C/2025/1328

13.3.2025.

P9_TA(2024)0220

Zakonik Unije o lijekovima za humanu primjenu

Zakonodavna rezolucija Europskog parlamenta od 10. travnja 2024. o Prijedlogu direktive Europskog parlamenta i Vijeća o zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu i o stavljanju izvan snage Direktive 2001/83/EZ i Direktive 2009/35/EZ (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))

(Redovni zakonodavni postupak: prvo čitanje)

(C/2025/1328)

Europski parlament,

— uzimajući u obzir Prijedlog Komisije upućen Europskom parlamentu i Vijeću (COM(2023)0192),

— uzimajući u obzir članak 294. stavak 2. i članak 114. stavak 1. te članak 168. stavak 4. točku (c) Ugovora o funkcioniranju Europske unije, u skladu s kojima je Komisija podnijela Prijedlog Parlamentu (C9-0143/2023),

— uzimajući u obzir članak 294. stavak 3. Ugovora o funkcioniranju Europske unije,

— uzimajući u obzir mišljenje Europskoga gospodarskog i socijalnog odbora od 25. listopada 2023. ([1]),

— nakon savjetovanja s Odborom regija,

— uzimajući u obzir članak 59. Poslovnika,

— uzimajući u obzir mišljenje Odbora za industriju, istraživanje i energetiku,

— uzimajući u obzir pismo Odbora za pravna pitanja,

— uzimajući u obzir izvješće Odbora za okoliš, javno zdravlje i sigurnost hrane (A9-0140/2024),

1. usvaja sljedeće stajalište u prvom čitanju;

2. poziva Komisiju da predmet ponovno uputi Parlamentu ako zamijeni, bitno izmijeni ili namjerava bitno izmijeniti svoj Prijedlog;

3. nalaže svojoj predsjednici da stajalište Parlamenta proslijedi Vijeću, Komisiji i nacionalnim parlamentima.

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

P9_TC1-COD(2023)0132

Stajalište Europskog parlamenta usvojeno u prvom čitanju 10. travnja 2024. radi donošenja Direktive (EU) 2024/… Europskog parlamenta i Vijeća o zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu i o stavljanju izvan snage Direktive 2001/83/EZ i Direktive 2009/35/EZ

(Tekst značajan za EGP)

EUROPSKI PARLAMENT I VIJEĆE EUROPSKE UNIJE,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije, a posebno njegov članak 114. stavak 1. i članak 168. stavak 4. točku (c),

uzimajući u obzir prijedlog Europske komisije,

nakon prosljeđivanja nacrta zakonodavnog akta nacionalnim parlamentima,

uzimajući u obzir mišljenje Europskoga gospodarskog i socijalnog odbora,

uzimajući u obzir mišljenje Odbora regija,

u skladu s redovnim zakonodavnim postupkom,

budući da:

(1) Opće zakonodavstvo Unije o lijekovima uspostavljeno je 1965. s dvostrukim ciljem zaštite javnog zdravlja i usklađivanja unutarnjeg tržišta lijekova. Otada se to zakonodavstvo znatno razvilo, ali su ti glavni ciljevi usmjeravali sve revizije. Njime se uređuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet svih lijekova za humanu primjenu utvrđivanjem uvjeta i postupaka za ulazak i ostanak na tržištu. Temeljno je načelo da se odobrenje za stavljanje u promet izdaje samo za lijekove s pozitivnim omjerom koristi i rizika nakon procjene njihove kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti.

(2) Posljednja sveobuhvatna revizija provedena je od 2001. do 2004., a nakon toga donesene su ciljane revizije u vezi s praćenjem nakon izdavanja odobrenja (farmakovigilancija) i krivotvorenim lijekovima. U gotovo dvadeset godina od posljednje sveobuhvatne revizije farmaceutski se sektor promijenio i postao globaliziraniji, u smislu razvoja i u smislu proizvodnje. Osim toga, brzo su se razvijale znanost i tehnologija. Međutim, i dalje postoje nezadovoljene medicinske potrebe, odnosno bolesti za koje liječenje ne postoji ili je neoptimalno***, neprimjereno ili vrlo skupo ili je liječenje usmjereno samo na neke podskupine populacije za neku bolest***. Nadalje, neki pacijenti možda nemaju koristi od inovacija jer lijekovi nisu cjenovno pristupačni ili nisu stavljeni na tržište u predmetnoj državi članici. Postoji i veća svijest o utjecaju lijekova na okoliš. Nedavno je taj okvir testiran na stres zbog pandemije bolesti COVID-19. **[Am. 1]**

(2a) Ova Direktiva trebala bi doprinijeti provedbi pristupa „Jedno zdravlje", pri čemu se naglašava dobro uspostavljena međupovezanost zdravlja ljudi, životinja i ekosustava te potreba da se te tri dimenzije uzmu u obzir pri odgovoru na prijetnje javnom zdravlju. Pritisci na okoliš i njegova degradacija, uključujući gubitak bioraznolikosti, doprinose prijenosu bolesti između ljudi i životinja te teretu bolesti.l Osim toga, zagađenje uzrokovano djelatnim farmaceutskim sastojcima negativno utječe na kvalitetu vode i ekosustava te stoga predstavlja globalni rizik za javno zdravlje. **[Am. 2]**

(3) Revizija se provodi u okviru farmaceutske strategije za Europu i usmjerena je na promicanje inovacija, posebno u području nezadovoljenih medicinskih potreba, ali i na smanjenje regulatornog opterećenja i utjecaja lijekova na okoliš, na ***stvaranje privlačnog okruženja za istraživanje, razvoj i proizvodnju lijekova u Uniji, na*** osiguravanje pristupa pacijenata***, uključujući u pogledu cjenovne pristupačnosti,*** inovativnim i dokazanim lijekovima, s posebnim fokusom na poboljšanju sigurnosti opskrbe i uklanjanju rizika od nestašica, uzimajući u obzir izazove s kojima se suočavaju manja tržišta Unije, te stvaranje uravnoteženog i konkurentnog sustava koji omogućuje da lijekovi ostanu cjenovno pristupačni za zdravstvene sustave i ***pacijente te*** istodobno budu nagrađene inovacije. **[Am. 3]**

(3a) Usporedno s tom revizijom Unija bi trebala ojačati europski farmaceutski ekosustav kako bi se ubrzali istraživanje i razvoj novih lijekova i poduprle inovacije uspostavom javno-privatnih partnerstava te povećanjem broja sveučilišnih bolničkih instituta, centara izvrsnosti i bioklastera. **[Am. 4]**

(3b) Za financiranje farmaceutskih istraživačkih projekata može se koristiti niz programa Unije kao što su Obzor Europa, InvestEU, EU za zdravlje, kohezijska politika i program Digitalna Europa. Unija bi u svojem programu istraživanja prednost trebala davati sudjelovanju u međudržavnim suradnjama kojima se transnacionalnim istraživanjima omogućuje zadovoljavanje javnozdravstvenih potreba. **[Am. 5]**

(4) Ova je revizija usmjerena na odredbe relevantne za postizanje njezinih specifičnih ciljeva te stoga obuhvaća sve osim odredaba koje se odnose na krivotvorene lijekove, homeopatske ~~lijekove~~***proizvode*** i tradicionalne biljne lijekove. Unatoč tome, radi jasnoće, Direktivu 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ([1]) potrebno je zamijeniti novom direktivom. Stoga se odredbe o krivotvorenim lijekovima, homeopatskim ~~lijekovima~~***proizvodima*** i tradicionalnim biljnim lijekovima zadržavaju u ovoj Direktivi bez promjene njihova sadržaja u odnosu na prethodna usklađivanja. Međutim, s obzirom na promjene u upravljanju Agencijom, Odbor za biljne lijekove zamjenjuje radna skupina. **[Am. 6]**

(5) Osnovni cilj svih pravila kojima se uređuju odobravanje, proizvodnja, nadzor, distribucija i uporaba lijekova mora biti zaštita zdravlja ljudi. Takvim bi se pravilima trebalo osigurati i slobodno kretanje lijekova te uklanjanje prepreka trgovini lijekovima za sve pacijente u Uniji.

(6) Regulatornim okvirom za ~~uporabu lijekova~~***lijekove za humanu primjenu*** trebale bi se uzeti u obzir i potrebe poduzeća u farmaceutskom sektoru i trgovini lijekovima unutar Unije, bez ugrožavanja kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova. **[Am. 7]**

(7) EU i sve njegove države članice kao stranke Konvencije Ujedinjenih naroda o pravima osoba s invaliditetom obvezani su njezinim odredbama u okviru svojih nadležnosti. To uključuje pravo na pristup informacijama kako je utvrđeno u članku 21. i pravo na uživanje najviših ostvarivih zdravstvenih standarda bez diskriminacije na temelju invaliditeta kako je utvrđeno u članku 25.

(8) Ovom se revizijom održava postignuta razina usklađenosti. Ako je to potrebno i primjereno, njome se dodatno smanjuju preostale razlike utvrđivanjem pravila o nadzoru i kontroli lijekova te prava i obveza nadležnih tijela država članica kako bi se osigurala usklađenost s pravnim zahtjevima. S obzirom na iskustvo stečeno u primjeni zakonodavstva Unije o lijekovima i evaluaciji njegova funkcioniranja, regulatorni okvir treba prilagoditi znanstvenom i tehnološkom napretku, trenutačnim uvjetima na tržištu i gospodarskoj stvarnosti u Uniji. Znanstveni i tehnološki razvoj potiču inovacije i razvoj lijekova, među ostalim u terapijskim područjima u kojima još uvijek postoje nezadovoljene medicinske potrebe. Kako bi se iskoristio taj razvoj, farmaceutski okvir Unije trebao bi se prilagoditi znanstvenom napretku, primjerice u području genomike, najsuvremenijim lijekovima kao što su personalizirani lijekovi***, novim načinima liječenja*** i tehnološkim transformacijama kao što su analitika podataka, digitalni alati i upotreba umjetne inteligencije. Te prilagodbe pridonose i konkurentnosti farmaceutske industrije Unije. **[Am. 8]**

(8a) Cilj ove Direktive trebao bi biti jačanje otvorene strateške autonomije Unije s obzirom na njezine ciljeve u području javnog zdravlja. Povećanje broja kliničkih ispitivanja koja se provode u Uniji te lokalne proizvodnje djelatnih farmaceutskih sastojaka doprinijeli bi otpornijem i održivijem europskom zdravstvenom ekosustavu. **[Am. 9]**

(9) Na lijekove za rijetke bolesti i lijekove za djecu trebali bi se primjenjivati isti uvjeti koji se primjenjuju na druge lijekove u pogledu njihove kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti, primjerice kad je riječ o postupcima odobravanja stavljanja u promet i zahtjevima u pogledu kakvoće i farmakovigilancije. Međutim, na njih se primjenjuju i posebni zahtjevi s obzirom na njihove jedinstvene karakteristike. Te bi zahtjeve, koji su trenutačno definirani u drugim propisima, trebalo uključiti u opći pravni okvir za lijekove kako bi se osigurala jasnoća i usklađenost svih mjera koje se primjenjuju na te lijekove. Nadalje, budući da neke lijekove odobrene za uporabu kod djece odobravaju države članice, u ovu bi Direktivu trebalo uključiti posebne odredbe u tom pogledu. ***Potrebno je uložiti napore***

([1]) Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (SL L 311, 28.11.2001., str. 67.).

kako bi se riješili problemi koji se odnose na lijekove za djecu, kao što je kašnjenje pedijatrijskih kliničkih ispitivanja i nepribavljanje podataka potrebnih za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, što dovodi do znatnog kašnjenja u odobravanju lijekova za djecu u usporedbi s lijekovima za odrasle. **[Am. 10]**

(10) Trebalo bi zadržati sustav direktive i uredbe za opće zakonodavstvo o lijekovima kako bi se izbjegla fragmentacija nacionalnog zakonodavstva o lijekovima za humanu primjenu s obzirom na to da se zakonodavstvo temelji na sustavu odobrenja za stavljanje u promet nacionalnih država članica i odobrenja Unije. Nacionalna odobrenja za stavljanje u promet izdaju se i njima se upravlja na temelju nacionalnog prava kojim se provodi farmaceutsko pravo Unije. Evaluacija općeg zakonodavstva o lijekovima nije pokazala da je odabir pravnog instrumenta prouzročio posebne probleme ili neusklađenost. Osim toga, mišljenje platforme REFIT ([2]) iz 2019. pokazalo je da države članice ne podupiru pretvaranje Direktive 2001/83/EZ u uredbu.

(11) Direktiva bi trebala djelovati u sinergiji s uredbom kako bi se omogućile inovacije i promicala konkurentnost industrije lijekova u Uniji, posebno MSP-ova. U tom pogledu predlaže se uravnotežen sustav poticaja kojim se nagrađuju inovacije, posebno u područjima nezadovoljenih medicinskih potreba i inovacija koje dopiru do pacijenata, te poboljšava pristup lijekovima u cijeloj Uniji***, kao i u području inovacija koje proizlaze iz razvoja u Uniji***. Kako bi regulatorni sustav bio učinkovitiji i poticajniji za inovacije, Direktivom se isto tako nastoji smanjiti administrativno opterećenje i pojednostavniti postupke za poduzeća. **[Am. 11]**

(11a) Ova bi Direktiva trebala biti u skladu s ciljevima Unije u pogledu promicanja istraživanja, inovacija, digitalizacije, trgovine, međunarodnog razvoja i industrijske konkurentnosti. **[Am. 12]**

(12) Definicije i područje primjene Direktive 2001/83/EZ trebalo bi pojasniti radi postizanja visokih standarda kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova te kako bi se uklonili potencijalni regulatorni nedostaci, bez promjene općenitog područja primjene ***ili utjecaja na nacionalne nadležnosti u tom pogledu***, zbog znanstvenog i tehnološkog razvoja primjeri kojih su lijekovi koji se proizvode u malim količinama, proizvodnja „uz bolnički krevet" ili personalizirani lijekovi koji ne uključuju industrijski proizvodni proces. **[Am. 13]**

(13) Kako bi se izbjeglo udvostručivanje zahtjeva za lijekove u ovoj Direktivi i u Uredbi, opći standardi kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova ***te njihova rizika za okoliš*** utvrđeni u ovoj Direktivi primjenjuju se na lijekove obuhvaćene nacionalnim odobrenjem za stavljanje u promet i na lijekove obuhvaćene odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku. Stoga zahtjevi za podnošenje zahtjeva za lijek vrijede za obje skupine lijekova te se pravila o informacijama o lijeku, načinu izdavanja lijeka, regulatornoj zaštiti i pravila o proizvodnji, opskrbi, oglašavanju, nadzoru i drugi nacionalni zahtjevi primjenjuju na lijekove obuhvaćene odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku. **[Am. 14]**

(14) Za svaki se proizvod mora zasebno utvrditi je li obuhvaćen definicijom lijeka uzimajući u obzir čimbenike utvrđene u ovoj Direktivi, kao što su vrsta i veličina pakiranja proizvoda ili farmakološka, imunološka ili metabolička svojstva.

(15) Kako bi se uzela u obzir pojava novih terapija i sve veći broj takozvanih graničnih proizvoda između područja lijekova i drugih područja, trebalo bi izmijeniti određene definicije i odstupanja radi izbjegavanja svake dvojbe u pogledu primjenjivog zakonodavstva***. U slučajevima u kojima regulatorni status proizvoda još uvijek nije jasan, trebalo bi provesti savjetovanja u kojima sudjeluju nadležna tijela ili Agencija i relevantna savjetodavna tijela odgovorna za druge regulatorne okvire, odnosno medicinske proizvode i tvari ljudskog podrijetla. U tim slučajevima trebalo bi se, prema potrebi, pretražiti zbirku iz Uredbe (EU) 2024/1938 Europskog parlamenta i Vijeća*** ([3]) ***Ako nakon pregleda zbirke i dalje postoje dvojbe u pogledu regulatornog statusa, relevantna se tijela***

([2]) Napori EU-a za pojednostavnjenje zakonodavstva – godišnji pregled opterećenosti za 2019., https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

([3]) ***Uredba (EU) 2024/1938 Europskog parlamenta i Vijeća od 13. lipnja 2024. o standardima kvalitete i sigurnosti za tvari ljudskog podrijetla namijenjene primjeni kod ljudi i stavljanju izvan snage direktiva 2002/98/EZ i 2004/23/EZ (SL L, 2024/1938, 17.7.2024. , ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj).***

trebaju dodatno međusobno savjetovati kako bi utvrdila regulatorni status. Komisija i države članice trebale bi olakšavati suradnju između Agencije, nacionalnih nadležnih tijela i savjetodavnih tijela osnovanih drugim zakonodavstvom Unije. Nakon savjetovanja, mišljenja i preporuke Agencije i relevantnih savjetodavnih tijela o regulatornom statusu lijeka stavljaju se na raspolaganje javnosti. U istom cilju pojašnjavanja situacija u kojima je proizvod u potpunosti obuhvaćen definicijom lijeka a odgovara i definiciji drugih reguliranih proizvoda, primjenjuju se pravila za lijekove iz ove Direktive. Nadalje, kako bi se osigurala jasnoća primjenjivih pravila, primjereno je i poboljšati dosljednost terminologije zakonodavstva o lijekovima i jasno navesti koji su proizvodi isključeni iz područja primjene ove Direktive. **[Am. 15]**

(16) Novom definicijom tvari ljudskog podrijetla (SOHO) iz [Uredbe o tvarima ljudskog podrijetla] obuhvaćene su sve tvari koje se na bilo koji način prikupljaju iz ljudskog tijela, neovisno o tome sadržavaju li stanice te odgovaraju li definiciji „krvi", „tkiva" ili „stanice", na primjer majčino mlijeko, crijevna mikrobiota i bilo koja druga tvar ljudskog podrijetla koja bi se u budućnosti mogla primijeniti kod ljudi. Takve tvari ljudskog podrijetla osim tkiva i stanica mogu postati lijekovi dobiveni iz tvari ljudskog podrijetla, osim lijekova za naprednu terapiju, ako se tvar ljudskog podrijetla podvrgava industrijskom procesu koji uključuje sistematizaciju, ponovljivost i postupke koji se provode rutinski ili serijski, čime se dobiva proizvod standardizirane konzistencije. Ako se postupak odnosi na ekstrakciju aktivnog sastojka iz tvari ljudskog podrijetla osim tkiva i stanica ili na transformaciju tvari ljudskog podrijetla osim tkiva i stanica promjenom njegovih inherentnih svojstava, i to bi se trebalo smatrati lijekom dobivenim iz tvari ljudskog podrijetla. Ako se postupak odnosi na koncentraciju, odvajanje ili izolaciju elemenata u pripremi krvnih sastojaka, to se ne bi trebalo smatrati promjenom njihovih inherentnih svojstava.

(17) Radi izbjegavanja dvojbe, sigurnost i kvaliteta ljudskih organa namijenjenih transplantaciji uređuju se samo Direktivom 2010/53/EU Europskog parlamenta i Vijeća ([4]), a sigurnost i kvaliteta tvari ljudskog podrijetla namijenjenih medicinski pomognutoj oplodnji uređuju se samo [Uredbom o tvarima ljudskog podrijetla ili, ako nije na snazi, Direktivom 2004/23/EZ].

