svých povinností;

da) ohlašovat činnosti ve vnitrostátních registrech, jak je stanoveno v čl. 186 odst. 4c; **[pozm. návrh 302]**

e) zajistí, aby rozhodnutí přijatá příslušnými orgány členských států nebo subjekty odpovědnými za monitorování reklamy na léčivé přípravky byla bezodkladně a plně dodržována.

3. Členské státy nezakáží společnou propagaci léčivého přípravku držiteli rozhodnutí o registraci a jednou nebo více jimi jmenovanými společnostmi.

Kapitola XIV

Dozor a kontroly

Oddíl 1

Dozor

Článek 188

Systém dozoru a inspekcí

1. Příslušný orgán dotčeného členského státu ve spolupráci s agenturou a, v příslušných případech, s dalšími členskými státy zajistí dodržování pravidel této směrnice, zejména zásad správné výrobní praxe a správné distribuční praxe uvedených v článcích 160 a 161.

Pro účely prvního pododstavce musí mít příslušný orgán členského státu zaveden systém dozoru, který musí zahrnovat tato opatření:

a) ohlášené a případně neohlášené inspekce na místě;

b) v odůvodněných případech inspekce na dálku;

c) opatření ke kontrole souladu;

d) účinné akce v návaznosti na opatření uvedená v písmenech a), b) a c).

2. Příslušné orgány dotčeného členského státu a agentura si vyměňují informace o inspekcích uvedených v odst. 1 druhém pododstavci písm. a) a b), které se plánují nebo provádějí, a spolupracují při koordinaci těchto inspekcí.

3. Příslušný orgán členského státu zajistí, aby opatření uvedená v odst. 1 druhém pododstavci byla prováděna úředními zástupci příslušného orgánu členského státu:

a) v přiměřené četnosti na základě rizika v prostorách nebo při činnostech výrobců léčivých přípravků, kteří se nacházejí v Unii nebo ve třetích zemích, případně též na centrálním nebo decentralizovaném místě (centrálních nebo decentralizovaných místech) a v prostorách nebo při činnostech distributorů léčivých přípravků, kteří se nacházejí v Unii;

b) v přiměřené četnosti na základě rizika v prostorách nebo při činnostech výrobců účinných látek, kteří se nacházejí v Unii nebo ve třetích zemích, a v prostorách nebo při činnostech dovozců nebo distributorů účinných látek, kteří se nacházejí v Unii.

4. Za účelem stanovení přiměřené četnosti na základě rizika uvedené v odst. 3 písm. b) může příslušný orgán členského státu:

a) vycházet z inspekčních zpráv od důvěryhodných regulačních orgánů mimo Unii;

b) zohlednit, zda se výrobce účinné látky nachází ve třetí zemi uvedené na seznamu podle čl. 159 odst. 2.

5. Pokud to příslušný orgán členského státu považuje za nezbytné, zejména pokud existují důvody k podezření na nesoulad s pravidly této směrnice, včetně zásad správné výrobní praxe a správné distribuční praxe uvedených v článcích 160 a 161, ***nebo na základě posouzení rizik*** může mít své úřední zástupce provádějící opatření uvedená v odst. 1 druhém pododstavci v prostorách nebo při činnostech: **[pozm. návrh 301]**

a) výrobců nebo dovozců léčivých přípravků žádajících o povolení výroby nebo dovozu či distributorů žádajících o povolení distribuce;

b) výrobců účinných látek žádajících o registraci nebo míst výroby žádajících o registraci jako decentralizovaná místa;

c) držitelů rozhodnutí o registraci;

d) distributorů léčivých přípravků nebo ***výrobců či distributorů*** účinných látek, kteří se nacházejí ve třetích zemích; **[pozm. návrh 304]**

e) výrobců pomocných látek, funkčních pomocných látek, výchozích materiálů nebo meziproduktů, kteří se nacházejí na jeho území nebo ve třetí zemi;

f) dovozců pomocných látek, funkčních pomocných látek, výchozích materiálů nebo meziproduktů, kteří se nacházejí na jeho území;

g) osob zprostředkovávajících léčivé přípravky, které se nacházejí na jeho území.

5a. Agentura vypracuje pokyny pro používání databáze Unie. **[pozm. návrh 305]**

6. Opatření uvedená v odst. 1 druhém pododstavci mohou být rovněž provedena na žádost příslušného orgánu členského státu, Komise nebo agentury v Unii nebo ve třetích zemích nebo, v příslušných případech, na žádost úřední laboratoře pro kontrolu léčiv nebo laboratoře, kterou pro uvedený účel určil členský stát, aby provedla zkoušky vzorků.

7. Každý členský stát zajistí, aby úřední zástupci jeho příslušných orgánů byli zmocněni a povinni provádět jednu nebo více z těchto činností:

a) provádět inspekce výrobních nebo obchodních zařízení výrobců léčivých přípravků, účinných látek nebo pomocných látek a jakýchkoliv laboratoří využívaných držitelem povolení výroby k provádění ověřování a kontrol podle článku 8;

b) odebírat vzorky během inspekce nebo vyžádat si vzorky v rámci opatření uvedených v odst. 1 druhém pododstavci, včetně veškerého požadovaného základního zkušebního materiálu nebo činidla, aby úřední laboratoř pro kontrolu léčiv nebo laboratoř, kterou pro uvedený účel určil členský stát, mohla provést nezávislé zkoušky;

c) provádět inspekce prostor, záznamů, dokumentace a základního dokumentu farmakovigilančního systému držitele rozhodnutí o registraci nebo jakéhokoli podniku, který držitel rozhodnutí o registraci využívá pro výkon činností popsaných v kapitole IX.

8. Inspekce uvedené v odst. 1 druhém pododstavci písm. a) a b) se provádějí v souladu se zásadami uvedenými v článku 190.

9. Po každé inspekci provedené v souladu s odstavci 3 a 5 vydá příslušný orgán dotčeného členského státu zprávu o souladu kontrolovaných výrobních činností se správnou výrobní praxí, resp. správnou distribuční praxí, jak jsou uvedeny v článcích 160 a 161.

10. Příslušný orgán členského státu, v němž jeho úřední zástupci provádějí inspekce v souladu s odstavci 3 a 5, sdělí svůj návrh zprávy kontrolovanému subjektu.

11. Před schválením zprávy umožní příslušný orgán členského státu kontrolovanému subjektu předložit připomínky.

12. Aniž jsou dotčena jakákoliv případná ujednání mezi Unií a třetími zeměmi, může členský stát, Komise nebo agentura požadovat, aby se výrobce léčivého přípravku nebo účinné látky usazený ve třetí zemi podrobil inspekci podle tohoto článku.

13. Do 90 dnů od ukončení inspekce provedené v souladu s odstavci 3 a 5 vydá příslušný orgán dotčeného členského státu kontrolovanému subjektu osvědčení o souladu správné výrobní praxe nebo správné distribuční praxe, pokud výsledek uvedené inspekce prokáže, že kontrolovaný subjekt dodržuje zásady správné výrobní praxe nebo správné distribuční praxe uvedené v článcích 160 a 161.

14. Pokud inspekce provedená v souladu s odstavci 3, 4 a 5 vede k závěru, že kontrolovaný subjekt nedodržuje zásady správné výrobní praxe nebo správné distribuční praxe uvedené v článcích 160 a 161, vydá příslušný orgán dotčeného členského státu prohlášení o nesouladu.

15. Příslušný orgán členského státu vloží osvědčení správné výrobní praxe nebo správné distribuční praxe do příslušné databáze Unie spravované agenturou jménem Unie. Podle článku 157 vloží příslušný orgán členských států do uvedené databáze rovněž informace týkající se registrace dovozců, výrobců a distributorů účinných látek a decentralizovaných míst provádějících decentralizované výrobní činnosti, včetně příslušného odkazu v databázi na povolení výroby centrálního místa.

16. Pokud inspekce provedená v souladu s odstavcem 5 vede k závěru, že kontrolovaný subjekt nedodržuje právní požadavky nebo zásady správné výrobní praxe nebo správné distribuční praxe uvedené v článcích 160 a 161, vloží se tato informace do databáze Unie uvedené v odstavci 15.

17. Pokud činnost provedená v souladu s odst. 7 písm. c) vede k závěru, že držitel rozhodnutí o registraci nedodržuje farmakovigilanční systém popsaný v základním dokumentu farmakovigilančního systému a kapitolu IX, příslušný orgán dotčeného členského státu na tyto nedostatky držitele rozhodnutí o registraci upozorní a umožní držiteli rozhodnutí o registraci možnost předložit připomínky.

V takovém případě dotčený členský stát odpovídajícím způsobem informuje ostatní členské státy, agenturu a Komisi.

V příslušných případech přijme dotčený členský stát nezbytná opatření k zajištění toho, aby byly vůči držiteli rozhodnutí o registraci uplatněny účinné, přiměřené a odrazující sankce stanovené v článku 206.

Článek 189

Spolupráce při inspekcích

1. Na žádost jednoho nebo více příslušných orgánů mohou být inspekce uvedené v čl. 188 odst. 3 a 5 prováděny úředními zástupci z více než jednoho členského státu společně s inspektory agentury v souladu s čl. 52 odst. 2 písm. a) [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] (dále jen „společná inspekce“).

Příslušný orgán členského státu, jemuž je adresována žádost o společnou inspekci, vyvine veškeré přiměřené úsilí, aby takovou žádost přijal a uvedenou společnou inspekci koordinoval a podpořil, a to v případech, kdy:

a) je prokázáno nebo existuje důvodné podezření, že činnosti prováděné na území členského státu, jemuž je adresována žádost, představují riziko pro bezpečnost a jakost v členském státě příslušného orgánu žádajícího o společnou inspekci;

b) příslušné orgány členského státu žádajícího o společnou inspekci vyžadují odborné technické znalosti, které jsou k dispozici v členském státě, jemuž je adresována žádost o společnou inspekci;

c) příslušný orgán členského státu, jemuž je adresována žádost, souhlasí s tím, že pro provedení společné inspekce existují jiné přiměřené důvody, jako je odborná příprava inspektorů nebo sdílení osvědčených postupů.

2. Příslušné orgány účastnící se společné inspekce uzavřou před provedením této inspekce dohodu, která stanoví minimálně:

a) rozsah a cíl společné inspekce;

b) úlohy zúčastněných inspektorů během inspekce a po jejím skončení včetně určení orgánu, který inspekci povede;

c) pravomoci a odpovědnost jednotlivých příslušných orgánů.

3. Příslušné orgány účastnící se společné inspekce se v uvedené dohodě zaváží, že výsledky inspekce přijmou společně.

4. Pokud se společná inspekce provádí v jednom z členských států, zajistí příslušný orgán vedoucí společnou inspekci, aby společná inspekce byla provedena v souladu s vnitrostátními právními předpisy členského státu, v němž se společná inspekce uskutečňuje.

5. Členské státy mohou zavést programy společných inspekcí s cílem usnadnit rutinní společné inspekce. Členské státy mohou tyto programy realizovat na základě dohody uvedené v odstavcích 2 a 3.

6. Příslušný orgán členského státu může požádat jiný příslušný orgán, aby převzal jednu z jeho inspekcí uvedených v čl. 188 odst. 3 a 5.

7. Druhý příslušný orgán členského státu sdělí žádajícímu příslušnému orgánu do deseti dnů, zda žádost o provedení inspekce přijímá. Pokud uvedenou žádost přijme, je jakožto příslušný orgán odpovědný za provádění inspekcí podle tohoto oddílu.

8. Pro účely odstavce 6, a pokud je žádost schválena, žádající příslušný orgán včas předloží relevantní informace nezbytné k provedení inspekce příslušnému orgánu členského státu, který žádost přijal.

Článek 190

Pokyny pro inspekce

1. Komise může přijmout prováděcí akty, kterými stanoví zásady vztahující se na:

a) systém dozoru uvedený v čl. 188 odst. 1;

b) společné inspekce uvedené v čl. 189 odst. 1;

c) výměnu informací a spolupráci při koordinaci inspekcí v rámci systému dozoru mezi členskými státy a agenturou a

d) důvěryhodné regulační orgány mimo Unii.

Prováděcí akty uvedené v prvním pododstavci se přijmou postupem uvedeným v čl. 214 odst. 2.

2. Členské státy ve spolupráci s agenturou stanoví formu a obsah povolení výroby uvedeného v čl. 142 odst. 1 a povolení distribuce uvedeného v čl. 163 odst. 1, zprávy uvedené v článku 188 a osvědčení správné výrobní praxe a osvědčení správné distribuční praxe uvedených v čl. 188 odst. 13.

Oddíl 2

Kontroly

Článek 191

Kontroly léčivých přípravků

Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření pro zajištění toho, aby držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku a, v příslušných případech, držitel povolení výroby poskytli důkaz o kontrolách provedených u léčivého přípravku nebo jeho složek a o kontrolách provedených ve stadiu meziproduktu výrobního procesu v souladu s metodami stanovenými v příloze I.

Článek 192

Předkládání zpráv o kontrole imunologických léčivých přípravků

Pro účely provedení článku 191 mohou členské státy požadovat, aby výrobci imunologických přípravků předložili příslušnému orgánu členských států kopie všech zpráv o kontrole podepsaných kvalifikovanou osobou v souladu s článkem 153.

Článek 193

Kontrola šarží konkrétního léčivého přípravku prováděná členskými státy

1. Pokud to členský stát považuje za nezbytné v zájmu veřejného zdraví, může požadovat, aby držitel rozhodnutí o registraci:

a) živých vakcín;

b) imunologických léčivých přípravků používaných k primární imunizaci malých dětí nebo jiných rizikových skupin;

c) imunologických léčivých přípravků používaných při veřejných zdravotních imunizačních programech;

d) nových imunologických léčivých přípravků nebo imunologických léčivých přípravků vyrobených s použitím nových nebo upravených technologií či technologií nových pro určitého výrobce během přechodného období, které se obvykle uvede v registraci,

předložil před propuštěním do volného oběhu vzorky každé šarže nerozplněného přípravku nebo každého léčivého přípravku ke zkoušení úřední laboratoří pro kontrolu léčiv nebo laboratoří, kterou pro uvedený účel určil členský stát, pokud příslušný orgán jiného členského státu již dříve neprovedl zkoušky dané šarže a nepotvrdil, že je v souladu se schválenými specifikacemi. V takovém případě se přímo uzná prohlášení o shodě vydané jiným členským státem. Členské státy zajistí, aby bylo každé takové zkoušení dokončeno do 30 dnů od obdržení vzorků.

2. Pokud tak v zájmu veřejného zdraví stanoví právní předpisy členského státu, mohou příslušné orgány požadovat, aby držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo lidské plazmy předložil vzorky každé šarže nerozplněného přípravku nebo každého léčivého přípravku ke zkoušení úřední laboratoří pro kontrolu léčiv nebo laboratoří, kterou pro uvedený účel určil členský stát, před tím, než jsou propuštěny do volného oběhu, pokud příslušné orgány jiného členského státu již dříve neprovedly zkoušky dané šarže a nepotvrdily, že je v souladu se schválenými specifikacemi. ***V takovém případě se přímo uzná prohlášení o shodě vydané jiným členským státem.*** Členské státy zajistí, aby bylo každé takové zkoušení dokončeno do 60 dnů od obdržení vzorků.

Článek 194

Postupy pro přípravu léčivých přípravků pocházejících z ~~lidské krve nebo lidské plazmy~~***látek lidského původu***

1. Členské státy přijmou veškerá nezbytná opatření pro zajištění toho, aby byly výrobní a purifikační postupy použité při výrobě léčivých přípravků pocházejících z ~~lidské krve nebo lidské plazmy~~***látek lidského původu*** řádně validovány, dosahovaly shody mezi jednotlivými šaržemi a v rozsahu, v jakém to stav technologie umožňuje, zaručovaly nepřítomnost ~~specifické virové~~***významného rizika pro lidské zdraví, včetně*** kontaminace. **[pozm. návrh 308]**

2. Za tímto účelem oznámí výrobci příslušným orgánům členských států ~~metodu použitou k omezení nebo odstranění patogenních virů, které mohou být přenášeny léčivými přípravky pocházejícími z lidské krve nebo lidské plazmy~~***metody použité k zajištění kvality a bezpečnosti látek lidského původu, jak je stanoveno v nařízení (EU) 2024/1938***. Příslušný orgán členského státu může předložit vzorky nerozplněného léčivého přípravku nebo léčivého přípravku ke zkoušení státní laboratoří nebo laboratoří určenou k uvedenému účelu buď během posuzování žádosti podle článku 29, nebo po udělení registrace. **[pozm. návrh 309]**

Kapitola XV

Omezení registrací

Článek 195

Pozastavení, zrušení nebo změna registrací

1. Příslušné orgány členských států nebo, v případě centralizované registrace, Komise pozastaví, zruší nebo změní registraci, pokud se dospěje k názoru, že daný léčivý přípravek je škodlivý, že nemá léčebnou účinnost, že poměr přínosů a rizik není příznivý nebo že jeho kvalitativní a kvantitativní složení neodpovídá deklarovanému složení. Má se za to, že léčivý přípravek nemá léčebnou účinnost, pokud se dospěje k závěru, že s ním nelze dosáhnout léčebných výsledků.

2. Příslušné orgány členských států nebo, v případě centralizované registrace, Komise mohou registraci pozastavit~~, zrušit~~ nebo změnit, pokud bylo zjištěno vážné riziko pro životní prostředí nebo veřejné zdraví, které držitel rozhodnutí o registraci dostatečně neřešil ***a pokud rizika nelze zmírnit splněním podmínek stanovených v čl. 44 odst. 1 prvním pododstavci písm. h) nebo čl. 87 odst. 1 prvním pododstavci písm. c) po rozhodnutí o pozastavení nebo změně. Každé takové rozhodnutí zohlední klinické přínosy léčivého přípravku a potřeby pacientů, včetně dostupných alternativních léčebných postupů.*** **[pozm. návrh 310]**

3. Registrace může být pozastavena, zrušena nebo změněna rovněž tehdy, pokud jsou údaje na podporu žádosti stanovené v článcích 6, 9 až 14 nebo v přílohách I až V nesprávné nebo nebyly změněny v souladu s článkem 90 nebo pokud nebyly splněny některé podmínky podle článků 44, 45 a 87 nebo pokud nebyly provedeny kontroly podle článku 191.

4. Odstavec 2 se použije i v případě, že výroba léčivého přípravku neprobíhá v souladu s údaji poskytnutými podle přílohy I nebo že kontroly nejsou prováděny v souladu s kontrolními metodami popsanými v příloze I.

5. Příslušné orgány členského státu nebo, v případě centralizované registrace, Komise pozastaví nebo zruší registraci pro kategorii přípravků nebo pro všechny přípravky, pokud již není nadále splněn některý z požadavků stanovených v článku 143.

Článek 196

Zákaz výdeje léčivého přípravku nebo jeho stažení z trhu

1. Aniž jsou dotčena opatření stanovená v článku 195, přijmou příslušné orgány členských států a, v případě centralizované registrace, Komise veškerá vhodná opatření k zajištění toho, aby byl zakázán výdej léčivého přípravku a léčivý přípravek byl stažen z trhu, jestliže se dospěje k názoru, že:

a) léčivý přípravek je škodlivý;

b) léčivý přípravek nemá léčebnou účinnost;

c) poměr přínosů a rizik není příznivý;

d) kvalitativní a kvantitativní složení léčivého přípravku neodpovídá deklarovanému složení;

e) nebyly provedeny kontroly léčivého přípravku nebo složek a kontroly ve stadiu meziproduktu výrobního procesu nebo nebyl splněn některý jiný požadavek či jiná povinnost týkající se udělení povolení výroby nebo

f) držitel rozhodnutí o registraci zjistil vážné riziko pro životní prostředí nebo veřejné zdraví skrze životní prostředí, které dostatečně neřešil ***prostřednictvím podmínek uvedených v čl. 44 odst. 1 prvním pododstavci písm. h) nebo čl. 87 odst 1 prvním pododstavci písm. c); každé takové rozhodnutí zohlední také klinické přínosy léčivého přípravku a potřeby pacientů, včetně dostupných alternativních léčebných postupů.*** **[pozm. návrh 311]**

2. Příslušný orgán členského státu nebo, v případě centralizované registrace, Komise může omezit zákaz výdeje přípravku nebo jeho stažení z trhu na ty šarže, které jsou předmětem sporu.

3. Příslušný orgán členského státu nebo, v případě centralizované registrace, Komise může ve výjimečných případech během přechodného období povolit výdej léčivého přípravku, jehož výdej byl zakázán nebo který byl stažen z trhu v souladu s odstavci 1 a 2, pacientům, kteří jsou již tímto léčivým přípravkem léčeni.

Článek 197

Podezření na padělané léčivé přípravky a podezření na vady jakosti léčivých přípravků

1. Členské státy zavedou systém, který má zabránit tomu, aby se léčivé přípravky, u nichž existuje podezření, že představují nebezpečí pro zdraví, dostaly k pacientovi.

2. Systém uvedený v odstavci 1 musí zahrnovat přijímání a vyřizování oznámení o podezřeních na padělané léčivé přípravky a o podezřeních na vady jakosti léčivých přípravků. Systém musí rovněž zahrnovat stahování léčivých přípravků z oběhu držiteli rozhodnutí o registraci nebo stahování léčivých přípravků z trhu na základě nařízení příslušných orgánů členských států nebo, v případě centralizované registrace, Komise od všech dotčených subjektů dodavatelského řetězce, a to během obvyklé pracovní doby i mimo ni. Systém musí rovněž umožňovat stahovat, v případě potřeby za pomoci zdravotnických pracovníků, léčivé přípravky od pacientů, kteří tyto přípravky obdrželi.

3. Existuje-li podezření, že určitý léčivý přípravek představuje závažné riziko pro veřejné zdraví, předá příslušný orgán členského státu, v němž byl uvedený přípravek poprvé zjištěn, všem členským státům a všem subjektům dodavatelského řetězce v uvedeném členském státě neprodleně rychlé varování. Pokud se má za to, že se takové léčivé přípravky dostaly k pacientům, do 24 hodin se vydají naléhavá veřejná oznámení s cílem stáhnout uvedené léčivé přípravky od pacientů. Uvedená oznámení musí obsahovat dostatečné informace o podezření na vadu jakosti nebo padělání a o souvisejících rizicích.

Článek 198

Pozastavení nebo zrušení povolení výroby

Kromě opatření uvedených v článku 196 může příslušný orgán členského státu pozastavit výrobu nebo dovoz léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí nebo pozastavit či zrušit povolení výroby pro jednu kategorii přípravků nebo pro všechny přípravky, pokud nejsou dodrženy články 144, 147, 153 a 191.

Článek 199

Zamítnutí, pozastavení nebo zrušení v mezích směrnice

1. Registrace léčivého přípravku nesmí být zamítnuta, pozastavena nebo zrušena z důvodů jiných, než které stanoví tato směrnice.

2. Žádné rozhodnutí týkající se pozastavení výroby nebo dovozu léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí, zákazu výdeje nebo stažení léčivého přípravku z trhu nesmí být přijato z důvodů jiných, než které stanoví čl. 195 odst. 5 a článek 196.

Kapitola XVI

Obecná ustanovení

Článek 200

Příslušné orgány členských států

1. Členské státy určí příslušné orgány, které plní úkoly podle této směrnice.

2. Členské státy zajistí, aby příslušné orgány měly k dispozici přiměřené finanční zdroje pro zajištění pracovníků a jiných zdrojů***, včetně vhodné digitální infrastruktury***, které příslušné orgány potřebují pro provádění činností vyžadovaných podle této směrnice a [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004]. **[pozm. návrh 312]**

3. Příslušné orgány členských států spolupracují při plnění svých úkolů podle této směrnice a [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] mezi sebou navzájem a s agenturou a Komisí s cílem zajistit řádné uplatňování a prosazování. Příslušné orgány členských států si navzájem předávají veškeré nezbytné informace.

4. Příslušný orgán členského státu může zpracovávat osobní údaje o zdravotním stavu z jiných zdrojů, než jsou klinické studie***, včetně dat z reálného světa***, na podporu svých úkolů v oblasti veřejného zdraví, a zejména hodnocení a monitorování léčivých přípravků, za účelem zlepšení spolehlivosti vědeckého posouzení nebo ověření tvrzení žadatele nebo držitele rozhodnutí o registraci. **[pozm. návrh 313]**

Na zpracovávání osobních údajů podle této směrnice se vztahuje nařízení (EU) 2016/679 nebo, v příslušných případech, nařízení (EU) 2018/1725.

Článek 201

Spolupráce s dalšími orgány

1. Členské státy při uplatňování této směrnice zajistí, aby v případě, že vyvstanou otázky týkající se regulačního statusu léčivého přípravku, pokud jde o souvislost s látkami lidského původu, jak je uvedeno v nařízení (EU) č. [nařízení o SoHO], příslušné orgány členských států konzultovaly ***agenturu a*** příslušné orgány zřízené podle uvedeného nařízení. **[pozm. návrh 314]**

2. Členské státy při uplatňování této směrnice přijmou opatření nezbytná pro zajištění spolupráce mezi orgány příslušnými pro léčivé přípravky a celními orgány.

2a. V zájmu zvýšení právní jistoty a meziodvětvové spolupráce Komise organizuje v případě potřeby společná setkání agentury a příslušných poradních a regulačních orgánů zřízených podle jiných právních předpisů Unie s cílem posoudit, pro účely této směrnice, vznikající trendy a otázky týkající se právního statusu výrobků a dosáhnout dohody o společných zásadách právního statusu. Shrnutí a závěry těchto společných zasedání se zveřejňují, včetně stanovisek a závěrů každého z příslušných orgánů. **[pozm. návrh 315]**

Článek 202

Výměna informací mezi členskými státy o povolení výroby nebo povolení distribuce léčivých přípravků

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření pro zajištění toho, aby si příslušné orgány dotčených členských států navzájem sdělovaly informace, které jsou potřebné k zaručení toho, že budou splněny požadavky týkající se povolení uvedených v článcích 142 a 163, osvědčení uvedených v čl. 188 odst. 13 nebo registrací.

2. Na základě odůvodněné žádosti zašlou členské státy elektronicky příslušnému orgánu jiného členského státu nebo agentuře zprávu uvedenou v článku 188.

3. Závěry, k nimž se dospělo v souladu s čl. 188 odst. 13 nebo 14, jsou platné v celé Unii.

4. Jestliže však ve výjimečných případech nemůže členský stát z důvodů souvisejících s veřejným zdravím přijmout závěry, k nimž se dospělo na základě inspekce podle čl. 188 odst. 1, informuje o tom bez zbytečného odkladu Komisi a agenturu. Agentura informuje dotčené členské státy.

5. Pokud je Komise informována o těchto rozdílných názorech, může po konzultaci s dotčenými členskými státy požádat inspektora, který provedl původní inspekci, o provedení nové inspekce; inspektora smějí doprovázet další dva inspektoři z členských států, které nejsou účastníky sporného případu.

Článek 203

Informace o zákazu výdeje nebo jiné činnosti týkající se registrace

1. Každý členský stát přijme veškerá vhodná opatření k zajištění toho, aby rozhodnutí o udělení registrace, zamítnutí nebo zrušení registrace, zrušení rozhodnutí o zamítnutí nebo zrušení registrace, zákazu výdeje nebo stažení přípravku z trhu, společně s důvody, na nichž jsou taková rozhodnutí založena, byla bez zbytečného odkladu oznámena agentuře.

2. Kromě oznámení podle článku 116 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] učiní držitel rozhodnutí o registraci bez zbytečného odkladu prohlášení, pokud se toto oznámené opatření zakládá na některém z důvodů uvedených v článku 195 nebo čl. 196 odst. 1.

3. Držitel rozhodnutí o registraci učiní oznámení podle odstavce 2 i v případě, kdy bylo opatření přijato ve třetí zemi a toto opatření se zakládá na některém z důvodů uvedených v článku 195 nebo čl. 196 odst. 1.

4. Držitel rozhodnutí o registraci dále oznámí agentuře opatření uvedené v odstavcích 2 nebo 3, pokud se zakládá na některém z důvodů uvedených v článku 195 nebo čl. 196 odst. 1.

5. Agentura předá oznámení, která obdržela v souladu s odstavcem 4, bez zbytečného odkladu všem členským státům.

6. Členské státy zajistí, aby byly příslušné informace o opatření přijatém podle odstavců 1 a 2, které se může dotýkat ochrany veřejného zdraví ve třetích zemích, bez zbytečného odkladu oznámeny Světové zdravotnické organizaci a kopie byla zaslána agentuře.

7. Agentura každý rok zveřejní seznam léčivých přípravků, jejichž registrace byla v Unii zamítnuta, zrušena nebo pozastavena, jejichž výdej byl zakázán nebo které byly staženy z trhu, včetně důvodů, jež k tomu opatření vedly.

Článek 204

Oznamování rozhodnutí týkajících se registrací

1. Ve všech rozhodnutích uvedených v této směrnici, která jsou přijata příslušným orgánem členského státu, se uvedou podrobně důvody, na nichž jsou rozhodnutí založena.

2. Takové rozhodnutí se oznámí dotčené straně společně s informacemi o opravných prostředcích, které má k dispozici podle platných právních předpisů, a o lhůtě k uplatnění těchto opravných prostředků.

3. Rozhodnutí o udělení nebo zrušení registrace se zveřejní.

Článek 205

Registrace léčivého přípravku z důvodů veřejného zdraví

1. Není-li v členském státě udělena registrace léčivému přípravku registrovanému v jiném členském státě v souladu s kapitolou III ani nebyla předložena příslušná žádost, může členský stát z důvodů ochrany veřejného zdraví povolit uvedení daného léčivého přípravku na trh.

2. Jestliže členský stát využije této možnosti, přijme nezbytná opatření, aby zajistil, že budou splněny požadavky této směrnice, a zejména požadavky uvedené v kapitolách IV, VI, IX, XIII a XIV a v článku 206. Členské státy se mohou rozhodnout, že se ustanovení čl. 74 odst. 1 až 3 nepoužijí na léčivé přípravky registrované podle odstavce 1.

3. Před udělením takové registrace členský stát:

a) informuje držitele rozhodnutí o registraci v členském státě, ve kterém je dotčený léčivý přípravek registrován, o návrhu na udělení registrace dotčenému léčivému přípravku podle tohoto článku;

b) může požádat příslušný orgán uvedeného členského státu o předložení kopií zprávy o hodnocení uvedené v čl. 43 odst. 5 a platné registrace týkající se dotčeného léčivého přípravku. Pokud je taková žádost vznesena, příslušný orgán v uvedeném členském státě dodá do 30 dnů od obdržení žádosti kopii zprávy o hodnocení a registrace týkající se dotčeného léčivého přípravku.