(18) Lijekove za naprednu terapiju koji se pripremaju nerutinski u skladu s posebnim standardima kvalitete i upotrebljavaju u istoj državi članici u bolnici pod isključivom stručnom odgovornošću liječnika ***i bolničkog ljekarnika*** kako bi odgovarali pojedinačnom liječničkom receptu za lijek posebno pripravljen za određenog pacijenta trebalo bi isključiti iz područja primjene ove Direktive i pritom osigurati da relevantna pravila Unije koja se odnose na kvalitetu i sigurnost nisu ugrožena („bolničko izuzeće"). Iskustvo je pokazalo da među državama članicama postoje velike razlike u primjeni bolničkog izuzeća. Kako bi se poboljšala ***i uskladila*** primjena tog izuzeća, ovom se Direktivom uvode mjere za prikupljanje, dostavljanje i godišnje preispitivanje podataka od strane nadležnih tijela te za njihovu objavu u registru od strane Agencije. Nadalje, Agencija bi na temelju doprinosa država članica trebala dostaviti izvješće o provedbi bolničkog izuzeća kako bi se ispitalo treba li uspostaviti prilagođeni okvir za određene manje složene lijekove za naprednu terapiju ~~koji su razvijeni i upotrebljavaju se u okviru bolničkog izuzeća~~. Ako se odobrenje za proizvodnju i uporabu lijeka za naprednu terapiju u okviru bolničkog izuzeća ukine zbog zabrinutosti u pogledu sigurnosti, relevantna nadležna tijela o tome obavješćuju nadležna tijela drugih država članica. ***Nadležna tijela trebala bi pružati potporu akademskim ustanovama i drugim neprofitnim subjektima putem zahtjeva iz klauzule o bolničkom izuzeću.*** **[Am. 16]**

(18a) Agencija bi trebala uspostaviti program s ciljem usmjeravanja akademskih i drugih neprofitnih subjekata putem centraliziranog postupka izdavanja odobrenja za stavljanje u promet. Taj bi se program trebao moći osloniti na rezultate pilot-programa Agencije za pojačanu potporu akademskim i neprofitnim subjektima koji razvijaju lijekove za naprednu terapiju, koji je započeo u rujnu 2022. **[Am. 17]**

(19) Ovom Direktivom ne bi se trebale dovoditi u pitanje odredbe Direktive Vijeća 2013/59/Euratom ([5]), među ostalim u pogledu opravdanosti i optimizacije zaštite pacijenata i drugih pojedinaca koji su podvrgnuti medicinskom izlaganju ionizirajućem zračenju. U slučaju radiofarmaceutika koji se upotrebljavaju za liječenje, pravila za odobrenja za stavljanje u promet, doziranje i primjenu posebno moraju biti u skladu sa zahtjevima iz te direktive da se izlaganja ciljanih volumena planiraju pojedinačno i da se njihovo izvršavanje na odgovarajući način

([4]) Direktiva 2010/45/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 7. srpnja 2010. o standardima kvalitete i sigurnosti ljudskih organa namijenjenih transplantaciji (SL L 207, 6.8.2010., str. 14.).

([5]) Direktiva Vijeća 2013/59/Euratom od 5. prosinca 2013. o osnovnim sigurnosnim standardima za zaštitu od opasnosti koje potječu od izloženosti ionizirajućem zračenju, i o stavljanju izvan snage direktiva 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom i 2003/122/Euratom (SL L 13, 17.1.2014., str. 1.).

provjerava uzimajući u obzir da doze usmjerene na volumene i tkiva koji nisu ciljani budu što je moguće niže i u skladu s namjeravanom terapijskom svrhom izlaganja.

(20) U interesu javnog zdravlja, stavljanje lijeka u promet u Uniji trebalo bi dopustiti samo ako je za lijek izdano odobrenje za stavljanje u promet i ako su dokazane njegova kakvoća, sigurnost i djelotvornost ***te razina njegova rizika za okoliš***. Međutim, trebalo bi propisati izuzeće od tog zahtjeva u situacijama u kojima postoji hitna potreba za primjenom lijeka kako bi se odgovorilo na posebne potrebe pacijenta ili potvrđeno širenje patogenih uzročnika bolesti, toksina, kemijskih agensa ili nuklearnog zračenja koji mogu uzrokovati štetu. Posebno, radi odgovora na posebne potrebe, državama članicama trebalo bi dopustiti da iz primjene odredaba ove Direktive isključe lijekove izdane na nepoticanu narudžbu u dobroj vjeri, koji su pripravljeni prema specifikacijama ovlaštenog zdravstvenog djelatnika i namijenjeni su za uporabu kod određenog pacijenta pod njegovom izravnom osobnom odgovornošću. Državama članicama trebalo bi dopustiti i da privremeno odobre distribuciju neodobrenog lijeka zbog mogućeg ili potvrđenog širenja patogenih uzročnika bolesti, toksina, kemijskih agensa ili nuklearnog zračenja koji mogu uzrokovati štetu. **[Am. 18]**

(21) Odluke o odobrenju za stavljanje u promet trebale bi se donositi na temelju objektivnih znanstvenih kriterija kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti dotičnih lijekova, pritom isključujući gospodarska ili druga razmatranja. Međutim, države članice trebale bi imati mogućnost da u iznimnim slučajevima zabrane uporabu lijekova na svojem državnom području.

(22) Podaci i dokumentacija koje treba priložiti zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet dokazuju da je terapijska djelotvornost znatno veća od potencijalnih rizika. Omjer koristi i rizika svih lijekova procjenjuje se u trenutku njihova stavljanja u promet ili u bilo kojem drugom trenutku koji nadležno tijelo smatra prikladnim.

(22a) Kako bi se osigurala rodna jednakost i sveobuhvatnost kliničkih podataka, posebnu pozornost trebalo bi posvetiti sastavu kliničkih ispitivanja. **[Am. 19]**

(23) Budući da se pokazalo da su tržišne sile same po sebi nedovoljne za poticanje odgovarajućeg istraživanja, razvijanja i odobravanja lijekova za pedijatrijsku populaciju, uspostavljen je sustav koji uključuje obveze, ali i nagrade i poticaje.

(24) Stoga je potrebno uvesti zahtjev za nove lijekove ili za razvoj pedijatrijskih indikacija već odobrenih lijekova pokrivenih patentom ili svjedodžbom o dodatnoj zaštiti da se pri podnošenju zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili zahtjeva za novu terapijsku indikaciju, novi farmaceutski oblik ili novi put primjene dostave rezultati studija u pedijatrijskoj populaciji u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja ili dokaz o dobivanju izuzeća ili odgode. Međutim, kako bi se izbjeglo izlaganje djece nepotrebnim kliničkim ispitivanjima ili zbog prirode lijekova, taj se zahtjev ne bi trebao primjenjivati na generičke ili slične biološke lijekove i lijekove odobrene postupkom za provjerenu medicinsku uporabu, kao ni na homeopatske ~~lijekove~~***proizvode*** i tradicionalne biljne lijekove odobrene pojednostavnjenim postupcima registracije iz ove Direktive. **[Am. 20]**

(25) Kako bi se osiguralo da su podaci na temelju kojih se izdaje odobrenje za stavljanje u promet u vezi s uporabom lijeka kod djece koja se odobrava na temelju ove Uredbe ispravno razvijeni, nadležna tijela trebala bi u fazi potvrđivanja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet provjeriti usklađenost s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja te eventualna izuzeća i odgode.

(26) Kako bi se nagradila usklađenost sa svim mjerama uvrštenima u prihvaćeni plan pedijatrijskog istraživanja, za lijekove koji su zaštićeni svjedodžbom o dodatnoj zaštiti, ako su relevantne informacije o rezultatima provedenih studija uključene u informacije o lijeku, trebalo bi odobriti nagradu u obliku šestomjesečnog produljenja svjedodžbe o dodatnoj zaštiti uvedene [Uredbom (EZ) br. 469/2009 Europskog parlamenta i Vijeća ([6]) – Ured za publikacije, zamijeniti upućivanje novim instrumentom nakon donošenja].

([6]) Uredba (EZ) br. 469/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 6. svibnja 2009. o svjedodžbi o dodatnoj zaštiti za lijekove (SL L 152, 16.6.2009., str. 10.).

(27) Određene podatke i dokumentaciju koje je obično potrebno dostaviti uz zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ne bi trebalo zahtijevati ako je lijek generički lijek ili slični biološki lijek (biosličnи lijek) koji je odobren ili je bio odobren u Uniji. Generički i biosličnи lijekovi važni su za osiguravanje pristupa lijekovima za širu populaciju pacijenata ***po pristupačnijim cijenama*** i za stvaranje konkurentnog unutarnjeg tržišta. U zajedničkoj izjavi tijela država članica potvrdila su da je iskustvo s odobrenim biosličnim lijekovima tijekom posljednjih 15 godina pokazalo da su u smislu djelotvornosti, sigurnosti i imunogenosti usporedivi s referentnim lijekovima i da su stoga međusobno zamjenjivi te da se mogu upotrebljavati umjesto referentnog lijeka (ili obrnuto) ili zamijeniti drugim biosličnim lijekom istog referentnog lijeka. **[Am. 21]**

(28) Iskustva pokazuju da je preporučljivo precizno propisati slučajeve u kojima nije potrebno priložiti rezultate toksikoloških i farmakoloških ispitivanja ili kliničkih studija radi dobivanja odobrenja za lijek koji je u osnovi sličan već odobrenom lijeku, ne dovodeći pritom u nepovoljan položaj inovativna poduzeća. Za te posebne kategorije lijekova skraćeni postupak podnositeljima zahtjeva omogućuje da se oslone na podatke koje su dostavili prethodni podnositelji zahtjeva i stoga dostave samo određenu dokumentaciju.

(29) Za generičke lijekove mora se dokazati samo istovjetnost generičkog lijeka s referentnim lijekom. Za biološke lijekove nadležnim se tijelima dostavljaju samo rezultati ispitivanja i studija usporedivosti. Za hibridne lijekove, tj. u slučajevima u kojima lijek nije obuhvaćen definicijom generičkog lijeka ili ima promijenjenu jačinu, farmaceutski oblik, put primjene ili terapijske indikacije u usporedbi s referentnim lijekom, dostavljaju se rezultati odgovarajućih nekliničkih ispitivanja ili kliničkih studija u mjeri u kojoj je to potrebno kako bi se uspostavila znanstvena veza s podacima na kojima se temelji odobrenje za stavljanje u promet referentnog lijeka. Isto vrijedi i za biohibride, tj. u slučajevima u kojima biosličnи lijek ima promijenjenu jačinu, farmaceutski oblik, put primjene ili terapijske indikacije u usporedbi s referentnim biološkim lijekom. U potonje dvije situacije znanstvenom se vezom utvrđuje da se djelatna tvar hibrida ne razlikuje znatno po svojstvima kad je riječ o sigurnosti ili djelotvornosti. Ako se ona znatno razlikuje u pogledu tih svojstava, podnositelj zahtjeva mora podnijeti potpuni zahtjev.

(30) Pri regulatornom odlučivanju o razvoju, odobravanju i nadzoru lijekova može pomoći pristup zdravstvenim podacima i analiza takvih podataka, uključujući, prema potrebi, podatke iz prakse, odnosno zdravstvene podatke dobivene izvan kliničkih studija. Nadležna tijela trebala bi moći upotrebljavati takve podatke, među ostalim putem interoperabilne infrastrukture europskog prostora za zdravstvene podatke. ***Podaci dobiveni in silico metodama, kao što su, prema potrebi, računalno modeliranje i simuliranje, molekularno modeliranje, mehanističko modeliranje, digitalni blizanci i umjetna inteligencija, mogli bi se upotrebljavati i za potporu donošenju regulatornih odluka.*** **[Am. 22]**

(31) Direktivom 2010/63/EU Europskog parlamenta i Vijeća ([7]) utvrđuju se odredbe o zaštiti životinja koje se koriste u znanstvene svrhe na temelju načela zamjene, smanjenja i poboljšanja. U svim studijama u kojima se koriste životinje, koja pružaju bitne informacije o kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijeka, trebalo bi uzeti u obzir načela zamjene, smanjenja i poboljšanja ako se odnose na skrb o živim životinjama i njihovu upotrebu za znanstvene svrhe, te bi ih trebalo ***koristiti samo kada je to neophodno i*** optimizirati kako bi davala optimalne rezultate uz korištenje minimalnog broja životinja***. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne bi smio provoditi ispitivanja na životinjama ako su dostupne znanstveno zadovoljavajuće metode ispitivanja koje ne uključuju ispitivanja na životinjama. Ako nisu dostupne znanstveno zadovoljavajuće metode ispitivanja koje ne uključuju ispitivanja na životinjama, podnositelji zahtjeva koji provode ispitivanja na životinjama trebaju osigurati da je načelo zamjene, smanjenja i poboljšanja ispitivanja na životinjama u znanstvene svrhe primijenjeno u pogledu svih istraživanja na životinjama provedenih u svrhu potkrepljivanja zahtjeva***. Postupci takvih ispitivanja trebali bi biti osmišljeni tako da se izbjegne nanošenje boli, patnje, stresa ili trajnog oštećenja životinjama te bi se trebali provoditi u skladu s dostupnim smjernicama EMA-e i ICH-a. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebali bi uzeti u obzir načela utvrđena u Direktivi 2010/63/EU, uključujući, ako je moguće, primjenu metodologija novog pristupa umjesto ispitivanja na životinjama. Te metode, među ostalim, mogu uključivati: in vitro modele, kao što su mikrofiziološki sustavi, uključujući modele organa na čipu, (2D i 3D) modele staničnih kultura, organoide i modele temeljene na ljudskim matičnim stanicama; in silico alate ili ***grupiranje i*** analogijske modele***, modele ikre akvatičnih životinja te modele beskralježnjaka***. **[Am. 23]**

([7]) Direktiva 2010/63/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 22. rujna 2010. o zaštiti životinja koje se koriste u znanstvene svrhe (SL L 276, 20.10.2010., str. 33.).

(32) Trebalo bi uspostaviti postupke za olakšavanje zajedničkih ispitivanja na životinjama, kad god je to moguće, kako bi se spriječilo nepotrebno ~~udvostručivanje ispitivanja~~***ispitivanje*** na živim životinjama ~~obuhvaćenih~~***obuhvaćeno*** Direktivom 2010/63/EU. Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebali bi uložiti sve napore da iskoriste postojeće rezultate studija na životinjama te da rezultate iz studija provedenih na životinjama stave na raspolaganje javnosti. U slučaju zahtjeva za odobrenje prema skraćenom postupku podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet trebali bi upućivati na relevantne studije provedene za referentni lijek. **[Am. 24]**

(33) Kad je riječ o kliničkim ispitivanjima, posebno onima koja se provode izvan Unije, na lijekovima koji se namjeravaju odobriti za stavljanje u promet u Uniji, u trenutku ocjenjivanja zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet trebalo bi provjeriti jesu li ta ispitivanja provedena u skladu s načelima dobre kliničke prakse i etičkim zahtjevima koji su jednakovrijedni odredbama Uredbe (EU) 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća ([8]).

(34) U određenim situacijama postoji mogućnost da se odobrenja za stavljanje u promet izdaju, podložno posebnim obvezama ili uvjetima, kao uvjetna odobrenja ili odobrenja u iznimnim okolnostima. Zakonodavstvom bi trebalo u sličnim situacijama, uvjetovano ili u iznimnim okolnostima, dopustiti odobravanje novih terapijskih indikacija za lijekove sa standardnim odobrenjem za stavljanje u promet. Lijekovi koji su odobreni uvjetovano ili u iznimnim okolnostima u načelu bi trebali udovoljavati zahtjevima za standardno odobrenje za stavljanje u promet, uz iznimku određenih odstupanja ili uvjeta navedenih u uvjetovanom ili iznimnom odobrenju za stavljanje u promet, te podliježu posebnoj provjeri ispunjavanja uvedenih posebnih uvjeta ili obveza. U takvim slučajevima razlozi za odbijanje odobrenja za stavljanje u promet trebali bi se primjenjivati mutatis mutandis.

(34a) Ako je procjena rizika za okoliš nepotpuna ili nedovoljno potkrijepljena za lijek odobren prije 30. listopada 2005., nacionalno odobrenje za stavljanje u promet trebalo bi biti moguće ukinuti. Međutim, prije donošenja svake odluke o ukidanju trebalo bi voditi računa o tome da se izbjegne ograničavanje pristupa pacijenata takvim lijekovima. **[Am. 25]**

(35) Uz iznimku lijekova za koje se primjenjuje centralizirani postupak izdavanja odobrenja uspostavljen [revidiranom Uredbom (EU) br. 726/2004], odobrenje za stavljanje u promet lijeka trebalo bi izdati nadležno tijelo u jednoj državi članici. Kako bi se izbjegla nepotrebna administrativna i financijska opterećenja za podnositelje zahtjeva i nadležna tijela, potpuno i temeljito ocjenjivanje zahtjeva za odobrenje lijeka trebalo bi provoditi samo jedanput. Primjereno je stoga utvrditi posebne postupke za uzajamno priznavanje nacionalnih odobrenja. Nadalje, trebalo bi biti moguće istodobno podnijeti isti zahtjev u više država članica za potrebe zajedničke ocjene pod vodstvom jedne od dotičnih država članica.

(36) Osim toga, trebalo bi utvrditi pravila u okviru tih postupaka kako bi se unutar koordinacijske skupine za uzajamno priznavanje i decentralizirane postupke za lijekove („koordinacijska skupina”) bez nepotrebne odgode riješila sva neslaganja između nadležnih tijela. U slučaju neslaganja među državama članicama u vezi s kakvoćom, sigurnošću ili djelotvornošću lijeka, trebalo bi provesti znanstvenu ocjenu predmeta u skladu sa standardom Unije na temelju koje se donosi jedinstvena odluka o spornom pitanju koja je obvezujuća za dotične države članice. Takvu je odluku potrebno donijeti u ubrzanom postupku osiguravajući blisku suradnju Komisije i država članica.

(37) U određenim slučajevima većih neslaganja koja se ne mogu riješiti predmet bi trebalo rješavati na višoj razini i za njega dobiti znanstveno mišljenje Agencije, koje se zatim provodi odlukom Komisije.

(38) U svrhu bolje zaštite zdravlja ljudi i izbjegavanja nepotrebnog ponavljanja ocjene zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, države članice trebale bi sustavno izrađivati izvješća o ocjeni za svaki lijek koji odobravaju te na zahtjev ta izvješća razmjenjivati. Nadalje, država članica trebala bi imati mogućnost suspendirati razmatranje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet koji se trenutačno aktivno razmatra u drugoj državi članici, radi priznavanja odluke koju donese ta druga država članica.

([8]) Uredba (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. travnja 2014. o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi te o stavljanju izvan snage Direktive 2001/20/EZ (SL L 158, 27.5.2014., str. 1.).

(39) Radi omogućavanja što šireg pristupa lijekovima, država članica koja ima interes da dobije pristup određenom lijeku koji je predmet odobravanja putem decentraliziranog postupka i postupka uzajamnog priznavanja trebala bi imati mogućnost uključiti se u taj postupak.

(40) Kako bi se povećala dostupnost lijekova, posebno na manjim tržištima, u slučajevima kada podnositelj zahtjeva ne podnese zahtjev za izdavanje odobrenja za lijek u okviru postupka uzajamnog priznavanja u određenoj državi članici, ta bi država članica trebala moći, iz opravdanih razloga zaštite javnog zdravlja, odobriti stavljanje lijeka u promet.

(41) U slučaju generičkih lijekova za koje je referentni lijek dobio odobrenje za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku, podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet trebali bi moći odabrati jedan od tih dvaju postupaka, pod određenim uvjetima. Slično tome, postupak uzajamnog priznavanja ili decentralizirani postupak trebali bi ostati dostupni kao mogućnost za određene lijekove, čak i ako predstavljaju terapijsku inovaciju ili su korisni za društvo ili pacijente. Budući da generički lijekovi čine velik dio tržišta lijekova, trebalo bi olakšati njihov pristup tržištu Unije s obzirom na stečeno iskustvo te bi stoga trebalo dodatno pojednostavniti postupke za uključivanje drugih dotičnih država članica u takav postupak.

(42) Pojednostavnjenje postupaka ne bi smjelo utjecati na standarde ili kvalitetu znanstvene ocjene lijekova kako bi se zajamčila kakvoća, sigurnost i djelotvornost lijekova te bi stoga trebalo zadržati razdoblje znanstvene ocjene. Međutim, predviđeno je skraćivanje ukupnog razdoblja za postupak izdavanja odobrenja za stavljanje u promet s 210 dana na 180 dana.

(43) Države članice trebale bi nadležnim tijelima osigurati odgovarajuća financijska sredstva za obavljanje njihovih zadaća na temelju ove Direktive i [revidirane Uredbe (EU) 726/2004]. Osim toga, države članice trebale bi osigurati da nadležna tijela izdvoje odgovarajuća sredstva za potrebe njihova doprinosa radu Agencije, uzimajući u obzir naknadu koju primaju od Agencije na temelju troškova.