4. Komise zřídí veřejně přístupný rejstřík léčivých přípravků registrovaných podle odstavce 1. Je-li jakýkoliv léčivý přípravek registrován nebo skončí-li platnost jeho registrace podle odstavce 1, oznámí to členské státy Komisi a uvedou jméno nebo firmu a stálou adresu držitele rozhodnutí o registraci. Komise odpovídajícím způsobem změní rejstřík léčivých přípravků a zpřístupní jej na svých internetových stránkách.

Článek 206

Sankce

1. Členské státy stanoví pravidla pro sankce za porušení vnitrostátních ustanovení přijatých podle této směrnice a přijmou veškerá opatření nezbytná k zajištění jejich uplatňování. Sankce musí být účinné, přiměřené a odrazující. Členské státy neprodleně oznámí uvedená pravidla a opatření Komisi a neprodleně jí oznámí veškeré jejich pozdější změny.

Uvedené sankce nesmějí být méně přísné než sankce uplatňované v případě porušení vnitrostátního práva podobné povahy a důležitosti.

1a. Při určování druhu a úrovně sankcí, které mají být uloženy v případě porušení, příslušné orgány členských států náležitě zohlední všechny relevantní okolnosti konkrétního porušení a následující skutečnosti:

a) povaha, závažnost a rozsah porušení předpisů;

b) zda k porušení došlo opakovaně, nebo jednorázově;

c) případně skutečnost, zda k porušení došlo úmyslně, nebo z nedbalosti;

d) všechna opatření, která subjekt, jenž se porušení dopustil, přijal za účelem zmírnění způsobené škody;

***e) úroveň spolupráce s příslušnými orgány za účelem nápravy daného porušení a zmírnění jeho možných nežádoucích účinků;* [pozm. návrh 316]**

2. Pravidla uvedená v odst. 1 prvním pododstavci se musí vztahovat mimo jiné na:

a) výrobu, distribuci, zprostředkování, dovoz a vývoz padělaných léčivých přípravků, jakož i prodej padělaných léčivých přípravků veřejnosti na dálku;

b) nedodržení ustanovení této směrnice o výrobě, distribuci, dovozu a vývozu účinných látek;

c) nedodržení ustanovení této směrnice o používání pomocných látek;

d) nedodržení ustanovení této směrnice o farmakovigilanci;

e) nedodržení ustanovení této směrnice o reklamě.

***ea) nedodržení povinností stanovených v článku 58a podléhá uložení účinných, přiměřených a odrazujících finančních sankcí.* [pozm. návrh 317]**

3. Je-li to relevantní, sankce zohlední riziko pro veřejné zdraví, které představuje padělání léčivých přípravků.

Článek 207

Sběr nepoužitých léčivých přípravků nebo léčivých přípravků s ukončenou dobou použitelnosti ***a nakládání s nimi*** **[pozm. návrh 318]**

Členské státy zajistí zavedení vhodných systémů sběru nepoužitých léčivých přípravků nebo léčivých přípravků s ukončenou dobou použitelnosti ***a nakládání s nimi a řádné nakládání se sesbíranými léčivými přípravky, aniž by došlo k jakémukoliv úniku do životního prostředí, kterému lze technicky zabránit***. **[pozm. návrh 319]**

1a. Do... [18 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost] vypracují členské státy vnitrostátní plány zahrnující opatření určená ke:

a) sledování míry správné a nesprávné likvidace nepoužitých léčivých přípravků a léčivých přípravků s ukončenou dobou použitelnosti;

b) informování široké veřejnosti o rizicích pro životní prostředí spojených s nesprávnou likvidací léčivých přípravků, zejména těch, které obsahují látky uvedené v čl. 22 odst. 2;

c) informování zdravotnických pracovníků o rizicích pro životní prostředí spojených s nesprávnou likvidací nepoužitých léčivých přípravků nebo léčivých přípravků s ukončenou dobou použitelnosti, zejména těch, které obsahují látky uvedené v čl. 22 odst. 2;

d) zvýšení míry správné likvidace nepoužitých léčivých přípravků nebo léčivých přípravků s ukončenou dobou použitelnosti; a

e) určení veřejných nebo soukromých subjektů odpovědných za systémy sběru uvedené v odstavci 1. **[pozm. návrh 320]**

1b. Členské státy předloží národní plány Komisi. **[pozm. návrh 321]**

Článek 208

Prohlášení o zájmech

1. Pro zaručení nezávislosti a transparentnosti zajistí členské státy, aby zaměstnanci příslušného orgánu odpovědní za udělování registrací, zpravodajové a odborníci, kteří se podílejí na registraci léčivých přípravků a dozoru nad nimi, neměli žádné ***přímé nebo nepřímé*** finanční ani jiné zájmy ve farmaceutickém průmyslu, které by mohly ovlivnit jejich nestrannost ***a nezávislost***. Tyto osoby musí každoročně předkládat prohlášení o svých finančních zájmech ***a každoročně nebo v případě potřeby je aktualizovat***. ***Prohlášení se poskytne na požádání.*** **[pozm. návrh 322]**

2. Kromě toho členské státy zajistí, aby příslušný orgán zpřístupnil svůj jednací řád a jednací řády svých výborů***, včetně jejich pracovních a expertních skupin***, pořady jednání a zápisy z jednání společně s přijatými rozhodnutími, údaji o hlasování a vysvětlením hlasování, včetně menšinových stanovisek. **[pozm. návrh 3323]**

Kapitola XVII

Zvláštní ustanovení týkající se Kypru, Irska, Malty a Spojeného království s ohledem na Severní Irsko

Článek 209

Ustanovení týkající se Spojeného království s ohledem na Severní Irsko

1. Odchylně od článku 5 mohou příslušné orgány Spojeného království s ohledem na Severní Irsko dočasně povolit výdej léčivého přípravku náležejícího do kategorií uvedených v čl. 3 odst. 1 a 2 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] pacientům v Severním Irsku, pokud jsou splněny všechny tyto podmínky:

a) pro dotčený léčivý přípravek byla udělena registrace příslušným orgánem Spojeného království pro jiné části Spojeného království než Severní Irsko;

b) dotčený léčivý přípravek je vydáván pouze pacientům nebo konečným spotřebitelům na území Severního Irska a není vydáván v žádném členském státě.

Maximální doba platnosti dočasné registrace činí šest měsíců.

Bez ohledu na specifikovanou dobu platnosti se platnost dočasné registrace ukončí, jakmile byla dotčenému léčivému přípravku udělena registrace v souladu s článkem 13 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004], nebo pokud byla taková registrace v souladu s uvedeným článkem zamítnuta.

2. Odchylně od čl. 56 odst. 4 mohou příslušné orgány Spojeného království s ohledem na Severní Irsko udělit registrace:

a) žadatelům usazeným v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku;

b) držitelům rozhodnutí o registraci usazeným v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku v souladu s postupem vzájemného uznávání nebo decentralizovaným postupem, jak jsou stanoveny v kapitole III oddílech 3 a 4.

Příslušné orgány Spojeného království s ohledem na Severní Irsko mohou prodloužit platnost registrací udělených již přede dnem 20. dubna 2022 držitelům rozhodnutí o registraci usazeným v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku.

3. Odchylně od čl. 33 odst. 1, 3 a 4 a čl. 35 odst. 1 platí, že pokud je žádost o registraci předložena v jednom nebo více členských státech a ve Spojeném království s ohledem na Severní Irsko, nebo pokud je ve Spojeném království s ohledem na Severní Irsko podána žádost o registraci léčivého přípravku, který je již posuzován nebo již byl registrován v některém členském státě, nemusí být žádost týkající se Spojeného království s ohledem na Severní Irsko předložena v souladu s kapitolou III oddíly 3 a 4, pokud jsou splněny všechny tyto podmínky:

a) registrace pro Spojené království s ohledem na Severní Irsko byla udělena příslušným orgánem pro Spojené království s ohledem na Severní Irsko v souladu s právem Unie a tento soulad s právem Unie je zajištěn během doby platnosti uvedené registrace;

b) léčivé přípravky registrované příslušným orgánem pro Spojené království s ohledem na Severní Irsko jsou vydávány pacientům nebo konečným spotřebitelům pouze na území Severního Irska a nejsou vydávány v žádném členském státě.

4. Držiteli rozhodnutí o registraci léčivého přípravku, pro nějž již byla udělena registrace pro Spojené království s ohledem na Severní Irsko v souladu s kapitolou III oddíly 3 a 4 přede dnem 20. dubna 2022, se umožní stáhnout registraci pro Spojené království s ohledem na Severní Irsko z postupu vzájemného uznávání nebo decentralizovaného postupu a předložit žádost o registraci uvedeného léčivého přípravku příslušným orgánům Spojeného království s ohledem na Severní Irsko v souladu s odstavcem 1.

5. Pokud jde o zkoušky v rámci kontroly jakosti uvedené v článku 8 a prováděné v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku, které se týkají léčivých přípravků uvedených na seznamu podle čl. 211 odst. 9 jiných než přípravků registrovaných Komisí, příslušné orgány Spojeného království s ohledem na Severní Irsko mohou mít za to, že se jedná o odůvodněný případ ve smyslu čl. 8 písm. b), aniž by provedly posouzení konkrétního případu, pokud:

a) každá šarže dotčených léčivých přípravků je propuštěna kvalifikovanou osobou na místě v Unii nebo v Severním Irsku nebo kvalifikovanou osobou na místě v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku, přičemž jsou uplatněny standardy jakosti, jež jsou rovnocenné standardům stanoveným v článku 153;

b) na zařízení určené třetí stranou, které provádí zkoušky v rámci kontroly jakosti, dohlíží příslušný orgán Spojeného království, mimo jiné prostřednictvím kontrol na místě;

c) v případech, kdy propouštění šarží provádí kvalifikovaná osoba, která má bydliště a působí v jiných částech Spojeného království než v Severním Irsku, držitel povolení výroby prohlašuje, že nemá k dispozici kvalifikovanou osobu, která má bydliště a působí v Unii ke dni 20. dubna 2022.

6. Odchylně od čl. 142 odst. 1 povolí příslušné orgány Spojeného království s ohledem na Severní Irsko, aby léčivé přípravky z jiných částí Spojeného království než ze Severního Irska dováželi držitelé povolení distribuce uvedeného v čl. 163 odst. 1, kteří nejsou držiteli příslušného povolení výroby, pokud jsou splněny všechny tyto podmínky:

a) léčivé přípravky byly podrobeny zkouškám v rámci kontroly jakosti buď v Unii, jak je stanoveno v čl. 153 odst. 3, nebo v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku v souladu s čl. 8 písm. b);

b) u léčivých přípravků bylo propuštění šarží provedeno kvalifikovanou osobou v Unii v souladu s čl. 153 odst. 1 nebo, u léčivých přípravků registrovaných Spojeným královstvím s ohledem na Severní Irsko, v jiných částech Spojeného království než v Severním Irsku, přičemž byly uplatněny standardy jakosti, jež jsou rovnocenné standardům stanoveným v čl. 153 odst. 1;

c) registrace dotčeného léčivého přípravku byla udělena v souladu s právem Unie příslušným orgánem členského státu nebo Komisí nebo, pokud jde o léčivé přípravky uváděné na trh v Severním Irsku, příslušným orgánem Spojeného království s ohledem na Severní Irsko;

d) léčivé přípravky jsou vydávány pouze pacientům nebo konečným spotřebitelům v členském státě, do nějž jsou tyto léčivé přípravky dováženy, nebo, pokud jsou dováženy do Severního Irska, jsou vydávány pouze pacientům nebo konečným spotřebitelům v Severním Irsku;

e) léčivé přípravky jsou opatřeny ochrannými prvky uvedenými v článku 67.

7. U šarží léčivých přípravků, které jsou vyvezeny do jiných částí Spojeného království než Severního Irska z některého členského státu a následně dovezeny do Severního Irska, se nevyžadují kontroly při dovozu uvedené v čl. 153 odst. 1 prvním a druhém pododstavci, pokud uvedené šarže již byly podrobeny těmto kontrolám v některém členském státě před vývozem do jiných částí Spojeného království než Severního Irska a pokud jsou k nim přiloženy protokoly o kontrole uvedené v čl. 153 odst. 1 třetím pododstavci.

8. Pokud je povolení výroby uděleno příslušným orgánem Spojeného království s ohledem na Severní Irsko, může kvalifikovaná osoba uvedená v čl. 151 odst. 1 mít bydliště a působit v jiných částech Spojeného království než v Severním Irsku. Tento odstavec se nepoužije na situace, kdy držitel povolení výroby již má k dispozici kvalifikovanou osobu, která má bydliště a působí v Unii ke dni 20. dubna 2022.

9. Odchylně od čl. 99 odst. 5 platí, že pokud je registrace udělena příslušným orgánem Spojeného království s ohledem na Severní Irsko, může kvalifikovaná osoba uvedená v čl. 99 odst. 4 písm. a) mít bydliště a působit v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku. Tento odstavec se nepoužije na situace, kdy držitel rozhodnutí o registraci již má k dispozici kvalifikovanou osobu, která má bydliště a působí v Unii ke dni 20. dubna 2022.

10. Příslušné orgány Spojeného království s ohledem na Severní Irsko zveřejní na svých internetových stránkách seznam léčivých přípravků, u nichž uplatnily nebo hodlají uplatnit odchylky stanovené v tomto článku, a zajistí, aby byl tento seznam alespoň jednou za šest měsíců aktualizován a byl spravován nezávisle.

Článek 210

Regulační funkce vykonávané ve Spojeném království

1. Komise průběžně sleduje vývoj ve Spojeném království, který by mohl ovlivnit úroveň ochrany, pokud jde o regulační funkce uvedené v čl. 99 odst. 4, čl. 151 odst. 3, čl. 211 odst. 1, 2, 5 a 6, čl. 209 odst. 6 a 7, jež jsou vykonávány v jiných částech Spojeného království než v Severním Irsku, přičemž přihlédne zejména k těmto prvkům:

a) pravidla, jimiž se řídí udělování registrací, povinnosti držitele rozhodnutí o registraci, udělování povolení výroby, povinnosti držitele povolení výroby, kvalifikované osoby a jejich povinnosti, zkoušky v rámci kontroly jakosti, propouštění šarží a farmakovigilance, jak jsou stanovena právem Spojeného království;

b) skutečnost, zda příslušné orgány Spojeného království zajišťují na svém území účinné vymáhání pravidel uvedených v písmeni a), mimo jiné prostřednictvím inspekcí a auditů u držitelů rozhodnutí o registraci, držitelů povolení výroby a distributorů nacházejících se na jeho území a kontrol na místě v jejich prostorách, pokud jde o výkon regulačních funkcí uvedených v písmeni a).

2. Pokud Komise zjistí, že úroveň ochrany veřejného zdraví zaručená Spojeným královstvím prostřednictvím pravidel upravujících výrobu, distribuci a používání léčivých přípravků, jakož i účinné vymáhání uvedených pravidel již nejsou v zásadě rovnocenné úrovni zaručené v rámci Unie, nebo pokud Komise nemá k dispozici dostatek informací, které by jí umožnily posoudit, zda je v zásadě rovnocenná úroveň ochrany veřejného zdraví ve Spojeném království zaručena, Komise Spojené království o uvedeném zjištění a podrobném odůvodnění informuje prostřednictvím písemného oznámení.

Po dobu šesti měsíců od písemného oznámení podle prvního pododstavce zahájí Komise se Spojeným královstvím konzultace s cílem nalézt řešení situace, která vedla k tomuto písemnému oznámení. V odůvodněných případech může Komise uvedenou lhůtu prodloužit o tři měsíce.

3. Není-li situace, která vedla k písemnému oznámení podle odst. 2 prvního pododstavce, napravena ve lhůtě uvedené v odst. 2 druhém pododstavci, svěřuje se Komisi pravomoc přijmout akt v přenesené pravomoci, kterým se mění nebo doplňují ta ustanovení uvedená v odstavci 1, jejichž uplatňování se pozastaví.

4. Pokud byl přijat akt v přenesené pravomoci podle odstavce 3, ustanovení uvedená v úvodní větě odstavce 1, jež jsou specifikována v daném aktu v přenesené pravomoci, se přestanou uplatňovat od prvního dne měsíce následujícího po vstupu daného aktu v přenesené pravomoci v platnost.

5. Pokud byla situace, která vedla k přijetí aktu v přenesené pravomoci podle odstavce 3, napravena, přijme Komise akt v přenesené pravomoci, v němž se specifikují pozastavená ustanovení, která se začnou uplatňovat znovu. V uvedeném případě se ustanovení specifikovaná v aktu v přenesené pravomoci přijatém podle tohoto odstavce začnou uplatňovat znovu od prvního dne měsíce následujícího po vstupu daného aktu v přenesené pravomoci uvedeného v tomto odstavci v platnost.

Článek 211

Ustanovení týkající se Kypru, Irska a Malty, která jsou použitelná do 31. prosince 2024

1. Odchylně od čl. 56 odst. 4 lze držitelům rozhodnutí o registraci usazeným v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku udělit registrace v souladu s postupem vzájemného uznávání nebo decentralizovaným postupem, jak jsou stanoveny v kapitole III oddílech 3 a 4.

Příslušné orgány Kypru, Irska a Malty mohou do 31. prosince 2024 prodloužit platnost registrací udělených již přede dnem 20. dubna 2022 držitelům rozhodnutí o registraci usazeným v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku.

Registrace, které byly příslušnými orgány Kypru, Irska nebo Malty uděleny nebo jejichž platnost byla uvedenými orgány prodloužena v souladu s prvním a druhým pododstavcem, pozbudou platnosti nejpozději dne 31. prosince 2026.

2. Pokud jde o zkoušky v rámci kontroly jakosti uvedené v článku 8 a prováděné v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku, které se týkají léčivých přípravků uvedených na seznamu podle odstavce 9 jiných než přípravků registrovaných Komisí, a do 31. prosince 2024 mohou mít příslušné orgány Kypru, Irska a Malty za to, že se jedná o odůvodněný případ ve smyslu čl. 8 písm. b), aniž by provedly posouzení konkrétního případu, pokud:

a) každá šarže dotčených léčivých přípravků je propuštěna kvalifikovanou osobou na místě v Unii nebo v Severním Irsku nebo kvalifikovanou osobou na místě v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku, přičemž jsou uplatněny standardy jakosti, jež jsou rovnocenné standardům stanoveným v čl. 153 odst. 1;

b) na zařízení určené třetí stranou, které provádí zkoušky v rámci kontroly jakosti, dohlíží příslušný orgán Spojeného království, mimo jiné prostřednictvím kontrol na místě;

c) v případech, kdy propouštění šarží provádí kvalifikovaná osoba, která má bydliště a působí v jiných částech Spojeného království než v Severním Irsku, držitel povolení výroby prohlašuje, že nemá k dispozici kvalifikovanou osobu, která má bydliště a působí v Unii ke dni 20. dubna 2022.

3. Odchylně od čl. 142 odst. 1 povolí příslušné orgány Kypru, Irska a Malty, aby léčivé přípravky z jiných částí Spojeného království než ze Severního Irska dováželi držitelé povolení distribuce uvedeného v čl. 163 odst. 1, kteří nejsou držiteli příslušného povolení výroby, pokud jsou splněny všechny tyto podmínky:

a) léčivé přípravky byly podrobeny zkouškám v rámci kontroly jakosti buď v Unii, jak je stanoveno v čl. 153 odst. 3, nebo v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku v souladu s čl. 8 písm. b);

b) u léčivých přípravků bylo propuštění šarží provedeno kvalifikovanou osobou v Unii v souladu s čl. 153 odst. 1 nebo, u léčivých přípravků registrovaných příslušnými orgány Spojeného království s ohledem na Severní Irsko, v jiných částech Spojeného království než v Severním Irsku, přičemž byly uplatněny standardy jakosti, jež jsou rovnocenné standardům stanoveným v čl. 153 odst. 1;

c) registrace dotčeného léčivého přípravku byla udělena v souladu s právem Unie příslušným orgánem členského státu nebo Komisí nebo, pokud jde o léčivé přípravky uváděné na trh v Severním Irsku, příslušným orgánem Spojeného království s ohledem na Severní Irsko;

d) léčivé přípravky jsou vydávány pouze pacientům nebo konečným spotřebitelům v členském státě, do nějž jsou tyto léčivé přípravky dováženy, nebo, pokud jsou dováženy do Severního Irska, jsou vydávány pouze pacientům nebo konečným spotřebitelům v Severním Irsku;

e) léčivé přípravky jsou opatřeny ochrannými prvky uvedenými v článku 67.

Ustanovení čl. 166 odst. 1 písm. b) se nepoužije na dovoz, který splňuje podmínky stanovené v prvním pododstavci.

4. U šarží léčivých přípravků, které jsou vyvezeny do jiných částí Spojeného království než Severního Irska z některého členského státu a následně dovezeny do 31. prosince 2024 na Kypr, do Irska nebo na Maltu, se nevyžadují kontroly při dovozu uvedené v čl. 153 odst. 1 prvním a druhém pododstavci, pokud uvedené šarže již byly podrobeny těmto kontrolám v některém členském státě před vývozem do jiných částí Spojeného království než Severního Irska a pokud jsou k nim přiloženy protokoly o kontrole uvedené v čl. 153 odst. 1 třetím pododstavci.

5. Odchylně od čl. 205 odst. 1 platí, že není-li udělena registrace ani není podána žádost o registraci, mohou příslušné orgány Kypru a Malty do 31. prosince 2024 z oprávněných důvodů ochrany veřejného zdraví povolit uvedení léčivého přípravku registrovaného v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku na jejich vnitrostátní trh.

Příslušné orgány Kypru a Malty mohou rovněž zachovat nebo do 31. prosince 2024 prodloužit platnost registrací, jež byly uděleny podle čl. 205 odst. 1 před 20. dubnem 2022 a kterými se povoluje uvedení léčivého přípravku registrovaného v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku na jejich vnitrostátní trh.

Registrace, jež jsou uděleny nebo jejichž platnost je prodloužena či zachována podle prvního nebo druhého pododstavce, nejsou platné po 31. prosinci 2026.

6. Odchylně od čl. 56 odst. 4 mohou příslušné orgány Malty a Kypru udělit registrace uvedené v odstavci 5 držitelům rozhodnutí o registraci usazeným v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku.

7. Pokud příslušné orgány Kypru nebo Malty udělí registraci uvedenou v odstavci 5 nebo prodlouží její platnost, zajistí soulad s požadavky této směrnice.

8. Před udělením registrace podle odstavce 5 příslušné orgány Kypru nebo Malty:

a) informují držitele rozhodnutí o registraci v jiných částech Spojeného království než Severním Irsku o návrhu na udělení registrace nebo prodloužení platnosti registrace podle odstavců 5 až 8, pokud jde o dotčený léčivý přípravek;

b) mohou požádat příslušný orgán ve Spojeném království, aby předložil příslušné informace týkající se registrace dotčeného léčivého přípravku.

9. Příslušné orgány Kypru, Irska a Malty zveřejní na svých internetových stránkách seznam léčivých přípravků, u nichž uplatnily nebo hodlají uplatnit odchylky stanovené v tomto článku, a zajistí, aby byl tento seznam alespoň jednou za šest měsíců aktualizován a byl spravován nezávisle.

Článek 212

Odchylky pro léčivé přípravky uváděné na trh Kypru, Irska, Malty nebo Severního Irska

Odchylkami stanovenými v čl. 211 odst. 1 a 6, článku 8, čl. 209 odst. 6 a 7, čl. 153 odst. 3, čl. 99 odst. 4 a čl. 211 odst. 5 nejsou dotčeny povinnosti držitele rozhodnutí o registraci týkající se zajištění jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivého přípravku uvedeného na trh Kypru, Irska, Malty nebo Severního Irska, jež jsou stanoveny v této směrnici.

Kapitola XVIII

Závěrečná ustanovení

Článek 213

Změna příloh

Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 215, kterými se mění přílohy I až VI za účelem jejich přizpůsobení vědeckému a technickému pokroku a mění článek 22, pokud jde o požadavky na hodnocení rizik pro životní prostředí stanovené v odstavcích 2, 3, 4 a 6 uvedeného článku.

Článek 214

Stálý výbor pro humánní léčivé přípravky

1. Komisi je nápomocen Stálý výbor pro humánní léčivé přípravky. Tento výbor je výborem ve smyslu nařízení (EU) č. 182/2011.

2. Odkazuje-li se na tento odstavec, použije se článek 5 nařízení (EU) č. 182/2011.

3. Má-li být stanovisko výboru získáno písemným postupem a odkazuje-li se na tento odstavec, ukončí se uvedený postup bez výsledku pouze tehdy, pokud o tom ve lhůtě pro vydání stanoviska rozhodne předseda/předsedkyně výboru.

4. Jednací řád***, seznamy zúčastněných subjektů jeho zasedání, programy jeho zasedání a záznamy z jeho zasedání spolu s přijatými rozhodnutími a případně podrobnosti o hlasování a vysvětlení hlasování, včetně menšinových stanovisek,*** Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky se zveřejní. **[pozm. návrh 324]**

5. Stálý výbor pro humánní léčivé přípravky zajistí, aby jeho jednací řád byl přizpůsoben potřebě rychle zpřístupnit léčivé přípravky pacientům a aby zohlednil úkoly, které mu ukládá kapitola III, a postup stanovený v článku 42.

Článek 215

Výkon přenesené pravomoci

1. Pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci je svěřena Komisi za podmínek stanovených v tomto článku.

2. Pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci uvedená v čl. 4 odst. 2, čl. 24 odst. 5, čl. 25 odst. 9, čl. 26 odst. 3, čl. 28 odst. 2 a 3, čl. 27 odst. 3, čl. 63 odst. 5, čl. 65 odst. 2, čl. 67 odst. 2, čl. 88 odst. 1, čl. 92 odst. 4, čl. 126 odst. 1, čl. 150 odst. 3, čl. 153 odst. 4, článku 161, čl. 210 odst. 4 a článku 213 je svěřena Komisi na dobu pěti let ode dne [Úřad pro publikace: vložte datum vstupu této směrnice v platnost]. Komise vypracuje zprávu o výkonu přenesení pravomoci nejpozději devět měsíců před koncem tohoto pětiletého období. Přenesení pravomoci se automaticky prodlužuje o stejně dlouhá období, pokud Evropský parlament ani Rada nevysloví proti tomuto prodloužení námitku nejpozději tři měsíce před koncem každého z těchto období.

Pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci uvedená v čl. 210 odst. 3 a 5 je svěřena Komisi na dobu neurčitou ode dne [Úřad pro publikace: vložte datum = datum vstupu této směrnice v platnost].

3. Evropský parlament nebo Rada mohou přenesení pravomoci uvedené v čl. 4 odst. 2, čl. 24 odst. 5, čl. 25 odst. 9, čl. 26 odst. 3, čl. 27 odst. 3, čl. 28 odst. 2 a 3, čl. 63 odst. 5, čl. 65 odst. 2, čl. 67 odst. 2, čl. 88 odst. 1, čl. 92 odst. 4, čl. 126 odst. 1, čl. 150 odst. 3, čl. 153 odst. 4, článku 161, čl. 210 odst. 4 a článku 213 kdykoli zrušit. Rozhodnutím o zrušení se ukončuje přenesení pravomoci v něm určené. Rozhodnutí nabývá účinku prvním dnem po zveřejnění v *Úředním věstníku Evropské unie* nebo k pozdějšímu dni, který je v něm upřesněn. Nedotýká se platnosti již platných aktů v přenesené pravomoci.

4. Před přijetím aktu v přenesené pravomoci Komise vede konzultace s odborníky jmenovanými jednotlivými členskými státy v souladu se zásadami stanovenými v interinstitucionální dohodě o zdokonalení tvorby právních předpisů ze dne 13. dubna 2016.

5. Přijetí aktu v přenesené pravomoci Komise neprodleně oznámí současně Evropskému parlamentu a Radě.

6. Akt v přenesené pravomoci přijatý podle čl. 6 odst. 2, čl. 26 odst. 3, čl. 24 odst. 5, čl. 28 odst. 2 a 3, čl. 27 odst. 3, čl. 63 odst. 5, čl. 65 odst. 2, čl. 67 odst. 2, čl. 88 odst. 1, čl. 92 odst. 4, čl. 126 odst. 1, čl. 150 odst. 3, čl. 153 odst. 4, článku 161, čl. 210 odst. 4 a článku 213 vstoupí v platnost, pouze pokud proti němu Evropský parlament nebo Rada nevysloví námitky ve lhůtě dvou měsíců ode dne, kdy jim byl tento akt oznámen, nebo pokud Evropský parlament i Rada před uplynutím této lhůty informují Komisi o tom, že námitky nevysloví. Z podnětu Evropského parlamentu nebo Rady se tato lhůta prodlouží o dva měsíce.

Článek 216

Zpráva

1. Do dne **...** [Úřad pro publikace: vložte datum = 10 let po 18 měsících od data vstupu této směrnice v platnost] předloží Komise Evropskému parlamentu a Radě zprávu o uplatňování této směrnice, včetně posouzení plnění jejích cílů a zdrojů potřebných k jejímu provedení***, včetně revidovaného rámce pro období regulační ochrany údajů***. **[pozm. návrh 325]**

1a. Do... [2 let ode dne vstupu této směrnice v platnost] předloží Komise Evropskému parlamentu a Radě zprávu hodnotící vhodnost rámce homeopatických přípravků, zejména aspekty veřejného zdraví a ochrany pacientů. V případě potřeby ke zprávě připojí legislativní návrh. **[pozm. návrh 326]**

Článek 216a

Podpora výzkumu a inovací a výroby léčivých přípravků v Unii

1. Komise stanoví strategii pro podporu výzkumu, inovací a výroby léčivých přípravků v Unii na základě výsledků zveřejněných ve zprávě uvedené v odstavci 2. Členské státy se vybízejí, aby se do této strategie zapojily.

2. Do... [dvou let po vstupu této směrnice v platnost] předloží Komise posouzení dopadů, v němž zhodnotí možná opatření, která by měla být provedena na úrovni Unie a členských států s cílem podpořit výzkum, inovace a výrobu léčivých přípravků v Unii. Tato zpráva vyhodnotí účinek opatření, jako jsou:

a) financování a motivující a odrazující pobídky zaměřené na podporu výzkumu a inovací v Unii, včetně veřejného a soukromého financování předklinického a klinického výzkumu a inovací;

b) partnerství veřejného a soukromého sektoru v oblasti výzkumu a inovací;

c) regulační podpora veřejných subjektů pro výzkum a inovace;

d) pobídky pro výrobu kritických léčivých přípravků v rámci Unie.

Veškerá navrhovaná opatření musí být v souladu s rozvojem strategické autonomie Unie v oblasti léčivých přípravků. **[pozm. návrh 327]**

Článek 217

Zrušení

1. Směrnice 2001/83/ES se zrušuje s účinkem ode dne [Úřad pro publikace: vložte datum = 18 měsíců po datu vstupu této směrnice v platnost].

2. Směrnice 2009/35/ES se zrušuje s účinkem ode dne [Úřad pro publikace: vložte datum = 18 měsíců po datu vstupu této směrnice v platnost].

3. Odkazy na zrušené směrnice 2001/83/ES a 2009/35/ES se považují za odkazy na tuto směrnici. Odkazy na zrušenou směrnici 2001/83/ES se považují za odkazy na tuto směrnici v souladu se srovnávací tabulkou obsaženou v příloze VIII.

Článek 218

Přechodná ustanovení

1. Postupy týkající se žádostí o registraci léčivých přípravků potvrzených v souladu s článkem 19 směrnice 2001/83/ES přede dnem [Úřad pro publikace: vložte datum = 18 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost], které nebyly dokončeny do dne [Úřad pro publikace: vložte datum = den před uplynutím 18 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost], se dokončí v souladu s článkem 29.

2. Postupy zahájené na základě článků 29, 30, 31 a 107i směrnice 2001/83/ES přede dnem [Úřad pro publikace: vložte datum = 18 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost], které nebyly dokončeny do dne [Úřad pro publikace: vložte datum = den před uplynutím 18 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost], se dokončí v souladu s články 32 až 34 nebo případně s článkem 107k uvedené směrnice ve znění platném ke dni [Úřad pro publikace: vložte datum = den před uplynutím 18 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost].

3. Tato směrnice se použije rovněž na léčivé přípravky registrované v souladu se směrnicí 2001/83/ES přede dnem [Úřad pro publikace: vložte datum = 18 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost].

Tato směrnice se použije rovněž na registrace homeopatických léčivých přípravků a tradičních rostlinných léčivých přípravků provedené v souladu se směrnicí 2001/83/ES přede dnem [Úřad pro publikace: vložte datum = 18 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost].

4. Odchylně od kapitoly VI mohou být léčivé přípravky uvedené na trh v souladu se směrnicí 2001/83/ES přede dnem [Úřad pro publikace: vložte datum = 18 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost] nadále dodávány na trh do dne [Úřad pro publikace: vložte datum = pět let po uplynutí 18 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost], pokud splňují ustanovení o označení na obalu a příbalové informaci stanovená v hlavě V směrnice 2001/83/ES ve znění platném ke dni [Úřad pro publikace: vložte datum = den před uplynutím 18 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost].

5. Odchylně od článku 81 se na referenční léčivé přípravky, pro které byla žádost o registraci předložena přede dnem [Úřad pro publikace: vložte datum = 18 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost], vztahují ustanovení o obdobích ochrany údajů uvedená v článku 10 směrnice 2001/83/ES ve znění platném ke dni [Úřad pro publikace: vložte datum = 18 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost] do dne [Úřad pro publikace: vložte datum = 18 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost].

6. Odchylně od odstavce 3 se povinnosti týkající se podávání zpráv uvedené v článku 57 nepoužijí na léčivé přípravky registrované v souladu se směrnicí 2001/83/ES přede dnem [Úřad pro publikace: vložte datum = 18 měsíců od data vstupu této směrnice v platnost].

Článek 219

Provedení ve vnitrostátním právu

1. Členské státy uvedou v účinnost právní a správní předpisy nezbytné pro dosažení souladu s touto směrnicí do [18 měsíců ode dne vstupu této směrnice v platnost]. Okamžitě sdělí Komisi znění těchto opatření.

2. Tyto předpisy přijaté členskými státy musí obsahovat odkaz na tuto směrnici nebo musí být takový odkaz učiněn při jejich úředním vyhlášení. Musí rovněž obsahovat prohlášení, že odkazy ve stávajících právních a správních předpisech na směrnice zrušené touto směrnicí se považují za odkazy na tuto směrnici. Způsob odkazu a znění prohlášení si stanoví členské státy.

3. Členské státy sdělí Komisi znění hlavních ustanovení vnitrostátního práva, která přijmou v oblasti působnosti této směrnice.

Článek 220

Vstup v platnost

Tato směrnice vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Článek 221

Určení

Tato směrnice je určena členským státům.

V … dne

Za Evropský parlament
Za Radu

předsedkyně předseda/
předsedkyně

Příloha I

INFORMACE UVEDENÉ V ŽÁDOSTI

1) Jméno nebo firma a adresa nebo sídlo žadatele a případně výrobce.

2) Název léčivého přípravku.

3) Kvalitativní a kvantitativní údaje o všech složkách léčivého přípravku s uvedením jeho mezinárodního nechráněného názvu (INN) doporučeného Světovou zdravotnickou organizací, pokud INN pro léčivý přípravek existuje, nebo s uvedením chemického názvu.

4) Hodnocení rizik pro životní prostředí v souladu s požadavky stanovenými v článcích 22 a 23.

5) U humánních léčivých přípravků, které obsahují geneticky modifikované organismy nebo z nich sestávají, hodnocení rizik pro životní prostředí, které identifikuje a charakterizuje možná rizika pro lidské zdraví, zvířata a životní prostředí. Hodnocení se provede v souladu s prvky popsanými v článku 8 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] a požadavky přílohy II této směrnice na základě zásad stanovených v příloze II směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES ([1]) s přihlédnutím ke specifickým vlastnostem léčivých přípravků.

6) Popis způsobu výroby.

7) Léčebné indikace, kontraindikace a nežádoucí účinky.

8) Dávkování, léková forma, způsob a cesta podání a předpokládaná doba použitelnosti.

9) Důvody pro jakákoliv preventivní a bezpečnostní opatření, která je třeba přijmout při uchovávání léčivého přípravku, jeho podávání pacientům a při likvidaci odpadu, společně s uvedením možných rizik, která léčivý přípravek představuje pro životní prostředí.

10) Popis kontrolních metod použitých výrobcem.

11) Písemné potvrzení, že výrobce léčivého přípravku ověřil prostřednictvím auditů, že výrobce účinné látky dodržuje zásady správné výrobní praxe v souladu s článkem 160. Toto písemné potvrzení musí obsahovat odkaz na datum provedení auditu a prohlášení, že výsledek auditu potvrzuje, že výroba je v souladu se zásadami správné výrobní praxe.

12) Výsledky:

   a) farmaceutických zkoušek (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické);

   b) předklinických zkoušek (toxikologické a farmakologické);

   c) klinických hodnocení.

13) V příslušných případech důkazy z jiných zdrojů klinických údajů (neintervenční klinické studie, registry).

([1]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES ze dne 12. března 2001 o záměrném uvolňování geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí a o zrušení směrnice Rady 90/220/EHS – prohlášení Komise (Úř. věst. L 106, 17.4.2001, s. 1).

14) Souhrn žadatelova farmakovigilančního systému, jehož součástí je:

a) důkaz, že žadatel má k dispozici kvalifikovanou osobu odpovědnou za farmakovigilanci;

b) členské státy, v nichž tato kvalifikovaná osoba má bydliště a plní své úkoly;

c) kontaktní údaje této kvalifikované osoby;

d) prohlášení podepsané žadatelem o tom, že má nezbytné prostředky pro plnění úkolů a odpovědností uvedených v kapitole VI;

e) odkaz na místo, kde je uchováván základní dokument farmakovigilančního systému pro dotyčný léčivý přípravek.

15) Plán řízení rizik popisující systém řízení rizik, který žadatel pro dotčený léčivý přípravek zavede, spolu s jeho souhrnem.

16) Prohlášení potvrzující, že klinická hodnocení provedená mimo Evropskou unii splňují etické požadavky nařízení (EU) č. 536/2014.

17) Souhrn údajů o přípravku v souladu s článkem 62, vzor vnějšího obalu obsahujícího údaje stanovené v příloze IV a vnitřního obalu léčivého přípravku obsahujícího údaje stanovené v článku 66 a příbalovou informaci v souladu s článkem 64.

18) Doklad o tom, že výrobce má ve své vlastní zemi povolení k výrobě léčivých přípravků.

19) Kopie těchto dokladů:

a) všech rozhodnutí o registraci příslušného léčivého přípravku získaných v jiném členském státě nebo ve třetí zemi, souhrn bezpečnostních údajů, včetně údajů obsažených v pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti, jsou-li k dispozici, a v hlášeních podezření na nežádoucí účinky, společně se seznamem členských států, v nichž je žádost o registraci podaná v souladu s touto směrnicí posuzována;

b) souhrnu údajů o přípravku navrženého žadatelem v souladu s článkem 62 nebo schváleného příslušnými orgány členského státu v souladu s článkem 43 a příbalové informace navržené v souladu s článkem 64 nebo schválené příslušnými orgány dotyčného členského státu v souladu s článkem 76;

c) podrobnosti o jakémkoli rozhodnutí o zamítnutí registrace v Unii nebo ve třetí zemi a důvody pro takové rozhodnutí.

20) Kopie všech stanovení léčivého přípravku jako léčivého přípravku pro vzácná onemocnění podle definice v článku 63 [revidovaného nařízení (ES) č. 726/2004] společně s kopií odpovídajícího stanoviska agentury.

21) Pokud se žádost týká antimikrobiálního léčivého přípravku, musí žádost rovněž obsahovat:

a) plán dohledu nad antimikrobiálními látkami ***a přístupu k nim***, který obsahuje zejména: **[pozm. návrh 328]**

i) informace o opatřeních ke zmírnění rizik s cílem omezit rozvoj antimikrobiální rezistence v souvislosti s používáním, předepisováním a podáváním léčivého přípravku;

ii) informace o tom, jak držitel rozhodnutí o registraci hodlá sledovat rezistenci vůči antimikrobiálnímu léčivému přípravku a hlásit ji příslušnému orgánu;

iia) informace o opatřeních pro strategii na podporu přístupu, včetně navrhované kapacity výrobního řetězce; **[pozm. návrh 329]**

iib) informace o opatřeních pro zajištění včasného získání povolení k uvedení na trh pro klíčová území; a **[pozm. návrh 330]**

iic) informace o opatřeních ke sledování účinnosti dohledu a přístupu. **[pozm. návrh 331]**

b) popis zvláštních požadavků na informace uvedených v článku 58;

c) podrobnosti o velikosti balení, které musí odpovídat obvyklému dávkování a době trvání léčby.

22) Pokud se žádost týká registrace radionuklidového generátoru, musí kromě požadavků stanovených v článcích 6 a 9 obsahovat rovněž:

a) obecný popis systému společně s podrobným popisem složek systému, které mohou ovlivnit složení nebo jakost přípravku s dceřiným radionuklidem, a

b) kvalitativní a kvantitativní údaje o eluátu nebo sublimátu.

23) Osvědčení o správné výrobní praxi.

Příloha II

ANALYTICKÉ, FARMAKOLOGICKO-TOXIKOLOGICKÉ A KLINICKÉ STANDARDY A PROTOKOLY V OBLASTI ZKOUŠENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

OBSAH

Úvod a obecné zásady

Část I: Standardizované požadavky na registrační dokumentaci

1. Modul 1: Správní informace

1.1. Obsah

1.2. Formulář žádosti

1.3. Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

1.3.1. Souhrn údajů o přípravku

1.3.2. Označení na obalu a příbalová informace

1.3.3. Návrhy obalů a vzorky

1.3.4. Souhrny údajů o přípravku již schválené v členských státech

1.4. Informace o odbornících

1.5. Zvláštní požadavky pro různé typy žádostí

1.6. Hodnocení rizik pro životní prostředí

2. Modul 2: Souhrny

2.1. Celkový obsah

2.2. Úvod

2.3. Celkový souhrn o jakosti

2.4. Neklinický přehled

2.5. Klinický přehled

2.6. Neklinický souhrn

2.7. Klinický souhrn

3. Modul 3: Chemické, farmaceutické a biologické informace o léčivých přípravcích obsahujících chemické a/nebo biologické účinné látky

3.1. Formát a úprava

3.2. Obsah: základní zásady a požadavky

3.2.1. Účinná látka či účinné látky

3.2.1.1. Obecné informace a informace týkající se výchozích materiálů a surovin

3.2.1.2. Výrobní proces účinné látky či účinných látek

3.2.1.3. Charakterizace účinné látky či účinných látek

3.2.1.4. Kontrola účinné látky či účinných látek

3.2.1.5. Referenční standardy nebo materiály

3.2.1.6. Vnitřní obal účinné látky a systém jeho uzavření

3.2.1.7. Stabilita účinné látky či účinných látek

3.2.2. Konečný léčivý přípravek

3.2.2.1. Popis a složení konečného léčivého přípravku

3.2.2.2. Farmaceutický vývoj

3.2.2.3. Výrobní proces konečného léčivého přípravku

3.2.2.4. Kontrola pomocných látek

3.2.2.5. Kontrola konečného léčivého přípravku
3.2.2.6. Referenční standardy nebo materiály
3.2.2.7. Vnitřní obal konečného léčivého přípravku a systém jeho uzavření
3.2.2.8. Stabilita konečného léčivého přípravku
4. Modul 4: Neklinické zprávy
4.1. Formát a úprava
4.2. Obsah: základní zásady a požadavky
4.2.1. Farmakologie
4.2.2. Farmakokinetika
4.2.3. Toxikologie
5. Modul 5: Zprávy o klinických studiích
5.1. Formát a úprava
5.2. Obsah: základní zásady a požadavky
5.2.1. Zprávy o biofarmaceutických studiích
5.2.2. Zprávy o studiích týkajících se farmakokinetiky využívajících lidské biomateriály
5.2.3. Zprávy o farmakokinetických studiích u lidí
5.2.4. Zprávy o farmakodynamických studiích u lidí
5.2.5. Zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti
5.2.5.1. Zprávy o kontrolovaných klinických studiích týkajících se deklarované indikace
5.2.5.2. Zprávy o nekontrolovaných klinických studiích, zprávy o analýzách údajů z více než jedné studie a další zprávy o klinických studiích
5.2.6. Zprávy o poregistrační zkušenosti
5.2.7. Formuláře záznamů a výčty údajů o jednotlivých pacientech
Část II: Zvláštní registrační dokumentace a požadavky
1. Dobře zavedené léčebné použití
2 V zásadě podobné léčivé přípravky
3. Doplňující údaje požadované ve zvláštních situacích
4. Podobné biologické léčivé přípravky
5. Léčivé přípravky s fixní kombinací
6. Dokumentace předkládaná s žádostmi za výjimečných okolností
7. Kombinované žádosti o registraci
Část III: Zvláštní léčivé přípravky
1. Biologické léčivé přípravky
1.1. Léčivé přípravky pocházející z plazmy
1.2. Vakcíny
2. Radiofarmaka a prekurzory
2.1. Radiofarmaka
2.2. Prekurzory radiofarmak pro účely radioaktivního značení
3. Homeopatické léčivé přípravky
4. Rostlinné léčivé přípravky
5. Léčivé přípravky pro vzácná onemocnění

Část IV: Léčivé přípravky pro moderní terapii

1. Úvod

2. Definice

2.1. Léčivý přípravek pro genovou terapii

2.2. Léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii

3. Zvláštní požadavky týkající se modulu 3

3.1. Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii

3.2. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

3.2.1. Úvod: konečný přípravek, účinná látka a výchozí materiály

3.2.1.1. Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující sekvenci/sekvence rekombinantní nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaný mikroorganismus/mikroorganismy nebo virus/viry

3.2.1.2. Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující geneticky modifikované buňky

3.2.2. Zvláštní požadavky

3.3. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství

3.3.1. Úvod: konečný přípravek, účinná látka a výchozí materiály

3.3.2. Zvláštní požadavky

3.3.2.1. Výchozí materiály

3.3.2.2. Výrobní proces

3.3.2.3. Charakterizace a strategie kontroly

3.3.2.4. Pomocné látky

3.3.2.5. Vývojové studie

3.3.2.6. Referenční materiály

3.4. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro moderní terapii obsahující zdravotnické prostředky

3.4.1. Léčivý přípravek pro moderní terapii obsahující zdravotnické prostředky podle článku 7 nařízení (ES) č. 1394/2007

3.4.2. Kombinované léčivé přípravky pro moderní terapii podle čl. 2 odst. 1 písm. d) nařízení (ES) č. 1394/2007

4. Zvláštní požadavky týkající se modulu 4

4.1. Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii

4.2. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

4.2.1. Farmakologie

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toxikologie

4.3. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství

4.3.1. Farmakologie

4.3.2. Farmakokinetika

4.3.3. Toxikologie

5. Zvláštní požadavky týkající se modulu 5

5.1. Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii

5.2. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

5.2.1. Farmakokinetické studie u lidí

5.2.2. Farmakodynamické studie u lidí

5.2.3. Studie bezpečnosti

5.3. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii

5.3.1. Léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii, u nichž je způsob účinku založen na produkci definované aktivní molekuly/molekul

5.3.2. Biodistribuce, persistence a dlouhodobé přihojení (engraftment) složek léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii

5.3.3. Studie bezpečnosti

5.4. Zvláštní požadavky na přípravky tkáňového inženýrství

5.4.1. Farmakokinetické studie

5.4.2. Farmakodynamické studie

5.4.3. Studie bezpečnosti

Úvod a obecné zásady

1) Údaje a dokumentace přiložené k žádosti o registraci podle článku 8 a čl. 10 odst. 1 se předkládají v souladu s požadavky stanovenými v této příloze a sledují pokyny zveřejněné Komisí v Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropském společenství, svazku 2B, Rady žadatelům, Humánní léčivé přípravky, Úprava a obsah registrační dokumentace, Společný technický dokument (CTD).

2) Údaje a dokumentace se předkládají formou pěti modulů. Modul 1 obsahuje správní údaje zvláštní pro Evropské společenství, modul 2 obsahuje souhrn o jakosti, neklinický a klinický souhrn, modul 3 obsahuje chemické, farmaceutické a biologické informace, modul 4 obsahuje neklinické zprávy a modul 5 obsahuje zprávy o klinických studiích. Tato úprava zavádí formát společný pro všechny oblasti ICH ([1]) (Evropské společenství, Spojené státy americké, Japonsko). Těchto pět modulů se předloží přesně podle formátu a v souladu s obsahem a systémem číslování, které jsou podrobně stanoveny ve výše uvedeném svazku 2B Rad žadatelům.

3) Úprava CTD Evropského společenství je použitelná pro všechny typy žádostí o registraci bez ohledu na postup, který má být použit (tj. centralizovaný, postup vzájemného uznávání nebo vnitrostátní), a bez ohledu na to, zda je předložena úplná nebo zkrácená žádost. Je také použitelná pro všechny typy přípravků včetně nových chemických látek (NCE), radiofarmak, derivátů plazmy, vakcín, rostlinných léčivých přípravků atd.

4) Při sestavování dokumentace k žádosti o registraci musí vzít žadatelé v úvahu vědecké pokyny týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti humánních léčivých přípravků, které přijal Výbor pro hromadně vyráběné léčivé přípravky (CPMP) a zveřejnila Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků (EMEA), a ostatní farmaceutické pokyny Společenství zveřejněné Komisí v jednotlivých svazcích Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství.

5) Pokud jde o část dokumentace týkající se jakosti (chemické, farmaceutické a biologické informace), jsou použitelné všechny monografie, včetně obecných monografií a obecných statí Evropského lékopisu.

6) Výrobní proces musí být v souladu s požadavky směrnice Komise 91/356/EHS, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky ([2]), a se zásadami a pokyny pro GMP, které zveřejňuje Komise ve svazku 4 Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství.

7) Žádost musí obsahovat veškeré informace týkající se hodnocení daného léčivého přípravku, ať jsou pro přípravek příznivé, nebo nepříznivé. Zejména musí být uvedeny všechny důležité podrobnosti o jakékoliv neúplné nebo přerušené farmakologicko-toxikologické zkoušce nebo klinickém hodnocení, které se týkají léčivého přípravku, a/nebo o dokončeném klinickém hodnocení, které se týká léčebných indikací neuvedených v žádosti.

8) Všechna klinická hodnocení prováděná v Evropském společenství musí být v souladu s požadavky směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se zavedení správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků ([3]). Při hodnocení žádosti je třeba vzít v úvahu, že klinická hodnocení prováděná mimo Evropské společenství, která se vztahují k léčivým přípravkům určeným k použití v Evropském společenství, musí být navržena, prováděna a zaznamenávána, pokud jde o správnou klinickou praxi a etické zásady, na základě zásad rovnocenných ustanovením směrnice 2001/20/ES. Musí být prováděna v souladu s etickými zásadami, které odrážejí např.

([1]) Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registrace humánních léčivých přípravků.
([2]) Úř. věst. L 193, 17.7.1991, s. 30.
([3]) Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34.

Helsinskou deklaraci.

9) Neklinické (farmakologicko-toxikologické) studie musí být prováděny ve shodě s ustanoveními týkajícími se správné laboratorní praxe uvedenými ve směrnicích Rady 87/18/EHS o harmonizaci právních a správních předpisů týkajících se používání zásad správné laboratorní praxe a ověřování jejich použití pro zkoušky chemických látek ([4]) a 88/320/EHS o inspekci a ověřování správné laboratorní praxe (GLP) ([5]).

10) Členské státy také zajistí, aby byly všechny zkoušky na zvířatech prováděny v souladu se směrnicí Rady 86/609/EHS ze dne 24. listopadu 1986 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se ochrany zvířat používaných pro pokusné a jiné vědecké účely.

11) Za účelem sledování vyhodnocování poměru prospěšnost/riziko musí být příslušnému orgánu předložena jakákoliv nová informace neuvedená v původní žádosti a všechny informace o farmakovigilanci. Po udělení registrace musí být příslušným orgánům předložena jakákoliv změna údajů v registrační dokumentaci v souladu s požadavky nařízení Komise (ES) č. 1084/2003 ([6]) a (ES) č. 1085/2003 ([7]) nebo případně v souladu s vnitrostátními ustanoveními, stejně jako s požadavky, které Komise zveřejnila ve svazku 9 Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství.

Tato příloha je rozdělena do čtyř částí:

— Část I popisuje formát žádosti, souhrn údajů o přípravku, označení na obalu, příbalovou informaci a požadavky na úpravu pro standardní žádosti (moduly 1 až 5).

— Část II uvádí odchylky pro „zvláštní žádosti“, tj. dobře zavedené léčebné použití, v zásadě podobné přípravky, fixní kombinace, podobné biologické přípravky, výjimečné okolnosti a kombinované žádosti (část bibliografická a část s vlastními studiemi).

— Část III pojednává o „zvláštních požadavcích na žádosti“ pro biologické léčivé přípravky (základní dokument o plazmě, základní dokument o antigenu vakcíny), radiofarmaka, homeopatické léčivé přípravky, rostlinné léčivé přípravky a léčivé přípravky pro vzácná onemocnění.

— Část IV pojednává o „léčivých přípravcích pro moderní terapii“ a týká se zvláštních požadavků na léčivé přípravky pro genovou terapii (s použitím lidského autologního či allogenního sytému nebo xenogenního systému), léčivé přípravky pro buněčnou terapii jak lidského, tak živočišného původu a léčivé přípravky pro xenogenní transplantace.

ČÁST I

STANDARDIZOVANÉ POŽADAVKY NA REGISTRAČNÍ DOKUMENTACI

1. MODUL 1: SPRÁVNÍ INFORMACE

1.1. **Obsah**

Předloží se úplný obsah modulů 1 až 5 dokumentace předložené s žádostí o registraci.

1.2. **Formulář žádosti**

Léčivý přípravek, který je předmětem žádosti, je identifikován svým názvem a názvem účinné látky či účinných látek společně s lékovou formou, cestou podání, silou a konečnou úpravou včetně balení.

([4]) Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 29.
([5]) Úř. věst. L 145, 11.6.1988, s. 35.
([6]) Viz strana 1 v tomto čísle Úředního věstníku.
([7]) Viz strana 1 v tomto čísle Úředního věstníku.

Musí být uvedeno jméno a adresa žadatele společně se jménem a adresou výrobců a míst, která jsou zapojena v různých stupních výroby (včetně výrobce konečného přípravku a výrobce či výrobců účinné látky či účinných látek), a případně jméno a adresa dovozce.

Žadatel uvede typ žádosti, a pokud jsou poskytovány i vzorky, vyznačí jaké.

K správním údajům se připojí kopie povolení výroby podle článku 40 společně se seznamem zemí, ve kterých byla udělena registrace, kopiemi všech souhrnů údajů o přípravku podle článku 11, jak byly schváleny členskými státy, a seznamem zemí, ve kterých byla žádost předložena.

Jak je vyznačeno ve formuláři žádosti, žadatel uvede mimo jiné podrobnosti o léčivém přípravku, který je předmětem žádosti, právní základ žádosti, navrženého držitele rozhodnutí o registraci a výrobce, informace o statutu léčivého přípravku pro vzácná onemocnění, o vědecké poradě a o pediatrickém vývojovém programu.

1.3. **Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace**

1.3.1. *Souhrn údajů o přípravku*

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku podle článku 11.

1.3.2. *Označení na obalu a příbalová informace*

Předloží se návrh textu pro označení vnitřního a vnějšího obalu, stejně jako příbalové informace. Musí být v souladu se všemi povinnými položkami uvedenými v hlavě V pro označení na obalech humánních léčivých přípravků (článek 63) a pro příbalovou informaci (článek 59).

1.3.3. *Návrhy obalů a vzorky*

Žadatel poskytne vzorky a/nebo návrhy vnitřního a vnějšího obalu, označení na obalu a příbalové informace pro daný léčivý přípravek.

1.3.4. *Souhrny údajů o přípravku již schválené v členských státech*

K správním údajům formuláře žádosti se případně připojí kopie všech souhrnů údajů o přípravku podle článku 11 a 21, jak byly schváleny členskými státy, a seznam zemí, ve kterých byla žádost předložena.

1.4. **Informace o odbornících**

Podle čl. 12 odst. 2 musí odborníci předložit v podrobných zprávách své komentáře k dokumentům a údajům, které tvoří registrační dokumentaci, a zejména k modulům 3, 4 a 5 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentace, neklinická dokumentace a klinická dokumentace). Požaduje se, aby odborníci kriticky zhodnotili jakost léčivého přípravku a šetření provedená na zvířatech a lidech a poukázali na veškeré údaje důležité pro hodnocení.

Tyto požadavky se splní předložením celkového souhrnu o jakosti, neklinického přehledu (údaje ze studií prováděných na zvířatech) a klinického přehledu, které jsou obsaženy v modulu 2 registrační dokumentace. V modulu 1 se předloží prohlášení podepsané odborníky společně se stručnou informací o jejich vzdělání, výcviku a profesní zkušenosti. Odborníci musí mít vhodnou technickou nebo profesní kvalifikaci. Uvede se profesní vztah odborníka k žadateli.

1.5. **Zvláštní požadavky pro různé typy žádostí**

Zvláštní požadavky pro různé typy žádostí jsou uvedeny v části II této přílohy.

1.6. **Hodnocení rizik pro životní prostředí**

Žádosti o registraci obsahují případně přehled hodnocení rizik, v němž jsou posouzena možná rizika pro životní prostředí vyplývající z použití a/nebo likvidace léčivého přípravku a je navrženo vhodné označení. Uvede se riziko pro životní prostředí spojené s uvolněním léčivých přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy (GMO) nebo z nich sestávajících ve smyslu článku 2 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES ze dne 12. března 2001 o záměrném uvolnění geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí, která zrušuje směrnici Rady 90/220/EHS ([8]).

Informace týkající se rizika pro životní prostředí se uvedou jako dodatek k modulu 1.

Informace se předloží v souladu s ustanoveními směrnice 2001/18/ES, přičemž se vezmou v úvahu všechny pokyny zveřejněné Komisí v souvislosti s provedením uvedené směrnice.

Informace zahrnují:

— úvod,

— kopii písemného souhlasu nebo souhlasů se záměrným uvolněním GMO do životního prostředí pro účely výzkumu a vývoje podle části B směrnice 2001/18/ES,

— informace požadované přílohami II až IV směrnice 2001/18/ES, včetně metod pro detekci a identifikaci, stejně jako jedinečný kód GMO a jakékoliv další informace o GMO nebo přípravku týkající se posouzení rizika pro životní prostředí,

— zprávu o hodnocení rizika pro životní prostředí (ERA) připravenou na základě informací uvedených v příloze III a IV směrnice 2001/18/ES a v souladu s přílohou II směrnice 2001/18/ES,

— závěr vypracovaný s přihlédnutím k výše uvedeným informacím a k ERA, v němž je navržena vhodná strategie řízení rizik; tato strategie zahrnuje s ohledem na daný GMO a přípravek plán poregistračního sledování a identifikaci zvláštních údajů, které je třeba uvést v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalech a příbalové informaci,

— vhodná opatření pro informování veřejnosti.

Uvede se datum a podpis autora, informace o jeho vzdělání, výcviku a profesní zkušenosti a prohlášení o vztahu autora k žadateli.

2. MODUL 2: SOUHRNY

Cílem tohoto modulu je shrnout chemické, farmaceutické a biologické údaje, neklinické údaje a klinické údaje předložené v modulech 3, 4 a 5 registrační dokumentace a poskytnout zprávy/přehledy popsané v článku 12 této směrnice.

Pojednají a zanalyzují se kritické body. Předloží se věcné souhrny, včetně tabulkového zpracování. Tyto zprávy musí obsahovat křížové odkazy na tabulky nebo na informace obsažené v hlavní dokumentaci předložené v modulu 3 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentace), v modulu 4 (neklinická dokumentace) a v modulu 5 (klinická dokumentace).

Informace obsažené v modulu 2 se předloží podle formátu, obsahu a systému číslování, které jsou uvedeny ve svazku 2 Rad žadatelům. Přehledy a souhrny musí být v souladu se základními zásadami a požadavky stanovenými níže:

2.1. **Celkový obsah**

Modul 2 obsahuje obsah vědecké dokumentace předložené v modulech 2 až 5.

([8]) Úř. věst. L 106, 17.4.2001, s. 1.

2.2. **Úvod**

Poskytnou se informace o farmakologické skupině, způsobu účinku a navrženém klinickém použití léčivého přípravku, o jehož registraci se žádá.

2.3. **Celkový souhrn o jakosti**

Formou celkového souhrnu o jakosti se předloží přehled informací týkajících se chemických, farmaceutických a biologických údajů.

Zdůrazní se klíčové kritické parametry a otázky týkající se aspektů jakosti, stejně jako odůvodnění v případech, kdy nejsou dodrženy příslušné pokyny. Tento dokument sleduje rozsah a strukturu odpovídajících podrobných údajů předložených v modulu 3.

2.4. **Neklinický přehled**

Požaduje se úplné a kritické posouzení neklinického hodnocení léčivého přípravku na zvířatech nebo *in vitro*. Tento přehled obsahuje diskusi a odůvodnění testovací strategie a jakýchkoliv odchylek od příslušných pokynů.