(44) Kad je riječ o pristupu lijekovima, ranijim izmjenama zakonodavstva Unije o lijekovima to pitanje nastojalo se riješiti uvođenjem ubrzanog postupka ocjene zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili omogućavanjem uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet za lijekove koji odgovaraju na nezadovoljenu medicinsku potrebu. Tim se mjerama ubrzalo odobravanje inovativnih i obećavajućih terapija ***u nekim područjima***, međutim, ***neki prioriteti javnog zdravlja i dalje su neispunjeni i*** ti lijekovi ne dopiru uvijek do pacijenata i još uvijek nisu svim pacijentima u Uniji jednako dostupni. Pristup pacijenata lijekovima ovisi o mnogim čimbenicima. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet nisu obvezni staviti lijek u promet u svim državama članicama i mogu odlučiti da u jednoj ili više država članica svoje lijekove ne stave u promet ili ih povuku***, često iz komercijalnih razloga***. Na stavljanje na tržište i pristup pacijenata lijekovima utječu i nacionalne politike određivanja cijena i naknade troškova, broj stanovnika, organizacija zdravstvenih sustava i nacionalni administrativni postupci. ***Osim toga, složeno regulatorno okruženje i povezano administrativno opterećenje mogu spriječiti MSP-ove, istraživačke institute i akademske ustanove da razvijaju obećavajuće inovativne lijekove te podnose zahtjeve za uvjetno odobrenje za stavljanje na tržište.*** **[Am. 26]**

(44a) Kako bi se povećala dostupnost lijekova i smanjila nejednakost u pristupu unutar Unije, nositelji odobrenja za stavljanje u promet lijekova trebali bi podnijeti zahtjev za određivanje cijena i naknadu troškova u državama članicama. **[Am. 27]**

(45) Rješavanje problema nejednakog pristupa pacijenata lijekovima i cjenovne pristupačnosti lijekova postalo je glavni prioritet farmaceutske strategije za Europu, kako je istaknuto i u zaključcima Vijeća ([9]) i rezoluciji Europskog parlamenta ([10]). Države članice traže da se revidiraju mehanizmi i uvedu poticaji za razvoj lijekova u skladu s razinom nezadovoljene medicinske potrebe te da se istodobno zajamči održivost zdravstvenog sustava, pristup pacijenata lijekovima i dostupnost cjenovno pristupačnih lijekova u svim državama članicama. ***Radi razumijevanja rezultata postignutih poticajima važno je pratiti i ocjenjivati pristup lijekovima na razini Unije.*** **[Am. 28]**

([9]) Zaključci Vijeća o jačanju ravnoteže u farmaceutskim sustavima u EU-u i državama članicama, (SL C, C/269, 23.7.2016., str. 31.). Zaključci Vijeća o pristupu lijekovima i medicinskim proizvodima za snažniji i otporan EU (2021/C 269 I/02).

([10]) Rezolucija Europskog parlamenta od 2. ožujka 2017. o mogućnostima EU-a za poboljšanje pristupa lijekovima (2016/2057(INI)), Nestašica lijekova, 2020/2071(INI).

(46) Pristup lijekovima obuhvaća i njihovu cjenovnu pristupačnost. U tom pogledu zakonodavstvom Unije o lijekovima poštuje se nadležnost država članica u području određivanja cijena i naknade troškova. Njime se na komplementaran način nastoji pozitivno utjecati na cjenovnu pristupačnost i održivost zdravstvenih sustava s pomoću mjera kojima se podupire tržišno natjecanje s generičkim i biosličnim lijekovima. Zbog tržišnog natjecanja s generičkim i biosličnim lijekovima trebao bi se povećati i pristup pacijenata lijekovima.

(46a) Države članice primjenjuju različite postupke i mjere za određivanje cijena i povrata troškova za lijekove. Ti postupci i mjere uvelike utječu na pristup lijekovima, posebno u pogledu brzine kojom se ostvaruje pristup. Isto tako, države članice primjenjuju posebne postupke i mjere koji se odnose na promicanje tržišnog natjecanja u području generičkih i biosličnih lijekova. Uzimajući u obzir nadležnosti država članica i uviđajući razlike koje se mogu uočiti u pristupu lijekovima diljem Unije, trebalo bi posvetiti veću važnost razmjeni najboljih praksi među nacionalnim nadležnim tijelima u tom području. U tom bi pogledu Komisija trebala imati posebnu ulogu u olakšavanju razmjene najboljih praksi. **[Am. 29]**

(47) Kako bi se osigurao dijalog među svim sudionicima u životnom ciklusu lijekova, u Odboru za farmaceutiku raspravljat će se o pitanjima politika povezanima s primjenom pravila o produljenju regulatorne zaštite podataka ~~za stavljanje na tržište~~. Komisija može prema potrebi pozvati tijela nadležna za procjenu zdravstvenih tehnologija iz Uredbe (EU) 2021/2282 ili nacionalna tijela nadležna za određivanje cijena i naknadu troškova da sudjeluju u raspravama Odbora za farmaceutiku. **[Am. 30]**

(48) Premda su odluke o određivanju cijena i naknadi troškova u nadležnosti država članica, u farmaceutskoj strategiji za Europu najavljene su mjere za potporu suradnji država članica kako bi se poboljšala cjenovna pristupačnost***. Iako cijena koja se plaća u određenoj državi članici odražava preferencije nacionalnog zdravstvenog sustava, bolja koordinacija određivanja cijena i nabave mogla bi pridonijeti ravnopravnijem i pravodobnijem pristupu lijekovima, među ostalim za države članice s manjom kupovnom moći. Komisija može pružati podršku inicijativama kao što je inicijativa „Beneluxa” o farmaceutskoj politici i Deklaracija iz Valette***. Komisija je skupinu nacionalnih nadležnih tijela za određivanje cijena i naknadu troškova i nositelja troškova usluga javne zdravstvene skrbi (NCAPR) iz ad hoc foruma pretvorila u trajnu dobrovoljnu suradnju u cilju razmjene informacija i najbolje prakse u području politika određivanja cijena, plaćanja i javne nabave kako bi se poboljšala cjenovna pristupačnost i troškovna učinkovitost lijekova te održivost zdravstvenih sustava. Komisija predano radi na jačanju te suradnje i daljnjem podupiranju razmjene informacija među nacionalnim tijelima, među ostalim o javnoj nabavi lijekova, uz potpuno poštovanje nadležnosti država članica. Komisija ***bi trebala izdati smjernice o tome kako u javnoj nabavi najbolje provoditi kriterij „ekonomski najpovoljnije ponude”, čiji je cilj osigurati najbolju vrijednost za novac, a ne pratiti samo kriterij najniže cijene. Komisija*** može pozvati članove NCAPR-a i da sudjeluju u raspravama Odbora za farmaceutiku o temama koje mogu utjecati na politike određivanja cijena ili naknade troškova, kao što je poticaj za stavljanje na tržište. ***Zajedničkom nabavom trebalo bi izbjeći negativan utjecaj na pristup lijekovima u zemljama koje ne sudjeluju u predmetnom postupku nabave.*** **[Am. 31]**

(49) Zajedničkom nabavom, bilo unutar jedne zemlje ili u više zemalja, može se poboljšati pristup lijekovima, njihova cjenovna pristupačnost i sigurnost opskrbe, posebno kad je riječ o manjim zemljama. Države članice zainteresirane za zajedničku nabavu lijekova mogu primijeniti Direktivu 2014/24/EU ([11]), kojom se utvrđuju postupci nabave za javne naručitelje, Sporazum o zajedničkoj nabavi ([12]) i predloženu revidiranu Financijsku uredbu ([13]). Na zahtjev država članica Komisija može poduprijeti zainteresirane države članice olakšavanjem koordinacije radi omogućavanja pristupa lijekovima za pacijente u Uniji i razmjene informacija, posebno kad je riječ o lijekovima za

([11]) Direktiva 2014/24/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 26. veljače 2014. o javnoj nabavi i o stavljanju izvan snage Direktive 2004/18/EZ (SL L 94, 28.3.2014., str. 65.).

([12]) Uredba (EU) 2022/2371 Europskog parlamenta i Vijeća od 23. studenoga 2022. o ozbiljnim prekograničnim prijetnjama zdravlju i o stavljanju izvan snage Odluke br. 1082/2013/EU.

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

rijetke i kronične bolesti. ***U slučaju zajedničke nabave lijekova kao medicinske protumjere u slučajevima ozbiljnih prekograničnih prijetnji zdravlju primjenjuje se Uredba (EU) 2022/2371 Europskog parlamenta i Vijeća*** [14]**. [Am. 32]**

(50) Potrebno je utvrditi na kriterijima utemeljenu definiciju „nezadovoljene medicinske potrebe" kako bi se potaknuo razvoj lijekova u terapijskim područjima koja su trenutačno nedovoljno pokrivena. Kako bi se osiguralo da koncept nezadovoljenih medicinskih potreba odražava znanstveni i tehnološki razvoj te trenutačne spoznaje o nedovoljno pokrivenim bolestima ***te da se spriječi širenje zaštite podataka koje ne bi bilo u skladu s tim ciljem zbog nejasnog tumačenja „nezadovoljene medicinske potrebe"***, Komisija bi ~~provedbenim aktima~~ trebala detaljno utvrditi ~~i ažurirati~~ kriterije za zadovoljavajuću metodu dijagnoze, prevencije ili liječenja, „i dalje prisutno veliko pobolijevanje ili smrtnost" i „relevantnu populaciju pacijenata" na temelju znanstvene ocjene Agencije. Agencija će u okviru postupka savjetovanja uspostavljenog na temelju [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] zatražiti informacije od velikog broja nadležnih tijela ili tijela aktivnih tijekom životnog ciklusa lijekova te će uzeti u obzir i znanstvene inicijative na razini EU-a ili među državama članicama povezane s analizom nezadovoljenih medicinskih potreba, teretom bolesti i određivanjem prioriteta za istraživanje i razvoj. ***Agencija bi također trebala tražiti informacije od drugih relevantnih dionika, uključujući relevantne populacije pacijenata.*** Države članice mogu potom kriterije za „nezadovoljenu medicinsku potrebu" primjenjivati kako bi utvrdile posebna terapijska područja od interesa***, ali oni ne moraju automatski utjecati na odluke država članica o određivanju cijena i naknadi troškova za lijekove, pri čemu bi se u obzir trebali uzimati i drugi čimbenici uz one iz definicije utvrđene ovom Direktivom, posebno procjena zdravstvene tehnologije***. **[Am. 33]**

(50a) Pojam pobolijevanja u definiciji „nezadovoljene medicinske potrebe" trebao bi obuhvaćati mnoštvo čimbenika. Pobolijevanje bi trebalo tumačiti tako da uključuje aspekte kvalitete života pacijenata, velik teret bolesti i liječenja te nemogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Pri procjeni „nezadovoljene medicinske potrebe" stoga bi trebalo voditi računa o relevantnim podacima o iskustvu pacijenata. **[Am. 34]**

(51) Uključivanje novih terapijskih indikacija za odobrene lijekove pacijentima omogućuje pristup novim terapijama te bi se stoga trebalo poticati.

(51a) Trebalo bi podržavati prenamjenu lijekova koji nisu zaštićeni patentom kako bi se razvile nove mogućnosti liječenja jer se time može proširiti pristup po pristupačnim cijenama, što će znatno koristiti pacijentima. **[Am. 35]**

(52) Kad je riječ o ~~početnom~~ zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadržavaju novu djelatnu tvar, trebalo bi poticati dostavljanje kliničkih ispitivanja u kojima se kao usporedba koristi na dokazima utemeljeno postojeće liječenje, kako bi se doprinijelo stvaranju usporedivih kliničkih dokaza koji su relevantni i koji mogu služiti kao pomoć za naknadnu procjenu zdravstvenih tehnologija i odluke država članica o određivanju cijena i naknadi troškova. ***Nadležna nacionalna tijela i Agencija trebali bi po mogućnosti promicati uporabu komparativnih studija u kojima se nova djelatna tvar uspoređuje s postojećim liječenjem pri davanju regulatornih savjeta prije izdavanja odobrenja za stavljanje lijekova u promet.*** **[Am. 36]**

(53) Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebao bi***, u okviru svojih odgovornosti,*** osigurati odgovarajuću i neprekidnu opskrbu lijekom tijekom cijelog njegova životnog vijeka ~~neovisno o tome je li lijek obuhvaćen poticajem za opskrbu~~. **[Am. 37]**

(54) Mikropoduzeća te mala i srednja poduzeća („MSP-ovi"), neprofitni subjekti ili subjekti s ograničenim iskustvom u sustavu Unije trebali bi imati na raspolaganju dodatno vrijeme za ~~stavljanje lijeka u promet~~***podnošenje zahtjeva za određivanje cijene i povrat troškova za lijek*** u državama članicama u kojima je odobrenje za stavljanje u promet valjano ~~za potrebe ostvarivanja dodatne regulatorne zaštite podataka~~***i ako je država članica to zatražila***. **[Am. 38]**

(55) ~~Pri primjeni odredaba o poticajima za stavljanje na tržište~~ Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i države članice trebali bi učiniti sve što je u njihovoj moći kako bi ostvarili uzajamno dogovorenu opskrbu lijekovima u skladu s potrebama dotične države članice, bez nepotrebne odgode ili ometanja druge strane u ostvarivanju prava na temelju ove Direktive. **[Am. 39]**

[14] ***Uredba (EU) 2022/2371 Europskog parlamenta i Vijeća od 23. studenoga 2022. o ozbiljnim prekograničnim prijetnjama zdravlju i o stavljanju izvan snage Odluke br. 1082/2013/EU (SL L 314, 6.12.2022., str. 26.).***

~~(56) Države članice moći će odstupiti od uvjeta stavljanja na tržište na svojem državnom području za potrebe produljenja zaštite podataka za stavljanje na tržište. To se može učiniti izjavom o neulaganju prigovora na produljenje razdoblja regulatorne zaštite podataka. Očekuje se da će to posebno biti slučaj u situacijama u kojima je stavljanje na tržište u određenoj državi članici nemoguće iz praktičnih razloga ili jer postoje posebni razlozi zbog kojih država članica želi odgoditi stavljanje na tržište.~~ **[Am. 40]**

(57) ~~Izdavanje dokumentacije država članica u vezi s produljenjem zaštite podataka u svrhu opskrbe lijekovima u svim~~***Zahtjev za određivanje cijena i naknadu troškova u*** državama članicama ~~u kojima je odobrenje za stavljanje u promet važeće, a posebno u vezi s izuzećem od uvjeta za takvo produljenje,~~ ni u kojem trenutku ne utječe na ovlasti država članica u području opskrbe lijekovima, određivanja cijena lijekova ili njihova uključivanja u programe nacionalnog zdravstvenog osiguranja. ~~Države članice ne odriču se mogućnosti da zatraže puštanje u promet dotičnog lijeka ili opskrbu dotičnim lijekom u bilo kojem trenutku prije, tijekom ili nakon produljenja razdoblja zaštite podataka.~~ **[Am. 41]**

(58) Drugi način dokazivanja opskrbe odnosi se na uključivanje lijekova na pozitivnu listu lijekova obuhvaćenih nacionalnim sustavom zdravstvenog osiguranja u skladu s Direktivom ***Vijeća*** 89/105/EEZ ([15]). Povezani pregovori između poduzeća i države članice trebali bi se voditi u dobroj vjeri***, a sve strane trebale bi poštovati rokove utvrđene u Direktivi 89/105/EEZ***. **[Am. 42]**

(58a) Prekogranična zdravstvena zaštita važan je način na koji pacijenti mogu pristupiti lijekovima koji im inače ne bi bili dostupni. Kako bi se podržao pristup lijekovima, posebno u slučaju malih populacija pacijenata, kao što su pedijatrijske ili rijetke bolesti, koje su često u nepovoljnom položaju kada je riječ o pristupu lijekovima, ili ako su za davanje lijeka potrebne posebne kompetencije ili infrastruktura, trebalo bi podržati potpunu provedbu Direktive 2011/24/EU Europskog parlamenta i Vijeća ([16]). U tom je pogledu važno razmotriti sve alternativne načine stavljanja lijekova na raspolaganje pacijentima. Nadležna tijela država članica trebala bi stoga koristiti NCAPR za razmjenu i dijeljenje najbolje prakse u pogledu provedbe sporazuma i pregovora o prekograničnom pristupu. **[Am. 43]**

~~(59) Država članica koja smatra da uvjeti opskrbe nisu ispunjeni za njezino državno područje trebala bi dostaviti obrazloženu izjavu o neusklađenosti najkasnije u okviru postupka Stalnog odbora za lijekove za humanu primjenu u vezi s izmjenom povezanom s pružanjem odgovarajućeg poticaja.~~ **[Am. 44]**

(60) Komisija i države članice kontinuirano će pratiti sve podatke i saznanja koji proizlaze iz primjene sustava poticaja kako bi se poboljšala, među ostalim putem provedbenih akata, primjena tih odredaba. Komisija će u tom pogledu sastaviti popis nacionalnih kontaktnih točaka.

(61) Kad relevantno tijelo u Uniji izda prisilnu licenciju ~~radi odgovora na izvanredno stanje u području javnog zdravlja~~***pod uvjetima utvrđenima u pravu Unije i u skladu s međunarodnim sporazumima***, regulatorna zaštita podataka može, ako je još uvijek na snazi, spriječiti učinkovitu primjenu prisilne licencije jer ometa odobravanje generičkih lijekova, a time i pristup lijekovima potrebnima za rješavanje krize. Stoga bi ~~u slučaju izdavanja prisilne licencije kao odgovor na izvanredno stanje u području javnog zdravlja~~ trebalo obustaviti zaštitu podataka i tržišnu zaštitu. Takvu obustavu regulatorne zaštite podataka trebalo bi dopustiti samo u odnosu na prisilnu licenciju i njezina korisnika. Suspenzija bi trebala biti u skladu s ciljem, teritorijalnim područjem primjene, trajanjem i predmetom odobrene prisilne licencije. **[Am. 45]**

(62) Obustava regulatorne zaštite podataka trebala bi se odobriti samo za razdoblje trajanja prisilne licencije ***u državama članicama u kojima je prisilna licencija odobrena***. „Obustava" zaštite podataka i tržišne zaštite u ~~slučajevima izvanrednog stanja u području javnog zdravlja~~***skladu s prisilnom licencijom koju je odobrilo relevantno tijelo u Uniji pod uvjetima utvrđenima u pravu Unije i u skladu s međunarodnim sporazumima*** znači da zaštita

([15]) ***Direktiva Vijeća 89/105/EEZ od 21. prosinca 1988. o transparentnosti mjera kojima se uređuje određivanje cijena lijekova za humanu uporabu i njihovo uključivanje u nacionalne sustave zdravstvenog osiguranja (SL L 40, 11.2.1989., str. 8.).***

([16]) ***Direktiva 2011/24/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 9. ožujka 2011. o primjeni prava pacijenata u prekograničnoj zdravstvenoj skrbi (SL L 88, 4.4.2011., str. 45.).***

podataka i tržišna zaštita ne proizvode nikakav učinak u odnosu na određenog nositelja prisilne licencije dok je ta prisilna licencija na snazi. Po isteku prisilne licencije zaštita podataka i tržišna zaštita nastavljaju se primjenjivati. Obustava ne bi trebala uzrokovati produljenje početnog trajanja primjene. **[Am. 46]**

(63) Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet generičkih, biosličnih, hibridnih i biohibridnih lijekova trenutačno mogu provoditi studije, ispitivanja i naknadne praktične zahtjeve potrebne za dobivanje regulatornih odobrenja za te lijekove tijekom trajanja zaštite patenta ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti referentnog lijeka a da se to ne smatra povredom patenta ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti. Međutim, primjena tog ograničenog izuzeća u Uniji je rascjepkana i smatra se potrebnim pojasniti njegovo područje primjene radi lakšeg ulaska na tržište generičkih, biosličnih, hibridnih i biohibridnih lijekova koji se oslanjaju na referentni lijek te kako bi se osigurala usklađena primjena u svim državama članicama, u smislu korisnika i u smislu obuhvaćenih aktivnosti. Izuzeće se mora ograničiti na provođenje studija, ispitivanja i drugih aktivnosti potrebnih za regulatorni postupak odobrenja, procjenu zdravstvenih tehnologija i zahtjev za naknadu troškova, premda dokazivanje pouzdanosti proizvodnje može zahtijevati opsežnu pokusnu proizvodnju. Tijekom trajanja zaštite patenta ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti referentnog lijeka nije dopuštena komercijalna uporaba konačnih lijekova dobivenih za potrebe regulatornog postupka odobrenja.