S výjimkou biologických léčivých přípravků se zahrne posouzení nečistot a rozkladných produktů spolu s jejich potenciálními farmakologickými a toxikologickými účinky. Prodiskutují se důsledky jakýchkoliv rozdílů v chiralitě, chemické formě a profilu nečistot mezi sloučeninou použitou v neklinických studiích a přípravkem, který má být uveden na trh.

U biologických léčivých přípravků se vyhodnotí srovnatelnost materiálu použitého v neklinických studiích a klinických studiích a léčivého přípravku, který má být uveden na trh.

Jakákoliv nová pomocná látka podléhá zvláštnímu hodnocení bezpečnosti.

Definují se vlastnosti léčivého přípravku doložené neklinickými studiemi a prodiskutují se důsledky nálezů pro bezpečnost léčivého přípravku při zamýšleném klinickém použití u lidí.

2.5. **Klinický přehled**

Klinický přehled má poskytnout kritickou analýzu klinických údajů obsažených v klinickém souhrnu a modulu 5. Uvede se přístup ke klinickému vývoji léčivého přípravku, včetně plánu zásadních studií a rozhodnutí týkající se studií a jejich provedení.

Předloží se stručný přehled klinických nálezů, včetně důležitých omezení, stejně jako hodnocení prospěšnosti a rizik založené na závěrech klinických studií. Požaduje se výklad způsobu, jakým poznatky o účinnosti a bezpečnosti podporují navržené dávky a cílové indikace, a hodnocení, jak souhrn údajů o přípravku a další postupy optimalizují prospěšnost a řídí rizika.

Vysvětlí se otázky účinnosti a bezpečnosti, které vyvstaly při vývoji, a nevyřešené otázky.

2.6. **Neklinický souhrn**

Formou věcných písemných a tabulkových souhrnů se předloží výsledky farmakologických, farmakokinetických a toxikologických studií provedených na zvířatech nebo *in vitro*, které se uvedou v tomto pořadí:

— úvod,

— farmakologie: písemný souhrn,

— farmakologie: tabulkový souhrn,

— farmakokinetika: písemný souhrn,

— farmakokinetika: tabulkový souhrn,

— toxikologie: písemný souhrn,

— toxikologie: tabulkový souhrn.

2.7. **Klinický souhrn**

Předloží se podrobný věcný souhrn klinických informací o léčivém přípravku obsažených v modulu 5. Musí zahrnovat výsledky biofarmaceutických studií, studií klinické farmakologie a studií klinické účinnosti a bezpečnosti. Je požadován přehled jednotlivých studií.

Souhrn klinických informací se předloží v tomto pořadí:

— souhrn biofarmaceutických studií a použitých analytických metod,

— souhrn studií klinické farmakologie,

— souhrn klinické účinnosti,

— souhrn klinické bezpečnosti,

— přehledy k jednotlivým studiím.

3. MODUL 3: CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ INFORMACE O LÉČIVÝCH PŘÍPRAVCÍCH OBSAHUJÍCÍCH CHEMICKÉ A/NEBO BIOLOGICKÉ ÚČINNÉ LÁTKY

3.1. **Formát a úprava**

Modul 3 má tuto obecnou strukturu:

— obsah

— soubor údajů

— *účinná látka*

Obecné informace

— názvosloví

— struktura

— obecné vlastnosti

Výroba

— výrobce či výrobci

— popis výrobního procesu a jeho kontrol

— kontrola materiálů

— kontrola kritických kroků a meziproduktů

— validace a/nebo hodnocení procesu

— vývoj výrobního procesu

Charakterizace

— objasnění struktury a dalších vlastností

— nečistoty

Kontrola účinné látky

— specifikace

— analytické postupy

— validace analytických postupů

— analýzy šarží

— odůvodnění specifikace

Referenční standardy nebo materiály

Systém uzavření vnitřního obalu

Stabilita

— souhrn a závěry o stabilitě

— protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability v poregistračním období

— údaje o stabilitě

— *konečný léčivý přípravek*

Popis a složení léčivého přípravku

Farmaceutický vývoj

— složky léčivého přípravku
  — účinná látka
  — pomocné látky
— léčivý přípravek
  — vývoj složení
  — nadsazení
  — fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti
— vývoj výrobního procesu
— systém uzavření vnitřního obalu
— mikrobiologické vlastnosti
— kompatibilita

Výroba

— výrobce či výrobci
— složení šarže
— popis výrobního procesu a jeho kontrol
— kontrola kritických kroků a meziproduktů
— validace a/nebo hodnocení procesu

Kontrola pomocných látek

— specifikace
— analytické postupy
— validace analytických postupů
— odůvodnění specifikace
— pomocné látky lidského nebo živočišného původu
— nové pomocné látky

Kontrola konečného léčivého přípravku

— specifikace
— analytické postupy
— validace analytických postupů
— analýzy šarží
— charakterizace nečistot
— odůvodnění specifikace či specifikací

Referenční standardy nebo materiály

Systém uzavření vnitřního obalu

Stabilita

— souhrn a závěry o stabilitě
— protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability v poregistračním období
— údaje o stabilitě

— *dodatky*
  — výrobní zařízení a vybavení (pouze pro biologické léčivé přípravky)
  — hodnocení bezpečnosti cizích agens
  — pomocné látky

— *doplňující informace v Evropském společenství*

— schéma validace procesu pro léčivý přípravek

— zdravotnický prostředek

— certifikát či certifikáty shody

— léčivé přípravky obsahující nebo využívající ve výrobním procesu materiály živočišného a/nebo lidského původu (TSE postup)

— odkazy na literaturu

3.2. **Obsah: základní zásady a požadavky**

1) Předložené chemické, farmaceutické a biologické údaje musí obsahovat veškeré důležité informace o účinné látce či účinných látkách a o konečném léčivém přípravku, tj. vývoj, výrobní proces, charakterizace a vlastnosti, postupy a požadavky pro kontrolu jakosti, stabilita a popis složení a balení konečného léčivého přípravku.

2) Předloží se dvě hlavní sady informací týkajících se účinné látky či účinných látek a konečného léčivého přípravku.

3) V tomto modulu musí být dále dodány podrobné informace o výchozích materiálech a surovinách použitých při výrobních operacích u účinné látky či účinných látek a o pomocných látkách obsažených v konečném léčivém přípravku.

4) Všechny postupy a metody použité při výrobě a kontrole účinné látky a konečného léčivého přípravku musí být popsány dostatečně podrobně, aby byly reprodukovatelné při kontrolních zkouškách prováděných na žádost příslušného orgánu. Všechny zkušební postupy musí odpovídat současnému stavu vědeckého pokroku a musí být validovány. Předloží se výsledky validačních studií. V případě zkušebních postupů uvedených v Evropském lékopise může být tento popis nahrazen odpovídajícím odkazem na monografii či monografie a obecnou stať či obecné statě.

5) Monografie Evropského lékopisu se použijí pro všechny látky, přípravky a lékové formy, které jsou v něm uvedené. S ohledem na ostatní látky může každý členský stát požadovat dodržování svého vnitrostátního lékopisu.

Pokud však byl materiál uvedený v Evropském lékopise nebo v lékopise členského státu vyroben způsobem, jenž může zanechat nečistoty nekontrolované v lékopisné monografii, musí být tyto nečistoty a jejich nejvyšší přípustné limity uvedeny a musí být popsán vhodný zkušební postup. V případech, kdy by specifikace uvedená v monografii Evropského lékopisu nebo ve vnitrostátním lékopise členského státu mohla být nedostatečná pro zajištění jakosti látky, mohou příslušné orgány požadovat od držitele rozhodnutí o registraci vhodnější specifikace. Příslušné orgány informují orgány odpovědné za daný lékopis. Držitel rozhodnutí o registraci poskytne orgánům příslušného lékopisu podrobnosti o údajné nedostatečnosti a o použitých doplňujících specifikacích.

V případě analytických postupů uvedených v Evropském lékopise se tento popis nahradí v každém příslušném oddíle odpovídajícím odkazem na monografii či monografie a obecnou stať či obecné statě.

6) V případech, kdy nejsou výchozí materiál a surovina, účinná látka či účinné látky nebo pomocná látka či pomocné látky popsány ani v Evropském lékopise, ani v lékopise členského státu, může být uznán soulad s monografií lékopisu třetí země. V takových případech musí žadatel předložit kopii monografie společně s validací zkušebních postupů obsažených v monografii a případně s překladem.

7) Pokud jsou účinná látka a/nebo surovina a výchozí materiál nebo pomocná látka či pomocné látky předmětem monografie Evropského lékopisu, může žadatel požádat o certifikát shody, který, je-li udělen Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv, se předloží v příslušném oddíle tohoto modulu. Uvedené certifikáty shody s monografií Evropského lékopisu platí jako náhrada příslušných údajů odpovídajícího oddílu popsaných v tomto modulu. Výrobce písemně zaručí žadateli, že výrobní proces nebyl od vydání certifikátu shody Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv změněn.

8) Pro dobře definovanou účinnou látku může výrobce účinné látky nebo žadatel zařídit, aby

i) podrobný popis výrobního procesu;

ii) kontroly jakosti během výroby a

iii) validace procesu

byly dodány v odděleném dokumentu výrobcem účinné látky přímo příslušným orgánům jako základní dokument o účinné látce (active substance master file).

V tomto případě však výrobce poskytne žadateli veškeré údaje, které mohou být pro žadatele nezbytné, aby mohl převzít odpovědnost za léčivý přípravek. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že zajistí soulad mezi jednotlivými šaržemi a nezmění výrobní proces nebo specifikace, aniž by informoval žadatele. Dokumenty a údaje přikládané k žádosti o takovou změnu se dodají příslušným orgánům; tyto dokumenty a údaje se rovněž dodají žadateli, pokud se týkají otevřené části základního dokumentu o účinné látce.

9) Zvláštní opatření ohledně prevence přenosných zvířecích spongiformních encefalopatií (materiály pocházející z přežvýkavců): v každém kroku výrobního procesu musí žadatel prokázat soulad použitého materiálu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Evropskou komisí v *Úředním věstníku Evropské unie*. Soulad s uvedeným pokynem může být prokázán buď předložením certifikátu shody s příslušnou monografií Evropského lékopisu uděleným Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv, což je výhodnější, nebo dodáním vědeckých údajů dokazujících tento soulad.

10) Se zřetelem k cizím agens se předloží informace hodnotící riziko potenciální kontaminace cizími agens, ať nevirovými nebo virovými, jak stanovují příslušné pokyny, stejně jako příslušné obecné monografie a obecné kapitoly Evropského lékopisu.

11) Jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity v kterémkoliv stádiu výrobního procesu a kontrolních operací u léčivého přípravku, musí být dostatečně podrobně popsány.

12) Řídí-li se výrobek touto směrnicí v souladu s čl. 1 odst. 8 druhým pododstavcem nebo čl. 1 odst. 9 druhým pododstavcem nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745 ([9]), zahrnuje registrační dokumentace, jsou-li k dispozici, výsledky posouzení shody té části, kterou tvoří zdravotnický prostředek, s příslušnými obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost stanovenými v příloze I uvedeného nařízení, jež jsou obsaženy v EU prohlášení o shodě vydaném výrobcem nebo v příslušném certifikátu vydaném oznámeným subjektem, kterým se výrobci umožňuje umístit na zdravotnický prostředek označení CE.

([9]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745 ze dne 5. dubna 2017 o zdravotnických prostředcích, změně směrnice 2001/83/ES, nařízení (ES) č. 178/2002 a nařízení (ES) č. 1223/2009 a o zrušení směrnic Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS (Úř. věst. L 117, 5.5.2017, s. 1).

Jestliže dokumentace nezahrnuje výsledky posuzování shody uvedené v prvním pododstavci a jestliže se pro posuzování shody prostředku při jeho samostatném použití požaduje v souladu s nařízením (EU) 2017/745 zapojení oznámeného subjektu, požádá orgán žadatele o poskytnutí stanoviska ke shodě té části, kterou tvoří zdravotnický prostředek, s příslušnými obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost stanovenými v příloze I uvedeného nařízení vydaného oznámeným subjektem jmenovaným v souladu s uvedeným nařízením pro příslušný typ prostředku.

3.2.1 *Účinná látka či účinné látky*

3.2.1.1. Obecné informace a informace týkající se výchozích materiálů a surovin

a) Poskytne se informace o názvosloví účinné látky, včetně doporučeného mezinárodního nechráněného názvu (INN), případně názvu podle Evropského lékopisu a chemického názvu či názvů.

Předloží se strukturní vzorec, včetně relativní a absolutní stereochemie, sumární vzorec a relativní molekulová hmotnost. U biotechnologických léčivých přípravků se případně předloží schematická sekvence aminokyselin a relativní molekulová hmotnost.

Poskytne se výčet fyzikálně-chemických a dalších důležitých vlastností účinné látky, včetně biologické účinnosti u biologických léčivých přípravků.

b) Pro účely této přílohy se výchozími materiály rozumějí všechny materiály, z nichž je vyrobena nebo extrahována účinná látka.

Pro biologické léčivé přípravky se výchozími materiály rozumějí jakékoliv látky biologického původu, jako jsou mikroorganismy, orgány a tkáně buď rostlinného, nebo živočišného původu, buňky nebo tekutiny (včetně krve nebo plazmy) lidského nebo živočišného původu a biotechnologické buněčné konstrukty (buněčné substráty, ať jsou rekombinantní nebo nikoli, včetně primárních buněk).

Biologický léčivý přípravek je přípravek, jehož účinná látka je biologická látka. Biologická látka je látka, která je vyrobena nebo extrahována z biologického zdroje a k jejíž charakterizaci a stanovení jakosti je nutná kombinace fyzikálních, chemických a biologických zkoušek a údajů o výrobním procesu a jeho kontrole. Za biologické léčivé přípravky jsou považovány: imunologické léčivé přípravky a léčivé přípravky pocházející z lidské krve a lidské plazmy podle definic v čl. 1 odst. 4 a 10; léčivé přípravky spadající do oblasti působnosti části A přílohy nařízení (EHS) č. 2309/93; léčivé přípravky pro moderní terapii vymezené v části IV této přílohy.

Jakákoliv jiná látka použitá při výrobě nebo extrakci účinné látky či účinných látek, z níž však účinná látka přímo nepochází, jako jsou činidla, kultivační média, fetální telecí sérum, přísady, pufry použité při chromatografii atd., se označují jako suroviny.

3.2.1.2. Výrobní proces účinné látky či účinných látek

a) Popis výrobního procesu účinné látky představuje závazek žadatele s ohledem na výrobu účinné látky. Pro přiměřený popis výrobního procesu a jeho kontrol se předloží informace stanovené v pokynech zveřejněných agenturou.

b) Uvede se výčet všech materiálů potřebných k výrobě účinné látky či účinných látek s vyznačením, ve kterém stupni procesu se daný materiál použije. Poskytne se informace o jakosti a kontrole těchto materiálů. Doloží se, že materiály splňují standardy vhodné pro jejich zamýšlené použití.

Uvede se výčet surovin a doloží se také jejich jakost a kontroly.

Uvede se jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce, včetně smluvních výrobců, a každé navržené místo výroby nebo zařízení zapojené do výroby a zkoušení.

c) Pro biologické léčivé přípravky se použijí tyto doplňující požadavky.

Musí být popsán a doložen původ a historie výchozích materiálů.

S ohledem na zvláštní opatření pro prevenci přenosných zvířecích spongiformních encefalopatií musí žadatel prokázat soulad účinné látky s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Evropskou komisí v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Jsou-li používány buněčné banky, je nutno prokázat, že vlastnosti buněk v pasáži použité pro výrobu a v pasáži následující zůstaly nezměněny.

Inokula, buněčné banky, směsi séra nebo plazmy a další materiály biologického původu a, je-li to možné, materiály, z nichž pocházejí, musí být zkoušeny na nepřítomnost cizích agens.

Pokud je přítomnost potenciálně patogenních cizích agens nevyhnutelná, lze příslušný materiál použít jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci, což musí být validováno.

Výroba vakcín musí být, je-li to možné, založena na systému jednotné inokulace a na zavedených buněčných bankách. Pro bakteriální a virové vakcíny musí být vlastnosti infekčního agens prokázány v inokulu. Pro živé vakcíny musí být dále prokázána stabilita vlastností infekčního agens v inokulu v oslabení; pokud to není prokázáno dostatečně, musí být vlastnosti v oslabení prokázány též ve stadiu výroby.

U léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo plazmy musí být v souladu s ustanoveními části III této přílohy popsán a doložen původ a kritéria a postupy pro odběr, přepravu a skladování výchozího materiálu.

Musí být popsáno výrobní zařízení a vybavení.

d) Předloží se zkoušky a kritéria přijatelnosti pro každý kritický krok, případně informace o jakosti a kontrole meziproduktů a validace procesu a/nebo hodnotící studie.

e) Pokud je přítomnost potenciálně patogenních cizích agens nevyhnutelná, lze příslušný materiál použít jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci, což musí být validováno v oddíle věnovaném hodnocení virové bezpečnosti.

f) Předloží se popis a vysvětlení významných změn provedených během vývoje ve výrobním procesu a/nebo v místě výroby účinné látky.

3.2.1.3. Charakterizace účinné látky či účinných látek

Předloží se údaje objasňující strukturu a další vlastnosti účinné látky či účinných látek.

Předloží se potvrzení struktury účinné látky či účinných látek založené na fyzikálně-chemických a/nebo imunochemických a/nebo biologických metodách, stejně jako informace o nečistotách.

3.2.1.4. Kontrola účinné látky či účinných látek

Poskytnou se podrobné informace o specifikacích používaných při rutinní kontrole účinné látky či účinných látek, odůvodnění volby těchto specifikací, analytické postupy a jejich validace.

Předloží se výsledky kontrol provedených na jednotlivých šaržích vyrobených v průběhu vývoje.

3.2.1.5. Referenční standardy nebo materiály

Uvedou se a podrobně se popíšou referenční přípravky a standardy. Pokud je to vhodné, použijí se chemické a biologické materiály Evropského lékopisu.

3.2.1.6. Vnitřní obal účinné látky a systém jeho uzavření

Předloží se popis vnitřního obalu, systému či systémů jeho uzavření a jejich specifikace.

3.2.1.7. Stabilita účinné látky či účinných látek

a) Shrnou se typy provedených studií, použité protokoly a výsledky studií.

b) Ve vhodném formátu se předloží podrobné výsledky studií stability, včetně informací o analytických postupech použitých k získání údajů a validace těchto postupů.

c) Předloží se protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability v poregistračním období.

3.2.2 *Konečný léčivý přípravek*

3.2.2.1 Popis a složení konečného léčivého přípravku

Uvede se popis konečného léčivého přípravku a jeho složení. Tyto informace musí zahrnovat popis lékové formy a složení se všemi složkami konečného léčivého přípravku, jejich množství v jednotce a funkci složek pro

— účinnou látku či účinné látky,

— pomocnou látku či pomocné látky bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně barviv, konzervačních látek, *adjuvans*, stabilizátorů, zahušťovadel, emulgátorů, látek pro úpravu chuti a vůně atd.,

— složky vnější vrstvy léčivých přípravků určených k požití nebo jinému podání pacientovi (tvrdé tobolky, měkké tobolky, rektální tobolky, obalené tablety, potahované tablety atd.),

— tyto údaje se doplní jakýmikoliv důležitými údaji o vnitřním obalu a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude léčivý přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány.

„Obvyklou terminologií“, která se má používat při popisu složek léčivých přípravků, se bez dotčení ostatních ustanovení čl. 8 odst. 3 písm. c) rozumí

— v případě látek uvedených v Evropském lékopise nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise jednoho z členských států, hlavní název příslušné monografie s odkazem na daný lékopis,

— v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název (INN) doporučený Světovou zdravotnickou organizací nebo, pokud neexistuje, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název ani přesné vědecké označení, jsou popsány údaji o původu a způsobu získávání, s případným doplněním jakýchkoliv jiných důležitých podrobností,

— v případě barviv označení „E“ kódem, který je jim přidělen směrnicí Rady 78/25/EHS ze dne 12. prosince 1977 o sbližování právních předpisů členských států týkajících se barviv, která mohou být přidávána do léčivých přípravků ([10]), a/nebo směrnice Evropského parlamentu a Rady 94/36/ES ze dne 30. června 1994 o barvivech pro použití v potravinách ([11]).

Při uvádění „kvantitativních údajů“ o účinné látce či účinných látkách konečných léčivých přípravků je nezbytné udat pro každou účinnou látku podle dané lékové formy hmotnost nebo počet jednotek biologické účinnosti, a to buď v jednotce pro dávkování, nebo v jednotce hmotnosti či objemu.

Účinné látky přítomné ve formě sloučenin nebo derivátů se kvantitativně popisují jejich celkovou hmotností, a pokud je to nezbytné nebo důležité, hmotností účinné části nebo částí molekuly.

([10]) Úř. věst. L 11, 14.1.1978, s. 18.
([11]) Úř. věst. L 237, 10.9.1994, s. 13.

U léčivých přípravků obsahujících účinnou látku, která je v některém členském státě poprvé předmětem žádosti o registraci, se obsah účinné látky, jde-li o sůl nebo hydrát, systematicky vyjadřuje hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly. Kvantitativní složení všech léčivých přípravků následně registrovaných v členských státech musí být pro tutéž účinnou látku uvedeno stejným způsobem.

Jednotky biologické účinnosti se používají pro látky, které nemohou být chemicky definovány. Pokud byla definována Světovou zdravotnickou organizací, používá se mezinárodní jednotka biologické účinnosti. Nebyla-li definována mezinárodní jednotka, vyjádří se jednotky biologické účinnosti tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti látek, případně s využitím jednotek Evropského lékopisu.

3.2.2.2. Farmaceutický vývoj

Tato kapitola je věnována informacím o vývojových studiích prováděných za účelem potvrdit, že léková forma, složení, výrobní proces, systém uzavření vnitřního obalu, mikrobiologické vlastnosti a instrukce k použití jsou vhodné pro zamýšlené použití uvedené v dokumentaci k žádosti o registraci.

Studie popsané v této kapitole jsou odlišné od rutinních kontrolních zkoušek prováděných podle specifikace. Musí být identifikovány a popsány kritické parametry složení a vlastnosti procesu, které mohou ovlivnit reprodukovatelnost šarží, účinky a jakost léčivého přípravku. Při případném uvedení doplňujících podpůrných údajů se provede odkaz na příslušné kapitoly modulu 4 (Zprávy o neklinických studiích) a modulu 5 (Zprávy o klinických studiích) dokumentace k žádosti o registraci.

a) Doloží se kompatibilita účinné látky s pomocnými látkami, stejně jako klíčové fyzikálně-chemické vlastnosti účinné látky, které mohou ovlivnit účinky konečného přípravku, nebo kompatibilita různých účinných látek mezi sebou v případě kombinovaných přípravků.

b) Doloží se volba pomocných látek, zejména ve vztahu k jejich funkci a koncentraci.

c) Popíše se vývoj konečného přípravku s přihlédnutím k navrhované cestě podání a použití.

d) Odůvodní se všechna nadsazení ve složení či složeních.

e) Pokud jde o fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti, pojedná se a doloží každý parametr podstatný pro účinek konečného přípravku.

f) Popíše se výběr a optimalizace výrobního procesu, stejně jako rozdíly mezi výrobním procesem či procesy použitými k výrobě pilotních klinických šarží a procesem použitým k výrobě navrženého konečného léčivého přípravku.

g) Doloží se vhodnost vnitřního obalu a systému uzavření použitého pro skladování, přepravu a používání konečného přípravku. Případně se vezmou v úvahu možné interakce mezi léčivým přípravkem a vnitřním obalem.

h) Ve vztahu k nesterilním a sterilním přípravkům musí být mikrobiologické vlastnosti lékové formy v souladu s Evropským lékopisem a musí být doloženy, jak tento lékopis předepisuje.

i) Pro poskytnutí vhodných a doplňujících informací v označení na obalu musí být doložena kompatibilita konečného přípravku s rozpouštědlem či rozpouštědly k rekonstituci nebo s dávkovacím zařízením.

3.2.2.3. Výrobní proces konečného léčivého přípravku

a) Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci podle čl. 8 odst. 3 písm. d) se uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň:

— zmínku o různých stupních výroby, včetně kontroly procesu a odpovídajících kritérií přijatelnosti, aby bylo možno posoudit, zda by procesy použité při výrobě lékové formy mohly způsobit nežádoucí změnu složek,

— v případě kontinuální výroby všechny podrobnosti týkající se opatření provedených k zajištění homogenity konečného přípravku,

— experimentální studie validující výrobní proces, pokud se používá nestandardní způsob výroby nebo pokud je způsob výroby pro přípravek kritický,

— u sterilních léčivých přípravků podrobnosti o používaných procesech sterilizace a/nebo aseptických postupech,

— podrobné složení šarže.

Uvede se jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce, včetně smluvních výrobců, a každé navržené místo výroby nebo zařízení zapojené do výroby a zkoušení.

b) Údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které mohou být prováděny ve stadiu meziproduktu výrobního procesu za účelem zajištění konzistence výrobního procesu.

Tyto zkoušky jsou nezbytné pro ověření shody léčivého přípravku se složením, pokud žadatel výjimečně navrhne analytický postup pro zkoušení konečného přípravku, který nezahrnuje stanovení obsahu všech účinných látek (nebo všech pomocných látek, pokud podléhají stejným požadavkům jako účinné látky).

Totéž platí, pokud kontrola jakosti konečného přípravku závisí na kontrolních zkouškách v průběhu výrobního procesu, zejména jestliže je léčivý přípravek v podstatě definován svým způsobem výroby.

c) Předloží se popis, dokumentace a výsledky validačních studií pro kritické kroky nebo kritická stanovení obsahu používaná ve výrobním procesu.

3.2.2.4. Kontrola pomocných látek

a) Uvede se výčet všech materiálů potřebných k výrobě pomocné látky či pomocných látek s vyznačením, ve kterém stupni procesu se daný materiál použije. Poskytne se informace o jakosti a kontrole těchto materiálů. Doloží se, že materiály splňují standardy vhodné pro jejich zamýšlené použití.

Barvivo musí v každém případě splňovat požadavky směrnic 78/25/EHS a/nebo 94/36/ES. Navíc musí barvivo vyhovovat kritériím pro čistotu stanoveným směrnicí 95/45/ES, ve znění pozdějších předpisů.

b) Pro každou pomocnou látku se podrobně uvedou specifikace a jejich odůvodnění. Analytické postupy musí být popsány a řádně validovány.

c) Zvláštní pozornost musí být věnována pomocným látkám lidského nebo živočišného původu.

S ohledem na zvláštní opatření pro prevenci přenosných zvířecích spongiformních encefalopatií musí žadatel prokázat, i pokud jde o pomocné látky, že léčivý přípravek je vyroben v souladu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Evropskou komisí v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Soulad s výše uvedeným pokynem může být prokázán buď předložením certifikátu shody s příslušnou monografií pro přenosné zvířecí spongiformní encefalopatie Evropského lékopisu, což je výhodnější, nebo dodáním vědeckých údajů dokazujících tento soulad.

d) Nové pomocné látky:

Pro pomocnou látku či pomocné látky použité poprvé v léčivém přípravku nebo novou cestou podání musí být předloženy úplné údaje o výrobě, charakterizaci a kontrolách s křížovými odkazy na podpůrné údaje o bezpečnosti, jak neklinické, tak klinické, podle formátu výše popsaného pro účinnou látku.

Předloží se dokument obsahující podrobné chemické, farmaceutické a biologické informace ve stejném pořadí, v jakém jsou v kapitole věnované účinné látce či účinným látkám v modulu 3.

Informace o nové pomocné látce či nových pomocných látkách může být předložena jako samostatný dokument ve formátu podle předcházejících odstavců. Pokud žadatel není totožný s výrobcem nové pomocné látky, uvedený samostatný dokument musí být žadateli k dispozici pro předložení příslušnému úřadu.

Doplňující informace o studiích toxicity s novou pomocnou látkou se předloží v modulu 4 dokumentace.

Klinické studie se předloží v modulu 5.

3.2.2.5. Kontrola konečného léčivého přípravku

Při kontrole konečného léčivého přípravku se šarží léčivého přípravku rozumí souhrn všech jednotek lékové formy, které jsou vyrobeny z téhož počátečního množství materiálu a prošly stejnou řadou výrobních a/nebo sterilizačních operací, nebo v případě kontinuálního výrobního procesu všechny jednotky vyrobené v daném časovém intervalu.

Pokud pro to není dostatečné zdůvodnění, nesmí maximální přijatelná odchylka obsahu účinné látky v konečném přípravku překročit v okamžiku vyrobení ± 5 %.

Předloží se podrobné informace o specifikacích (pro propuštění a během doby použitelnosti), odůvodnění jejich volby, metodách analýzy a jejich validaci.

3.2.2.6. Referenční standardy nebo materiály

Uvedou se a podrobně se popíšou referenční přípravky a standardy použité pro zkoušení konečného léčivého přípravku, pokud již nebyly uvedeny v oddíle týkajícím se účinné látky.

3.2.2.7. Vnitřní obal konečného léčivého přípravku a systém jeho uzavření

Předloží se popis vnitřního obalu a systému či systémů jeho uzavření, včetně totožnosti všech materiálů vnitřního obalu a jejich specifikací. Specifikace musí obsahovat popis a identifikaci. Případně se předloží metody, které nejsou uvedeny v lékopise, včetně validace.

Pro materiály vnějšího obalu, který nemá žádnou funkci, se předloží jen stručný popis. Pro materiály vnějšího obalu, který má nějakou funkci, se předloží doplňující informace.

3.2.2.8. Stabilita konečného léčivého přípravku

a) Shrnou se typy provedených studií, použité protokoly a výsledky studií.

b) Ve vhodném formátu se předloží podrobné výsledky studií stability, včetně informací o analytických postupech použitých k získání údajů a validace těchto postupů; v případě vakcín se případně předloží informace o kumulativní stabilitě.

c) Předloží se protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability v poregistračním období.

4. MODUL 4: NEKLINICKÉ ZPRÁVY

4.1. **Formát a úprava**

Modul 4 má tuto obecnou strukturu:

— obsah
— zprávy o studiích
  — *farmakologie*
    — primární farmakodynamika
    — sekundární farmakodynamika
    — farmakologie vztahující se k bezpečnosti
    — farmakodynamické interakce
  — *farmakokinetika*
    — analytické metody a zprávy o validaci
    — absorpce
    — distribuce
    — metabolismus
    — vylučování
    — farmakokinetické interakce (neklinické)
    — jiné farmakokinetické studie
  — *toxikologie*
    — toxicita po jedné dávce
    — toxicita po opakovaných dávkách
    — genotoxicita
      — *in vitro*
      — *in vivo* (včetně podpůrných toxikokinetických hodnocení)
    — karcinogenita
      — dlouhodobé studie
      — krátkodobé nebo střednědobé studie
      — jiné studie
    — reprodukční a vývojová toxicita
      — fertilita a časný embryonální vývoj
      — embryonální/fetální vývoj
      — prenatální a postnatální vývoj
      — studie, v nichž jsou dávky podávány potomstvu (mláďatům) a/nebo je potomstvo dále hodnoceno
    — místní snášenlivost
  — *jiné studie toxicity*
    — antigenicita
    — imunotoxicita
    — mechanistické studie
    — závislost
    — metabolity
    — nečistoty
    — jiné
    — odkazy na literaturu

4.2. **Obsah: základní zásady a požadavky**

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům.