(64) Omogućit će se ***svi potrebni koraci za podržavanje pravodobnog pristupa generičkim lijekovima***, među ostalim, provođenje studija za potporu određivanju cijena i naknadi troškova te proizvodnji ili nabavi djelatnih tvari zaštićenih patentom u svrhu traženja odobrenja za stavljanje u promet tijekom tog razdoblja, čime se pridonosi ***pravodobnom ulasku lijekova na tržište, posebice*** ulasku generičkih i biosličnih lijekova na tržište prvi dan nakon isteka patenta ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti. **[Am. 47]**

(65) ***Pravodobna dostupnost generičkih i biosličnih lijekova istaknuta je kao prioritet u zaključcima Vijeća o jačanju ravnoteže u farmaceutskim sustavima u Europskoj uniji i njezinim državama članicama*** ([17])***, u zaključcima Vijeća o pristupu lijekovima i medicinskim proizvodima za snažniji i otporan EU*** ([18]) ***i u Rezoluciji Europskog parlamenta od 2. ožujka 2017. o mogućnostima EU-a za poboljšanje pristupa lijekovima*** ([19])**.** Potvrđivanje valjanosti zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u kojem se upućuje na podatke o referentnom lijeku nadležna tijela trebala bi odbiti samo na temelju razloga utvrđenih u ovoj Direktivi. Isto vrijedi i za svaku odluku o izdavanju, izmjeni, suspenziji, ograničavanju ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet. Nadležna tijela ne mogu temeljiti svoju odluku ni na jednoj drugoj osnovi. Posebno, te se odluke ne mogu temeljiti na patentu ili svjedodžbi o dodatnoj zaštiti referentnog lijeka. ***Stoga bi tu praksu trebalo izričito zabraniti.*** **[Am. 48]**

(65a) Kako bi se riješio problem antimikrobne rezistencije, jedne od najznačajnijih trenutačnih prijetnji zdravlju, potreban je pristup „Jedno zdravlje". Procjenjuje se da zaraze bakterijama otpornim na antibiotike svake godine izravno uzrokuju više od 35 000 smrtnih slučajeva u Uniji / Europskom gospodarskom prostoru i više od 1,2 milijuna smrtnih slučajeva u svijetu ([20]). Potrebna je visoka razina suradnje u svim sektorima i na globalnoj razini. Ovom se Direktivom uspostavlja koordinirano djelovanje kako bi se osiguralo sprečavanje i smanjenje rizika za okoliš u cijelom lancu opskrbe, uporabi i odlaganju te kako bi se informirali pacijenti, potrošači i zdravstveni djelatnici i promicala razborita i odgovorna uporaba antimikrobika. **[Am. 49]**

(66) Kako bi se riješio problem antimikrobne rezistencije, antimikrobici bi se trebali pakirati u količinama koje su primjerene ciklusu terapije relevantnom za taj proizvod, ***uključujući, kada je to moguće, izdavanje lijeka u jediničnim dozama,*** a nacionalnim pravilima o antimikrobicima koji se izdaju na recept trebalo bi se osigurati da se izdaju na način koji odgovara količinama opisanima u receptu. ***Izdavanje točnog broja potrebnih jedinica moglo bi doprinijeti smanjenju antimikrobne rezistencije i utjecaja na okoliš.*** **[Am. 50]**

([17]) ***SL C 269, 23.7.2016., str. 31.***
([18]) ***SL C 269 I, 7.7.2021., str. 3.***
([19]) ***SL C 263, 25.7.2018., str. 4.***
([20]) ***Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., i dr. „Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis" (Globalno opterećenje zbog antimikrobne rezistencije 2019.: sustavna analiza), Lancet, sv. 399, br. 10325, str. 629.–655.***

(67) Pružanje informacija zdravstvenim djelatnicima i pacijentima o odgovarajućoj uporabi, skladištenju i odlaganju antimikrobika zajednička je odgovornost nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i država članica ~~koje bi.~~ ***Države članice*** trebale ***bi*** osigurati odgovarajući sustav prikupljanja ***i odlaganja*** za sve lijekove. **[Am. 51]**

(67a) Ljekarnici i drugi zdravstveni djelatnici bi trebali imati određenu ulogu u upravljanju uporabom antimikrobika, uključujući davanje savjeta o razboritoj uporabi antibiotika i drugih antimikrobika te njihovom pravilnom odlaganju. **[Am. 52]**

(68) Iako se ovom Direktivom ograničava uporaba antimikrobika utvrđivanjem receptnog statusa za ~~određene kategorije antimikrobika~~***antibiotike i antimikrobike za koje je identificiran rizik od rezistencije***, zbog sve veće antimikrobne rezistencije u Uniji nadležna tijela država članica trebala bi ***dodatno*** razmotriti ~~daljnje mjere, primjerice~~***niz mjera, uključujući*** proširivanje receptnog statusa antimikrobika***, ograničavanje uporabe određenih antimikrobika za uporabu u bolnicama, obvezno osposobljavanje zdravstvenih djelatnika u području utjecaja uporabe lijekova na okoliš te u području upravljanja uporabom antimikrobika,*** ili obveznu primjenu dijagnostičkih testova prije izdavanja recepta. ***Države članice trebale bi osigurati i uvođenje mjera za zaštitu izdavanja recepata za antibiotske lijekove od utjecaja bilo kojeg oblika ekonomskih poticaja koji se izravno ili neizravno nude osobama koje propisuju lijekove, s obzirom na rizike povezane s antimikrobnom rezistencijom i izbjegavanje rizika za okoliš, u skladu sa strateškim pristupom Europske unije lijekovima u okolišu. Nadalje, kombinirana primjena nekoliko antimikrobnih djelatnih tvari može predstavljati poseban rizik od razvoja antimikrobne rezistencije. Stoga bi takvu kombiniranu primjenu trebalo propisati samo u iznimnim slučajevima kad je omjer koristi i rizika takve kombinacije povoljan.*** Nadležna tijela država članica trebala bi ***promicati dostupnost brzih dijagnostičkih testova u državama članicama i*** razmotriti takve dodatne mjere u skladu s razinom antimikrobne rezistencije na njihovu državnom području i potrebama pacijenata. **[Am. 53]**

(69) Onečišćenje voda i tla ostacima lijekova novi je ekološki problem i postoje znanstveni dokazi da prisutnost tih tvari u okolišu zbog njihove proizvodnje, uporabe i odlaganja predstavlja rizik za okoliš i javno zdravlje. Evaluacija zakonodavstva pokazala je da je potrebno ojačati postojeće mjere za smanjenje utjecaja životnog ciklusa lijekova na okoliš i javno zdravlje. Mjerama iz ove ~~Uredbe~~***Direktive*** dopunjuje se glavno zakonodavstvo o okolišu, posebno Okvirna direktiva o vodama (2000/60/EZ ([21])), Direktiva o standardima kvalitete okoliša (2008/105/EZ ([22])), Direktiva o podzemnim vodama (2006/118/EZ ([23])), Direktiva o pročišćavanju komunalnih otpadnih voda (91/271/EEZ ([24])), Direktiva o vodi za piće (2020/2184 ([25])) ~~i~~***,*** Direktiva o industrijskim emisijama (2010/75/EU ([26])) ***i Okvirna direktiva o otpadu (2008/98/EZ*** ([27])**).** **[Am. 54]**

(69a) Emisije djelatnih tvari tijekom proizvodnje mogu biti prijetnja okolišu i javnom zdravlju. Stoga bi rizike za okoliš trebalo ocjenjivati i rješavati tijekom cijelog životnog ciklusa lijekova od proizvodnje do uporabe i odlaganja. **[Am. 55]**

(69b) Jediničnо pakiranje lijekova, posebno u bolničkim ljekarnama, u kojima se takvi lijekovi pakiraju i distribuiraju na veliko, moglo bi dovesti do smanjenja upotrebe ambalaže i time doprinijeti smanjenju okolišnog otiska lijekova, kao i njihova otpada. To može doprinijeti i ublažavanju nestašice lijekova i antimikrobne rezistencije.

([21]) Direktiva 2000/60/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 23. listopada 2000. o uspostavi okvira za djelovanje Zajednice u području vodne politike (SL L 327, 22.12.2000., str. 1.).

([22]) Direktiva 2008/105/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. o standardima kvalitete okoliša u području vodne politike i o izmjeni i kasnijem stavljanju izvan snage Direktiva Vijeća 82/176/EEZ, 83/513/EEZ, 84/156/EEZ, 84/491/EEZ, 86/280 EEZ i izmjeni Direktive 2000/60/EZ Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 348, 24.12.2008., str. 84.).

([23]) Direktiva 2006/118/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o zaštiti podzemnih voda od onečišćenja i pogoršanja stanja (SL L 372, 27.12.2006., str. 19.).

([24]) Direktiva Vijeća 91/271/EEZ od 21. svibnja 1991. o pročišćavanju komunalnih otpadnih voda (SL L 135, 30.5.1991., str. 40.).

([25]) Direktiva (EU) 2020/2184 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2020. o kvaliteti vode namijenjene za ljudsku potrošnju (preinaka) (SL L 435, 23.12.2020., str. 1.).

([26]) Direktiva 2010/75/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 24. studenoga 2010. o industrijskim emisijama (integrirano sprečavanje i kontrola onečišćenja) (preinačeno) (SL L 334, 17.12.2010., str. 17.).

([27]) ***Direktiva 2008/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 19. studenoga 2008. o otpadu i stavljanju izvan snage određenih direktiva (SL L 312, 22.11. 2008., str. 3.).***

Uporaba jediničnih doza koje sadrže sve relevantne informacije mogla bi u bolničkom okruženju dovesti i do smanjenja rizika od pogrešaka u davanju lijekova, a time i do bolje zaštite pacijenata. Države članice trebale bi promicati uporabu jediničnih doza u prethodno oblikovanim pakiranjima u obliku blistera u bolničkom okruženju i, postupno, u ljekarnama, kada je to potrebno. **[Am. 56]**

(69c) U posljednjih 20 godina upotreba lijekova u humanoj i veterinarskoj medicini, uključujući antimikrobike, dovela je do povećanja njihove koncentracije u brojnim okolišnim rezervoarima kao što su tlo, sedimenti i vodene površine, a njihova koncentracija u okolišu u nadolazećim će godinama vjerojatno dodatno rasti zbog porasta broja i starenja stanovništva. Ispuštanje lijekova u okoliš može naštetiti ekosustavima i divljim biljnim i životinjskim vrstama, ali i ugroziti učinkovitost tih istih lijekova. Kemijska i metabolička stabilnost pojedinih lijekova znači da se do 90 % njihovih djelatnih tvari nakon upotrebe ispušta u okoliš u izvornom obliku. **[Am. 57]**

(70) Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova u Uniji trebali bi sadržavati procjenu rizika za okoliš i mjere za ublažavanje rizika. Ako podnositelj zahtjeva ne dostavi potpunu ili dostatno potkrijepljenu procjenu rizika za okoliš ili ne predloži mjere za ublažavanje rizika kojima bi se u dovoljnoj mjeri uklonili rizici utvrđeni u procjeni rizika za okoliš, odobrenje za stavljanje u promet trebalo bi se odbiti. Procjena rizika za okoliš trebala bi se ažurirati kada postanu dostupni novi podaci ili znanje o relevantnim rizicima.

(70a) U iznimnim slučajevima kad je procjena rizika za okoliš nepotpuna zbog nedostatka podataka, a nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet to može propisno obrazložiti i potkrijepiti, lijek bi i dalje trebalo moći staviti na tržište ako je to u interesu javnog zdravlja, uz određene uvjete i obveze nakon izdavanja odobrenja. Ako je lijek odobren, a procjena rizika za okoliš je nepotpuna zbog nedostatka podataka, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebao bi dostaviti dovršenu procjenu u roku dogovorenom s nadležnim tijelima i ispuniti sve druge obveze nakon izdavanja odobrenja. **[Am. 58]**

(71) Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet trebali bi uzeti u obzir postupke procjene rizika za okoliš iz drugih pravnih okvira EU-a koji se mogu primjenjivati na kemikalije, ovisno o njihovoj uporabi. Osim ove Uredbe, postoje još četiri glavna okvira: i. industrijske kemikalije (REACH, (Uredba (EZ) br. 1907/2006); ii. biocidi (Uredba (EZ) br. 528/2012); iii. pesticidi (Uredba (EZ) br. 1107/2009); i iv. veterinarski lijekovi (Uredba (EU) 2019/6)). U okviru zelenog plana Komisija je predložila pristup „jedna tvar – jedna procjena" za kemikalije ([28]) kako bi se povećala učinkovitost sustava registracije, smanjili troškovi i nepotrebna ispitivanja na životinjama. ***Procjena rizika za okoliš obuhvaća rizike povezane s proizvodnjom. Usklađenost s relevantnim zakonodavstvom Unije i država članica u pogledu zaštite okoliša u fazi proizvodnje općenito bi se trebala smatrati relevantnom mjerom za ublažavanje rizika u pogledu proizvodnje. To bi se trebalo primjenjivati i na proizvodnju u trećim zemljama s razinom zaštite okoliša jednakom onoj u Uniji. Lijekovi koji su prihvatljiviji za okoliš pozitivno bi doprinosili zdravlju ljudi.*** **[Am. 59]**

(72) Emisije i ispuštanja antimikrobika u okoliš iz proizvodne lokacije mogu uzrokovati antimikrobnu rezistenciju, što je globalni problem neovisno o tome gdje dolazi do emisija i ispuštanja. Stoga bi opseg procjene rizika za okoliš trebalo proširiti kako bi se obuhvatio rizik za selekciju rezistentnih sojeva tijekom cijelog životnog ciklusa antimikrobika, uključujući proizvodnju. ***Na datum donošenja ove Direktive za potrebe procjene rizika za okoliš ne postoji znanstveno dogovorena metoda za mjerenje antimikrobne rezistentnosti osim za rezistentnost na antibiotike. Komisija bi stoga, nakon savjetovanja s Europskom agencijom za lijekove (EMA), Europskim centrom za sprečavanje i kontrolu bolesti (ECDC) i Europskom agencijom za okoliš (EEA), trebala izdati smjernice o tome kako provoditi procjene rizika za okoliš za selekciju rezistentnih sojeva za mikrobne tvari koje nisu bakterije.*** **[Am. 60]**

(73) Prijedlog uključuje i odredbe o pristupu temeljenom na riziku u vezi s obvezama nositelja odobrenja za stavljanje u promet u pogledu procjene rizika za okoliš za odobrenja izdana prije listopada 2005. i o uspostavi sustava monografija procjena rizika za okoliš za djelatne tvari. Sustav monografija procjena rizika za okoliš trebao bi biti dostupan podnositeljima zahtjeva pri provođenju procjena rizika za okoliš za novi zahtjev.

([28]) Komunikacija Komisije Europskom parlamentu, Europskom Vijeću, Vijeću, Europskom gospodarskom i socijalnom odboru i Odboru regija „Europski zeleni plan", Bruxelles (2019.), COM(2019) 640 final.

(74) Za lijekove odobrene prije listopada 2005. bez procjene rizika za okoliš trebalo bi uvesti posebne odredbe radi uspostave programa određivanja prioriteta na temelju rizika za dostavljanje ili ažuriranje procjene rizika za okoliš od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

(74a) U skladu s Aarhuškom konvencijom o pristupu informacijama, sudjelovanju javnosti u odlučivanju i pristupu pravosuđu u pitanjima okoliša ([29]) javnost ima pravo dobiti informacije o pitanjima okoliša, među ostalim o procjeni rizika za okoliš za lijekove. [Am. 61]

(75) Cipar, Irska, Malta i Sjeverna Irska tradicionalno se oslanjaju na opskrbu lijekovima iz ili preko dijelova Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske. Nakon povlačenja Ujedinjene Kraljevine Velike Britanije i Sjeverne Irske iz Europske unije i Europske zajednice za atomsku energiju, kako bi se spriječile nestašice lijekova i u konačnici osigurala visoka razina zaštite javnog zdravlja, potrebno je uključiti određena odstupanja od ove Direktive za lijekove koji se isporučuju Cipru, Irskoj, Malti i Sjevernoj Irskoj iz ili preko dijelova Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske. Kako bi se osigurala ujednačena primjena prava Unije u državama članicama, odstupanja primjenjiva u Cipru, Irskoj i Malti trebala bi biti samo privremene prirode.

(76) Kako bi se osiguralo da sva djeca u Uniji imaju pristup lijekovima posebno odobrenima za pedijatrijsku primjenu, ako je na temelju prihvaćenog plana pedijatrijskog istraživanja odobrena pedijatrijska indikacija za lijek koji je već stavljen u promet za druge terapijske indikacije, nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi biti obvezan staviti lijek u promet na istim tržištima u roku od dvije godine od datuma odobrenja indikacije.

(77) Radi zaštite javnog zdravlja potrebno je osigurati stalnu dostupnost sigurnih i učinkovitih lijekova odobrenih za pedijatrijske indikacije. Stoga, ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava povući takav lijek iz prometa, trebalo bi uspostaviti mjere kako bi pedijatrijska populacija mogla i dalje imati pristup dotičnom lijeku. Kako bi se to postiglo, Agencija bi trebala pravodobno biti obaviještena o svakoj takvoj namjeri te bi tu namjeru trebala javno objaviti.

(78) Radi izbjegavanja nepotrebnog administrativnog i financijskog opterećenja nositelja odobrenja za stavljanje u promet i nadležnih tijela, trebalo bi uvesti određene mjere pojednostavnjenja u skladu s načelom „digitalizacija kao standard”. Trebalo bi uvesti elektroničke zahtjeve za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet.

(79) Planovi upravljanja rizikom za generičke i biosličnе lijekove u pravilu se ne bi trebali razvijati ni dostavljati jer referentni lijek već ima takav plan, osim u posebnim slučajevima kad je potrebno dostaviti takav plan. Nadalje, u pravilu bi odobrenje za stavljanje u promet trebalo izdati na neograničeno razdoblje; iznimno se može donijeti odluka o jednom obnavljanju samo na temelju opravdanih razloga povezanih sa sigurnošću lijeka.

(80) U slučaju rizika za javno zdravlje nositelj odobrenja za stavljanje u promet ili nadležna tijela trebali bi moći na vlastitu inicijativu uvesti hitna ograničenja u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti. U tom slučaju, ako se pokrene postupak upućivanja, trebalo bi izbjeći svako udvostručivanje procjene.

(81) Kako bi se zadovoljile potrebe pacijenata, sve se veći broj inovativnih lijekova dobiva iz ili kombinira s drugim proizvodima koji mogu biti proizvedeni ili testirani i regulirani na temelju više od jednog pravnog okvira Unije. Slično tome, u sve više slučajeva iste lokacije nadziru tijela uspostavljena na temelju različitih pravnih okvira Unije. Kako bi se osigurala sigurna i učinkovita proizvodnja i nadzor takvih proizvoda te omogućila odgovarajuća opskrba pacijenata, važno je osigurati dosljednost. Dosljednost i dostatno usklađivanje mogu se osigurati samo odgovarajućom suradnjom u razvoju praksi i načela koji se primjenjuju u okviru različitih pravnih okvira Unije. Stoga bi odgovarajuću suradnju trebalo uključiti u više odredaba ove Direktive, kao što su odredbe koje se odnose na savjete o klasifikaciji, nadzor ili izradu smjernica.

([29]) ***SL L 124, 17.5.2005., str. 4.***

(82) Za proizvode u kojima se kombiniraju lijek i medicinski proizvod trebalo bi precizno utvrditi primjenjivost dvaju regulatornih okvira i osigurati primjerenu interakciju između ta dva primjenjiva regulatorna okvira. Isto bi se trebalo primjenjivati na kombinacije lijekova i proizvoda koji nisu medicinski proizvodi.

(83) Kako bi se osiguralo da nadležna tijela imaju sve informacije potrebne za ocjenjivanje integralnih kombinacija lijeka i medicinskog proizvoda ili kombinacija lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod, podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet morat će dostaviti podatke kojima se utvrđuje sigurna i učinkovita uporaba integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda ili kombinacije lijeka i drugog proizvoda. Nadležno tijelo trebalo bi ocijeniti omjer koristi i rizika integralne kombinacije uzimajući u obzir prikladnost uporabe lijeka zajedno s medicinskim proizvodom ili drugim proizvodom.