1) Farmakologické a toxikologické zkoušky musí ukázat

   a) možnou toxicitu přípravku a jakékoliv nebezpečné nebo nežádoucí toxické účinky, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití u lidí; tyto účinky by měly být hodnoceny ve vztahu k příslušnému patologickému stavu;

   b) farmakologické vlastnosti přípravku kvalitativně i kvantitativně vztažené k navrženému použití u lidí. Všechny výsledky musí být věrohodné a obecně použitelné. Kdykoliv je to vhodné, použijí se matematické a statistické postupy při navrhování experimentálních metod a při hodnocení výsledků.

   Kromě toho je nezbytné, aby byla klinickým lékařům poskytnuta informace o léčebném a toxickém potenciálu přípravku.

2) Pro biologické léčivé přípravky, jako jsou imunologické léčivé přípravky a léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy, může být nezbytné přizpůsobit požadavky tohoto modulu jednotlivým přípravkům; proto musí být prováděný program zkoušení zdůvodněn žadatelem.

   Při vytváření programu zkoušení se vezmou v úvahu následující požadavky:

   všechny zkoušky vyžadující opakované podání přípravku musí být navrženy s ohledem na možné vyvolání tvorby protilátek a interferenci s nimi;

   musí se zvážit hodnocení reprodukční funkce, embryonální/fetální a perinatální toxicity, mutagenního potenciálu a karcinogenního potenciálu. Jde-li o důsledky působení jiných složek než účinných látek, může validace jejich odstranění nahradit studii.

3) Musí být hodnoceny toxikologické a farmakokinetické vlastnosti pomocné látky, která je poprvé použita ve farmaceutické oblasti.

4) Pokud existuje možnost významného rozkladu léčivého přípravku během jeho skladování, musí být zváženy toxikologické vlastnosti rozkladných produktů.

4.2.1. *Farmakologie*

Farmakologické studie sledují dva odlišné směry přístupu.

— Za prvé, musí být dostatečně prostudovány a popsány účinky týkající se navrženého léčebného použití. Pokud je to možné, použijí se uznávané a validované testy, jak *in vivo*, tak *in vitro*. Nové experimentální techniky musí být popsány natolik podrobně, aby je bylo možné opakovat. Výsledky se vyjádří kvantitativně, např. za použití křivek dávka-účinek, čas-účinek atd. Kdykoliv je to možné, uvede se srovnání s údaji týkajícími se látky nebo látek s podobným léčebným účinkem.

— Za druhé, žadatel prostuduje možné nežádoucí farmakodynamické účinky látky na fyziologické funkce. Tato vyšetření se provedou při dávkování v předpokládaném a vyšším léčebném rozsahu. Experimentální techniky, pokud nejde o standardní postupy, musí být popsány natolik podrobně, aby je bylo možné opakovat, a zkoušející musí ověřit jejich platnost. Musí se vyšetřit jakékoliv podezření na změnu odezvy po opakovaném podání.

  V případě farmakodynamických interakcí léčivého přípravku mohou být důvodem pro zkoušky kombinací účinných látek buď farmakologické předpoklady, nebo údaje o léčebném účinku. V prvním případě musí farmakodynamická studie prokázat ty interakce, které mohou způsobit, že kombinace má význam v léčebném použití. V druhém případě, pokud se vědecké zdůvodnění kombinace odvozuje z klinického hodnocení, musí zkoušky stanovit, zda mohou být očekávané účinky kombinace prokázány u zvířat, a musí být hodnocena alespoň významnost jakýchkoliv vedlejších účinků.

4.2.2. *Farmakokinetika*

Farmakokinetikou se rozumí studie osudu účinné látky a jejích metabolitů v organismu a zahrnuje studie absorpce, distribuce, metabolismu (biotransformace) a vylučování těchto látek.

Studie těchto různých fází může být provedena zejména pomocí fyzikálních, chemických nebo případně biologických metod a sledováním farmakodynamického působení samotné látky.

Informace o distribuci a eliminaci jsou nezbytné ve všech případech, ve kterých jsou takové údaje nepostradatelné pro stanovení dávkování u lidí, a v případě chemoterapeutických látek (antibiotik atd.) a látek, jejichž použití je založeno na jiných než jejich farmakodynamických účincích (např. četná diagnostika apod.).

Studie *in vitro* mohou být také s výhodou provedeny s využitím lidského materiálu pro srovnání se živočišným (tj. vazba na bílkoviny, metabolismus, interakce mezi léky).

Farmakokinetické prostudování všech farmakologicky účinných látek je nezbytné. V případě nových kombinací známých látek, které byly prostudovány v souladu s ustanoveními této směrnice, nemusí být farmakokinetické studie vyžadovány, pokud zkoušky toxicity a klinické hodnocení odůvodní jejich vynechání.

Farmakokinetický program musí být navržen tak, aby umožnil srovnání a extrapolaci mezi zvířetem a člověkem.

4.2.3. *Toxikologie*

a) Toxicita po jedné dávce

Zkouškou toxicity po jedné dávce se rozumí kvalitativní a kvantitativní studie toxických reakcí, které mohou být důsledkem jednorázového podání účinné látky nebo látek obsažených v léčivém přípravku, a to v poměru a fyzikálně-chemickém stavu, v jakém jsou přítomny ve skutečném přípravku.

Zkouška toxicity po jedné dávce musí být provedena v souladu s příslušnými pokyny zveřejněnými agenturou.

b) Toxicita po opakovaných dávkách

Zkoušky toxicity po opakovaných dávkách jsou určeny k odhalení jakýchkoliv fyziologických a/nebo anatomicko-patologických změn vyvolaných opakovaným podáním hodnocené účinné látky nebo kombinace účinných látek a ke stanovení, jak tyto změny souvisí s dávkováním.

Obecně je žádoucí, aby byly provedeny dvě zkoušky: jedna krátkodobá, trvající dva až čtyři týdny, druhá dlouhodobá. Trvání dlouhodobé zkoušky závisí na podmínkách klinického použití. Účelem této zkoušky je popsat potenciální nežádoucí účinky, jimž by měla být věnována pozornost při klinických studiích. Trvání je definováno v příslušných pokynech zveřejněných agenturou.

c) Genotoxicita

Účelem studie mutagenního a klastogenního potenciálu je odhalit změny, které může látka způsobit v genetickém materiálu jedinců nebo buněk. Mutagenní látky mohou představovat ohrožení zdraví, protože vystavení mutagenu přináší riziko vyvolání mutací zárodečných buněk s možností dědičných onemocnění a riziko somatických mutací, včetně takových, které vedou k rakovině. Tyto studie jsou povinné pro jakoukoliv novou látku.

d) Karcinogenita

Obvykle jsou vyžadovány zkoušky k odhalení karcinogenních účinků:

1. Tyto studie se provádějí u každého léčivého přípravku, u něhož se očekává klinické používání po delší období pacientova života, buď kontinuálně, nebo opakovaně s přestávkami.

2. Tyto studie jsou doporučené u některých léčivých přípravků, pokud existuje pochybnost o jejich karcinogenním potenciálu, např. na základě přípravku téže třídy nebo podobné struktury nebo na základě důkazu ze studií toxicity po opakovaných dávkách.

3. Studie s nesporně genotoxickými sloučeninami nejsou nutné, protože se o nich předpokládá, že se jedná u všech druhů o karcinogeny, které znamenají ohrožení pro člověka. Pokud je takový přípravek určen k chronickému podávání člověku, může být nezbytná chronická studie, aby byly detekovány časné tumorigenní účinky.

e) Reprodukční a vývojová toxicita

Prostudování možného poškození samčí nebo samičí reprodukční funkce, stejně jako škodlivých účinků na potomstvo se musí provést vhodnými zkouškami.

Tyto zkoušky zahrnují studie účinku na reprodukční funkci dospělých samců nebo samic, studie toxických a teratogenních účinků ve všech stadiích vývoje od početí po pohlavní zralost, stejně jako latentních účinků, byl-li hodnocený léčivý přípravek podáván březí samici.

Vynechání těchto zkoušek musí být dostatečně odůvodněno.

V závislosti na předpokládaném použití léčivého přípravku mohou být odůvodněny doplňující studie zaměřené na vývoj, v nichž je léčivý přípravek podáván potomkům.

Studie embryonální/fetální toxicity se obvykle provádějí na dvou druzích savců, z nichž by jeden neměl být hlodavec. Peri- a postnatální studie se provedou alespoň na jednom druhu. Pokud je známo, že metabolismus léčivého přípravku je u určitého druhu podobný jako u člověka, je žádoucí zařadit tento druh. Je také žádoucí, aby jeden z druhů byl stejný jako ve studiích toxicity po opakovaných dávkách.

Při stanovování plánu studie se vezme v úvahu stav vědeckého poznání v době předložení žádosti.

f) Místní snášenlivost

Účelem studií místní snášenlivosti je zjistit, zda jsou léčivé přípravky (jak účinné, tak pomocné látky) snášeny na místech těla, která mohou přijít do styku s přípravkem v důsledku jeho podání při klinickém použití. Strategie zkoušení musí být taková, aby jakékoliv mechanické účinky podání nebo čistě fyzikálně-chemické působení přípravku mohly být odlišeny od toxikologických nebo farmakodynamických účinků.

Zkoušení místní snášenlivosti se provádí s přípravkem vyvinutým pro humánní použití, přičemž u kontrolní skupiny či skupin se použije vehikulum a/nebo pomocné látky. Je-li to nezbytné, zahrnou se pozitivní kontroly / referenční látky.

Plán zkoušek místní snášenlivosti (výběr druhu, trvání, četnost a cesta podání, dávky) závisí na problému, který má být prostudován, a na navržených podmínkách podání v klinickém použití. Vyhodnotí se případně reverzibilita místních poškození.

Studie na zvířatech mohou být nahrazeny validovanými zkouškami *in vitro* za předpokladu, že výsledky zkoušek jsou srovnatelné kvality a využitelnosti pro účel hodnocení bezpečnosti.

U chemických látek používaných na kůži (např. dermálně, rektálně, vaginálně) se vyhodnotí senzibilizační potenciál alespoň u jednoho ze současně dostupných testovacích systémů (test na morčatech nebo test na místních lymfatických uzlinách).

5. MODUL 5: ZPRÁVY O KLINICKÝCH STUDIÍCH

5.1. **Formát a úprava**

Modul 5 má tuto obecnou strukturu:

— obsah zpráv o klinických studiích

— tabulkový výčet klinických studií

— zprávy o klinických studiích

  — *zprávy o biofarmaceutických studiích*

    — zprávy o studiích biologické dostupnosti

    — zprávy o studiích srovnávací biodostupnosti a bioekvivalence

    — zprávy o studiích korelace *in vitro – in vivo*

    — zprávy o bioanalytických a analytických metodách

— *zprávy o studiích týkajících se farmakokinetiky, využívajících lidské biomateriály*

  — zprávy o studiích vazby na plazmatické bílkoviny

  — zprávy o studiích jaterního metabolismu a studiích interakcí

  — zprávy o studiích využívajících jiných lidských biomateriálů

— *zprávy o farmakokinetických studiích u lidí*

  — zprávy o studiích farmakokinetiky a studiích počáteční snášenlivosti u zdravých subjektů

  — zprávy o studiích farmakokinetiky a studiích počáteční snášenlivosti u pacientů

  — zprávy o studiích vlivu vnitřních faktorů na farmakokinetiku

  — zprávy o studiích vlivu vnějších faktorů na farmakokinetiku

  — zprávy o studiích farmakokinetiky v populaci

— *zprávy o farmakodynamických studiích u lidí*

  — zprávy o studiích farmakodynamiky a farmakokinetiky/farmakodynamiky u zdravých subjektů

  — zprávy o studiích farmakodynamiky a farmakokinetiky/farmakodynamiky u pacientů

— *zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti*

  — zprávy o kontrolovaných klinických studiích týkajících se deklarované indikace

  — zprávy o nekontrolovaných klinických studiích

  — zprávy o analýzách údajů z více než jedné studie, včetně jakýchkoliv formálně integrovaných analýz, meta-analýz a překlenovacích analýz

  — jiné zprávy o studiích

— *zprávy o poregistrační zkušenosti*

  — odkazy na literaturu

5.2. **Obsah: základní zásady a požadavky**

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům.

a) Klinické údaje, které se předkládají podle čl. 8 odst. 3 písm. i) a čl. 10 odst. 1, musí umožnit vytvoření dostatečně odůvodněného a vědecky platného stanoviska o tom, zda léčivý přípravek splňuje kritéria pro udělení registrace. Z toho plyne, že základním požadavkem je předložení výsledků všech klinických hodnocení, jak příznivých, tak nepříznivých.

b) Klinickým hodnocením musí vždy předcházet dostatečné farmakologické a toxikologické zkoušky provedené na zvířatech v souladu s požadavky modulu 4 této přílohy. Zkoušející se musí seznámit se závěry vyplývajícími z farmakologických a toxikologických studií, a proto mu musí žadatel poskytnout alespoň soubor informací pro zkoušejícího, který obsahuje všechny důležité informace známé před zahájením klinického hodnocení, včetně chemických, farmaceutických a biologických údajů, toxikologických, farmakokinetických a farmakodynamických údajů u zvířat a výsledků dřívějších klinických hodnocení s dostatečnými údaji pro odůvodnění povahy, rozsahu a trvání navrženého hodnocení; úplné farmakologické a toxikologické zprávy musí být poskytnuty na vyžádání. Pro materiály lidského nebo živočišného původu se využijí všechny dostupné prostředky k zajištění bezpečnosti s ohledem na přenos infekčních agens před zahájením hodnocení.

c) Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby základní dokumenty ke klinickému hodnocení (včetně formulářů záznamů subjektů hodnocení) kromě lékařské dokumentace subjektů byly uchovávány vlastníky údajů

  — po dobu nejméně 15 let po dokončení nebo přerušení hodnocení,

  — nebo po dobu nejméně dvou let po udělení poslední registrace v Evropském společenství, pokud nejsou předloženy žádné žádosti o registraci v Evropském společenství nebo toto předložení není plánováno,

  — nebo po dobu nejméně dvou let po formálním přerušení klinického vývoje hodnoceného přípravku.

Lékařská dokumentace subjektů by se měla uchovávat v souladu s platnými právními předpisy a po nejdelší dobu povolenou nemocnicí, institucí nebo soukromou praxí.

Dokumenty však mohou být uchovávány po delší dobu, jestliže to vyžadují platné právní předpisy nebo dohoda se zadavatelem. Zadavatel je odpovědný za informování nemocnice, instituce nebo praxe o tom, kdy již tyto dokumenty nemusí být uchovávány.

Zadavatel nebo jiný vlastník údajů uchovává veškerou další dokumentaci týkající se hodnocení tak dlouho, dokud je přípravek registrován. Tato dokumentace zahrnuje: protokol včetně zdůvodnění, cílů, statistického plánu a metodologie hodnocení s podmínkami, za kterých je prováděno a řízeno, a podrobností o hodnoceném přípravku, referenčním léčivém přípravku a/nebo použitém placebu; standardní operační postupy; veškerá písemná stanoviska k protokolu a postupům; soubor informací pro zkoušejícího; formuláře záznamů každého subjektu hodnocení; závěrečnou zprávu; osvědčení o auditu, pokud jsou k dispozici. Závěrečnou zprávu uchovává zadavatel nebo následný vlastník po dobu pěti let po skončení platnosti registrace přípravku.

Navíc pro hodnocení prováděná v Evropském společenství musí držitel rozhodnutí o registraci učinit doplňující opatření pro archivaci dokumentace v souladu s ustanoveními směrnice 2001/20/ES a prováděcími pokyny.

Jakákoliv změna vlastnictví údajů musí být doložena.

Všechny údaje a dokumenty musí být zpřístupněny na žádost příslušných orgánů.

d) Údaje o každém klinickém hodnocení musí být natolik podrobné, aby umožnily vytvoření objektivního úsudku:

— protokol včetně odůvodnění, cílů a statistického plánu a metodologie hodnocení s podmínkami, za kterých je prováděno a řízeno, a podrobností o použitém hodnoceném přípravku,

— osvědčení o auditu, pokud jsou k dispozici,

— seznam zkoušejících, přičemž u každého z nich musí být uvedeno jeho jméno, adresa, pracovní zařazení, kvalifikace a klinické povinnosti, místo, kde bylo hodnocení provedeno, a souhrn informací o každém jednotlivém pacientovi, včetně formulářů záznamů každého subjektu hodnocení,

— závěrečná zpráva podepsaná zkoušejícím a u multicentrických hodnocení všemi zkoušejícími nebo koordinujícím (hlavním) zkoušejícím.

e) Výše uvedené údaje o klinických hodnoceních se předloží příslušným orgánům. Po dohodě s příslušnými orgány však žadatel může část těchto informací vynechat. Úplná dokumentace bude poskytnuta neprodleně na vyžádání.

Zkoušející vyjádří ve svých závěrech k experimentálním výsledkům stanovisko k bezpečnosti přípravku za běžných podmínek použití, jeho snášenlivosti, jeho účinnosti a jakýchkoliv účelných informací týkajících se indikací, kontraindikací, dávkování a průměrného trvání léčby i jakýchkoliv zvláštních opatření, která mají být přijata při léčbě, a klinických příznaků předávkování. Při sdělování výsledků multicentrické studie vyjádří hlavní zkoušející jménem všech zúčastněných pracovišť ve svých závěrech stanovisko k bezpečnosti a účinnosti hodnoceného přípravku.

f) Klinická pozorování se shrnou pro každé hodnocení a uvedou se

1) počet a pohlaví léčených subjektů;

2) výběr a věkové složení skupin hodnocených pacientů a srovnávací testy;

3) počet pacientů vyřazených předčasně z hodnocení a důvody pro takové vyřazení;

4) pokud byla kontrolovaná hodnocení provedena za výše uvedených podmínek, údaje o tom, zda kontrolní skupina

— nebyla vůbec léčena,

— dostávala placebo,

— dostávala jiný léčivý přípravek se známým účinkem,

— byla léčena jiným způsobem než pomocí léčivých přípravků;

5) četnost pozorovaných nežádoucích účinků;

6) podrobnosti o pacientech, kteří mohou být vystaveni zvýšenému riziku, např. starší lidé, děti, ženy během těhotenství či menstruace nebo pacienti, jejichž fyziologický či patologický stav vyžaduje zvláštní pozornost;

7) parametry nebo kritéria hodnocení účinnosti a výsledky vztažené k těmto parametrům;

8) statistické hodnocení výsledků, pokud je vyžadováno plánem hodnocení, včetně variability.

g) Zkoušející dále vždy uvede svá pozorování o

1) jakýchkoli příznacích návyku, závislosti nebo obtížného odvykání pacientů léčivému přípravku;

2) jakýchkoli pozorovaných interakcích s jinými současně podávanými léčivými přípravky;

3) kritériích, na jejichž základě se vyloučí určití pacienti z hodnocení;

4) všech úmrtích, která nastala během hodnocení nebo v období následného sledování.

h) Údaje o nové kombinaci léčivých látek musí být totožné s těmi, které jsou požadovány pro nové léčivé přípravky, a musí prokázat bezpečnost a účinnost kombinace.

i) Úplné nebo částečné vynechání údajů musí být vysvětleno. Pokud se v průběhu hodnocení vyskytnou neočekávané výsledky, musí být provedeny a vyhodnoceny další předklinické toxikologické a farmakologické zkoušky.

j) Jestliže je léčivý přípravek určen pro dlouhodobé podávání, předloží se údaje o jakékoliv změně farmakologického účinku po opakovaném podání a také se stanoví dlouhodobé dávkování.

5.2.1. *Zprávy o biofarmaceutických studiích*

Předloží se zprávy o studiích biodostupnosti, zprávy o studiích srovnávací biodostupnosti a bioekvivalence, zprávy o studiích korelace *in vivo – in vitro* a bioanalytické a analytické metody.

Navíc je provedeno hodnocení biologické dostupnosti, pokud je nezbytné prokázat bioekvivalenci pro léčivé přípravky uvedené v čl. 10 odst. 1 písm. a).

5.2.2. *Zprávy o studiích týkajících se farmakokinetiky využívajících lidské biomateriály*

Pro účely této přílohy se lidskými biomateriály rozumějí všechny bílkoviny, buňky, tkáně a příbuzné materiály pocházející z lidských zdrojů, které se použijí *in vitro* nebo *ex vivo* k hodnocení farmakokinetických vlastností léčivé látky.

V tomto ohledu se předloží zprávy o studiích vazby na plazmatické bílkoviny, studiích jaterního metabolismu a interakcí účinné látky a studiích využívajících jiné lidské biomateriály.

5.2.3. *Zprávy o farmakokinetických studiích u lidí*

a) Musí být popsány následující farmakokinetické charakteristiky:

— absorpce (rychlost a rozsah),

— distribuce,

— metabolismus,

— vylučování.

Musí být popsány klinicky významné charakteristiky, včetně důsledků údajů o kinetice pro schémata dávkování zejména u rizikových pacientů, a rozdíly mezi člověkem a živočišnými druhy použitými v předklinických studiích.

Kromě standardních farmakokinetických studií s mnohonásobnými vzorky se mohou otázkami vlivu vnitřních a vnějších faktorů na variabilitu vztahu mezi dávkou a farmakokinetickou odezvou zabývat také analýzy farmakokinetiky v populaci založené na malém počtu vzorků získaných z klinických studií. Předloží se zprávy o studiích farmakokinetiky a počáteční snášenlivosti u zdravých subjektů a u pacientů, zprávy o studiích farmakokinetiky k hodnocení vlivu vnitřních a vnějších faktorů a zprávy o studiích farmakokinetiky v populaci.

b) Jestliže má být přípravek obvykle podáván současně s dalšími léčivými přípravky, uvedou se údaje o zkouškách s kombinovaným podáním provedených za účelem prokázání možné změny farmakologického účinku.

Musí být prostudovány farmakokinetické interakce mezi účinnou látkou a jinými léčivými přípravky nebo látkami.

5.2.4. *Zprávy o farmakodynamických studiích u lidí*

a) Prokáže se farmakodynamický účinek vztažený k účinnosti, včetně

— vztahu dávky a odpovědi a jeho časového průběhu,

— zdůvodnění dávkování a podmínek podávání,

— způsobu účinku, pokud je to možné.

Popíše se farmakodynamické působení, které se nevztahuje k účinnosti.

Prokázání farmakodynamických účinků u lidí není samo o sobě dostačující ke zdůvodnění závěrů vztahujících se k jakémukoli potenciálnímu léčebnému účinku.

b) Jestliže má být přípravek obvykle podáván současně s dalšími léčivými přípravky, uvedou se údaje o zkouškách s kombinovaným podáním provedených za účelem prokázání možné změny farmakologického účinku.

Musí být prostudovány farmakodynamické interakce mezi účinnou látkou a jinými léčivými přípravky nebo látkami.

5.2.5. *Zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti*

5.2.5.1. Zprávy o kontrolovaných klinických studiích týkajících se deklarované indikace

Obecně se klinická hodnocení provádějí jako „kontrolovaná klinická hodnocení“ a, pokud možno, randomizovaně a případně proti placebu a proti zavedenému léčivému přípravku s prokázanou léčebnou hodnotou; jakékoliv jiné uspořádání musí být zdůvodněno. Kontrolní léčba se při hodnocení bude lišit případ od případu a bude též záviset na etických úvahách a terapeutické oblasti; v některých případech může být tedy vhodnější porovnávat účinnost nového léčivého přípravku s účinností zavedeného léčivého přípravku s prokázanou léčebnou hodnotou spíše než s účinkem placeba.

1) Pokud je to možné, a zejména při hodnoceních, při kterých nemůže být účinek přípravku objektivně měřen, musí být podniknuty kroky k vyloučení zkreslení, včetně způsobů randomizace a zaslepení.

2) Protokol hodnocení musí obsahovat důkladný popis použitých statistických metod, počet pacientů a důvody pro jejich zařazení (včetně výpočtů vypovídací síly hodnocení), hladinu významnosti, která má být použita, a popis statistické jednotky. Musí být doložena opatření přijatá k vyloučení zkreslení, zejména způsoby randomizace. Zahrnutí velkého počtu subjektů do hodnocení nesmí být považováno za dostatečnou náhradu řádně kontrolovaného hodnocení.

Údaje o bezpečnosti se přezkoumají s přihlédnutím k pokynům zveřejněným Komisí, se zvláštním zřetelem k příhodám, které vyústí ve změny dávky nebo potřebu současného podávání dalších léčivých přípravků, k závažným nežádoucím příhodám, k příhodám vedoucím k vyloučení subjektu a smrti. Musí být identifikováni všichni pacienti nebo skupiny pacientů, kterým hrozí vyšší riziko, a zvláštní pozornost musí být věnována potenciálně zranitelným pacientům, např. dětem, těhotným ženám, slabým starším lidem, lidem s významnými anomáliemi metabolismu nebo vylučování, kteří mohou být přítomni v malých počtech. Popíše se dopad hodnocení bezpečnosti na možná použití léčivého přípravku.

5.2.5.2. Zprávy o nekontrolovaných klinických studiích, zprávy o analýzách údajů z více než jedné studie a další zprávy o klinických studiích

Předloží se tyto zprávy.

5.2.6. *Zprávy o poregistrační zkušenosti*

Pokud je již léčivý přípravek registrován ve třetích zemích, uvedou se informace týkající se nežádoucích účinků daného léčivého přípravku a léčivých přípravků obsahujících stejnou účinnou látku či účinné látky, pokud možno ve vztahu k výši spotřeby.

5.2.7. *Formuláře záznamů a výčty údajů o jednotlivých pacientech*

Pokud se mají podle příslušných pokynů agentury předložit formuláře záznamů a výčty údajů o jednotlivých pacientech, předloží se ve stejném pořadí jako zprávy o klinických studiích a označené podle studie.

ČÁST II

ZVLÁŠTNÍ REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE A POŽADAVKY

Některé léčivé přípravky vykazují natolik zvláštní vlastnosti, že je třeba veškeré požadavky na dokumentaci k žádosti o registraci stanovené v části I této přílohy přizpůsobit. Aby bylo přihlédnuto k těmto zvláštním situacím, musí žadatelé dodržovat odpovídající přizpůsobenou formu dokumentace.

1. DOBŘE ZAVEDENÉ LÉČEBNÉ POUŽITÍ

Pro léčivé přípravky, jejichž účinná látka či účinné látky mají „dobře zavedené léčebné použití“ s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti podle čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu ii) se použijí tato zvláštní pravidla.

Žadatel předloží moduly 1, 2 a 3 popsané v části I této přílohy.

V modulech 4 a 5 se doloží neklinické a klinické vlastnosti podrobnou vědeckou bibliografií.

Dobře zavedené léčebné použití se doloží následujícími zvláštními pravidly:

a) faktory, které se musí vzít v úvahu při prokázání „dobře zavedeného léčebného použití“ složek léčivých přípravků, jsou:

— doba, po kterou je látka používána,

— kvantitativní aspekty používání látky,

— stupeň vědeckého zájmu o používání látky (s ohlasem ve zveřejněné vědecké literatuře) a

— koherence vědeckých hodnocení.

Proto mohou být pro prokázání „dobře zavedeného léčebného použití“ různých látek nezbytná různá časová období. V každém případě však doba požadovaná pro prokázání „dobře zavedeného léčebného použití“ složky léčivého přípravku nesmí být kratší než deset let od prvního systematického a dokumentovaného použití dané látky jako léčivého přípravku ve Společenství;

b) dokumentace předložená žadatelem by měla pokrýt všechny aspekty hodnocení bezpečnosti a/nebo účinnosti a musí obsahovat přehled příslušné literatury, přičemž se přihlédne ke studiím před uvedením na trh a studiím po uvedení na trh a ke zveřejněné vědecké literatuře týkající se zkušeností ve formě epidemiologických studií, a zejména srovnávacích epidemiologických studií. Předkládá se veškerá dokumentace, jak příznivá, tak nepříznivá. S ohledem na ustanovení o „dobře zavedeném léčebném použití“ je zejména nutné vysvětlit, že jako platný důkaz bezpečnosti a účinnosti přípravku mohou sloužit „bibliografické odkazy“ na jiné zdroje důkazů (studie po uvedení na trh, epidemiologické studie atd.) a ne jen údaje ze zkoušek a hodnocení, pokud je v žádosti uspokojivě vysvětleno a odůvodněno použití těchto zdrojů informací;

c) zvláštní pozornost musí být věnována jakýmkoliv chybějícím informacím a musí být odůvodněno, proč může být uznáno doložení přijatelné úrovně bezpečnosti a/nebo účinnosti, přestože některé studie chybí;

d) v neklinickém a/nebo klinickém přehledu musí být vysvětlena závažnost všech předložených údajů týkajících se přípravku odlišného od přípravku, který má být uveden na trh. Musí být rozhodnuto, zda může být posuzovaný přípravek považován za podobný přípravku, kterému bude udělena registrace i přes existující rozdíly;

e) zkušenosti po uvedení na trh s jinými přípravky, které obsahují stejné složky, jsou zvláště důležité a žadatelé by na ně měli klást zvláštní důraz.

2. V ZÁSADĚ PODOBNÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

a) Žádosti založené na čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu i) (v zásadě podobné přípravky) musí obsahovat údaje popsané v modulech 1, 2 a 3 části I této přílohy za předpokladu, že žadatel obdržel souhlas k odkazu na obsah modulů 4 a 5 od držitele původní registrace.

b) Žádosti založené na čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu iii) (v zásadě podobné přípravky, tj. generika) musí obsahovat údaje popsané v modulech 1, 2 a 3 části I této přílohy společně s údaji prokazujícími biodostupnost a bioekvivalenci s původním léčivým přípravkem za předpokladu, že původní léčivý přípravek není biologickým léčivým přípravkem (viz část II, 4 Podobné biologické léčivé přípravky).