(84) Kako bi se osiguralo da nadležna tijela imaju sve informacije koje su im potrebne za ocjenjivanje lijekova za isključivu uporabu s medicinskim proizvodom (odnosno lijekova prezentiranih u paketu s medicinskim proizvodom ili lijekova koji će se upotrebljavati s medicinskim proizvodom navedenim u sažetku opisa svojstava proizvoda), podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dostavlja podatke kojima se dokazuje sigurna i učinkovita uporaba lijeka uzimajući u obzir njegovu uporabu s medicinskim proizvodom. Nadležno tijelo trebalo bi ocijeniti omjer koristi i rizika lijeka, uzimajući u obzir i uporabu lijeka s medicinskim proizvodom.

(85) Direktivom se pojašnjava i da medicinski proizvod koji je sastavni dio integralne kombinacije mora biti u skladu s općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti utvrđenima u Prilogu I. Uredbi (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća ([30]). Medicinski proizvod za isključivu uporabu s medicinskim proizvodom mora ispunjavati sve zahtjeve Uredbe (EU) 2017/745. Lijek za isključivu uporabu s medicinskim proizvodom, pri čemu djelovanje lijeka nije pomoćno u odnosu na djelovanje medicinskog proizvoda mora biti u skladu sa zahtjevima ove Direktive i [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] uzimajući u obzir njegovu uporabu s medicinskim proizvodom i ne dovodeći u pitanje posebne zahtjeve iz Uredbe (EU) 2017/745.

(86) Za sve te proizvode (integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda, lijekove za isključivu uporabu s medicinskim proizvodima i kombinacije lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod) nadležno tijelo trebalo bi moći zatražiti od podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet da dostavi sve dodatne potrebne informacije, a podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet trebao bi biti obvezan dostaviti sve takve zatražene informacije. Kad je riječ o lijeku za isključivu uporabu s medicinskim proizvodom, pri čemu djelovanje lijeka nije pomoćno u odnosu na djelovanje medicinskog proizvoda, podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet isto tako dostavlja na zahtjev nadležnog tijela sve dodatne informacije koje se odnose na medicinski proizvod, uzimajući u obzir njegovu uporabu s lijekom, i koje su relevantne za praćenje lijeka nakon izdavanja odobrenja, ne dovodeći pritom u pitanje posebne zahtjeve iz [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

(87) Kad je riječ o integralnoj kombinaciji lijeka i medicinskog proizvoda i o kombinacijama lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod, nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi imati i sveukupnu odgovornost za cijeli proizvod u smislu usklađenosti lijeka sa zahtjevima ove Direktive i [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] te bi trebao osigurati koordinaciju protoka informacija između sektora tijekom cijelog postupka ocjene i životnog ciklusa lijeka.

(88) Kako bi se osigurala kakvoća, sigurnost i djelotvornost lijeka u svim fazama proizvodnje i distribucije, nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovoran je, kada je to potrebno, za sljedivost djelatne tvari, pomoćne tvari ili bilo koje druge tvari koja se koristi u proizvodnji lijeka i koja je namijenjena da bude dio lijeka ili za koju se očekuje da će biti prisutna u lijeku, na primjer nečistoće, produkti razgradnje ili kontaminanti.

([30]) Uredba (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. travnja 2017. o medicinskim proizvodima, o izmjeni Direktive 2001/83/EZ, Uredbe (EZ) br. 178/2002 i Uredbe (EZ) br. 1223/2009 te o stavljanju izvan snage direktiva Vijeća 90/385/EEZ i 93/42/EEZ (SL L 117, 5.5.2017., str. 1.).

(89) Radi zaštite javnog zdravlja nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebali bi moći osigurati sljedivost svake tvari koja se koristi, namjerava koristiti ili za koju se očekuje da će biti prisutna u lijeku u svim fazama proizvodnje i distribucije te identificirati sve fizičke ili pravne osobe koje su im te tvari isporučile. Stoga bi trebalo uspostaviti postupke i sustave za dostavljanje tih informacija ako to bude potrebno radi kakvoće, sigurnosti ili djelotvornosti lijekova.

(90) Poznato je da je razvoj farmaceutskih proizvoda područje u kojem ne miruju ni znanost ni tehnologija. Posljednjih desetljeća pojavile su se nove kategorije lijekova, od bioloških do biosličnih lijekova ili lijekova za naprednu terapiju ili u budućnosti terapija bakteriofagima. Za te kategorije proizvoda u nekim slučajevima mogu biti potrebna prilagođena pravila kako bi se u potpunosti uzela u obzir njihova posebna svojstva. Stoga bi pravni okvir usmjeren na budućnost trebao uključivati odredbe kojima bi se omogućili takvi prilagođeni okviri pod strogim kriterijima i u okviru ovlasti Komisije vođene znanstvenim doprinosom Europske agencije za lijekove.

(91) Prilagodbe mogu uključivati prilagodbu, postroženje ili odgodu zahtjeva u odnosu na standardne lijekove ili izuzeće od tih zahtjeva. One bi posebno mogle uključivati izmjene zahtjeva u pogledu dokumentacije za takve lijekove, načina na koji podnositelji zahtjeva dokazuju njihovu kakvoću, sigurnost i djelotvornost ili prilagođene zahtjeve za kontrolu proizvodnje i dobru proizvođačku praksu te dodatne metode kontrole prije i tijekom primjene i uporabe tih lijekova. Međutim, prilagodbe ne bi smjele prelaziti ono što je potrebno za postizanje cilja prilagodbe posebnim svojstvima.

(92) Kako bi se povećala pripravnost i sposobnost odgovora na prijetnje zdravlju, posebno na pojavu antimikrobne rezistencije, prilagođeni okviri mogu biti važni za olakšavanje brze promjene sastava antimikrobika kako bi se očuvala njihova djelotvornost. Upotreba uspostavljenih platformi omogućila bi učinkovitu i pravodobnu prilagodbu tih lijekova kliničkom kontekstu.

(93) Kako bi se optimizirala upotreba resursa za podnositelje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i za nadležna tijela te izbjeglo udvostručivanje procjene kemijskih djelatnih tvari iz lijekova ***što uključuje terapije stanicama i genske terapije***, podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet trebali bi se moći osloniti na potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari ili monografiju Europske farmakopeje umjesto dostavljanja odgovarajućih podataka kako se zahtijeva u skladu s Prilogom II. Agencija može izdati potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari ako relevantni podaci o dotičnoj djelatnoj tvari nisu već obuhvaćeni monografijom Europske farmakopeje ili potvrdom o glavnoj dokumentaciji o drugoj djelatnoj tvari. Komisija bi trebala biti ovlaštena za utvrđivanje postupka za jedinstvenu ocjenu glavne dokumentacije o djelatnoj tvari. Kako bi se dodatno optimizirala upotreba resursa, Komisija bi trebala biti ovlaštena za dopuštanje primjene sustava potvrđivanja i za dodatnu glavnu dokumentaciju***, uključujući glavnu dokumentaciju*** o kakvoći, npr. za djelatne tvari koje nisu kemijske djelatne tvari ili druge tvari koje su prisutne ili se upotrebljavaju u proizvodnji lijeka, koje se zahtijevaju u skladu s Prilogom II., primjerice u slučaju novih pomoćnih tvari, adjuvansa, ***sirovina, virusnih vektora i drugih polaznih materijala, hranjivih podloga,*** radiofarmaceutskih prekursora i međuproizvoda djelatnih tvari, ako je međuproizvod kemijska djelatna tvar sam po sebi ili se koristi u kombinaciji s biološkom tvari***, te za sirovine i polazne materijale koji se koriste za proizvodnju u terapiji stanicama i genskoj terapiji***. **[Am. 62]**

(94) Radi zaštite javnog zdravlja i pravne dosljednosti te smanjenja administrativnog opterećenja i veće predvidljivosti za gospodarske subjekte, izmjene svih vrsta odobrenja za stavljanje u promet trebale bi podlijegati usklađenim pravilima.

(95) Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet mogu se izmijeniti nakon njegova izdavanja. Iako su u ovoj Direktivi utvrđeni osnovni elementi izmjena, Komisija bi trebala biti ovlaštena za dopunu tih elemenata utvrđivanjem dodatnih nužnih elemenata radi prilagodbe sustava znanstvenom i tehnološkom napretku, uključujući digitalizaciju, te kako bi se izbjeglo nepotrebno administrativno opterećenje nositelja odobrenja za stavljanje u promet i nadležnih tijela.

(96) Znanstveni i tehnološki napredak u analitici podataka i podatkovnoj infrastrukturi dragocjena su potpora za razvoj, odobravanje i nadzor lijekova. Digitalna transformacija utjecala je na regulatorno odlučivanje na način da se ono sada u većoj mjeri oslanja na podatke te je povećala mogućnosti pristupa regulatornih tijela dokazima tijekom cijelog životnog ciklusa lijeka. Ovom se Direktivom utvrđuje mogućnost nadležnih tijela država članica da

analiziraju i pristupaju podacima koji su dostavljeni neovisno o podnositelju zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet. Na temelju toga nadležna tijela država članica trebala bi preuzeti inicijativu za ažuriranje sažetka opisa svojstava lijeka u slučaju kad novi podaci o djelotvornosti ili sigurnosti utječu na omjer koristi i rizika lijeka.

(97) Pristup podacima pojedinačnih pacijenata iz kliničkih studija u strukturiranom formatu koji omogućuje statističku analizu dragocjen je jer regulatorima pomaže da razumiju dostavljene dokaze i donose informirane regulatorne odluke o omjeru koristi i rizika lijeka. Uvođenje takve mogućnosti u zakonodavstvo važno je kako bi se tijekom cijelog životnog ciklusa lijekova dodatno omogućile procjene koristi i rizika koje se temelje na podacima. Stoga se ovom Direktivom nadležna tijela država članica ovlašćuju da zahtijevaju takve podatke u okviru ocjene početnih zahtjeva i zahtjeva nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet. Zbog osjetljive prirode zdravstvenih podataka nadležna tijela trebala bi zaštititi svoje postupke obrade i osigurati da se u njima poštuju načela zaštite podataka: zakonitost, poštenost i transparentnost, ograničavanje svrhe, smanjenje količine podataka, točnost, ograničenje pohrane, cjelovitost i povjerljivost. Ako je za potrebe ove Direktive nužno obrađivati osobne podatke, takvu obradu trebalo bi provoditi u skladu s pravom Unije o zaštiti osobnih podataka. Svaka obrada osobnih podataka na temelju ove Direktive trebala bi se provoditi u skladu s Uredbom (EU) 2016/679 ([31]) i Uredbom (EU) 2018/1725 ([32]) Europskog parlamenta i Vijeća.

(98) Pravila o farmakovigilanciji potrebna su za zaštitu javnog zdravlja kako bi se spriječile, otkrile i procijenile nuspojave lijekova stavljenih na tržište Unije jer potpuni sigurnosni profil lijekova može biti poznat tek nakon njihova stavljanja u promet.

(99) Kako bi se osigurala kontinuirana sigurnost uporabe lijekova, potrebno je osigurati da se farmakovigilancijski sustavi u Uniji neprestano prilagođavaju znanstvenom i tehničkom napretku.

(100) Potrebno je uzeti u obzir promjene do kojih dolazi zbog međunarodnog usklađivanja definicija, terminologije i tehnološkog razvoja u području farmakovigilancije.

(101) Sve većom upotrebom elektroničkih mreža za dostavljanje informacija o nuspojavama lijekova stavljenih u promet u Uniji nadležnim tijelima nastoji se omogućiti istovremena razmjena informacija. ***U tom bi pogledu države članice trebale nastojati izravno obavijestiti one dionike koji prijavljuju nuspojave u slučaju da postoje ažurirane informacije o sigurnosnom profilu lijekova.*** **[Am. 63]**

(102) U interesu je Unije osigurati da su farmakovigilancijski sustavi za lijekove odobrene prema centraliziranom postupku i lijekove odobrene drugim postupcima usklađeni.

(103) Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebali bi biti proaktivno odgovorni za stalnu farmakovigilanciju za lijekove koje su stavili u promet.

(104) Uporaba boja u lijekovima za humanu primjenu i veterinarskim lijekovima trenutačno je uređena Direktivom 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ([33]) i ograničena na one odobrene u skladu s Uredbom (EZ) br. 1333/2008 Europskog parlamenta i Vijeća ([34]) o prehrambenim aditivima, čije su specifikacije utvrđene u Uredbi

([31]) Uredba (EU) 2016/679 Europskog parlamenta i Vijeća od 27. travnja 2016. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka i o slobodnom kretanju takvih podataka te o stavljanju izvan snage Direktive 95/46/EZ (Opća uredba o zaštiti podataka) (SL L 119, 4.5.2016., str. 1.).

([32]) Uredba (EU) 2018/1725 Europskog parlamenta i Vijeća od 23. listopada 2018. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka u institucijama, tijelima, uredima i agencijama Unije i o slobodnom kretanju takvih podataka te o stavljanju izvan snage Uredbe (EZ) br. 45/2001 i Odluke br. 1247/2002/EZ (SL L 295, 21.11.2018., str. 39.).

([33]) Direktiva 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 23. travnja 2009. o bojilima koja se mogu dodavati lijekovima (SL L 109, 30.4.2009., str. 10.).

([34]) Uredba (EZ) br. 1333/2008 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. o prehrambenim aditivima (SL L 354, 31.12.2008., str. 16.).

Komisije (EU) br. 231/2012 ([35]). Uporaba pomoćnih tvari koje nisu bojila u lijekovima podliježe pravilima Unije o lijekovima i ocjenjuje se kao dio ukupnog profila lijeka s obzirom na omjer koristi i rizika.

(105) Iskustvo je pokazalo da je potrebno u određenoj mjeri zadržati načelo uporabe onih boja u lijekovima koje su odobrene kao prehrambeni aditivi. Međutim, primjereno je predvidjeti i posebnu ocjenu za uporabu boje u lijekovima kada se prehrambeni aditiv ukloni s popisa prehrambenih aditiva Unije. Stoga bi u ovom konkretnom slučaju EMA trebala provesti vlastitu ocjenu uporabe boje u lijekovima uzimajući u obzir mišljenje EFSA-e i znanstvene dokaze na kojima se ono temelji te sve dodatne znanstvene dokaze, pri čemu bi posebnu pozornost trebalo posvetiti uporabi u lijekovima. EMA bi trebala biti odgovorna i za praćenje znanstvenih dokaza za boje koje su zadržane samo za posebnu uporabu u lijekovima. Direktivu 2009/35/EZ trebalo bi stoga staviti izvan snage.

(106) U pogledu nadzora i inspekcija, proizvodnja i uvoz polaznih materijala ili međuproizvoda te funkcionalne pomoćne tvari moraju biti pod nadzorom zbog njihova pomoćnog djelovanja u odnosu na djelovanje djelatne tvari i zbog njihova mogućeg utjecaja na kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijekova.

(107) Glavna svrha svih pravila o proizvodnji i distribuciji lijekova trebala bi biti zaštita javnog zdravlja.

(108) Trebalo bi osigurati da u državama članicama nadzor i kontrolu proizvodnje i distribucije lijekova provode službeni predstavnici nadležnih tijela koji zadovoljavaju minimalno propisane uvjete.

(109) Može biti slučajeva u kojima se faze proizvodnje ili ispitivanja lijekova moraju odvijati na lokacijama u blizini pacijenata, na primjer kod lijekova za naprednu terapiju s kratkim rokom trajanja. U takvim slučajevima te će faze proizvodnje ili ispitivanja možda trebati decentralizirati na više lokacija kako bi se doprlo do pacijenata u cijeloj Uniji. Kada su faze proizvodnje ili ispitivanja decentralizirane, za njihovu provedbu trebala bi biti odgovorna kvalificirana osoba odobrene središnje lokacije***. Osim toga, kako bi se osiguralo neometano funkcioniranje decentraliziranih lokacija u tom okviru s aktivnostima relevantnima za druge pravne okvire Unije, nadležna tijela država članica koja nadziru decentraliziranu lokaciju trebala bi koordinirati svoje aktivnosti i nadzorne zadaće s relevantnim tijelima odgovornima za nadzor proizvodnje ili ispitivanja u skladu s drugim aktima Unije***. Za decentralizirane lokacije ne bi se trebala tražiti zasebna proizvodna dozvola uz onu izdanu relevantnoj središnjoj lokaciji, ali bi te lokacije trebalo registrirati nadležno tijelo države članice u kojoj decentralizirana lokacija ima poslovni nastan. U slučaju lijekova koji sadržavaju ili se sastoje ili su dobiveni iz autologne tvari ljudskog podrijetla decentralizirane lokacije moraju biti registrirane kao organizacije u SOHO području, kako su definirane i u skladu s [Uredbom o tvarima ljudskog podrijetla], za aktivnosti pregleda anamneze i ocjene prihvatljivosti darivatelja, testiranje darivatelja i prikupljanje ili samo za prikupljanje u slučaju proizvoda koji se proizvode za autolognu uporabu. **[Am. 64]**

(110) Kakvoću lijekova proizvedenih ili dostupnih u Uniji trebalo bi zajamčiti zahtijevanjem da djelatne tvari koje se upotrebljavaju u njihovu sastavu budu u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse koja se odnose na te lijekove. Pokazalo se potrebnim pojačati odredbe Unije o inspekcijama i sastaviti bazu podataka Unije o rezultatima tih inspekcija.

(111) Kako bi se osiguralo učinkovito postizanje ciljeva ove Direktive od ključne je važnosti da relevantni subjekti putem sustava nadzora provjeravaju usklađenost s pravnim zahtjevima za proizvodnju, distribuciju i uporabu lijekova. Stoga bi nadležna tijela država članica trebala imati ovlast provoditi inspekcije na licu mjesta ili na daljinu u okviru sustava nadzora u svim fazama proizvodnje, distribucije i uporabe lijekova ili djelatnih tvari te se oslanjati na ishod inspekcija koje provode pouzdana nadležna tijela trećih zemalja. Kako bi se očuvala učinkovitost inspekcija, nadležna tijela trebala bi imati mogućnost provođenja zajedničkih i, prema potrebi, nenajavljenih inspekcija.

([35]) Uredba Komisije (EU) br. 231/2012 od 9. ožujka 2012. o utvrđivanju specifikacija za prehrambene aditive navedene u prilozima II. i III. Uredbi (EZ) br. 1333/2008 Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 83, 22.3.2012., str. 1.).

(112) Nadležna tijela trebala bi odrediti učestalost kontrola uzimajući u obzir rizik i razinu usklađenosti koja se očekuje u različitim situacijama. Tim bi se pristupom trebalo omogućiti tim nadležnim tijelima da dodijele resurse tamo gdje je rizik najveći. U nekim slučajevima sustav nadzora trebao bi se primjenjivati neovisno o razini rizika ili sumnji na neusklađenost, na primjer prije izdavanja proizvodne dozvole.

(113) U okviru postupka za „Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje" (Certification of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia) Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb, koju je osnovalo Vijeće Europe, putem inspekcija provjerava potvrđuju li podaci koje je dostavio podnositelj zahtjeva prikladnost monografija za provjeru kemijske čistoće, mikrobiološke kvalitete i rizika od transmisivne spongiformne encefalopatije (ako je relevantno). Provjerava i je li proizvodnja u skladu s dobrom proizvođačkom praksom za djelatne tvari. Ovisno o rezultatima inspekcije, potvrdu o usklađenosti ili neusklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom izdaje Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb ili država članica koja sudjeluje u inspekciji.

(114) Svi proizvođači ili uvoznici lijekova trebali bi uvesti mehanizam kojim će osigurati da sve pružene informacije o lijeku budu u skladu s odobrenim uvjetima uporabe lijeka.

(115) Uvjeti za opskrbu javnosti lijekovima trebali bi biti usklađeni.

(116) U vezi s tim osobe koje se kreću na području Unije imaju pravo nositi razumnu količinu zakonito dobivenih lijekova za osobnu uporabu. Isto tako, osobe nastanjene u jednoj državi članici trebale bi moći iz druge države članice primiti razumnu količinu lijekova za osobnu uporabu.

(117) Na temelju [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] određeni lijekovi podliježu odobrenju Unije za stavljanje u promet. U tom kontekstu potrebno je utvrditi način izdavanja lijeka obuhvaćenog odobrenjem Unije za stavljanje u promet. Stoga je važno odrediti kriterije na temelju kojih će se donositi odluke Unije.