U těchto přípravků jsou neklinické a klinické přehledy a souhrny zaměřeny zejména na tyto prvky:

— opodstatnění zásadní podobnosti,

— souhrn nečistot přítomných v šaržích účinné látky či účinných látek a konečného léčivého přípravku (a případně příslušných rozkladných produktů vznikajících během skladování), jak je navrženo pro přípravek určený na trh, společně s hodnocením těchto nečistot,

— hodnocení studií bioekvivalence nebo odůvodnění, proč nebyly studie provedeny s ohledem na pokyn „Hodnocení biodostupnosti a bioekvivalence“,

— aktualizovaný seznam zveřejněné literatury týkající se látky a předložené žádosti. Pro tento účel je přijatelný odkaz na články publikované v časopisech s odborným posouzením,

— každé tvrzení v souhrnu údajů o přípravku, které není známé nebo odvoditelné z vlastností léčivého přípravku a/nebo jeho terapeutické skupiny, by mělo být probráno v neklinických a klinických přehledech a souhrnech a doloženo zveřejněnou literaturou a/nebo doplňujícími studiemi,

— žadatel by měl případně k prokázání zásadní podobnosti předložit doplňující údaje dokládající ekvivalenci vlastností různých solí, esterů nebo derivátů registrované účinné látky ve vztahu k bezpečnosti a účinnosti.

3. DOPLŇUJÍCÍ ÚDAJE POŽADOVANÉ VE ZVLÁŠTNÍCH SITUACÍCH

Pokud účinná látka v zásadě podobného léčivého přípravku obsahuje stejnou terapeuticky účinnou složku jako původní registrovaný přípravek ve spojení s odlišnou solí/komplexem esterů/derivátem, musí být doloženo, že u složky nedochází k žádné změně farmakokinetiky, farmakodynamiky a/nebo toxicity, která by mohla změnit profil bezpečnost/účinnost. Pokud nejde o takový případ, považuje se toto spojení za novou účinnou látku.

Pokud je léčivý přípravek určen pro odlišné léčebné použití nebo je předložen v odlišné lékové formě nebo má být podáván odlišnou cestou, v odlišných dávkách či s odlišným dávkováním, musí být předloženy výsledky odpovídajících toxikologických a farmakologických zkoušek a/nebo klinických hodnocení.

4. PODOBNÉ BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Ustanovení čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu iii) nejsou v případě biologických léčivých přípravků dostatečná. Pokud údaje požadované v případě přípravků v zásadě podobných (generik) neumožňují důkaz podobné povahy dvou biologických léčivých přípravků, musí být předloženy doplňující údaje, zejména toxikologický a klinický profil.

Pokud nezávislý žadatel předloží po uplynutí období ochrany údajů k registraci biologický léčivý přípravek, jak je definován v části I bodě 3.2 této přílohy, s odkazem na původní léčivý přípravek registrovaný ve Společenství, použije se tento postup:

— údaje, které mají být předloženy, nesmějí být omezeny na moduly 1, 2 a 3 (farmaceutické, chemické a biologické údaje), doplněné údaji o bioekvivalenci a biologické dostupnosti. Druh a množství doplňujících údajů (tj. toxikologických a dalších neklinických a vhodných klinických údajů) se stanoví případ od případu podle příslušných vědeckých pokynů,

— z důvodu rozmanitosti biologických léčivých přípravků musí být příslušnými orgány definována potřeba určitých studií, které jsou předpokládány v modulech 4 a 5, s přihlédnutím ke zvláštním vlastnostem každého jednotlivého léčivého přípravku.

Obecné postupy, které se mají použít, jsou předmětem pokynu zveřejněného agenturou, který zohledňuje vlastnosti daných biologických léčivých přípravků. V případě, že původní registrovaný léčivý přípravek má více než jednu indikaci, musí být účinnost a bezpečnost léčivého přípravku deklarovaného jako podobný odůvodněna nebo případně prokázána odděleně pro každou deklarovanou indikaci.

5. LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY S FIXNÍ KOMBINACÍ

Žádosti založené na čl. 10 odst. 1 písm. b) se týkají nových léčivých přípravků, které sestávají alespoň ze dvou účinných látek, jež nebyly dříve registrovány jako léčivý přípravek s fixní kombinací.

Při takových žádostech se předloží úplná dokumentace (moduly 1 až 5) pro léčivý přípravek s fixní kombinací. Případně se předloží informace o místech výroby a hodnocení bezpečnosti vzhledem k cizím agens.

6. DOKUMENTACE PŘEDKLÁDANÁ S ŽÁDOSTMI ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Pokud, jak stanoví článek 22, může žadatel prokázat, že není schopen poskytnout úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti za běžných podmínek použití, protože

— indikace, pro něž je daný léčivý přípravek určen, se vyskytují tak zřídka, že nelze od žadatele oprávněně očekávat, že poskytne úplný důkaz, nebo

— za současného stavu vědeckého poznání nemohou být úplné informace poskytnuty nebo

— shromažďování takových informací by bylo v rozporu s obecně přijatými zásadami lékařské etiky,

může být registrace udělena s určitými zvláštními podmínkami.

Tyto podmínky mohou zahrnovat následující:

— žadatel ukončí ve lhůtě určené příslušným orgánem vymezený program studií, jehož výsledky vytvoří základ pro přehodnocení profilu prospěšnost/riziko,

— daný léčivý přípravek smí být vydáván pouze na lékařský předpis a smí být v určitých případech podáván jen za přísného lékařského dozoru, případně v nemocnici, a u radiofarmak k tomu oprávněnou osobou,

— příbalová informace a jakékoliv lékařské informace upozorní praktického lékaře na skutečnost, že údaje dostupné pro daný léčivý přípravek jsou zatím v určitých vymezených ohledech nedostatečné.

7. KOMBINOVANÉ ŽÁDOSTI O REGISTRACI

Kombinovanými žádostmi o registraci se rozumějí žádosti o registraci předkládané s dokumentací, jejíž modul 4 a/nebo 5 sestává z kombinace zpráv o omezených neklinických a/nebo klinických studiích provedených žadatelem a z bibliografických odkazů. Všechny ostatní moduly jsou v souladu se strukturou popsanou v části I této přílohy. Příslušný orgán rozhodne případ od případu, je-li navržený formát předložený žadatelem přijatelný.

ČÁST III

ZVLÁŠTNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

V této části jsou stanoveny zvláštní požadavky ve vztahu k povaze určitých léčivých přípravků.

1. BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

1.1. **Léčivé přípravky pocházející z plazmy**

U léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo plazmy mohou být odchylně od ustanovení modulu 3 požadavky na dokumentaci k výchozím materiálům získaným z lidské krve či plazmy uvedené v „Informacích týkajících se výchozích materiálů a surovin" nahrazeny základním dokumentem o plazmě (plasma master file), který má certifikát podle této části.

a) Zásady

Pro účely této přílohy:

— základním dokumentem o plazmě se rozumí samostatný dokument oddělený od registrační dokumentace, který poskytuje veškeré podrobné informace o vlastnostech veškeré lidské plazmy použité jako výchozí materiál a/nebo surovina pro výrobu subfrakcí či mezioperačních frakcí, složek pomocných látek a účinné látky či účinných látek, které jsou součástí léčivých přípravků nebo zdravotnických prostředků uvedených ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2000/70/ES ze dne 16. listopadu 2000, kterou se mění směrnice Rady 93/42/ES s ohledem na zdravotnické prostředky obsahující stabilní deriváty z lidské krve nebo lidské plazmy ([12]),

— každé středisko nebo zařízení pro frakcionaci/zpracování lidské plazmy připraví a udržuje aktualizovaný soubor příslušných podrobných informací uvedených v základním dokumentu o plazmě,

— základní dokument o plazmě předloží žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci agentuře nebo příslušnému orgánu. Není-li žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci totožný s držitelem základního dokumentu o plazmě, musí být základní dokument o plazmě zpřístupněn žadateli nebo držiteli rozhodnutí o registraci, aby jej mohl předložit příslušnému orgánu. V každém případě je za daný léčivý přípravek odpovědný žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci,

— příslušný orgán, který hodnotí registraci, vyčká s rozhodnutím o žádosti, až agentura vydá certifikát,

— každá registrační dokumentace obsahující složku pocházející z lidské plazmy musí odkázat na základní dokument o plazmě odpovídající plazmě použité jako výchozí materiál nebo surovina.

b) Obsah

V souladu s ustanoveními článku 109, ve znění směrnice 2002/98/ES, který odkazuje na požadavky pro dárce a zkoušení odběrů, musí základní dokument o plazmě obsahovat informace o plazmě použité jako výchozí materiál nebo surovina, a to zejména:

1) Původ plazmy

i) informace o střediscích nebo zařízeních, v nichž se provádí odběr krve/plazmy, včetně inspekcí a schválení a epidemiologických údajů o infekcích přenosných krví;

ii) informace o střediscích nebo zařízeních, v nichž se provádí zkoušení odběrů a směsí plazmy, včetně informací o inspekcích a schválení;

iii) kritéria pro výběr a vyloučení dárců krve/plazmy;

iv) zavedený systém, který umožňuje sledovat cestu každého odběru od zařízení pro odběr krve/plazmy až ke konečným přípravkům a naopak.

([12]) Úř. věst. L 313, 13.12.2000, s. 22.

2) Jakost a bezpečnost plazmy

i) soulad s monografiemi Evropského lékopisu;

ii) zkoušení odběrů krve/plazmy a směsí na přítomnost infekčních agens, včetně informací o zkušebních metodách a v případě směsí plazmy údaje o validaci použitých zkoušek;

iii) technické charakteristiky vaků pro odběr krve a plazmy, včetně informací o použitých antikoagulačních roztocích;

iv) podmínky skladování a přepravy plazmy;

v) postupy pro karanténní sklad a/nebo dobu karantény;

vi) charakterizace směsí plazmy.

3) Systém zavedený mezi výrobcem léčivého přípravku pocházejícího z plazmy a/nebo jednotkou, která zpracovává či frakcionuje plazmu, na jedné straně a středisky nebo zařízeními, které odebírají a zkoušejí krev/plazmu, na druhé straně, definující podmínky jejich spolupráce a schválené specifikace.

Dále musí základní dokument o plazmě obsahovat seznam léčivých přípravků, pro které platí, ať jsou již registrované nebo jsou v registračním řízení, včetně léčivých přípravků uvedených v článku 2 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES týkající se zavedení správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků.

c) Hodnocení a certifikace

— U dosud neregistrovaných léčivých přípravků předloží žadatel o registraci příslušnému orgánu úplnou dokumentaci s přiloženým odděleným základním dokumentem o plazmě, pokud již takový dokument neexistuje.

— Základní dokument o plazmě je předmětem vědeckého a technického hodnocení, které provede agentura. Výsledkem pozitivního hodnocení je certifikát shody základního dokumentu o plazmě s právními předpisy Společenství, ke kterému je přiložena zpráva o hodnocení. Vydaný certifikát je použitelný v celém Společenství.

— Základní dokument o plazmě musí být vždy po roce aktualizován a nově certifikován.

— Změny následně provedené v základním dokumentu o plazmě musí být hodnoceny postupem stanoveným nařízením Komise (ES) č. 542/95 ([13]) týkajícím se posuzování změn registrace spadající do oblasti působnosti nařízení Rady (EHS) č. 2309/93 ze dne 22. července 1993, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci a dozor nad humánními a veterinárními léčivými přípravky a zřizuje se Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků ([14]). Podmínky pro hodnocení těchto změn jsou stanoveny nařízením (ES) č. 1085/2003.

— Ve druhém stupni k ustanovením uvedeným v první až čtvrté odrážce přihlédne příslušný orgán, který udělí nebo udělil registraci, k certifikátu, obnovenému certifikátu nebo změně základního dokumentu o plazmě pro daný léčivý přípravek nebo dané léčivé přípravky.

— Odchylně od ustanovení druhé odrážky tohoto bodu (hodnocení a certifikace) v případech, kdy se základní dokument o plazmě týká pouze léčivých přípravků pocházejících z krve či plazmy, jejichž registrace je omezena na jeden členský stát, vědecké a technické hodnocení daného základního dokumentu o plazmě provede vnitrostátní příslušný orgán daného členského státu.

([13]) Úř. věst. L 55, 11.3.1995, s. 15.
([14]) Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 1.

1.2. **Vakcíny**

U humánních vakcín, je-li využit systém základního dokumentu o antigenu vakcíny (*vaccine antigen master file*), se odchylně od ustanovení pro účinnou látku či účinné látky v modulu 3 použijí následující požadavky.

Dokumentace k žádosti o registraci vakcíny, kromě vakcíny proti lidské chřipce, musí obsahovat základní dokument o antigenu vakcíny pro každý antigen vakcíny, který je účinnou látkou této vakcíny.

a) Zásady

Pro účely této přílohy:

— základním dokumentem o antigenu vakcíny se rozumí samostatná část dokumentace k žádosti o registraci vakcíny, která obsahuje veškeré důležité biologické, farmaceutické a chemické údaje ke každé z účinných látek, jež jsou součástí tohoto léčivého přípravku. Samostatná část může být společná pro jednu nebo více monovalentních a/nebo kombinovaných vakcín předložených tímtéž žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci,

— vakcína může obsahovat jeden nebo více odlišných antigenů vakcíny. Vakcína má tolik účinných látek, kolik je v ní obsažených antigenů vakcíny,

— kombinovaná vakcína obsahuje alespoň dva odlišné antigeny vakcíny, které mají vyvolat ochranu vůči jedné nebo více infekčním nemocem,

— monovalentní vakcína je vakcína, která obsahuje jeden antigen vakcíny, jenž má vyvolat ochranu vůči jedné infekční nemoci.

b) Obsah

Základní dokument o antigenu vakcíny musí obsahovat následující informace vyňaté z příslušné části (Účinná látka) modulu 3 pro údaje o jakosti, jak je popsáno v části I této přílohy:

Účinná látka

1. Obecné informace, včetně souladu s příslušnou monografií či monografiemi Evropského lékopisu.
2. Informace o výrobě účinné látky: zde musí být zahrnut výrobní proces, informace o výchozích materiálech a surovinách, zvláštní opatření pro hodnocení bezpečnosti vůči TSE a cizím agens a dále výrobní zařízení a vybavení.
3. Charakterizace účinné látky.
4. Kontrola jakosti účinné látky.
5. Referenční standardy a materiály.
6. Vnitřní obal účinné látky a systém jeho uzavření
7. Stabilita účinné látky.

c) Hodnocení a certifikace

— U nových vakcín, které obsahují nový antigen vakcíny, předloží žadatel příslušnému orgánu úplnou dokumentaci k žádosti o registraci, včetně všech základních dokumentů o antigenu vakcíny odpovídajících každému jednotlivému antigenu vakcíny, který je součástí nové vakcíny, pokud již základní dokument pro jednotlivý antigen vakcíny neexistuje. Vědecké a technické hodnocení každého základního dokumentu o antigenu vakcíny provede agentura. Výsledkem pozitivního hodnocení je certifikát shody s právními předpisy Společenství pro každý základní dokument o antigenu vakcíny, ke kterému je přiložena zpráva o hodnocení. Certifikát je použitelný v celém Společenství.

— Ustanovení první odrážky se použijí i pro každou vakcínu, která sestává z nové kombinace antigenů vakcíny, bez ohledu na to, zda je, nebo není jeden nebo více těchto antigenů vakcíny součástí vakcín již registrovaných ve Společenství.

— Změny obsahu základního dokumentu o antigenu vakcíny registrované ve Společenství podléhají vědeckému a technickému hodnocení prováděnému agenturou podle postupu stanoveného nařízením Komise (ES) č. 1085/2003. V případě pozitivního hodnocení vydá agentura certifikát shody základního dokumentu o antigenu vakcíny s právními předpisy Společenství. Vydaný certifikát je použitelný v celém Společenství.

— Odchylně od ustanovení první až třetí odrážky tohoto bodu (hodnocení a certifikace) v případech, kdy se základní dokument o antigenu vakcíny týká pouze vakcíny, jejíž registrace nebyla či nebude udělena postupem Společenství, a za předpokladu, že registrovaná vakcína obsahuje antigeny vakcíny, které nebyly hodnoceny postupem Společenství, provede vědecké a technické hodnocení daného základního dokumentu o antigenu vakcíny a jeho následné změny příslušný vnitrostátní orgán, který udělil registraci.

— Ve druhém stupni k ustanovením uvedeným v první až čtvrté odrážce přihlédne příslušný orgán, který udělí nebo udělil registraci, k certifikátu, obnovenému certifikátu nebo změně základního dokumentu o antigenu vakcíny pro daný léčivý přípravek nebo dané léčivé přípravky.

2. RADIOFARMAKA A PREKURZORY

2.1. **Radiofarmaka**

Pro účely této kapitoly se s žádostmi založenými na čl. 6 odst. 2 a článku 9 předloží úplná dokumentace, která musí obsahovat následující zvláštní podrobnosti:

Modul 3

a) V souvislosti s kitem pro radiofarmaka, který má být značený radioizotopy po dodání výrobcem, se považuje za účinnou látku ta složka, která je určena jako nosič nebo k vazbě radionuklidu. Popis způsobu výroby kitu pro radiofarmaka zahrnuje též podrobnosti o výrobě kitu a podrobnosti o jeho doporučeném konečném zpracování na radioaktivní léčivý přípravek. Nezbytné specifikace radionuklidu se případně popíšou podle obecné nebo zvláštní monografie Evropského lékopisu. Dále se uvedou všechny sloučeniny podstatné pro radioaktivní značení. Popíše se také struktura radioaktivně značené sloučeniny.

U radionuklidů se vysvětlí příslušné jaderné reakce.

U generátoru se považují za účinné látky jak mateřský, tak dceřiný radionuklid.

b) Uvedou se podrobnosti o povaze radionuklidu, totožnost izotopu, pravděpodobné nečistoty, nosič, celková a měrná aktivita.

c) Mezi výchozí materiály patří ozařované terče.

d) Uvedou se úvahy o chemické/radiochemické čistotě a jejím vztahu k biodistribuci.

e) Popíše se radionuklidová čistota, radiochemická čistota a měrná aktivita.

f) U generátorů jsou požadovány podrobnosti o zkoušení mateřského a dceřiného radionuklidu. Pro eluáty generátoru musí být předloženy zkoušky pro mateřské radionuklidy a pro další složky generátorového systému.

g) Požadavek, aby byl obsah účinných látek vyjadřován hmotností účinných částí, platí pouze pro kity pro radiofarmaka. Pro radionuklidy se vyjadřuje radioaktivita v jednotkách becquerel k danému údaji a případně času s odkazem na časové pásmo. Uvede se typ záření.

h) U kitů musí specifikace konečného přípravku obsahovat zkoušky účinku přípravků po radioaktivním značení. Musí být zahrnuty vhodné kontroly radiochemické a radionuklidové čistoty radioaktivně značené sloučeniny. Musí být uveden a stanoven obsah jakéhokoliv materiálu podstatného pro radioaktivní značení.

i) Uvede se informace o stabilitě u radionuklidových generátorů, kitů pro radionuklidy a radioaktivně značených přípravků. Doloží se stabilita radiofarmak ve vícedávkových lahvičkách během používání.

Modul 4

Vezme se v úvahu, že toxicita může být spojena s radiační dávkou. V diagnostice jde o následek použití radiofarmak; při léčbě jde o žádoucí vlastnost. Hodnocení bezpečnosti a účinnosti radiofarmak proto musí zohlednit požadavky na léčivé přípravky a aspekty radiační dozimetrie. Doloží se orgánová/tkáňová expozice radiaci. Odhady absorbované radiační dávky se vypočtou podle definovaného, mezinárodně uznávaného systému podle příslušné cesty podání.

Modul 5

Předloží se výsledky klinických hodnocení, pokud přicházejí v úvahu, v opačném případě se toto odůvodní v klinických souhrnech.

2.2. **Prekurzory radiofarmak pro účely radioaktivního značení**

Ve zvláštním případě prekurzoru radiofarmak určeného výhradně pro účely radioaktivního značení je primárním cílem předložit informace, které zohlední možné důsledky nízké účinnosti radioaktivního značení nebo *in vivo* rozkladu radioaktivně značeného produktu, tj. otázky týkající se účinku volného radionuklidu u pacienta. Dále je také nezbytné předložit příslušné informace týkající se bezpečnosti při práci, tj. expozice/vystavení radiaci nemocničního personálu a životního prostředí.

Zejména se předloží následující informace, pokud je to možné:

Modul 3

Ustanovení modulu 3 platí, jsou-li uplatnitelná, při registraci prekurzoru radiofarmak tak, jak je definováno výše [písmena a) až i)].

Modul 4

Pokud jde o toxicitu po jedné dávce a po opakovaných dávkách, předloží se výsledky studií provedených v souladu s ustanoveními týkajícími se správné laboratorní praxe stanovenými směrnicemi Rady 87/18/EHS a 88/320/EHS, pokud není odůvodněn jiný postup.

Studie mutagenity radionuklidu nejsou v tomto zvláštním případě považovány za užitečné.

Předloží se informace týkající se chemické toxicity a biodistribuce příslušného „studeného“ nuklidu.

Modul 5

Klinické informace získané ze studií s použitím prekurzoru samotného nejsou považovány ve zvláštním případě prekurzoru radiofarmak určeného výhradně pro účely radioaktivního značení za relevantní.

Předloží se však informace prokazující klinickou prospěšnost prekurzoru radiofarmak po připojení na příslušnou molekulu nosiče.

3. HOMEOPATICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Tento oddíl stanoví zvláštní ustanovení pro použití modulu 3 a 4 pro homeopatické léčivé přípravky, jak jsou definovány v čl. 1 odst. 5.

Modul 3

Ustanovení modulu 3 se použijí pro dokumenty předložené podle článku 15 při zjednodušeném postupu povolování homeopatických léčivých přípravků uvedených v čl. 14 odst. 1, stejně jako na dokumenty pro registraci jiných homeopatických léčivých přípravků uvedených v čl. 16 odst. 1 s následujícími modifikacemi.

a) Názvosloví

Latinský název homeopatické základní látky popsaný v dokumentaci předložené s žádostí o registraci musí být v souladu s latinským názvem Evropského lékopisu nebo, neexistuje-li, úředního lékopisu členského státu. Případně se poskytne tradiční název nebo tradiční názvy používané v každém členském státě.

b) Kontrola výchozích materiálů

Údaje a dokumentace k výchozím materiálům, tj. všem použitým materiálům včetně surovin a meziproduktů až do konečného ředění, zpracovaného do konečného léčivého přípravku, které jsou předkládány s žádostí, musí být doplněny dalšími údaji o homeopatické základní látce.

Obecné požadavky na jakost se použijí pro veškeré výchozí materiály a suroviny, stejně jako mezistupně výrobního procesu až do konečného ředění, které je zpracováno do konečného léčivého přípravku. Je-li to možné, požaduje se začlenění stanovení obsahu, pokud jsou přítomné toxické látky a pokud nelze jakost kontrolovat v konečném ředění z důvodu jeho vysokého stupně. Každý krok výrobního procesu od výchozích materiálů po konečné ředění, které je zpracováno do konečného léčivého přípravku, musí být plně popsán.

V případě, že je zahrnuto ředění, musí být tyto kroky ředění provedeny podle homeopatických výrobních postupů stanovených v příslušné monografii Evropského lékopisu nebo, neexistuje-li, úředním lékopisu členského státu.

c) Kontrolní zkoušky konečného léčivého přípravku

Obecné požadavky na jakost se použijí pro homeopatické konečné léčivé přípravky, jakákoliv výjimka musí být žadatelem řádně odůvodněna.

Musí být stanovena totožnost a obsah všech toxikologicky významných složek. Lze-li odůvodnit, že identifikace a/nebo stanovení obsahu všech toxikologicky významných složek nejsou možné, např. z důvodu jejich zředění v konečném léčivém přípravku, prokáže se jakost kompletní validací výrobního procesu a procesu ředění.

d) Zkoušky stability

Musí být doložena stabilita konečného léčivého přípravku. Údaje o stabilitě homeopatických základních látek jsou obecně přenosné pro ředění/triturace z nich získané. Pokud není možná identifikace nebo stanovení obsahu léčivé látky kvůli vysokému stupni ředění, mohou být vzaty v úvahu údaje o stabilitě lékové formy.

Modul 4

Ustanovení modulu 4 se použijí při zjednodušeném postupu povolování homeopatických léčivých přípravků uvedených v čl. 14 odst. 1 s následujícím upřesněním.

Jakákoliv chybějící informace musí být odůvodněna, např. musí být odůvodněno, proč může být uznáno doložení přijatelné úrovně bezpečnosti, přestože některé studie chybí.

4. ROSTLINNÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Se žádostmi pro rostlinné léčivé přípravky se předloží úplná dokumentace, v níž musí být zahrnuty následující zvláštní podrobnosti.

Modul 3

Při registraci rostlinného léčivého přípravku se použijí ustanovení modulu 3, včetně souladu s monografií či monografiemi Evropského lékopisu. Vezme se v úvahu stav vědeckých znalostí v době, kdy je žádost předložena.

Zváží se následující aspekty zvláštní pro rostlinné léčivé přípravky:

1) Rostlinné látky a rostlinné přípravky

Pro účely této přílohy se pojmy „rostlinné látky a rostlinné přípravky“ považují za rovnocenné pojmům „rostlinné drogy a přípravky z rostlinných drog“, jak jsou definovány v Evropském lékopise.

S ohledem na názvosloví rostlinné látky se uvede binomický vědecký název rostliny (rod, druh, odrůda a autor) a případně chemotyp, části rostlin, definice rostlinné látky, ostatní názvy (synonyma uvedená v jiných lékopisech) a laboratorní kód.

S ohledem na názvosloví rostlinného přípravku se uvede binomický vědecký název rostliny (rod, druh, odrůda a autor) a případně chemotyp, části rostlin, definice rostlinného přípravku, poměr rostlinné látky a rostlinného přípravku, rozpouštědlo či rozpouštědla k extrakci, ostatní názvy (synonyma uvedená v jiných lékopisech) a laboratorní kód.

K dokumentaci oddílu o struktuře rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků se uvede fyzikální forma, popis složek se známou léčebnou účinností nebo markerů (molekulární vzorec, relativní molekulová hmotnost, strukturní vzorec, včetně relativní a absolutní stereochemie), stejně jako dalších složek.

K dokumentaci oddílu o výrobci rostlinné látky se uvede jméno, adresa a odpovědnost každého dodavatele, včetně smluvních, a každé navržené místo výroby nebo zařízení, začleněné do pěstování/sběru a zkoušení rostlinné látky, přichází-li v úvahu.

K dokumentaci oddílu o výrobě rostlinného přípravku se uvede jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce, včetně smluvních, a každé navržené místo výroby nebo zařízení, začleněné do výroby a zkoušení rostlinného přípravku, přichází-li v úvahu.

S ohledem na popis výrobního procesu a jeho kontrol pro rostlinnou látku se předloží informace přiměřeně popisující pěstování a sběr rostliny, včetně geografického zdroje léčivé rostliny a kultivace, sklizně, sušení a skladovacích podmínek.

S ohledem na popis výrobního procesu a jeho kontrol pro rostlinný přípravek se předloží informace přiměřeně popisující výrobní proces rostlinného přípravku, včetně popisu zpracování, rozpouštědel a činidel, purifikačních stupňů a standardizace.

S ohledem na vývoj výrobního procesu se předloží stručný souhrn popisující vývoj rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků s přihlédnutím k navržené cestě podání a navrženému použití. Případně se prodiskutují výsledky srovnání fytochemického složení rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků použitých v podpůrných bibliografických podkladech se složením rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků obsažených jako účinná látka či účinné látky v rostlinném léčivém přípravku, který je předmětem žádosti.

S ohledem na vyjasnění struktury a dalších vlastností rostlinné látky se uvedou informace o botanické, makroskopické, mikroskopické a fytochemické charakterizaci a v případě potřeby o biologické účinnosti.

S ohledem na vyjasnění struktury a dalších vlastností rostlinného přípravku se uvedou informace o fytochemické a fyzikálně-chemické charakterizaci a v případě potřeby o biologické účinnosti.

Předloží se specifikace pro rostlinnou látku či rostlinné látky a případně rostlinný přípravek či rostlinné přípravky.

Předloží se analytické postupy použité pro zkoušení rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků.

S ohledem na validaci analytických postupů se předloží informace o analytické validaci, včetně experimentálních údajů pro analytické postupy použité pro zkoušení rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků.

S ohledem na analýzy šarží se předloží popis šarží a výsledky analýz šarží pro rostlinnou látku či rostlinné látky a případně rostlinný přípravek či rostlinné přípravky, včetně látek uvedených v lékopise.

Uvede se odůvodnění specifikací rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků.

Předloží se informace o referenčních standardech nebo referenčních materiálech použitých pro zkoušení rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků.

Pokud je rostlinná látka nebo rostlinný přípravek předmětem monografie, může žadatel požádat o certifikát shody udělovaný Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv.

2) Rostlinné léčivé přípravky

S ohledem na vývoj složení se předloží stručný souhrn popisující vývoj rostlinného léčivého přípravku, přičemž se přihlédne k navržené cestě podání a navrženému použití. Případně se prodiskutují výsledky srovnání fytochemického složení přípravků použitých v podpůrných bibliografických podkladech se složením rostlinného léčivého přípravku, který je předmětem žádosti.

5. LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PRO VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ

— V případě léčivého přípravku pro vzácná onemocnění ve smyslu nařízení (ES) č. 141/2000 se mohou použít obecná ustanovení části II bodu 6 (výjimečné okolnosti). Žadatel pak musí odůvodnit v neklinických a klinických souhrnech důvody, pro které není možné poskytnout úplné informace, a předložit odůvodnění poměru prospěšnost/riziko daného léčivého přípravku pro vzácná onemocnění.

— Pokud se žadatel o registraci léčivého přípravku pro vzácná onemocnění odvolává na ustanovení čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu ii) a části II bodu 1 této přílohy (dobře zavedené léčebné použití), systematické a dokumentované použití dané látky může výjimečně odkázat na použití této látky podle ustanovení článku 5 této směrnice.

ČÁST IV

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PRO MODERNÍ TERAPII

1. ÚVOD

Žádosti o registraci léčivých přípravků pro moderní terapii definovaných v čl. 2 odst. 1 písm. a) nařízení (ES) č. 1394/2007 musí být v souladu s požadavky na formát (moduly 1, 2, 3, 4 a 5) popsanými v části I této přílohy.

Použijí se technické požadavky pro moduly 3, 4 a 5 na biologické léčivé přípravky podle popisu v části I této přílohy. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro moderní terapii popsané v oddílech 3, 4 a 5 této části vysvětlují, jak se požadavky v části I vztahují na léčivé přípravky pro moderní terapii. Kromě toho byly ve vhodných případech a s přihlédnutím ke specifickým vlastnostem léčivých přípravků pro moderní terapii stanoveny doplňkové požadavky.

Vzhledem ke specifické povaze léčivých přípravků pro moderní terapii je možné stanovit úroveň kvality a neklinické i klinické údaje, které mají být uvedeny v žádosti o registraci, na základě analýzy rizik a v souladu s vědeckými pokyny týkajícími se jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků podle bodu 4 kapitoly „Úvod a obecné zásady“.

Analýza rizik se může vztahovat na celý vývoj. Zohledněny mohou být následující rizikové faktory: původ buněk (autologní, allogenní, xenogenní), schopnost proliferace a/nebo diferenciace a iniciace imunitní odpovědi, úroveň buněčné manipulace, kombinace buněk s bioaktivními molekulami nebo strukturálními materiály, charakter léčivých přípravků pro genovou terapii, míra schopnosti replikace u virů nebo mikroorganismů používaných *in vivo*, úroveň začlenění sekvencí nukleových kyselin nebo genů do genomu, dlouhodobé působení, riziko onkogenicity a způsob podání nebo použití.

Při analýze rizik mohou být rovněž zohledněny relevantní dostupné neklinické a klinické údaje nebo zkušenosti s jinými souvisejícími léčivými přípravky pro moderní terapii.

Případné odchylky od požadavků této přílohy musí být vědecky odůvodněny v modulu 2 dokumentace k žádosti. Výše uvedená analýza rizik musí být v případě použití rovněž uvedena a popsána v modulu 2. V tomto případě je nutné uvést použitou metodiku, charakter zjištěných rizik a důsledky plynoucí z přístupu založeného na analýze rizik pro program vývoje a hodnocení a je zapotřebí popsat případné odchylky od požadavků této přílohy vyplývající z analýzy rizik.

2. DEFINICE

Pro účely této přílohy se kromě definic uvedených v nařízení (ES) č. 1394/2007 použijí definice stanovené v oddílech 2.1 a 2.2.

2.1. **Léčivý přípravek pro genovou terapii**

Léčivým přípravkem pro genovou terapii se rozumí biologický léčivý přípravek, který má následující vlastnosti:

a) obsahuje účinnou látku, která obsahuje rekombinantní nukleovou kyselinu používanou u lidí nebo podávanou lidem k regulaci, reparaci, výměně, doplnění nebo odstranění genetické sekvence, nebo z takové rekombinantní nukleové kyseliny sestává;

b) jeho terapeutický, profylaktický nebo diagnostický účinek se vztahuje přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou obsahuje, nebo na produkt genetické exprese této sekvence.

Léčivé přípravky pro genovou terapii nezahrnují vakcíny proti infekčním onemocněním.

2.2. **Léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii**

Léčivým přípravkem pro somatobuněčnou terapii se rozumí biologický léčivý přípravek, který má následující vlastnosti:

a) obsahuje buňky nebo tkáně, které byly předmětem zásadní manipulace, čímž došlo ke změně biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností relevantních pro zamýšlené klinické použití, nebo buňky nebo tkáně, které nejsou určeny k použití pro stejnou základní funkci (stejné základní funkce) u příjemce a dárce, nebo z takových buněk nebo tkání sestává;

b) je představen s tím, že má vlastnosti pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku v případě onemocnění na základě farmakologického, imunologického nebo metabolického působení svých buněk nebo tkání, nebo je za tímto účelem používán u lidí nebo podáván lidem.

Pro účely písmene a) se zejména manipulace uvedené v příloze I nařízení (ES) č. 1394/2007 nepovažují za zásadní manipulace.

3. ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY TÝKAJÍCÍ SE MODULU 3

3.1. **Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii**

Uvede se popis systému sledovatelnosti, který hodlá držitel rozhodnutí o registraci vytvořit a udržovat, aby zajistil možnost sledování jednotlivého přípravku a jeho výchozích materiálů a surovin včetně všech látek přicházejících do styku s buňkami nebo tkáněmi, které může obsahovat, od zdroje, přes výrobu, balení, skladování, přepravu, až po dodání do nemocnice, zařízení nebo soukromé ordinace, kde je přípravek používán.

Systém sledovatelnosti musí být komplementární a slučitelný s požadavky stanovenými ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES ([15]), pokud jde o lidské buňky a tkáně s výjimkou krevních buněk, a ve směrnici 2002/98/ES, pokud jde o lidské krevní buňky.

3.2. **Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii**

3.2.1. *Úvod: konečný přípravek, účinná látka a výchozí materiály*

3.2.1.1. Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující sekvenci/sekvence rekombinantní nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaný mikroorganismus/mikroorganismy nebo virus/viry

Konečný léčivý přípravek sestává ze sekvence/sekvencí nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaného mikroorganismu/mikroorganismů nebo viru/virů v konečném vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití. Konečný léčivý přípravek může být kombinován se zdravotnickým prostředkem nebo aktivním implantabilním zdravotnickým prostředkem.

Účinná látka sestává ze sekvence/sekvencí nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaného mikroorganismu/mikroorganismů nebo viru/virů.

([15]) Úř. věst. L 102, 7.4.2004, s. 48.

3.2.1.2. Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující geneticky modifikované buňky

Konečný léčivý přípravek sestává z geneticky modifikovaných buněk v konečném vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití. Konečný léčivý přípravek může být kombinován se zdravotnickým prostředkem nebo aktivním implantabilním zdravotnickým prostředkem.

Účinná látka sestává z buněk geneticky modifikovaných jedním z přípravků popsaných v bodě 3.2.1.1 výše.

3.2.1.3. V případě přípravků sestávajících z virů nebo virových vektorů jsou výchozími materiály složky, z nichž je virový vektor získán, tj. matečná inokula viru / virového vektoru nebo plasmidy použité k transfekci hostitelských (packaging) buněk a banka základních buněk od těchto hostitelských buněk.

3.2.1.4. V případě přípravků sestávajících z plasmidů, nevirových vektorů a geneticky modifikovaného mikroorganismu/ mikroorganismů s výjimkou virů nebo virových vektorů jsou výchozími materiály složky použité k vygenerování produkční buňky, tj. plasmid, hostitelská bakterie a banka základních buněk rekombinantních mikrobiálních buněk.

3.2.1.5. V případě geneticky modifikovaných buněk jsou výchozími materiály složky používané k získání geneticky modifikovaných buněk, tj. výchozí materiály k produkci vektorových, vektorových a lidských nebo zvířecích buněk. Od systému banky použitého k produkci vektoru se použijí zásady správné výrobní praxe.

3.2.2. *Zvláštní požadavky*

Kromě požadavků stanovených v oddílech 3.2.1 a 3.2.2 části I této přílohy se použijí následující požadavky:

a) Poskytnou se informace o všech výchozích materiálech použitých k výrobě účinné látky, včetně přípravků nezbytných pro genetickou modifikaci lidských nebo zvířecích buněk a podle potřeby následnou kultivaci a konzervaci geneticky modifikovaných buněk, s ohledem na případnou absenci purifikačních kroků.

b) V případě přípravků obsahujících mikroorganismus nebo virus se poskytnou údaje o genetické modifikaci, sekvenční analýze, oslabení virulence, tropismu pro zvláštní tkáně a typy buněk, závislosti mikroorganismu nebo viru na buněčném cyklu, patogenitě a vlastnostech rodičovského kmene.

c) V příslušných oddílech dokumentace musí být popsány nečistoty z výrobního procesu a nečistoty související s přípravkem, zejména virové kontaminanty schopné replikace, pokud daný vektor nemá být schopen replikace.

d) V případě plasmidů se kvantifikují různé formy plasmidů po celou dobu použitelnosti přípravku.

e) V případě geneticky modifikovaných buněk se zkoušejí vlastnosti buněk před genetickou modifikací a po ní a před případnými následnými postupy zmrazení/skladování a po nich.

V případě geneticky modifikovaných buněk se kromě zvláštních požadavků na léčivé přípravky pro genovou terapii použijí jakostní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství (viz oddíl 3.3).

3.3. **Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství**

3.3.1. *Úvod: konečný přípravek, účinná látka a výchozí materiály*

Konečný léčivý přípravek sestává z účinné látky ve vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití a v konečné kombinaci v případě kombinovaných léčivých přípravků pro moderní terapii.

Účinná látka se skládá z upravených buněk a/nebo tkání.

Za výchozí materiály se považují další látky (např. nosné struktury, matrice, zdravotnické prostředky, biomateriály, biomolekuly a/nebo jiné složky) v kombinaci s manipulovanými buňkami, jichž jsou integrální součástí, ovšem nemusí být biologického původu.

Materiály použité při výrobě účinné látky (např. kultivační média, růstové faktory), které nemají být součástí účinné látky, se považují za suroviny.

3.3.2. *Zvláštní požadavky*

Kromě požadavků stanovených v oddílech 3.2.1 a 3.2.2 části I této přílohy se použijí následující požadavky:

3.3.2.1. Výchozí materiály

a) Poskytnou se souhrnné informace o darování, odběru a vyšetření lidských tkání a buněk v souladu se směrnicí 2004/23/ES, použitých jako výchozí materiály. Pokud jsou jako výchozí materiály použity jiné než zdravé buňky nebo tkáně (např. rakovinné tkáně), musí se jejich použití zdůvodnit.

b) Pokud jsou vytvářeny směsi allogenních buněčných populací, popíšou se způsoby vytváření směsí a opatření k zajištění sledovatelnosti.

c) V rámci validace výrobního procesu, charakterizace účinné látky a konečného přípravku, vývoje zkoušek, stanovení specifikací a stability je nutné zohlednit potenciální variabilitu způsobenou lidskými nebo zvířecími tkáněmi a buňkami.

d) V případě xenogenních přípravků pocházejících z živočišných buněk se poskytnou informace o původu zvířat (například zeměpisný původ, chov zvířat, stáří), zvláštních kritériích přijatelnosti, opatřeních k prevenci a sledování infekcí u zvířecích zdrojů/dárců, zkoušení zvířat na přítomnost infekčních agens, včetně vertikálně přenášených mikroorganismů a virů, a důkazy o vhodnosti chovných zařízení.

e) V případě přípravků pocházejících z buněk geneticky modifikovaných zvířat se popíšou zvláštní vlastnosti buněk související s genetickou modifikací. Uvede se podrobný popis metodiky tvorby a charakterizace transgenního zvířete.

f) V případě genetické modifikace buněk se použijí technické požadavky uvedené v oddíle 3.2.

g) Uvede se popis a odůvodnění v případě zkoušení nějaké další látky (nosné struktury, matrice, zdravotnické prostředky, biomateriály, biomolekuly nebo jiné složky) v kombinaci s upravenými buňkami, jichž jsou integrální součástí.

h) V případě nosných struktur, matric a zdravotnických prostředků, na které se vztahuje definice zdravotnického prostředku nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, se uvedou informace požadované v rámci oddílu 3.4 pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii.

3.3.2.2. Výrobní proces

a) Výrobní proces musí být validován, aby se zajistila shoda mezi jednotlivými šaržemi a shoda procesů, funkční integrita buněk během celé výroby a přepravy až do okamžiku aplikace nebo podání a náležitý stav diferenciace.

b) Pokud jsou buňky kultivovány přímo uvnitř matrice, nosné struktury nebo zdravotnického prostředku nebo na matrici, nosné struktuře nebo zdravotnickém prostředku, uvedou se informace o validaci procesu kultivace buněk, pokud jde o pěstování buněk, funkci a integritu kombinace.

3.3.2.3. Charakterizace a strategie kontroly

a) Uvedou se podstatné informace o charakterizaci buněčné populace nebo směsi buněk s ohledem na totožnost, čistotu (např. cizí mikrobiální agens a buněčné kontaminanty), životaschopnost, účinnost, karyologii a tumorogenitu a způsobilost pro zamýšlené léčebné použití. Prokáže se genetická stabilita buněk.

b) Uvedou se kvalitativní a pokud možno kvantitativní údaje o nečistotách souvisejících s přípravkem a nečistotách z výrobního procesu a o všech materiálech, které by mohly během výroby vyvolat přítomnost rozkladných produktů. Musí být odůvodněn rozsah stanovení nečistot.

c) Pokud určité zkoušky pro propuštění nelze provést na účinné látce nebo konečném přípravku, ale pouze na klíčových meziproduktech a/nebo jako zkoušky v průběhu výrobního procesu, je nutné uvést odůvodnění.

d) Pokud jsou jako složky přípravku pocházejícího z buněk přítomny biologicky aktivní molekuly (jako růstové faktory, cytokiny), je nutné charakterizovat jejich dopad a interakci s jinými složkami účinné látky.

e) Je-li součástí zamýšlené funkce trojrozměrná struktura, musí být součástí charakterizace pro tyto přípravky pocházející z buněk stav diferenciace, strukturální a funkční uspořádání buněk a případně vytvořená extracelulární matrice. Podle potřeby se fyzikálně-chemická charakterizace doplní neklinickými hodnoceními.

3.3.2.4. Pomocné látky

V případě pomocné látky / pomocných látek používané/používaných v buněčných nebo tkáňových léčivých přípravcích (např. složky transportního média) se použijí požadavky na nové pomocné látky stanovené v části I této přílohy, pokud neexistují údaje o interakcích mezi buňkami nebo tkáněmi a pomocnými látkami.

3.3.2.5. Vývojové studie

Popis vývojového programu se musí týkat volby materiálů a procesů. Zejména musí být pojednáno o integritě buněčné populace v konečném složení.

3.3.2.6. Referenční materiály

Musí být doložen a charakterizován referenční standard, podstatný a specifický pro danou účinnou látku a/nebo konečný přípravek.

3.4. **Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro moderní terapii obsahující zdravotnické prostředky**

3.4.1. *Léčivý přípravek pro moderní terapii obsahující zdravotnické prostředky podle článku 7 nařízení (ES) č. 1394/2007*

Uvede se popis fyzikálních vlastností a účinku přípravku a popis metod vývoje přípravku.

Uvede se popis interakce a kompatibility mezi geny, buňkami a/nebo tkáněmi a strukturálními složkami.

3.4.2. *Kombinované léčivé přípravky pro moderní terapii podle čl. 2 odst. 1 písm. d) nařízení (ES) č. 1394/2007*

Pro buněčnou nebo tkáňovou část kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii se použijí zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství uvedené v oddíle 3.3 a v případě geneticky modifikovaných buněk se použijí zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii uvedené v oddíle 3.2.

Zdravotnický prostředek nebo aktivní implantabilní zdravotnický prostředek může být integrální součástí účinné látky. V případě, že je zdravotnický prostředek nebo aktivní implantabilní zdravotnický prostředek v okamžiku výroby, aplikace nebo podání konečného přípravku kombinován s příslušnými buňkami, považuje se za integrální součást konečného přípravku.

Uvedou se informace týkající se zdravotnického prostředku nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku (který je integrální součástí účinné látky nebo konečného přípravku), jež jsou podstatné pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii. Tyto informace zahrnují:

a) Informace o volbě a zamýšlené funkci zdravotnického prostředku nebo implantabilního zdravotnického prostředku a o prokázání kompatibility daného zdravotnického prostředku s jinými složkami přípravku.

b) Prokázání shody zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, se základními požadavky stanovenými v příloze I směrnice Rady 93/42/EHS ([16]) nebo shody aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, se základními požadavky stanovenými v příloze 1 směrnice Rady 90/385/EHS ([17]).

c) Případně prokázání souladu zdravotnického prostředku nebo implantabilního zdravotnického prostředku s požadavky týkajícími se BSE/TSE stanovenými ve směrnici Komise 2003/32/ES ([18]).

d) Jsou-li k dispozici, výsledky případného posouzení zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, které provedl oznámený subjekt v souladu se směrnicí 93/42/EHS nebo 90/385/EHS.

Oznámený subjekt, který provedl posouzení podle písmene d) tohoto oddílu, poskytne na vyzvání příslušného orgánu, který danou žádost posuzuje, veškeré informace související s výsledky posouzení v souladu se směrnicí 93/42/EHS nebo 90/385/EHS. Může se jednat o informace a dokumenty obsažené v dotčené žádosti o posouzení shody, podstatné pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii jako celku.

4. ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY TÝKAJÍCÍ SE MODULU 4

4.1. **Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii**

Z důvodu jedinečných a rozmanitých strukturálních a biologických vlastností léčivých přípravků pro moderní terapii nemusí být požadavky části I modulu 4 této přílohy ohledně farmakologických a toxikologických zkoušek léčivých přípravků vždy vhodné. Technické požadavky v oddílech 4.1, 4.2 a 4.3 níže vysvětlují, jak se požadavky uvedené v části I této přílohy vztahují na léčivé přípravky pro moderní terapii. Ve vhodných případech a s přihlédnutím ke specifickým vlastnostem léčivých přípravků pro moderní terapii byly stanoveny doplňkové požadavky.

V neklinickém přehledu musí být vysvětleno a opodstatněno odůvodnění neklinického vývoje a kritéria použitá pro výběr příslušných druhů a modelů (*in vitro* a *in vivo*). Zvolený zvířecí model/modely může zahrnovat zvířata se sníženou imunitou, zvířata s cíleně inaktivovaným (*knock-out*) genem, či zvířata humanizovaná nebo transgenní. Zváží se použití homologních modelů (např. buňky myši analyzované u myší) nebo modely napodobující onemocnění, zejména pro studie imunogenity a imunotoxicity.

Kromě požadavků uvedených v části I se musí prokázat bezpečnost, vhodnost a biokompatibilita všech strukturálních složek (jako jsou matrice, nosné struktury a zdravotnické prostředky) a případných dalších látek (jako jsou buněčné přípravky, biomolekuly, biomateriály a chemické látky), které jsou přítomny v konečném přípravku. Zohlední se jejich fyzikální, mechanické, chemické a biologické vlastnosti.

4.2. **Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii**

Za účelem určení rozsahu a typu neklinických studií nezbytných ke stanovení vhodné úrovně neklinických údajů o bezpečnosti musí být přihlédnuto k charakteru a typu léčivého přípravku pro genovou terapii.

4.2.1. *Farmakologie*

a) Poskytnou se studie o působení *in vitro* a *in vivo* týkající se navrženého léčebného použití (tj. farmakodynamické studie pro „průkaz koncepce“), s použitím modelů u příslušných druhů zvířat, které mají prokázat, že sekvence nukleové kyseliny dosáhne svého zamýšleného cíle (cílového orgánu nebo buněk) a uskuteční svou zamýšlenou funkci (úroveň exprese a funkční působení). Poskytnou se údaje o trvání účinku sekvence nukleové kyseliny a o navržených schématech dávkování v klinických studiích.

b) Cílená selektivita: Pokud má léčivý přípravek pro genovou terapii působit selektivně nebo cíleně, poskytnou se studie k potvrzení specificity a trvání působení a účinnosti v cílových buňkách a tkáních.

([16]) Úř. věst. L 169, 12.7.1993, s. 1.
([17]) Úř. věst. L 189, 20.7.1990, s. 17.
([18]) Úř. věst. L 105, 26.4.2003, s. 18.

4.2.2. *Farmakokinetika*

a) Studie biodistribuce musí zahrnovat hodnocení persistence, clearance a mobilizace. Dále se studie biodistribuce musí zabývat rizikem přenosu přes zárodečnou linii.

b) Společně s posouzením rizika pro životní prostředí se poskytnou údaje o hodnocení vylučování a rizika přenosu na třetí strany, není-li jejich neposkytnutí řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.

4.2.3. *Toxikologie*

a) Posoudí se toxicita konečného léčivého přípravku pro genovou terapii. Kromě toho se v závislosti na typu přípravku zohlední jednotlivá zkoušení účinné látky a pomocných látek a zhodnotí se účinek *in vivo* u látek odvozených od exprimované sekvence nukleové kyseliny, které nejsou určeny pro fyziologickou funkci.

b) Studie toxicity po jedné dávce mohou být kombinovány s farmakologickými a farmakokinetickými studiemi bezpečnosti, např. k hodnocení persistence.

c) Studie toxicity po opakovaných dávkách se poskytnou v případech, že je zamýšleno opakované dávkování u lidí. Způsob a schéma podávání musí přesně odpovídat plánovanému klinickému dávkování. V případech, kdy jednorázové dávkování může u lidí způsobit prodloužené působení sekvence nukleové kyseliny, se zváží studie toxicity po opakovaných dávkách. Trvání studií může být delší než v případě standardních studií toxicity v závislosti na persistenci léčivého přípravku pro genovou terapii a očekávaných potenciálních rizicích. Poskytne se odůvodnění doby trvání.

d) Musí být prozkoumána genotoxicita. Nicméně standardní studie genotoxicity se provádějí pouze v případech, kdy jsou nezbytné pro zkoušky určité nečistoty nebo složky přenašeče.

e) Musí být prozkoumána karcinogenita. Standardní celoživotní studie karcinogenity u hlodavců se nepožadují. Nicméně musí být v závislosti na typu přípravku zhodnocen v příslušných modelech *in vivo* / *in vitro* tumorogenní potenciál.

f) Reprodukční a vývojová toxicita: Poskytnou se studie účinků na fertilitu a reprodukční funkci. Poskytnou se studie embryonální/fetální a perinatální toxicity a studie přenosu přes zárodečnou linii, není-li jejich neposkytnutí řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.

g) *Doplňkové studie toxicity*

— Studie integrace: Pro každý léčivý přípravek pro genovou terapii se poskytnou studie integrace, pokud není neposkytnutí těchto studií vědecky odůvodněno, např. protože sekvence nukleových kyselin neproniknou do buněčného jádra. Studie integrace se provedou v případě léčivých přípravků pro genovou terapii, u nichž se sice neočekává schopnost integrace, avšak údaje o biodistribuci naznačují riziko přenosu přes zárodečnou linii.

— Imunogenita a imunotoxicita: Prozkoumají se potenciální imunogenní a imunotoxické účinky.

4.3. **Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství**

4.3.1. *Farmakologie*

a) Primární farmakologické studie musí být schopny doložit průkaz koncepce. Prozkoumá se interakce přípravků pocházejících z buněk s okolní tkání.

b) Stanoví se množství přípravku potřebné k dosažení předpokládaného účinku / efektivní dávka a v závislosti na typu přípravku frekvence podávání.

c) Zohlední se sekundární farmakologické studie ke zhodnocení potenciálních fyziologických účinků, které nesouvisí s předpokládaným léčebným účinkem léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii a přípravku tkáňového inženýrství nebo dalších látek, neboť kromě sledované bílkoviny/bílkovin může dojít k vyloučení biologicky aktivních molekul, nebo sledovaná bílkovina/bílkoviny může mít nežádoucí cílová místa.

4.3.2. *Farmakokinetika*

a) Nepožadují se konvenční farmakokinetické studie k hodnocení absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování. Nicméně se zhodnotí parametry jako životaschopnost, délka života, distribuce, růst, diferenciace a migrace, není-li jejich nezhodnocení řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.

b) V případě léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii a přípravků tkáňového inženýrství, které produkují systémově aktivní biomolekuly, se prozkoumá distribuce, trvání a úroveň exprese těchto molekul.

4.3.3. *Toxikologie*

a) Posoudí se toxicita konečného přípravku. Zohlední se jednotlivá zkoušení účinné látky / účinných látek, pomocných látek, dalších látek a případných nečistot z výrobního procesu.

b) Trvání pozorování může být delší než v případě standardních studií toxicity a zohlední se rovněž očekávaná životnost léčivého přípravku, společně s jeho farmakodynamickým a farmakokinetickým profilem. Poskytne se odůvodnění doby trvání.

c) Konvenční studie karcinogenity a genotoxicity se nepožadují, pouze v souvislosti s tumorogenním potenciálem přípravku.

d) Prozkoumají se potenciální imunogenní a imunotoxické účinky.

e) V případě přípravků pocházejících z buněk a obsahujících zvířecí buňky se musí vyřešit související specifické otázky týkající se bezpečnosti, jako je přenos xenogenních patogenů na člověka.

5. ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY TÝKAJÍCÍ SE MODULU 5

5.1. **Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii**

5.1.1. Zvláštní požadavky v tomto oddíle části IV jsou doplňkovými požadavky k požadavkům stanoveným v modulu 5 v části I této přílohy.

5.1.2. Pokud klinická aplikace léčivých přípravků pro moderní terapii vyžaduje zvláštní souběžnou léčbu a zahrnuje chirurgické zákroky, léčebný postup se zhodnotí a popíše jako celek. Poskytnou se informace o standardizaci a optimalizaci těchto postupů během klinického vývoje.

Pokud mohou mít zdravotnické prostředky použité během chirurgických zákroků k aplikaci, implantaci nebo podání léčivého přípravku pro moderní terapii dopad na účinnost nebo bezpečnost léčivého přípravku pro moderní terapii, poskytnou se informace o těchto zdravotnických prostředcích.

Stanoví se specifická odborná způsobilost nutná k provedení aplikace, implantace, podání nebo navazujících opatření. Podle potřeby se poskytne plán proškolení zdravotnických pracovníků ohledně postupů použití, aplikace, implantace nebo podání těchto přípravků.

5.1.3. Vzhledem k tomu, že se s ohledem na povahu léčivých přípravků pro moderní terapii může jejich výrobní proces v průběhu klinického vývoje změnit, mohou být požadovány doplňkové studie k prokázání srovnatelnosti.

5.1.4. V průběhu klinického vývoje musí být vyřešena rizika vyplývající z potenciálních infekčních agens nebo použití materiálu živočišného původu a opatření přijatá ke snížení takových rizik.

5.1.5. Volba dávek a rozvrh použití jsou stanoveny na základě studií dávkování.

5.1.6. Účinnost navržených indikací musí být podložena příslušnými výsledky z klinických studií s využitím klinicky významných parametrů pro zamýšlené použití. V určitých klinických podmínkách může být požadován důkaz dlouhodobé účinnosti. Poskytne se strategie hodnocení dlouhodobé účinnosti.

5.1.7. V plánu řízení rizika musí být uvedena strategie dlouhodobého sledování bezpečnosti a účinnosti.

5.1.8. V případě kombinovaných léčivých přípravků pro moderní terapii jsou studie bezpečnosti a účinnosti navrženy a prováděny pro kombinovaný přípravek jako celek.

5.2. **Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii**

5.2.1. *Farmakokinetické studie u lidí*

Farmakokinetické studie u lidí zahrnují následující aspekty:

a) studie vylučování k řešení otázky vylučování léčivých přípravků pro genovou terapii;

b) studie biodistribuce;

c) farmakokinetické studie léčivého přípravku a funkčních skupin odpovědných za expresi genů (např. exprimované bílkoviny nebo reprezentativní „podpisové“ genomové sekvence).

5.2.2. *Farmakodynamické studie u lidí*

Farmakodynamické studie u lidí se musí zabývat expresí a funkcí sekvence nukleové kyseliny po podání léčivého přípravku pro genovou terapii.

5.2.3. *Studie bezpečnosti*

Studie bezpečnosti se zabývají následujícími aspekty:

a) výskytem vektoru schopného replikace;

b) výskytem nových kmenů;

c) přeskupením stávajících genomových sekvencí;

d) neoplastickou proliferací způsobenou inzerční mutagenicitou.

5.3. **Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii**

5.3.1. *Léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii, u nichž je způsob účinku založen na produkci definované aktivní molekuly/molekul*

V případě léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii, u nichž je způsob účinku založen na produkci definované aktivní molekuly/molekul, je nutné se pokud možno zabývat farmakokinetickým profilem (zejména distribucí, trváním a úrovní exprese) těchto molekul.

5.3.2. *Biodistribuce, persistence a dlouhodobé přihojení (engraftment) složek léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii*

V průběhu klinického vývoje je nutné se zabývat biodistribucí, persistencí a dlouhodobým přihojením složek léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii.

5.3.3. *Studie bezpečnosti*

Studie bezpečnosti se zabývají následujícími aspekty:

a) distribucí a přihojením po podání;

b) ektopickým přihojením;

c) onkogenní transformací a věrností buněk/tkání k příslušné linii.

5.4. **Zvláštní požadavky na přípravky tkáňového inženýrství**

5.4.1. *Farmakokinetické studie*

Pokud pro přípravky tkáňového inženýrství nejsou relevantní konvenční farmakokinetické studie, je nutné se v průběhu klinického vývoje zabývat biodistribucí, persistencí a rozkladem složek přípravků tkáňového inženýrství.

5.4.2. *Farmakodynamické studie*

Farmakodynamické studie musí být navrženy a uzpůsobeny s ohledem na specifické vlastnosti přípravků tkáňového inženýrství. Poskytne se doklad o průkazu koncepce a kinetice přípravku k dosažení zamýšlené regenerace, reparace nebo výměny. Zohlední se vhodné farmakodynamické markery související se zamýšlenou funkcí/funkcemi a strukturou.

5.4.3. *Studie bezpečnosti*

Použije se oddíl 5.3.3.

Příloha III

PODMÍNKY KVALIFIKACE KVALIFIKOVANÉ OSOBY

1. Kvalifikovaná osoba musí mít vysokoškolské vzdělání v jednom nebo několika z těchto vědeckých oborů: farmacie, lékařství, veterinární lékařství, chemie, farmaceutická chemie a technologie, biologie.

2. Kvalifikovaná osoba musí mít alespoň dvouletou praxi na plný úvazek v jednom nebo více podnicích, které mají povolení výroby, a získat dostatečné znalosti v oblasti výroby, zkoušení, dodavatelských řetězců, správné výrobní praxe a systémů farmaceutické jakosti, jakož i regulačních postupů a obsahu dokumentace pro zajištění jakosti léčivých přípravků.

3. Kvalifikovaná osoba musí být držitelem diplomu, osvědčení nebo jiného dokladu o dosažené kvalifikaci udělovaného při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného daným členským státem za rovnocenné, zahrnujícího alespoň čtyři roky teoretické a praktické výuky v jednom z těchto vědních oborů: farmacie, lékařství, veterinární lékařství, chemie, farmaceutická chemie a technologie, biologie.

   Minimální doba trvání vysokoškolského studia může však být tři a půl roku, pokud po studiu následuje období teoretického a praktického výcviku trvajícího alespoň jeden rok a zahrnujícího výcvikové období alespoň šesti měsíců v lékárně otevřené pro veřejnost, ukončeného zkouškou na vysokoškolské úrovni.

   Pokud v členském státě existují současně dvě vysokoškolská studia nebo dvě studia státem uznaná za rovnocenná a pokud jedno z nich trvá čtyři roky a druhé tři roky, splňuje podmínku trvání uvedenou ve druhém pododstavci i tříleté studium vedoucí k diplomu, osvědčení nebo jinému dokladu o dosažení kvalifikace udělovanému při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného za rovnocenné, pokud jsou diplomy, osvědčení nebo jiné doklady o dosažení kvalifikace udělované při ukončení obou studií uznávány daným členským státem za rovnocenné.

   Studium musí zahrnovat teoretickou a praktickou výuku alespoň těchto základních předmětů:

   a) experimentální fyzika;

   b) obecná a anorganická chemie;

   c) organická chemie;

   d) analytická chemie;

   e) farmaceutická chemie včetně analýzy léčivých přípravků;

   f) obecná a aplikovaná biochemie (lékařská);

   g) fyziologie;

   h) mikrobiologie;

   i) farmakologie;

   j) farmaceutická technologie;

   k) toxikologie;

   l) farmakognosie (výuka složení a účinků přírodních účinných látek rostlinného a živočišného původu).