(118) Stoga je prikladno uskladiti osnovna načela koja se primjenjuju u vezi s načinom izdavanja lijekova u Uniji ili dotičnoj državi članici, polazeći od već utvrđenih načela Vijeće Europe u tom području i dovršenog postupka usklađivanja u vezi sa psihotropnim i opojnim tvarima u okviru Ujedinjenih naroda – Jedinstvena konvencija Ujedinjenih naroda o opojnim drogama iz 1961. i Konvencija Ujedinjenih naroda o psihotropnim tvarima iz 1971.

(119) Mnoge aktivnosti koje uključuju promet lijekova na veliko mogu istodobno obuhvaćati više država članica.

(120) Nužno je provoditi nadzor cjelokupnog lanca distribucije lijekova, od proizvodnje ili uvoza u Uniju do opskrbe javnosti lijekovima, na način kojim se jamči da se lijekovi čuvaju, prevoze i da se njima rukuje u odgovarajućim uvjetima. Uvjeti koje bi u tu svrhu trebalo utvrditi značajno će olakšati povlačenje neispravnih lijekova iz prometa i omogućiti učinkovitije postupanje u slučaju krivotvorina.

(121) Osobe uključene u promet lijekova na veliko trebale bi imati posebnu dozvolu. Ljekarnike i druge osobe ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima, koji obavljaju samo tu djelatnost, trebalo bi izuzeti od obveze dobivanja navedene dozvole. Radi nadzora cjelokupnog lanca distribucije lijekova ipak je nužno da ljekarnici i osobe ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima vode evidenciju o lijekovima koje su zaprimili.

(122) Izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba biti uvjetovano ispunjavanjem određenih osnovnih uvjeta i obveza je država članica osigurati da su ti uvjeti ispunjeni; a svaka država članica treba priznati odobrenja izdana u ostalim državama članicama.

(123) Neke države članice veleprodajama koje opskrbljuju lijekovima ljekarne i druge osobe ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima propisuju određene obveze javne usluge. Te države članice trebale bi imati mogućnost da te obveze i dalje određuju veleprodajama s poslovnim nastanom na njihovu državnom području. Također bi im trebalo omogućiti da navedene obveze odrede i za veleprodaje u drugim državama članicama, pod uvjetom da te obveze nisu strože od

onih koje određuju svojim veleprodajama, da se mogu smatrati opravdanima radi zaštite zdravlja ljudi i da su u skladu sa svrhom takve zaštite.

(123a) Ljekarnici i drugi zdravstveni djelatnici imaju važnu ulogu u primarnoj skrbi, osobito u izradi, izdavanju i prodaji lijekova koji su pacijentima potrebni, pružanju savjeta o njihovoj pravilnoj primjeni i mogućim štetnim učincima te pružanju potpore pacijentima koji boluju od akutnih i kroničnih bolesti. U bolničkom okruženju bolnički ljekarnici pružaju usluge savjetovanja o lijekovima i izrađuju personalizirane planove liječenja u suradnji s drugim zdravstvenim djelatnicima, pacijentima i njegovateljima. Bolnički i javni ljekarnici mogli bi imati važnu ulogu u upotrebi elektroničkih uputa o lijeku te u razumijevanju informacija iz papirnatih uputa. **[Am. 65]**

(124) Trebalo bi utvrditi pravila za označivanje i uputu o lijeku. ***Uputa o lijeku mora korisnicima, uključujući posebno ciljne skupine bolesnika, biti lako čitljiva i lako razumljiva te neizbrisiva. Upute o lijeku za pacijente pripadaju kategoriji informativnog čitanja, što znači da relevantne informacije treba pronaći bez čitanja cijele upute. U cilju čitljivosti i jasnoće na uputi o lijeku preporučuje se korištenje tipografske hijerarhije i čitljivog fonta. Dizajnerski odabiri trebali bi prvenstveno služiti praktičnosti i čitljivosti, a ne estetici.*** **[Am. 66]**

(125) ***Vrlo je važno javnosti davati točne informacije kako bi se poticalo povjerenje u znanost i regulatorni sustav te podupirala zdravstvena pismenost pacijenata i potrošača. Nadležna tijela trebala bi prema potrebi ujedno davati ažurirane informacije zdravstvenim djelatnicima, uključujući ljekarnike, i znanstvenoj zajednici.*** Odredbe kojima se propisuju informacije koje se pružaju korisnicima lijekova trebaju osigurati visok stupanj zaštite potrošača, kako bi se lijekovi mogli pravilno upotrebljavati na temelju potpunih i sveobuhvatnih informacija. **[Am. 67]**

(126) Stavljanje u promet lijekova koji su označeni i kojima je priložena uputa o lijeku u skladu s ovom Direktivom ne bi trebalo zabraniti ili sprečavati zbog razloga u vezi s označivanjem ili uputom o lijeku.

(127) Upotreba elektroničkih i tehnoloških mogućnosti koje nisu upute o lijeku u papirnatom obliku ***kao dopune papirnatim uputama, koje su ključne za pacijente s ograničenom digitalnom pismenošću u području zdravlja,*** može olakšati pristup lijekovima i distribuciju lijekova te bi svim pacijentima uvijek trebala jamčiti jednaku ili bolju kvalitetu informacija u odnosu na papirnati oblik informacija o lijeku. ***U tom je pogledu potrebno osigurati zaštitu osobnih podataka u skladu s Uredbom (EU) 2016/679 i spriječiti identifikaciju, izradu profila ili praćenje pojedinaca.*** **[Am. 68]**

(128) Države članice imaju različite razine digitalne pismenosti i pristupa internetu. Osim toga, mogu se razlikovati i potrebe pacijenata i zdravstvenih djelatnika. Stoga je nužno da države članice imaju diskrecijsko pravo pri donošenju mjera kojima se omogućuje elektroničko pružanje informacija o lijeku i pritom osigurati da nijedan pacijent ne bude zapostavljen, uzimajući u obzir potrebe različitih dobnih kategorija i različite razine digitalne pismenosti među stanovništvom te osiguravajući da su informacije o lijeku lako dostupne svim pacijentima. ~~Države članice~~***Uputa o lijeku trebala bi biti na raspolaganju u elektroničkom obliku te biti umetnuta u papirnatom obliku, osim ako država članica nakon savjetovanja odluči na raspolaganje staviti samo elektroničke informacije o lijeku. Elektroničke informacije o lijeku*** trebale bi ~~postupno omogućiti pružanje elektroničkih informacija o proizvodu,~~***biti na raspolaganju*** uz potpunu usklađenost s pravilima o zaštiti osobnih podataka~~,~~ i pridržavati se usklađenih standarda koji su utvrđeni na razini EU-a. ***Informacije u digitalnom obliku trebale bi biti lako dostupne svim pacijentima. Na temelju zaključaka iz bolničkih pilot-programa obveza pružanja papirnate upute o lijeku ne bi se trebala primjenjivati na lijekove koje pacijenti ne uzimaju sami.*** **[Am. 69]**

(129) ~~Ako~~ Države članice ~~odluče da~~***trebale*** bi uputu o lijeku ~~u načelu trebalo~~ staviti na raspolaganje ***u elektroničkom i papirnatom obliku, osim ako država članica odluči na raspolaganje staviti samo elektroničke informacije o lijeku. Ako je uputa o lijeku na raspolaganju*** samo u elektroničkom obliku, ***države članice*** trebale bi osigurati i da papirnata verzija upute o lijeku bude dostupna na zahtjev i bez dodatnih troškova za pacijente. Trebale bi osigurati i da informacije u digitalnom obliku budu lako dostupne svim pacijentima, primjerice tako da se na vanjsko pakiranje stavi digitalno čitljiv crtični kod koji bi pacijenta usmjerio na elektroničku verziju upute o lijeku. **[Am. 70]**

(130) Upotreba višejezičnih pakiranja može biti sredstvo za pristup lijekovima, posebno na malim tržištima i u slučaju izvanrednih stanja u području javnog zdravlja. Pri upotrebi višejezičnih pakiranja države članice mogu dopustiti da se u označivanju i uputi o lijeku koristi službeni jezik Unije koji se općenito razumije u državama članicama u kojima se višejezično pakiranje stavlja u promet. ***Iako elektroničke informacije o lijekovima mogu olakšati preraspodjelu pakiranja među državama članicama, zahtjevi u pogledu jezika na oznakama i dalje mogu biti izazov. Odobravanjem izuzeća od zahtjeva u pogledu službenog jezika, kao i obvezom uporabe međunarodnog nezaštićenog naziva za lijekove koje pacijenti ne primjenjuju sami, uz pružanje elektroničkih informacija o proizvodu, mogla bi se poboljšati dostupnost lijekova i omogućiti lakša preraspodjela među državama članicama.*** **[Am. 71]**

(131) Kako bi se osigurao visok stupanj transparentnosti javne potpore istraživanju i razvoju lijekova, izvješćivanje o javnom doprinosu razvoju određenog lijeka trebalo bi biti obvezno za sve lijekove. Međutim, s obzirom na praktične poteškoće pri utvrđivanju potpore koja je ***u trećim zemljama*** proizvodu osigurana instrumentima javnog financiranja kao što su porezne olakšice, obveza izvješćivanja ***o financijskoj potpori od subjekata izvan Unije*** trebala bi se odnositi samo na izravnu javnu financijsku potporu, kao što su izravna bespovratna sredstva ili ugovori. Odredbama ove Direktive stoga se, ne dovodeći u pitanje pravila o zaštiti povjerljivih i osobnih podataka, jamči transparentnost u pogledu ~~svake izravne~~ financijske potpore primljene od bilo kojeg tijela javne vlasti ili javnog tijela ***ili filantropske ili neprofitne organizacije ili fonda*** za provedbu bilo koje aktivnosti istraživanja i razvoja lijekova. **[Am. 72]**

(132) Kako bi se zajamčila točnost informacija koje nositelj odobrenja za stavljanje u promet stavlja na raspolaganje javnosti, navedene informacije podliježu reviziji koju provodi neovisni revizor.

(133) Da bi se zajamčilo usklađeno i dosljedno izvješćivanje o javnom doprinosu razvoju određenih lijekova, Komisija bi trebala moći donijeti provedbene akte kako bi pojasnila načela i format kojih bi se nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao pridržavati pri dostavljanju tih informacija.

(134) Ovom Direktivom ne dovodi se u pitanje primjena mjera donesenih na temelju Direktive 2006/114/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ([36]) ili na temelju Direktive 2005/29/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ([37]). Stoga bi se odredbe ove Direktive koje se odnose na oglašavanje lijekova trebale, prema potrebi, smatrati kao lex specialis u odnosu na Direktivu 2005/29/EZ.

(135) Oglašavanje, čak i lijekova koji se ne izdaju na recept, moglo bi utjecati na javno zdravlje i narušiti tržišno natjecanje. Stoga bi oglašavanje lijekova trebalo udovoljavati određenim kriterijima. Osobe ovlaštene za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova mogu pravilno ocijeniti informacije iz oglašavanja zahvaljujući svojem znanju, izobrazbi i iskustvu. Oglašavanje lijekova osobama koje ne mogu pravilno procijeniti rizik povezan s njihovom uporabom može dovesti do pogrešne ili prekomjerne uporabe proizvoda, što može nanijeti štetu javnom zdravlju. Stoga bi trebalo zabraniti oglašavanje u javnosti lijekova koji su dostupni samo na liječnički recept. Nadalje, zabranjena je besplatna distribucija uzoraka široj javnosti u promotivne svrhe, a teletrgovina lijekovima zabranjuje se u skladu s Direktivom 2010/13/EU Europskog parlamenta i Vijeća ([38]). Trebalo bi omogućiti, uz određene ograničavajuće uvjete, da se osobama ovlaštenima za propisivanje ili izdavanje lijekova daju besplatni uzorci lijeka kako bi se upoznale s novim lijekovima i stekle iskustvo u postupanju s njima.

([36]) Direktiva 2006/114/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o zavaravajućem i komparativnom oglašavanju (SL L 376, 27.12.2006., str. 21.).

([37]) Direktiva 2005/29/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 11. svibnja 2005. o nepoštenoj poslovnoj praksi poslovnog subjekta u odnosu prema potrošaču na unutarnjem tržištu i o izmjeni Direktive Vijeća 84/450/EEZ, direktiva 97/7/EZ, 98/27/EZ i 2002/65/EZ Europskog parlamenta i Vijeća, kao i Uredbe (EZ) br. 2006/2004 Europskog parlamenta i Vijeća („Direktiva o nepoštenoj poslovnoj praksi") (SL L 149, 11.6.2005., str. 22.).

([38]) Direktiva 2010/13/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 10. ožujka 2010. o koordinaciji određenih odredaba utvrđenih zakonima i drugim propisima u državama članicama o pružanju audiovizualnih medijskih usluga (Direktiva o audiovizualnim medijskim uslugama) (SL L 095, 15.4.2010., str. 1.).

(135a) Jasne, nepristrane i neovisne informacije koje javnosti o lijeku i njegovoj ispravnoj uporabi daju zdravstveni djelatnici mogu imati važnu ulogu u informiranju građana i borbi protiv dezinformacija, posebno tijekom zdravstvenih kriza kao što je pandemija bolesti COVID-19. Države članice trebale bi osigurati da se ne ometa sposobnost zdravstvenih djelatnika da dijele jasne, nepristrane i neovisne informacije, bilo u izravnom razgovoru s pacijentom ili u široj komunikaciji. **[Am. 73]**

(136) Oglašavanje lijekova trebalo bi biti usmjereno na širenje objektivnih i nepristranih informacija o lijeku. U tu bi svrhu trebalo biti izričito zabranjeno negativno isticati drugi lijek ili sugerirati da bi lijek koji se oglašava mogao biti sigurniji ili učinkovitiji od drugog lijeka. Usporedba lijekova trebala bi biti dopuštena samo ako su takve informacije navedene u sažetku opisa svojstava ***za relevantne terapijske indikacije i populaciju pacijenata*** lijeka koji se oglašava. Tom su zabranom obuhvaćeni svi lijekovi, uključujući bioslične lijekove, stoga bi bilo zavaravajuće navesti pri oglašavanju da biosličan lijek nije zamjenjiv s izvornim biološkim lijekom ili drugim biosličnim lijekom od istog izvornog biološkog lijeka. Dodatnim strogim pravilima o negativnom i komparativnom oglašavanju konkurentskih lijekova zabranit će se tvrdnje koje mogu dovesti u zabludu osobe ovlaštene za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova. **[Am. 74]**

(137) Diseminacija informacija kojima se potiče kupnja lijekova trebala bi se razmatrati u okviru pojma oglašavanja lijekova, čak i ako se te informacije ne odnose na konkretni lijek, nego na neodređene lijekove.

(138) Oglašavanje lijekova trebalo bi podlijegati strogim uvjetima te učinkovitom i odgovarajućem nadzoru. U tom bi smislu trebalo primjenjivati mehanizme nadzora utvrđene Direktivom 2006/114/EZ.

(138a) Zbog globalnog dosega društvenih medija pacijenti i potrošači sve su izloženiji promidžbenim praksama korištenja slavnih osoba za oglašavanje lijekova. Komisija bi trebala ocijeniti izloženost farmaceutskom oglašavanju i promidžbama na internetu i njihov učinak, te donijeti posebna pravila za reguliranje takvog oglašavanja i takvih promidžbenih praksi. **[Am. 75]**

(139) Stručnjaci za prodaju medicinske opreme imaju važnu ulogu u promidžbi lijekova. Stoga im treba odrediti određene obveze, a posebno obvezu davanja sažetka opisa svojstava lijeka osobi koju posjećuju.

(139a) Čak i minimalno poticanje može dovesti do pristranosti liječnika pri propisivanju lijekova. Stoga bi, kako bi se izbjegao sukob interesa, države članice trebale voditi registar transparentnosti prijenosa vrijednosti u pogledu aktivnosti oglašavanja usmjerenih na osobe ovlaštene za propisivanje lijekova. Komisija bi trebala uspostaviti internetski portal s popisom svih nacionalnih registara prijenosa vrijednosti prema osobama ovlaštenima za propisivanje lijekova. **[Am. 76]**

(140) Inovativne „kombinacije lijekova" i drugi razvijeni lijekovi složena su sastava i primjene. Stoga, osim osoba ovlaštenih za propisivanje lijekova i osobe ovlaštene za primjenu lijekova moraju biti upoznate sa svim svojstvima tih lijekova, a posebno s njihovom sigurnom primjenom i uporabom, uključujući sveobuhvatne upute za pacijente. U tu je svrhu jasno dopušteno da se i osobama ovlaštenima za primjenu lijekova koji se izdaju na recept pružaju informacije o tim lijekovima.

(141) Osobe ovlaštene za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova trebale bi imati pristup nepristranom i objektivnom izvoru informacija o lijekovima dostupnima na tržištu. Države članice stoga trebaju poduzeti sve mjere potrebne u tu svrhu, ovisno o vlastitoj posebnoj situaciji.

(142) Stoga je, kako bi se osiguralo da se informacije o uporabi lijekova kod djece uzimaju u obzir na odgovarajući način u trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, potrebno uvesti zahtjev za nove lijekove ili za razvoj pedijatrijskih indikacija već odobrenih lijekova pokrivenih patentom ili svjedodžbom o dodatnoj zaštiti da se pri podnošenju zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili zahtjeva za novu terapijsku indikaciju, novi farmaceutski oblik ili novi put primjene dostave rezultati studija u pedijatrijskoj populaciji u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja ili dokaz o dobivanju izuzeća ili odgode. Kako bi se osiguralo da su podaci na

temelju kojih se izdaje odobrenje za stavljanje u promet u vezi s uporabom lijeka kod djece ispravno razvijeni, nadležna tijela odgovorna za izdavanje odobrenja za lijek trebala bi u fazi potvrđivanja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet provjeriti usklađenost s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja te eventualna izuzeća i odgode.

(143) Kako bi se zdravstvenim djelatnicima i pacijentima pružile informacije o sigurnoj i učinkovitoj uporabi lijekova kod pedijatrijske populacije, odgovarajuće informacije o rezultatima studija provedenih u skladu s planom pedijatrijskog istraživanja, neovisno o tome podupiru li uporabu dotičnog lijeka kod djece ili ne, trebalo bi uvrstiti u sažetak opisa svojstava lijeka i, prema potrebi, u uputu o lijeku. U informacije o proizvodu trebalo bi uključiti i informacije o izuzećima. Ako su ispunjene sve mjere iz plana pedijatrijskog istraživanja, tu činjenicu trebalo bi zabilježiti u odobrenju za stavljanje lijeka u promet, na temelju čega se poduzećima mogu dodijeliti nagrade.

(144) Relevantne podatke i informacije prikupljene u okviru kliničkih studija provedenih prije uvođenja Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku primjenu u Uniji koje su primila nadležna tijela trebalo bi bez nepotrebnog odlaganja ocijeniti i uzeti u obzir za moguće izmjene postojećih odobrenja za stavljanje u promet.

(145) Radi osiguranja jedinstvenih uvjeta za provedbu ove ~~Uredbe,~~***Direktive*** provedbene ovlasti trebalo bi dodijeliti Komisiji. Te bi ovlasti trebalo izvršavati u skladu s Uredbom (EU) br. 182/2011 Europskog parlamenta i Vijeća ([39]). **[Am. 77]**

(146) Zbog potrebe da se skrati ukupno trajanje postupka odobravanja lijekova, vrijeme od davanja mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu do donošenja konačne odluke u vezi s bilo kojom odlukom Komisije o nacionalnim odobrenjima za stavljanje u promet, posebno za upućivanja, trebalo bi, u načelu, skratiti na 46 dana.

(147) Na temelju mišljenja Agencije Komisija bi trebala donijeti odluku o upućivanju putem provedbenih akata. U opravdanim slučajevima Komisija može vratiti mišljenje na daljnje razmatranje ili u svojoj odluci odstupiti od mišljenja Agencije. Uzimajući u obzir potrebu da lijekovi što prije postanu dostupni pacijentima, trebalo bi potvrditi da će predsjednik Stalnog odbora za lijekove za humanu primjenu moći iskoristiti mehanizme dostupne na temelju Uredbe 182/2011, a posebno mogućnost davanja mišljenja odbora pisanim postupkom u hitnim rokovima koji, u načelu, neće biti dulji od deset kalendarskih dana.

(148) Komisiju bi trebalo ovlastiti za donošenje svih potrebnih izmjena Priloga II. kako bi se uzeo u obzir znanstveni i tehnički napredak.

(149) Kako bi se dopunili ili izmijenili određeni elementi ove Direktive koji nisu ključni, ovlast za donošenje akata u skladu s člankom 290. UFEU-a trebalo bi delegirati Komisiji u pogledu utvrđivanja postupka za razmatranje zahtjeva za izdavanje potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari, objave takvih potvrda, postupka za izmjene glavne dokumentacije o djelatnoj tvari i pripadajuće potvrde, pristupa glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari i pripadajućem izvješću o ocjeni; u pogledu utvrđivanja dodatne glavne dokumentacije ~~o kakvoći~~ radi pružanja informacija o sastojku lijeka, postupka za razmatranje zahtjeva za izdavanje potvrde o glavnoj dokumentaciji o kakvoći ***ili potvrde o glavnoj dokumentaciji o platformskoj tehnologiji***, objave takvih potvrda, postupka za izmjene glavne dokumentacije ~~o kakvoći~~ i pripadajuće potvrde te pristupa glavnoj dokumentaciji ~~o kakvoći~~ i pripadajućem izvješću o ocjeni; u pogledu određivanja situacija u kojima se mogu zahtijevati studije djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja; u pogledu utvrđivanja kategorija lijekova za koje se može izdati odobrenje za stavljanje u promet podložno ispunjenju određenih obveza te u pogledu utvrđivanja postupaka i zahtjeva za izdavanje i obnovu takvog odobrenja za stavljanje u promet; u pogledu utvrđivanja iznimki od izmjena te kategorija u koje treba razvrstati izmjene, utvrđivanja postupaka za razmatranje zahtjeva za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet te određivanja uvjeta i postupaka za suradnju s trećim zemljama i međunarodnim organizacijama za razmatranje zahtjeva za takve izmjene. Posebno je važno da Komisija tijekom svojeg pripremnog

([39]) Uredba (EU) br. 182/2011 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. veljače 2011. o utvrđivanju pravila i općih načela u vezi s mehanizmima nadzora država članica nad izvršavanjem provedbenih ovlasti Komisije (SL L 55, 28.2.2011., str. 13.).

rada provede odgovarajuća savjetovanja, uključujući ona na razini stručnjaka, te da se ta savjetovanja provedu u skladu s načelima utvrđenima u Međuinstitucijskom sporazumu o boljoj izradi zakonodavstva od 13. travnja 2016. ([40]) Osobito, s ciljem osiguravanja ravnopravnog sudjelovanja u pripremi delegiranih akata, Europski parlament i Vijeće primaju sve dokumente istodobno kada i stručnjaci iz država članica te njihovi stručnjaci sustavno imaju pristup sastancima stručnih skupina Komisije koji se odnose na pripremu delegiranih akata. **[Am. 78]**

(150) Cilj je ove Direktive omogućiti pravi pristup preventivnoj zdravstvenoj zaštiti i ostvarivanje prava na liječenje pod uvjetima utvrđenima nacionalnim zakonima i praksama te osigurati visoku razinu zaštite zdravlja ljudi pri utvrđivanju i provedbi svih politika i aktivnosti Unije kako je utvrđeno u članku 35. Povelje Europske unije o temeljnim pravima.

(151) S obzirom na to da ciljeve ove Direktive, to jest utvrđivanje pravila o lijekovima kojima se osigurava zaštita javnog zdravlja i okoliša te funkcioniranje unutarnjeg tržišta, ne mogu dostatno ostvariti države članice jer bi nacionalna pravila uzrokovala neusklađenost, nejednak pristup pacijenata lijekovima i prepreke na unutarnjem tržištu, nego se zbog njezinih učinaka oni na bolji način mogu ostvariti na razini Unije, Unija može donijeti mjere u skladu s načelom supsidijarnosti utvrđenim u članku 5. Ugovora o Europskoj uniji. U skladu s načelom proporcionalnosti utvrđenim u tom članku, ova Direktiva ne prelazi ono što je potrebno za ostvarivanje tih ciljeva.

(152) U skladu sa Zajedničkom političkom izjavom država članica i Komisije od 28. rujna 2011. o dokumentima s objašnjenjima ([41]), države članice obvezale su se da će u opravdanim slučajevima uz obavijest o svojim mjerama za prenošenje priložiti jedan ili više dokumenata u kojima se objašnjava veza između sastavnih dijelova direktive i odgovarajućih dijelova nacionalnih instrumenata za prenošenje. U pogledu ove Direktive, zakonodavac smatra opravdanim dostavljanje takvih dokumenata.

DONIJELI SU OVU DIREKTIVU:

Poglavlje I.
Predmet, područje primjene i definicije

Članak 1.

Predmet i područje primjene

1. Ovom se Direktivom utvrđuju pravila za stavljanje u promet, proizvodnju, uvoz, izvoz, opskrbu, distribuciju, farmakovigilanciju, kontrolu i uporabu lijekova za humanu primjenu.

2. Ova Direktiva primjenjuje se na lijekove za humanu primjenu namijenjene stavljanju u promet ***u državama članicama***. **[Am. 79]**

3. Osim na proizvode iz stavka 2. poglavlje XI. primjenjuje se i na polazne materijale, djelatne tvari, pomoćne tvari i međuproizvode.

4. U slučajevima u kojima je proizvod, uzimajući u obzir sve njegove karakteristike, obuhvaćen definicijom „lijeka” i definicijom proizvoda koji je uređen drugim zakonodavstvom Unije te ako postoji sukob između ove Direktive i drugog zakonodavstva Unije, prednost imaju odredbe ove Direktive.

U slučajevima kada se, uzimajući u obzir sva njihova svojstva, pojave pitanja u vezi s regulatornim statusom tvari ili proizvoda, nadležno tijelo ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Agencija, savjetuje se s drugim relevantnim savjetodavnim i regulatornim tijelima radi donošenja odluke o regulatornom statusu dotične tvari ili proizvoda. Za svaku odluku o takvom pitanju, nadležno tijelo ili Agencija stavljaju javnosti na raspolaganje stajališta drugih tijela s kojima su se savjetovali. **[Am. 80]**

([40]) SL L 123, 12.5.2016., str. 1.
([41]) SL C 369, 17.12.2011., str. 14.

5. Direktiva se ne primjenjuje na:

(a) lijekove pripravljene u ljekarni prema liječničkom receptu za određenog pacijenta („magistralni pripravak”);

(b) lijek pripravljen u ljekarni u skladu s farmakopejom namijenjen neposrednom izdavanju pacijentima određene ljekarne ***ili drugoj ljekarni koja namjerava izravno izdati lijek pacijentu*** („galenski pripravak”); **[Am. 81]**

(c) ispitivani lijek kako je definiran u članku 2. točki 5. Uredbe (EU) 536/2014.

(ca) lijek koji je u opravdanim slučajevima unaprijed pripravljen u farmaceutskom odjelu bolnice („bolnički pripravak”), koji farmaceutski odjel bolnice na liječnički recept izdaje jednom ili više pacijenata. **[Am. 82]**

6. Lijekove iz stavka 5. ~~točke (a)~~***točaka (a) i (b)*** u propisno opravdanim slučajevima ljekarna koja opslužuje bolnicu može izraditi unaprijed, na temelju procijenjenih liječničkih recepata u toj bolnici za sljedećih sedam dana***, ili, kada je to propisno opravdano na temelju stabilnosti lijeka, unutar drugog vremenskog roka***.* **[Am. 83]**

7. Države članice poduzimaju potrebne mjere kako bi razvile proizvodnju i uporabu lijekova dobivenih iz tvari ljudskog podrijetla koje potječu iz dobrovoljnih neplaćenih darivanja ***u skladu s Uredbom (EU) 2024/1938*** **[Am. 84].**

8. Ovom Direktivom i svim uredbama na koje se u njoj upućuje ne dovodi se u pitanje primjena nacionalnog zakonodavstva kojim se zabranjuje i ograničava uporaba bilo koje posebne vrste tvari ljudskog podrijetla ili životinjskih stanica, ili prodaja, izdavanje ili uporaba lijekova koji sadržavaju te životinjske stanice ili tvari ljudskog podrijetla, ili se sastoje ili su dobiveni iz njih, na temelju razloga koji nisu uređeni navedenim zakonodavstvom Unije. Države članice obavješćuju Komisiju o dotičnom nacionalnom zakonodavstvu.

9. Odredbe ove Direktive ne utječu na ovlasti tijela država članica u određivanju cijena lijekova ili njihovom uključenju u programe zdravstvenog osiguranja, na temelju zdravstvenih, gospodarskih i socijalnih uvjeta.

10. Ova Direktiva ne utječe na primjenu nacionalnog zakonodavstva kojim se zabranjuje ili ograničava sljedeće:

~~(a) prodaja, izdavanje ili uporaba lijekova kao kontracepcijskih ili abortivnih sredstava;~~ **[Am. 85]**

(b) uporaba bilo koje posebne vrste tvari ljudskog podrijetla ili životinjskih stanica na temelju razloga koji nisu uređeni navedenim zakonodavstvom Unije;

(c) prodaja, izdavanje ili uporaba lijekova koji sadržavaju te životinjske stanice ili tvari ljudskog podrijetla, ili se sastoje ili su dobiveni iz njih, na temelju razloga koji nisu uređeni zakonodavstvom Unije.

Članak 2.

Lijekovi za naprednu terapiju pripravljeni na temelju bolničkog izuzeća

1. Odstupajući od članka 1. stavka 1., samo ovaj članak primjenjuje se na lijekove za naprednu terapiju koji su pripravljeni nerutinski u skladu sa zahtjevima utvrđenima u stavku 3. i koji se upotrebljavaju u istoj državi članici u bolnici pod isključivom stručnom odgovornošću liječnika ***te, ako je relevantno, bolničkog ljekarnika.*** Kako bi ~~odgovaralise~~ ***ispunili kriteriji „nerutinske” osnove, izuzeće se primjenjuje samo kako bi odgovaralo*** pojedinačnom liječničkom receptu za lijek posebno pripravljen ~~za~~***kako bi se zadovoljila posebna potreba*** određenog pacijenta („lijekovi za naprednu terapiju pripravljeni na temelju bolničkog izuzeća”). **[Am. 86]**

2. Za proizvodnju lijeka za naprednu terapiju pripravljenog na temelju bolničkog izuzeća potrebno je odobrenje nadležnog tijela države članice („odobrenje za bolničko izuzeće”). Države članice obavješćuju Agenciju o svakom takvom odobrenju i naknadnim promjenama.

Zahtjev za izdavanje odobrenja za bolničko izuzeće podnosi se nadležnom tijelu države članice u kojoj se bolnica nalazi. ***Zahtjev mora sadržavati dokaze o kakvoći, sigurnosti i očekivanoj djelotvornosti lijekova za naprednu terapiju pripremljenih na temelju bolničkog izuzeća.*** **[Am. 87]**

3. Države članice osiguravaju da ***su*** lijekovi za naprednu terapiju pripravljeni na temelju bolničkog izuzeća ~~ispunjavaju zahtjeve istovjetne onima za dobru proizvođačku praksu i sljedivost~~***u skladu s dobrim praksama priprave lijekova koje su prilagođene bolničkim procesima, a u isto vrijeme istovjetni dobroj proizvođačkoj praksi i sljedivosti*** za lijekove za naprednu terapiju iz članka 5. odnosno članka 15. Uredbe (EZ) br. 1394/2007 ***Europskog parlamenta i Vijeća*** ([42])***, te zahtjevima*** ~~te zahtjeve~~ farmakovigilancije ~~istovjetne~~***istovjetnima*** onima koji su propisani na razini Unije u skladu s [revidiranom Uredbom (EZ) br. 726/2004]. ***To uključuje inspekcije na licu mjesta kao i planove sljedivosti i farmakovigilancije te procjenu pretkliničkih i kliničkih podataka koje je proizveo podnositelj zahtjeva.*** **[Am. 88]**

4. Države članice osiguravaju da nositelj odobrenja za bolničko izuzeće prikuplja i barem jednom godišnje nadležnom tijelu države članice dostavlja podatke o uporabi, sigurnosti i djelotvornosti lijekova za naprednu terapiju pripravljenih na temelju bolničkog izuzeća ***te sve relevantne podatke o praćenju pacijenata tijekom dovoljno dugog razdoblja nakon primjene lijeka za naprednu terapiju. Podaci se prikupljaju i dostavljaju na strukturiran i standardiziran način koji omogućuje čvrste, pouzdane i usporedive rezultate i zaključke***. Nadležno tijelo države članice preispituje te podatke i provjerava usklađenost lijekova za naprednu terapiju pripravljenih na temelju bolničkog izuzeća sa zahtjevima iz stavka 3. ***Nadležna tijela osiguravaju da se neprofitnim i akademskim ustanovama pružaju znanstveni i regulatorni savjeti kako bi se osigurali odgovarajući mehanizmi izvješćivanja.*** **[Am. 89]**

5. Ako se odobrenje bolničkog izuzeća ukine zbog pitanja povezanih sa sigurnošću ili djelotvornošću, nadležno tijelo države članice koje je odobrilo bolničko izuzeće o tome obavješćuje Agenciju i nadležna tijela drugih država članica.

6. Nadležno tijelo države članice svake godine Agenciji dostavlja podatke o uporabi, sigurnosti i djelotvornosti lijeka za naprednu terapiju pripravljenog na temelju odobrenja bolničkog izuzeća. Agencija u suradnji s nadležnim tijelima država članica i Komisijom uspostavlja i***, putem redovitih ažuriranja,*** održava registar tih podataka ***kao i informacija o odobrenju, suspenziji ili oduzimanju odobrenja za bolničko izuzeće, koji se redovito ažurira***. ***Registar je javno dostupan, osim za osobne podatke i informacije poslovno povjerljive prirode.*** **[Am. 90]**

7. Komisija donosi provedbene akte kojima se utvrđuje sljedeće:

~~(a) pojedinosti o zahtjevu za odobrenje bolničkog izuzeća iz stavka 1. drugog podstavka, uključujući dokaze o kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijekova za naprednu terapiju pripravljenih na temelju bolničkog izuzeća za odobrenje i naknadne izmjene;~~ **[Am. 91]**

(b) format za prikupljanje i dostavljanje podataka iz stavka 4.;

(c) načine razmjene znanja među nositeljima odobrenja za bolničko izuzeće unutar iste države članice ili u različitim državama članicama;

(ca) vrste smjernica za akademske i druge neprofitne subjekte na temelju zahtjeva u pogledu klauzule o bolničkom izuzeću. **[Am. 92]**

~~(d) načine nerutinske priprave i uporabe lijekova za naprednu terapiju na temelju bolničkog izuzeća.~~ **[Am. 93]**

Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2.

Komisija do... [24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive] donosi delegirane akte u skladu s člankom 215. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem:

(a) pojedinosti o zahtjevu za odobrenje bolničkog izuzeća iz stavka 1. drugog podstavka, uključujući dokaze o kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijekova za naprednu terapiju pripravljenih na temelju bolničkog izuzeća za odobrenje i naknadne izmjene;

(b) načina usklađene provedbe nerutinske priprave i uporabe lijekova za naprednu terapiju na temelju bolničkog izuzeća. **[Am. 94]**

([42]) Uredba (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća od 13. studenoga 2007. o lijekovima za naprednu terapiju i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L 324, 10.12.2007., str. 1.).

8. Agencija na temelju doprinosa država članica i podataka iz stavka 4. Komisiji dostavlja izvješće o iskustvu stečenom pri izdavanju odobrenja za bolničko izuzeće***. To se izvješće objavljuje***. Prvo izvješće dostavlja se tri godine nakon [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive], a nakon toga svakih pet godina. **[Am. 95]**

8a. Odstupajući od stavka 1., države članice mogu odobriti prekograničnu razmjenu lijekova za naprednu terapiju pripravljenih na temelju bolničkog izuzeća u opravdanim slučajevima medicinske potrebe i u nedostatku drugih rješenja za određenog pacijenta. Drugi liječnik i bolnički ljekarnik u državi članici primateljici imenuju se s isključivom profesionalnom odgovornošću za uporabu i prikupljanje podataka o praćenju lijeka za naprednu terapiju. Informacije o prekograničnoj razmjeni podnose se nadležnim tijelima obiju država članica te ih nadležno tijelo države članice podrijetla lijeka za naprednu terapiju dijeli u javnom registru iz stavka 6. **[Am. 96]**

Članak 3.

Iznimke u određenim okolnostima

1. Država članica može, radi odgovora na posebne potrebe, isključiti iz područja primjene ove Direktive lijekove izdane na nepoticanu narudžbu u dobroj vjeri, koji su pripravljeni prema specifikacijama ovlaštenog zdravstvenog djelatnika i namijenjeni su za uporabu kod određenog pacijenta pod njegovom izravnom osobnom odgovornošću ***ili koji su pripravljeni prema specifikacijama nadležnog tijela***. Međutim, u takvom slučaju države članice potiču ***i uspostavljaju kanale za*** zdravstvene djelatnike i pacijente da nadležnom tijelu države članice dostavljaju podatke o sigurnosti uporabe takvih lijekova u skladu s člankom 97. **[Am. 97]**

Za proizvode alergena izdane u skladu s ovim stavkom nadležna tijela države članice mogu zatražiti dostavljanje relevantnih informacija u skladu s Prilogom II.

2. Ne dovodeći u pitanje članak 30. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] države članice mogu privremeno odobriti uporabu i distribuciju neodobrenog lijeka kao odgovor na moguće ili potvrđeno širenje patogenih uzročnika bolesti, toksina, kemijskih agensa ili nuklearnog zračenja koji mogu uzrokovati štetu.

3. Države članice osiguravaju da nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, proizvođači i zdravstveni djelatnici ne podliježu građanskopravnoj ili administrativnoj odgovornosti za bilo koje posljedice koje proizlaze iz uporabe lijeka koja nije u skladu s odobrenim terapijskim indikacijama ili uporabe neodobrenog lijeka, kad je takvu uporabu preporučilo ili zatražilo nadležno tijelo zbog mogućeg ili potvrđenog širenja patogenih uzročnika bolesti, toksina, kemijskih agensa ili nuklearnog zračenja koji mogu uzrokovati štetu. Takve odredbe primjenjuju se neovisno o tome je li izdano nacionalno odobrenje za stavljanje lijeka u promet ili odobrenje za stavljanje lijeka u promet prema centraliziranom postupku.

4. Stavak 3. ne utječe na odgovornost za neispravne proizvode, kako je propisana [Direktivom Vijeća 85/374/EEZ ([43]) – Ured za publikacije, zamijeniti upućivanje novim instrumentom COM(2022) 495 nakon donošenja].

Članak 4.

Definicije

1. Za potrebe ove Direktive, primjenjuju se sljedeće definicije:

1. „lijek” znači svaka tvar ili kombinacija tvari koja ispunjava barem jedan od sljedećih uvjeta:

(a) svaka tvar ili kombinacija tvari za koju se tvrdi da ima svojstva liječenja ili sprečavanja bolesti ljudi; ili

([43]) Direktiva Vijeća 85/374/EEZ od 25. srpnja 1985. o približavanju zakona i drugih propisa država članica u vezi s odgovornošću za neispravne proizvode (SL L 210, 7.8.1985., str. 29.).