   Výuka těchto předmětů by měla být natolik vyvážená, aby umožnila dané osobě plnit povinnosti uvedené v článku 153.

   Pokud některé diplomy, osvědčení nebo jiné doklady o dosažení kvalifikace uvedené v prvním pododstavci nesplňují kritéria stanovená v tomto odstavci, příslušný orgán členského státu se ujistí, že daná osoba prokazuje dostatečné znalosti zmíněných předmětů.

4. Kvalifikovaná osoba musí mít alespoň dvouletou praktickou zkušenost v jednom nebo více podnicích, které mají povolení výroby léčivých přípravků, v oboru kvalitativní analýzy léčivých přípravků, kvantitativní analýzy účinných látek a zkoušení a kontrol nezbytných k zajištění jakosti léčivých přípravků.

5. Osoba vykonávající v členském státě činnosti osoby uvedené v článku 152 v době, kdy začala být používána druhá směrnice Rady 75/319/EHS ([1]), je oprávněna pokračovat v Unii ve vykonávání těchto činností, aniž by splňovala ustanovení této přílohy.

6. Držitel diplomu, osvědčení nebo jiného dokladu o dosažení kvalifikace udělovaného při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného daným členským státem za rovnocenné ve vědním oboru, který mu umožňuje vykonávat činnost osoby uvedené v článku 48 v souladu s právními předpisy daného členského státu, může, jestliže zahájil studium před 21. květnem 1975, být považován za způsobilého vykonávat v daném státě povinnosti osoby uvedené v článku 152 za předpokladu, že před 21. květnem 1985 vykonával alespoň po dobu dvou let v jednom nebo více podnicích či neziskových subjektech, kterým bylo uděleno povolení výroby, tyto činnosti: dozor při výrobě nebo kvalitativní a kvantitativní analýzy účinných látek a zkoušení a kontroly nezbytné k zajištění jakosti léčivých přípravků, a to pod přímým dohledem osoby uvedené v článku 152.

([1]) Druhá směrnice Rady 75/319/EHS ze dne 20. května 1975 o sbližování právních a správních předpisů týkajících se patentovaných léčivých přípravků (Úř. věst. L 147, 9.6.1975, s. 13). Uvedená směrnice již není v platnosti.

Příloha IV

ÚDAJE NA OZNAČENÍ NA OBALU

Následující údaje musejí být uvedeny na vnějším obalu léčivých přípravků nebo na vnitřním obalu, pokud vnější obal neexistuje:

a) název léčivého přípravku, a to i v Braillově písmu, za kterým následuje jeho síla a léková forma a případně údaj, zda je určen k použití pro kojence, děti, nebo dospělé. jestliže léčivý přípravek obsahuje až tři účinné látky, připojí se mezinárodní nechráněný název (INN), ***pokud již není součástí názvu léčivého přípravku,*** nebo pokud neexistuje, běžný název; **[pozm. návrh 332]**

b) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah účinných látek v jednotce dávky nebo podle podávané formy v daném objemu či hmotnosti, za použití jejich běžných názvů;

c) léková forma a obsah udaný jako hmotnost, objem nebo počet dávek léčivého přípravku;

d) seznam těch pomocných látek, které mají známé účinky a jsou zahrnuty v podrobných pokynech zveřejněných podle článku 68;

e) způsob a v případě potřeby cesta podání. Vyhradí se místo pro údaj o předepsaném dávkování;

f) zvláštní upozornění, že léčivý přípravek musí být uchováván mimo dosah a dohled dětí;

g) zvláštní upozornění, jestliže je to u daného léčivého přípravku nutné;

ga) u antimikrobiálních látek upozornění, že nesprávné použití a závadná likvidace léčivého přípravku přispívají k antimikrobiální rezistenci. **[pozm. návrh 333]**

h) srozumitelně uvedené datum ukončení použitelnosti (měsíc/rok);

i) v příslušných případech zvláštní opatření pro skladování;

j) ~~v příslušných případech~~ zvláštní opatření týkající se odstraňování nepoužitých léčivých přípravků nebo odpadu pocházejícího z léčivých přípravků stejně jako odkaz na vhodný zavedený systém sběru; **[pozm. návrh 334]**

k) jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci a případně jméno jím jmenovaného zástupce;

l) číslo registrace;

m) číslo výrobní šarže;

n) návod k použití v případě léčivých přípravků vydávaných bez předpisu;

o) pro léčivé přípravky, s výjimkou radiofarmak, uvedené v čl. 67 odst. 1 ochranné prvky, které distributorům a osobám oprávněným nebo zmocněným vydávat léčivé přípravky veřejnosti umožní:

(i) ověřit pravost léčivého přípravku a

(ii) identifikovat jednotlivá balení,

— jakož i nástroj umožňující ověřit, zda bylo s vnějším obalem manipulováno.

Příloha V

OBSAH SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Souhrn údajů o přípravku obsahuje následující informace v tomto pořadí:

1) název léčivého přípravku následovaný silou a lékovou formou;

2) kvalitativní a kvantitativní složení, pokud jde o účinné látky a pomocné látky, jejichž znalost je podstatná pro správné podání léčivého přípravku. Použije se běžný název nebo chemický název;

3) lékovou formu;

4) klinické údaje:

   a) léčebné indikace;

   b) dávkování a způsob podání u dospělých a v případě potřeby u dětí;

   c) kontraindikace;

   d) zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití a v případě imunologických léčivých přípravků veškerá zvláštní opatření, která musí učinit osoby zacházející s těmito léčivými přípravky a podávající je pacientům, společně se všemi opatřeními, která musí učinit pacient;

   e) interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce;

   f) použití při těhotenství a kojení;

   g) účinky na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje;

   h) nežádoucí účinky;

   i) předávkování (příznaky, postupy v naléhavých případech, antidota);

5) farmakologické vlastnosti:

   a) farmakodynamické vlastnosti;

   b) farmakokinetické vlastnosti;

   c) neklinické údaje o bezpečnosti;

6) farmaceutické údaje:

   a) seznam pomocných látek;

   b) hlavní inkompatibility;

   c) dobu použitelnosti, v případě potřeby po rekonstituci léčivého přípravku nebo po prvním otevření vnitřního obalu;

   d) zvláštní opatření pro uchovávání;

   e) druh a obsah vnitřního obalu;

   f) ~~v případě potřeby~~ zvláštní opatření pro likvidaci ~~použitého~~ léčivého přípravku nebo odpadu pocházejícího z takového léčivého přípravku***, jakož i existence jakéhokoli určeného systému sběru***. V případě antimikrobiálních léčivých přípravků upozornění, že nevhodná likvidace léčivého přípravku přispívá k antimikrobiální rezistenci. **[pozm. návrh 335]**

7) držitele rozhodnutí o registraci;

8) čísla registrace;

9) datum první registrace nebo prodloužení platnosti registrace;

10) datum aktualizace textu;

11) u radiofarmak veškeré podrobnosti o vnitřní radiační dozimetrii;

12) u radiofarmak doplňující podrobný návod pro přípravu v čase potřeby a kontrolu jakosti takové přípravy a případně maximální dobu uchovávání, po kterou bude každý meziprodukt jako eluát nebo radiofarmakum připravené k použití odpovídat svým specifikacím.

Pro registrace podle článků 9 až 12 a následné změny nemusí být zahrnuty ty části souhrnu údajů o přípravku referenčního léčivého přípravku týkající se indikací nebo lékových forem, které jsou v době uvedení generického nebo biologicky podobného léčivého přípravku na trh ještě chráněny patentovým právem.

Příloha VI

OBSAH PŘÍBALOVÉ INFORMACE

Příbalová informace obsahuje následující informace v tomto pořadí:

1) pro identifikaci léčivého přípravku:

   a) název léčivého přípravku, za kterým následuje jeho síla a léková forma a případně údaj, zda je určen k použití pro kojence, děti, nebo dospělé. Běžný název musí být uveden, jestliže léčivý přípravek obsahuje pouze jednu účinnou látku a jeho název je vymyšlený;

   b) farmakoterapeutická skupina nebo způsob účinku v pojmech snadno srozumitelných pro pacienta;

2) léčebné indikace;

2a) část s klíčovými informacemi odrážející výsledky konzultací s organizacemi pacientů s cílem zajistit, aby byla příbalová informace čitelná, jasná a jednoduše použitelná; **[pozm. návrh 336]**

3) výčet informací, které je nezbytné znát před užitím léčivého přípravku:

   a) kontraindikace;

   b) vhodná bezpečnostní opatření při použití;

   c) formy interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce (například alkohol, tabák, potraviny), které mohou ovlivnit účinek léčivého přípravku;

   d) zvláštní upozornění;

4) potřebné a obvyklé pokyny pro správné použití, zejména:

   a) dávkování;

   b) způsob a v případě potřeby i cesta podání ***a případně popis měřicího nebo aplikačního přístroje, jakož i příslušné jednotlivé kroky přípravy a podání léčivého přípravku***; **[pozm. návrh 337]**

   c) frekvence podávání, v případě potřeby s uvedením časového údaje, kdy se může nebo musí léčivý přípravek podat;

      — a případně podle povahy léčivého přípravku:

   d) trvání léčby, pokud by mělo být omezeno;

   e) opatření v případě předávkování (například příznaky, postupy v naléhavých případech);

   f) jak postupovat, jestliže nebyla užita jedna nebo více dávek;

   g) v případě potřeby poukaz na riziko dopadů přerušení podávání;

   h) zvláštní doporučení, aby byl v případě potřeby vyjasnění použití léčivého přípravku konzultován lékař nebo lékárník;

5) popis nežádoucích účinků, které se mohou vyskytnout při běžném používání léčivého přípravku, a v případě nutnosti opatření, jež je třeba v takovém případě přijmout;

6) odkazy na:

   a) datum ukončení použitelnosti uvedené na obalu s varováním před používáním léčivého přípravku po tomto datu;

   b) případná zvláštní opatření pro uchovávání;

   c) v případě potřeby upozornění na určité viditelné známky snížené jakosti přípravku;

   d) úplné kvalitativní složení (účinné látky a pomocné látky) a kvantitativní složením, pokud jde o účinné látky, za použití běžných názvů, a to pro každou variantu léčivého přípravku;

e) lékovou formu a obsah udaný jako hmotnost, objem nebo jednotky dávek pro každou variantu léčivého přípravku;

f) informace o tom, kde je příbalová informace k dispozici ve formátech přístupných pro osoby se zdravotním postižením;

g) jméno a adresu držitele rozhodnutí o registraci a případně jméno jím jmenovaných zástupců v členských státech;

h) jméno a adresu výrobce;

7) datum, kdy byla příbalová informace naposledy revidována;

8) u antimikrobiálních látek upozornění, že nesprávné použití a nesprávná likvidace léčivého přípravku přispívají k antimikrobiální rezistenci.

Ve výčtu uvedeném v bodě 3 se:

a) zohlední zvláštní podmínky pro určité kategorie uživatelů (děti, těhotné nebo kojící ženy, starší dospělí, osoby se zvláštními patologickými stavy a osoby se zdravotním postižením);

b) v případě potřeby uvedou možné účinky na schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje;

c) uvedou ty pomocné látky, jejichž znalost je důležitá pro bezpečné a účinné použití léčivého přípravku a které jsou zahrnuty v podrobných pokynech uvedených v článku 77.

Příbalová informace může také obsahovat informace o významu terapeutického dodržování a o dostupné podpoře pro dodržování v členském státě. **[pozm. návrh 338]**

Příloha VII

OBLASTI PRO UPRAVENÉ RÁMCE PODLE ČLÁNKU 28

Léčivé přípravky obsahující fág v případech, kdy má léčivý přípravek proměnlivé složení v závislosti na konkrétním klinickém kontextu.

Příloha VIII

SROVNÁVACÍ TABULKA

Směrnice 2001/83/ES	Nařízení (ES) č. 1901/2006	Tato směrnice
čl. 2 odst. 1		čl. 1 odst. 1 a 2
čl. 2 odst. 2		čl. 1 odst. 4
čl. 2 odst. 3		čl. 1 odst. 3 a čl. 142 odst. 1 druhá věta
čl. 3 odst. 1, 2 a 3		čl. 1 odst. 5 písm. a), b) a c)
čl. 3 odst. 7		čl. 2 odst. 1 a 2
čl. 4 odst. 4		čl. 1 odst. 10 písm. a)
článek 110		čl. 1 odst. 7
čl. 4 odst. 3		čl. 1 odst. 9
čl. 4 odst. 5		čl. 1 odst. 8
čl. 5 odst. 1		čl. 3 odst. 1
čl. 5 odst. 2		čl. 3 odst. 2
čl. 5 odst. 3		čl. 3 odst. 3
čl. 5 odst. 4		čl. 3 odst. 4
čl. 6 odst. 1		článek 5
čl. 6 odst. 2		čl. 16 odst. 1
článek 7		čl. 16 odst. 2
čl. 6 odst. 1		čl. 5 odst. 1
čl. 8 odst. 3		čl. 6 odst. 2 a příloha I
čl. 8 odst. 3 druhý a třetí pododstavec		čl. 6 odst. 3 a 4
	článek 7 a článek 8	čl. 6 odst. 5
	článek 9	čl. 6 odst. 6
článek 12		článek 7
čl. 10 odst. 1 první pododstavec		čl. 9 odst. 1
čl. 10 odst. 2 písm. b) třetí věta		čl. 9 odst. 3 druhý pododstavec
čl. 10 odst. 1 třetí pododstavec		čl. 9 odst. 3
čl. 10 odst. 2 písm. b) druhá věta		čl. 9 odst. 4
čl. 10 odst. 3		článek 10
čl. 10 odst. 4		článek 11
článek 10a		článek 13
článek 10c		článek 14
čl. 17 odst. 1 první pododstavec		článek 30
čl. 17 odst. 1 druhý pododstavec		čl. 33 odst. 1 a 2, článek 35
čl. 17 odst. 2		čl. 33 odst. 3
článek 18		čl. 33 odst. 4

Směrnice 2001/83/ES	Nařízení (ES) č. 1901/2006	Tato směrnice
čl. 19 odst. 1		čl. 29 odst. 1 písm. a), b) a c)
	čl. 23 odst. 1	čl. 48 odst. 1 a 2
	čl. 23 odst. 2 první pododstavec návětí a písm. a) a b)	čl. 48 odst. 3
	čl. 23 odst. 2 druhý pododstavec	čl. 48 odst. 4
	čl. 23 odst. 3 druhý pododstavec	čl. 48 odst. 5
	článek 24	čl. 48 odst. 6
	čl. 28 odst. 1 druhý pododstavec	čl. 49 odst. 1
	čl. 28 odst. 2	čl. 49 odst. 2
	čl. 28 odst. 3 první věta	čl. 49 odst. 3
	čl. 29 třetí pododstavec	čl. 49 odst. 4
čl. 20 první pododstavec		článek 8
článek 21		článek 43
čl. 21a první pododstavec		čl. 44 odst. 1 písm. a) až f)
čl. 21a druhý pododstavec		čl. 44 odst. 2
článek 22		čl. 45 odst. 1 a 2
čl. 26 odst. 1		čl. 47 odst. 1 písm. a), b) a c)
čl. 26 odst. 2 a 3		čl. 47 odst. 2 a 3
čl. 6 odst. 1a		čl. 56 odst. 1
čl. 23a první pododstavec		čl. 56 odst. 2
čl. 8 odst. 2		čl. 56 odst. 6
čl. 23a třetí pododstavec		čl. 56 odst. 9
článek 25		článek 61
článek 70		článek 50
čl. 71 odst. 1		čl. 51 odst. 1 písm. a) až d)
čl. 71 odst. 2		čl. 51 odst. 3
čl. 71 odst. 3		čl. 51 odst. 4
čl. 71 odst. 4 a 5		čl. 51 odst. 5 a 6
článek 72		článek 52
článek 73		článek 53
článek 74		článek 54
článek 74a		článek 55
čl. 11 první pododstavec návětí		čl. 62 odst. 1
čl. 11 druhý pododstavec		čl. 62 odst. 2
čl. 11 čtvrtý pododstavec		čl. 62 odst. 3
článek 58		čl. 63 odst. 1
čl. 63 odst. 2 první pododstavec první věta		čl. 63 odst. 2

Směrnice 2001/83/ES	Nařízení (ES) č. 1901/2006	Tato směrnice
článek 58		čl. 63 odst. 4
čl. 59 odst. 1 první pododstavec návětí		čl. 64 odst. 1
čl. 59 odst. 1 třetí pododstavec		čl. 64 odst. 2
čl. 59 odst. 3		čl. 64 odst. 3
čl. 54 návětí		čl. 65 odst. 1
článek 54a		článek 67
článek 66		čl. 68 odst. 1, 2 a 3
článek 67		čl. 68 odst. 4
článek 56		článek 70
článek 56a		článek 71
článek 57		článek 72
článek 62		článek 73
čl. 63 odst. 1 první a druhý pododstavec		čl. 74 odst. 1 a 2
čl. 63 odst. 2 první pododstavec druhá věta		čl. 74 odst. 3
čl. 63 odst. 3 druhá věta		čl. 74 odst. 4
čl. 63 odst. 3 první věta		čl. 75 návětí a písm. a) a b)
článek 61		článek 76
článek 60		článek 78
článek 64		článek 79
článek 65		článek 77
čl. 10 odst. 5		čl. 81 odst. 2 písm. d)
čl. 10 odst. 6		článek 85
článek 27		článek 37
čl. 28 odst. 1		čl. 34 odst. 1 a 2, čl. 36 odst. 1 a 2
čl. 28 odst. 2		čl. 36 odst. 5 a 6
čl. 28 odst. 3		čl. 34 odst. 5
čl. 28 odst. 4 a 5		čl. 34 odst. 6 a 7, čl. 36 odst. 6 a 8
čl. 29 odst. 1, 2 a 3		čl. 38 odst. 1, 2 a 3
čl. 29 odst. 4 první věta		čl. 38 odst. 4
čl. 29 odst. 6		čl. 38 odst. 5
čl. 30 odst. 1		článek 39
čl. 30 odst. 2		článek 40
čl. 32 odst. 1, 2 a 3		čl. 41 odst. 1, 2 a 3
čl. 32 odst. 4 první pododstavec návětí a písm. a) až d)		čl. 41 odst. 4 první pododstavec návětí a písm. a) až d)

Směrnice 2001/83/ES	Nařízení (ES) č. 1901/2006	Tato směrnice
čl. 32 odst. 4 druhý a třetí pododstavec		čl. 41 odst. 4 druhý a třetí pododstavec
čl. 32 odst. 5		čl. 41 odst. 5
článek 33		článek 42
čl. 81 třetí pododstavec		čl. 56 odst. 3 druhý pododstavec
	článek 33	Art.59
	článek 35	článek 60
článek 34		článek 42
	čl. 36 odst. 1	čl. 86 odst. 1
	čl. 36 odst. 2	čl. 86 odst. 2
	čl. 36 odst. 3	čl. 86 odst. 3
	čl. 36 odst. 5	čl. 86 odst. 4
čl. 22a první pododstavec návětí a písm. a) a b)		čl. 87 odst. 1 první pododstavec návětí a písm. a) a b)
čl. 22a druhý pododstavec		čl. 87 odst. 1 druhý pododstavec
čl. 22a odst. 2 a 3		čl. 87 odst. 2 a 3
článek 22b		článek 88
článek 22c		článek 89
čl. 23 odst. 1, 2 a 3		čl. 90 odst. 1, 2 a 3
čl. 23 odst. 4 první pododstavec		čl. 90 odst. 4 první věta
čl. 23 odst. 4 druhý pododstavec		čl. 90 odst. 5
čl. 23b odst. 1		čl. 92 odst. 2
čl. 23b odst. 2		čl. 92 odst. 3 první a druhá věta
čl. 23b odst. 2a		čl. 92 odst. 4 návětí a písm. a) a b)
článek 35		článek 93
	čl. 45 odst. 1	čl. 94 odst. 1
	čl. 46 odst. 3	čl. 94 odst. 3
	čl. 46 odst. 4	čl. 94 odst. 4
	čl. 46 odst. 5	čl. 94 odst. 5
čl. 31 odst. 1 první pododstavec		čl. 95 odst. 1 první pododstavec první věta
		čl. 95 odst. 1 první pododstavec druhá věta
čl. 31 odst. 1 druhý až pátý pododstavec		čl. 95 odst. 1 druhý až pátý pododstavec
čl. 31 odst. 2, 3 a 4		čl. 95 odst. 2, 3 a 4
článek 101		článek 96
čl. 102 první pododstavec písm. a) až e)		čl. 97 odst. 1

Směrnice 2001/83/ES	Nařízení (ES) č. 1901/2006	Tato směrnice
čl. 102 druhý pododstavec		čl. 97 odst. 2
článek 103		článek 98
čl. 104 odst. 1 a 2		čl. 99 odst. 1, 2 a 3
čl. 104 odst. 3 první pododstavec		čl. 99 odst. 4
čl. 104 odst. 3 druhý pododstavec		čl. 99 odst. 5
čl. 104 odst. 4		čl. 99 odst. 6
článek 104a		článek 100
článek 105		článek 101
článek 106		čl. 102 odst. 1 návětí a písm. a) až c) a e)
článek 107l		článek 103
článek 106a		článek 104
článek 107		čl. 105 odst. 1 až 5
čl. 107a odst. 1 první pododstavec první věta		čl. 106 odst. 1 první pododstavec první věta
čl. 107a odst. 1 první pododstavec druhá věta		čl. 106 odst. 1 první pododstavec třetí věta
čl. 107a odst. 1 druhý pododstavec		čl. 106 odst. 1 druhý pododstavec
čl. 107a odst. 2 až 6		čl. 106 odst. 2 až 6
čl. 107b odst. 1 první pododstavec		čl. 107 odst. 1 první pododstavec
čl. 107b odst. 1 druhý a třetí pododstavec		čl. 107 odst. 2
čl. 107b odst. 2 a 3		čl. 107 odst. 3 a 4
článek 107c		článek 108
článek 107d		článek 109
článek 107e		článek 110
článek 107f		článek 111
článek 107g		článek 112
článek 107h		článek 113
článek 107i		článek 114
článek 107j		článek 115
článek 107k		článek 116
článek 107m		článek 117
článek 107n		článek 118
článek 107o		článek 119
článek 107p		článek 120
článek 107q		článek 121
článek 108		článek 122
článek 108a		článek 123
článek 108b		článek 124

Směrnice 2001/83/ES	Nařízení (ES) č. 1901/2006	Tato směrnice
článek 13		článek 125
článek 14		článek 126
článek 15		článek 127
článek 39		článek 128
článek 68		článek 129
článek 69		článek 130
článek 100		článek 131
článek 124		článek 132
čl. 16 odst. 1 a 2		článek 133
čl. 16 odst. 3, články 53, 85, 119		čl. 133 odst. 3
článek 16a		článek 134
článek 16b		článek 135
článek 16c		článek 136
článek 16d		článek 137
článek 16e		článek 138
článek 16f		článek 139
článek 16g		článek 140
čl. 16h odst. 1		čl. 141 odst. 1
čl. 16h odst. 2		čl. 141 odst. 2 první a druhý pododstavec
čl. 16h odst. 2 pátý pododstavec		čl. 141 odst. 2 třetí pododstavec
čl. 16h odst. 3 a 4		čl. 141 odst. 3 a 4
čl. 40 odst. 1		čl. 142 odst. 1
čl. 40 odst. 2 první pododstavec		čl. 142 odst. 2
čl. 40 odst. 2 druhý pododstavec		čl. 142 odst. 3 návětí a písm. a)
čl. 40 odst. 3		čl. 142 odst. 4
čl. 40 odst. 4		čl. 142 odst. 5
čl. 41 první pododstavec		čl. 143 odst. 1 návětí a písm. a), b) a c)
čl. 41 druhý pododstavec		čl. 143 odst. 2
článek 42		čl. 144 odst. 1 první pododstavec, čl. 144 odst. 2 a 3
článek 43		čl. 144 odst. 1 druhý pododstavec
článek 44		článek 145
článek 45		článek 146
článek 46		čl. 147 odst. 1 a 2
článek 47a		článek 149
čl. 52b odst. 1		čl. 150 odst. 1
článek 118b		čl. 150 odst. 2

Směrnice 2001/83/ES	Nařízení (ES) č. 1901/2006	Tato směrnice
čl. 52b odst. 2		čl. 150 odst. 3
čl. 48 odst. 1 a 2		čl. 151 odst. 1 a 2
čl. 49 odst. 1		čl. 152 odst. 1
článek 51		čl. 153 odst. 1, 2 a 3
článek 52		článek 154
článek 52a		článek 157
čl. 47 první až čtvrtý pododstavec		článek 160
čl. 47 pátý pododstavec		článek 161
článek 127		článek 155
článek 46a		článek 156
článek 52a		článek 157
čl. 46b odst. 1, 2 a 3		čl. 158 odst. 1, 2 a 3
čl. 46b odst. 4		čl. 158 odst. 4
článek 111b		článek 159
článek 76		článek 162
článek 77		článek 163
článek 78		čl. 165 odst. 1 druhá věta
článek 79		článek 164
článek 80		čl. 166 odst. 1 až 4
článek 81		článek 167
článek 82		článek 168
článek 83		článek 169
článek 85a		článek 170
čl. 85b odst. 1		čl. 171 odst. 1
čl. 85b odst. 2 první a třetí pododstavec		čl. 171 odst. 2
čl. 85b odst. 3 a 4		čl. 171 odst. 3 a 4
čl. 85c odst. 1 a 2		čl. 172 odst. 1 a 2
čl. 85c odst. 6		čl. 172 odst. 3
čl. 85c odst. 3		čl. 173 odst. 1 a 2
čl. 85c odst. 4		čl. 174 odst. 1
čl. 85c odst. 5		čl. 174 odst. 2
článek 85d		čl. 174 odst. 3
článek 86		článek 175
článek 87		čl. 176 odst. 1, 2 a 3
článek 88		článek 177
článek 89		článek 178
článek 90		článek 179
článek 91		článek 180

Směrnice 2001/83/ES	Nařízení (ES) č. 1901/2006	Tato směrnice
článek 92		článek 181
článek 93		článek 182
článek 94		článek 183
článek 95		článek 184
čl. 96 odst. 1		čl. 185 odst. 1
čl. 96 odst. 2		čl. 185 odst. 3
článek 97		článek 186
článek 98		článek 187
čl. 111 odst. 1		čl. 188 odst. 1, 2 a 6
čl. 111 odst. 1a		čl. 188 odst. 3 písm. a)
čl. 111 odst. 1b první pododstavec		čl. 188 odst. 3 písm. b)
čl. 111 odst. 1b druhý pododstavec písm. a) a b)		čl. 188 odst. 5 písm. b), d) a f)
čl. 111 odst. 1c		čl. 188 odst. 6
čl. 111 odst. 1d		čl. 188 odst. 5 písm. g)
čl. 111 odst. 1g		čl. 188 odst. 7
čl. 111 odst. 1h		čl. 188 odst. 8
čl. 111 odst. 3 první pododstavec		čl. 188 odst. 9
čl. 111 odst. 3 druhý pododstavec		čl. 188 odst. 10
čl. 111 odst. 3 třetí pododstavec		čl. 188 odst. 11
čl. 111 odst. 4		čl. 188 odst. 12
čl. 111 odst. 5 první pododstavec		čl. 188 odst. 13
čl. 111 odst. 6		čl. 188 odst. 15
čl. 111 odst. 7		čl. 188 odst. 16
čl. 111 odst. 8		čl. 188 odst. 17
čl. 111a první pododstavec		čl. 190 odst. 1
čl. 111a druhý pododstavec		čl. 190 odst. 2
článek 112		článek 191
článek 113		článek 192
článek 114		článek 193
článek 115		článek 194
čl. 116 první pododstavec		čl. 195 odst. 1
čl. 116 druhý a třetí pododstavec		čl. 195 odst. 3 a 4
čl. 118 odst. 1		čl. 195 odst. 5
čl. 117 odst. 1		čl. 196 odst. 1 návětí a písm. a) až e)
čl. 117 odst. 2 a 3		čl. 196 odst. 2 a 3
čl. 117a odst. 1 až 3		článek 197
čl. 118 odst. 2		článek 198

Směrnice 2001/83/ES	Nařízení (ES) č. 1901/2006	Tato směrnice
článek 126		článek 199
článek 118a		článek 206
čl. 118 písm. c)		čl. 201 odst. 2
článek 122		článek 202
článek 123		článek 203
článek 125		článek 204
čl. 126a odst. 1 až 4		článek 205
článek 126b		článek 208
článek 127b		článek 207
článek 5a		čl. 209 odst. 1
čl. 8 odst. 2a a 2b první pododstavec		čl. 209 odst. 2 první pododstavec
čl. 8 odst. 2b druhý pododstavec		čl. 209 odst. 2 druhý pododstavec
čl. 18a odst. 1 a 2		čl. 209 odst. 3 a 4
čl. 20 druhý pododstavec		čl. 209 odst. 5
čl. 40 odst. 1a první pododstavec		čl. 209 odst. 6
čl. 40 odst. 3a		čl. 209 odst. 7
čl. 48 odst. 3		čl. 209 odst. 8
čl. 104 odst. 3 třetí pododstavec		čl. 209 odst. 9
čl. 127d odst. 1		čl. 209 odst. 10
článek 111c		článek 210
čl. 8 odst. 2b		čl. 211 odst. 1
čl. 20 druhý pododstavec		čl. 211 odst. 2
čl. 40 odst. 1a		čl. 211 odst. 3
čl. 40 odst. 3a		čl. 211 odst. 4
článek 126c		čl. 211 odst. 5
článek 127d		čl. 211 odst. 9
článek 127c		článek 212
článek 120		článek 213
čl. 121 odst. 1		čl. 214 odst. 1
čl. 121 odst. 2 první pododstavec		čl. 214 odst. 2
čl. 121 odst. 3 první pododstavec		čl. 214 odst. 3
čl. 121 odst. 4		čl. 214 odst. 4
článek 121a		článek 215
čl. 8 odst. 3 písm. a) až c)		příloha I body 1, 2 a 3
čl. 8 odst. 3 písm. d) až i)		příloha I body 6 až 12
čl. 8 odst. 3 písm. ia) až m)		příloha I body 14 až 20
článek 9		příloha I bod 22
příloha I		příloha II
čl. 49 odst. 2		příloha IV bod 1

Směrnice 2001/83/ES	Nařízení (ES) č. 1901/2006	Tato směrnice
čl. 49 odst. 2		příloha IV bod 4
čl. 49 odst. 3 první pododstavec		příloha IV bod 5
čl. 50 odst. 1		příloha IV bod 6
čl. 50 odst. 2 první pododstavec		příloha IV bod 7
článek 54		článek 65; příloha V
článek 11		příloha VI
článek 59		příloha VII body 1 až 7