(b) svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze;

2. „tvar” znači svaka tvar bez obzira na njezino podrijetlo, koja može biti:

(a) ljudskog podrijetla, npr. ljudska tkiva i stanice, ljudska krv, ljudske izlučine i proizvodi od ljudske krvi;

(b) životinjskog podrijetla, npr. cijele životinje, životinjski organi i njihovi dijelovi, životinjska tkiva i stanice, životinjske izlučine, toksini, ekstrakti, životinjska krv i proizvodi od životinjske krvi;

(c) biljnog podrijetla, npr. bilje, uključujući alge, dijelovi bilja, biljne izlučine i eksudati, ekstrakti;

(d) kemijskog podrijetla, npr. elementi, prirodni kemijski materijali i kemijski proizvodi dobiveni kemijskom promjenom ili sintezom;

(e) mikroorganizam, npr. bakterije, virusi i protozoe;

(f) gljiva, uključujući mikrogljive (kvasci);

3. „djelatna tvar” znači bilo koja tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koja, kad se koristi u proizvodnji, postaje djelatni sastojak tog lijeka čija je namjena farmakološko, imunološko ili metaboličko djelovanje u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili u svrhu postavljanja dijagnoze;

4. „polazni materijal” znači svaki materijal iz kojeg se proizvodi ili ekstrahira djelatna tvar;

5. „pomoćna tvar” znači bilo koji sastojak lijeka koji nije djelatna tvar;

6. „funkcionalna pomoćna tvar” znači pomoćna tvar koja doprinosi ili poboljšava djelovanje lijeka ili ima pomoćno djelovanje u odnosu na djelatnu tvar, ali sama po sebi nema terapijski doprinos;

7. „lijek za naprednu terapiju” znači lijek za naprednu terapiju kako je definiran u članku 2. stavku 1. točki (a) Uredbe (EZ) br. 1394/2007;

8. „proizvod alergena” znači lijek koji je namijenjen otkrivanju ili poticanju određene stečene promjene u imunološkom odgovoru na alergen;

9. „nadležna tijela” znači Agencija i nadležna tijela država članica;

10. „Agencija” znači Europska agencija za lijekove;

11. „nekliničći” znači studija ili ispitivanje koje je provedeno in vitro***, ex vivo***, in silico ili in chemico, ili in vivo ispitivanje koje nije provedeno na ljudima, u vezi s istraživanjem sigurnosti i djelotvornosti lijeka. Takvo ispitivanje može uključivati jednostavne i složene testove na ljudskim stanicama, mikrofiziološke sustave, uključujući „organe na čipu”, računalno modeliranje ***i druge in silico metode***, druge metode ispitivanja koje se ne temelje ili se temelje na ljudskoj biologiji***, uključujući modele ikre akvatičnih životinja,*** te ispitivanja na ***beskralježnjacima i*** životinjama; **[Am. 98]**

12. „referentni lijek” znači lijek koji je odobren ili je bio odobren u Uniji na temelju članka 5., u skladu s člankom 6.;

13. „generički lijek” znači lijek koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik kao i referentni lijek;

14. „biološki lijek” znači lijek čija je djelatna tvar proizvedena ili ekstrahirana iz biološkog izvora i za koji zbog njegove složenosti, karakterizacije i određivanja kakvoće može biti potrebna kombinacija fizikalnih, kemijskih i bioloških ispitivanja, uz strategiju kontrole;

15. „odobrenje za pristup” znači originalni dokument koji potpisuje vlasnik podataka ili njegov zastupnik, u kojem se navodi da nadležna tijela ili Komisija mogu koristiti podatke u korist treće strane za potrebe ove Direktive;

16. „lijek kombinacija fiksnih doza” znači lijek koji se sastoji od kombinacije djelatnih tvari namijenjen stavljanju u promet kao jedan farmaceutski oblik;

17. „paket s više lijekova” znači paket koji sadržava više od jednog lijeka pod jednim izmišljenim nazivom i namijenjen je za uporabu u liječenju pri čemu se pojedinačni lijekovi u paketu primjenjuju istodobno ili uzastopno u medicinske svrhe;

18. „radiofarmaceutik” znači svaki lijek koji pripremljen za uporabu sadržava jedan ili više radionuklida (radioaktivni izotopi) u medicinske svrhe;

19. „generator radionuklida” znači sustav s nepromjenjivim radionuklidom roditeljem iz kojeg nastaje radionuklid potomak koji se dobiva eluiranjem ili drugom metodom i upotrebljava se u radiofarmaceutiku;

20. „komplet” znači pripravak koji se rekonstituira ili kombinira s radionuklidom u gotovi radiofarmaceutik, najčešće neposredno prije primjene;

21. „radionuklidni prekursor” znači bilo koji drugi radionuklid proizveden za radiooznačivanje druge tvari prije primjene;

22. „antimikrobik” znači svaki lijek s izravnim djelovanjem na mikroorganizme koji se upotrebljava za liječenje ili sprečavanje infekcija ili zaraznih bolesti, uključujući antibiotike, antiviralna sredstva ~~i~~**,** antimikotike ***i antiprotozoike***; **[Am. 99]**

23. „integralna kombinacija lijeka i medicinskog proizvoda” znači kombinacija lijeka i medicinskog proizvoda kako je definiran Uredbom (EU) 2017/745, pri čemu vrijedi sljedeće:

    (a) lijek i medicinski proizvod čine cjelovit proizvod i djelovanje lijeka je glavno, a ne pomoćno, u odnosu na djelovanje medicinskog proizvoda, ili

    (b) lijek je namijenjen za primjenu s pomoću medicinskog proizvoda te se lijek i medicinski proizvod stavljaju u promet tako da čine jedan cjelovit proizvod koji je namijenjen isključivo za uporabu u danoj kombinaciji, pri čemu medicinski proizvod nije namijenjen za višekratnu uporabu.

24. „kombinirani lijek za naprednu terapiju” znači proizvod kako je definiran u članku 2. Uredbe (EZ) br. 1394/2007, uključujući kad kombinirani lijek za naprednu terapiju kao sastavni dio sadržava lijek za gensku terapiju;

25. „lijek za isključivu uporabu s medicinskim proizvodom” znači lijek prezentiran u paketu s medicinskim proizvodom ili namijenjen za uporabu s određenim medicinskim proizvodom kako je definiran Uredbom (EU) 2017/745 i naveden u sažetku opisa svojstava lijeka;

26. „kombinacija lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod” znači kombinacija lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod (kako je definiran Uredbom (EU) 2017/745 ***i Uredbom(EU) 2017/746 Europskog Parlamenta i Vijeća*** ([44])***)***, pri čemu su oba namijenjena za uporabu u danoj kombinaciji u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka; **[Am. 100]**

27. „imunološki lijek” znači:

    (a) bilo koje cjepivo ili proizvod alergena, ili

    (b) svaki lijek koji se sastoji od toksina ili seruma koji se koriste za stvaranje pasivne imunosti ili dijagnosticiranje imunosnog stanja;

28. „cjepivo” znači svaki lijek namijenjen stvaranju imunosnog odgovora radi prevencije, uključujući profilaksu nakon izlaganja, i liječenja bolesti uzrokovanih zaraznim agensom;

29. „lijek za gensku terapiju” znači lijek~~, osim cjepiva protiv zaraznih bolesti, koji sadržava ili se sastoji od:~~ ***tipa 1 ili tipa 2;***

    ~~(a) tvari ili kombinacije tvari koja je namijenjena uređivanju određenih sljedova u genomu domaćina ili koja sadržava ili se sastoji od stanica koje su podvrgnute takvoj promjeni; ili~~

    ~~(b) rekombinantne ili sintetičke nukleinske kiseline koja se upotrebljava ili primjenjuje na ljudima s ciljem reguliranja, zamjene ili dodavanja genskog slijeda koji ostvaruje svoj učinak transkripcijom ili translacijom prenesenih genetskih materijala ili koja sadržava ili se sastoji od stanica podvrgnutih takvim promjenama;~~ **[Am. 101]**

([44]) ***Uredba (EU) 2017/746 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. travnja 2017. o in vitro dijagnostičkim medicinskim proizvodima te o stavljanju izvan snage Direktive 98/79/EZ i Odluke Komisije 2010/227/EU (SL L 117, 5.5.2017, str. 176.).***

29a. ***„lijek za gensku terapiju tipa 1” znači lijek koji sadržava ili se sastoji od tvari ili kombinacije tvari kojima se mijenjaju određeni sljedovi u genomu domaćina ili koji sadržava ili se sastoji od stanica koje su podvrgnute takvoj promjeni;*** **[Am. 102]**

29b. ***„lijek za gensku terapiju tipa 2” znači lijek, osim cjepiva protiv zaraznih bolesti, koji sadržava ili se sastoji od rekombinantne ili sintetičke nukleinske kiseline koja se upotrebljava ili primjenjuje na ljudima s ciljem reguliranja, zamjene ili dodavanja genskog slijeda koji ostvaruje svoj učinak transkripcijom ili translacijom prenesenih genetskih materijala ili koji sadržava ili se sastoji od stanica podvrgnutih takvim promjenama;*** **[Am. 103]**

30. „lijek za terapiju somatskim stanicama” znači biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:

(a) sadržava ili se sastoji od stanica ili tkiva koja su podvrgnuta znatnoj manipulaciji tako da su izmijenjene biološke karakteristike, fiziološke funkcije ili strukturna svojstva važna za namijenjenu kliničku uporabu, ili stanica ili tkiva koja nisu namijenjena za iste osnovne funkcije primatelja i davatelja;

(b) na njemu je naznačeno da sadržava svojstva za, ili se koristi za, ili se daje ljudima za liječenje, prevenciju ili dijagnosticiranje bolesti s pomoću farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog djelovanja njegovih stanica ili tkiva.

Za potrebe točke (a), manipulacije navedene u Prilogu I. Uredbi (EZ) br. 1394/2007 posebno se ne smatraju značajnim manipulacijama.

30a. ***„platformska tehnologija” znači tehnologija ili skup tehnologija koje su sveobuhvatne, dobrih karakteristika, ponovljive i koje se koriste za podupiranje razvoja, proizvodnog procesa, kontrole kvalitete ili testiranja lijekova ili njihovih komponenti, a oslanjaju se na postojeće znanje te su uspostavljene prema istim temeljnim znanstvenim načelima;*** **[Am. 104]**

30b. ***„glavna dokumentacija o platformskoj tehnologiji” znači dokument koji priprema vlasnik platformske tehnologije i koji sadržava podatke o platformskoj tehnologiji, za čija temeljna znanstvena načela, na kojima je platformska tehnologija uspostavljena, postoji razumna znanstvena sigurnost da će ostati nepromijenjeni za sve lijekove te se primjenjivati bez obzira na komponente koje se dodaju platformi za lijek;*** **[Am. 105]**

31. „lijek dobiven iz tvari ljudskog podrijetla osim lijekova za naprednu terapiju” znači svaki lijek koji sadržava, sastoji se ili je dobiven iz tvari ljudskog podrijetla, kako je definirana u Uredbi [Uredba o tvarima ljudskog podrijetla], osim tkiva i stanica, koji je standardizirane konzistencije i koji se pripravlja:

(a) metodom koja se sastoji od industrijskog procesa koji uključuje udruživanje darovanih tvari ***u svrhe koje nadilaze obradu tvari ljudskog podrijetla za koncentrate ili inaktivaciju patogena***; ili **[Am. 106]**

(b) postupkom ekstrakcije djelatnog sastojka iz tvari ljudskog podrijetla ili transformacije tvari ljudskog podrijetla izmjenom njezinih inherentnih svojstava;

32. „plan upravljanja rizikom” znači detaljan opis sustava upravljanja rizikom;

33. „procjena rizika za okoliš” znači ocjena rizika za okoliš ili rizika za javno zdravlje kao posljedica uvođenja lijeka u okoliš pri ***proizvodnji,*** uporabi i odlaganju lijeka te utvrđivanje mjera za sprečavanje, ograničavanje i ublažavanje rizika. Za lijekove s antimikrobnim načinom djelovanja procjena rizika za okoliš obuhvaća i ocjenu rizika za selekciju rezistentnih sojeva u okolišu zbog proizvodnje, uporabe i odlaganje tog lijeka; **[Am. 107]**

34. „antimikrobna rezistencija” znači sposobnost mikroorganizma da preživi ili da raste u prisutnosti određene koncentracije antimikrobne tvari koja je obično dovoljna***, ili je prije bila dovoljna,*** da inhibira ili ubije taj mikroorganizam; **[Am. 108]**

35. „rizici povezani s uporabom lijeka” znači svaki rizik:

(a) povezan s kakvoćom, sigurnošću ili djelotvornošću lijeka s obzirom na zdravlje pacijenata ili javno zdravlje;

(b) od neželjenih učinaka lijeka na okoliš;

(c) od neželjenih učinaka na javno zdravlje zbog uvođenja lijeka u okoliš, uključujući antimikrobnu rezistenciju;

36. „glavna dokumentacija o djelatnoj tvari” znači dokument koji sadržava detaljan opis proizvodnog postupka, kontrole kakvoće tijekom proizvodnje i validacije postupka koji je proizvođač djelatne tvari sastavio u zasebnom dokumentu;

37. „plan pedijatrijskog istraživanja” znači istraživački i razvojni program kojim se želi osigurati prikupljanje podataka nužnih za utvrđivanje uvjeta u kojima se lijek može odobriti za liječenje pedijatrijske populacije;

38. „pedijatrijska populacija” znači populacija u dobi od rođenja do 18 godina;

39. „liječnički recept” znači liječnički recept koji je propisala stručna osoba koja je za to kvalificirana;

40. „zlouporaba lijekova” znači trajna ili povremena hotimična pretjerana uporaba lijekova koja je praćena štetnim fizičkim ili psihološkim učincima;

41. „omjer koristi i rizika” znači ocjena pozitivnih terapijskih učinaka lijeka u odnosu na rizike iz točke 35. podtočke (a);

42. „predstavnik nositelja odobrenja za stavljanje u promet” znači osoba, obično poznata kao lokalni predstavnik, koju je nositelj odobrenja za stavljanje u promet odredio da ga predstavlja u određenoj državi članici;

43. „uputa o lijeku” znači informacije za korisnike koje su priložene lijeku;

44. „vanjsko pakiranje” znači pakiranje u kojem se nalazi unutarnje pakiranje;

45. „unutarnje pakiranje” znači spremnik ili drugi oblik pakiranja u neposrednom dodiru s lijekom;

46. „označivanje” znači informacije na unutarnjem pakiranju ili vanjskom pakiranju;

47. „naziv lijeka” znači naziv koji može biti ili izmišljeni naziv koji nije moguće zamijeniti za uobičajeni naziv ili uobičajeni odnosno znanstveni naziv popraćen zaštitnim znakom ili nazivom nositelja odobrenja za stavljanje u promet;

48. „uobičajeni naziv” znači međunarodni nezaštićeni naziv koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija za djelatnu tvar;

49. „jačina lijeka” znači sadržaj djelatnih tvari u lijeku iskazan kvantitativno po jedinici doze, po jedinici volumena ili po jedinici mase u skladu s oblikom doze;

50. „krivotvoreni lijek” znači svaki lijek koji je neistinito prikazan s obzirom na:

    (a) identitet, uključujući pakiranje i označivanje lijeka, njegov naziv ili sastav u pogledu bilo kojeg sastojka, uključujući pomoćne tvari ili jačinu tih sastojaka;

    (b) podrijetlo, uključujući proizvođača, državu proizvodnje i državu podrijetla lijeka ili nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet; ili

    (c) sljedivost, uključujući zapise i dokumente koji se odnose na načine distribucije lijeka.

    Ova definicija ne odnosi se na lijek s nenamjernim nedostatcima u kakvoći i ne dovodi u pitanje prava intelektualnog vlasništva.

51. „izvanredno stanje u području javnog zdravlja” znači izvanredno stanje u području javnog zdravlja koje je Komisija proglasila na razini Unije na temelju članka 23. stavka 1. Uredbe (EU) 2022/2371 Europskog parlamenta i Vijeća ([45]);

52. „subjekt koji ne obavlja gospodarsku djelatnost” znači svaka pravna ili fizička osoba koja ne obavlja gospodarsku djelatnost i koja:

    (a) nije poduzetnik niti je pod kontrolom poduzetnika; i,

    (b) nije sklopila sporazum ni s jednim poduzetnikom u pogledu sponzorstva ili sudjelovanja u razvoju lijeka;

53. „mikropoduzeća te mala i srednja poduzeća” znači mikropoduzeća te mala i srednja poduzeća kako su definirana u članku 2. Preporuke Komisije 2003/361/EZ ([46]);

([45]) Uredba (EU) 2022/2371 Europskog parlamenta i Vijeća od 23. studenoga 2022. o ozbiljnim prekograničnim prijetnjama zdravlju i o stavljanju izvan snage Odluke br. 1082/2013/EU (SL L 314, 6.12.2022., str. 26.).

([46]) Preporuka Komisije od 6. svibnja 2003. o definiciji mikropoduzeća te malih i srednjih poduzeća (SL L 124, 20.5.2003., str. 36.).

54. „izmjena” ili „izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet” znači svaka izmjena:

(a) sadržaja podataka i dokumenata iz članka 6. stavka 2., članaka od 9. do 14., članka 62. i Priloga I. i II. ovoj Direktivi te članka 6. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004]; ili

(b) uvjeta odluke o izdavanju odobrenja za stavljanje u promet lijeka, uključujući sažetak opisa svojstava lijeka i sve uvjete, obveze ili ograničenja koja utječu na odobrenje za stavljanje u promet, ili promjene u označivanju ili uputi o lijeku povezane s promjenama sažetka opisa svojstava lijeka;

55. „studija sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja” znači svaka studija u vezi s odobrenim lijekom koja se provodi s ciljem identificiranja, karakteriziranja ili kvantificiranja opasnosti za sigurnost, kojom se potvrđuje sigurnosni profil lijeka, ili s ciljem mjerenja učinkovitosti mjera za upravljanje rizikom;

56. „farmakovigilancijski sustav” znači sustav koji upotrebljavaju nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i države članice za ispunjavanje zadaća i odgovornosti iz poglavlja IX. i koji je usmjeren na praćenje sigurnosti odobrenih lijekova i otkrivanje promjena u njihovu omjeru koristi i rizika;

57. „glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu” znači detaljan opis farmakovigilancijskog sustava koji koristi nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pogledu jednog ili više lijekova koji su dobili odobrenje za stavljanje u promet;

58. „sustav upravljanja rizikom” znači skup farmakovigilancijskih aktivnosti i mjera usmjeren na identificiranje, karakteriziranje, prevenciju ili minimizaciju rizika povezanog s lijekom, uključujući ocjenu učinkovitosti tih aktivnosti i mjera;

59. „nuspojava” znači štetna i neželjena reakcija na lijek;

60. „ozbiljna nuspojava” znači nuspojava koja za posljedicu ima smrt ili po život opasno stanje, zahtijeva bolničko liječenje ili produljenje bolničkog liječenja, uzrokuje trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost ili je prirođena anomalija ili prirođena mana;

61. „neočekivana nuspojava” znači svaka nuspojava čija priroda, težina ili ishod nisu u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka;

62. „homeopatski ~~lijek~~***proizvod***” znači lijek pripravljen iz homeopatskih izvora u skladu s homeopatskim postupkom proizvodnje opisanim u Europskoj farmakopeji ili, ako nije u njoj opisan, u drugim farmakopejama koje se trenutačno službeno upotrebljavaju u državama članicama; **[Am. 109]**

63. „tradicionalni biljni lijek” znači biljni lijek koji ispunjava uvjete iz članka 134. stavka 1.;

64. „biljni lijek” znači svaki lijek koji kao djelatne tvari sadrži isključivo jednu ili više biljnih tvari, ili jedan ili više biljnih pripravaka, ili jednu ili više biljnih tvari u kombinaciji s jednim ili više biljnih pripravaka;

65. „biljne tvari” znači sve uglavnom cijele, razlomljene ili rezane biljke, dijelovi biljaka, alge, gljive i lišajevi u neobrađenom, obično suhom ili svježem obliku, a određeni eksudati koji nisu bili podvrgnuti posebnom postupku obrade također se smatraju biljnim tvarima. Biljne tvari su precizno definirane dijelom biljke koji se koristi i botaničkim imenom u skladu s binarnim sustavom (rod, vrsta, podvrsta i autor);

66. „biljni pripravci” znači pripravci dobiveni obradom biljnih tvari postupcima kao što su ekstrakcija, destilacija, tiještenje, frakcioniranje, pročišćavanje, koncentriranje ili fermentacija, uključujući usitnjene biljne tvari ili praškaste biljne tvari, tinkture, ekstrakte, eterična ulja, istisnute sokove i prerađene eksudate;

67. „podudarni tradicionalni biljni lijek” znači tradicionalni biljni lijek s istim djelatnim tvarima, neovisno o upotrijebljenim pomoćnim tvarima, s istom ili sličnom namjenom, jednake jačine i doziranja te jednakog ili sličnog puta primjene kao tradicionalni biljni lijek za koji se podnosi zahtjev;

68. „promet lijekova na veliko” znači sve aktivnosti koje se sastoje od nabave, skladištenja, opskrbe ili izvoza lijekova, bilo naplatno ili besplatno, osim opskrbe javnosti lijekovima. Takve se aktivnosti provode s proizvođačima ili njihovim skladištima, uvoznicima, drugim veleprodajama ili ljekarnicima i osobama koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima u državi članici;

69. „posredovanje lijekovima” znači sve aktivnosti povezane s prodajom ili kupnjom lijekova, osim veleprodaje, koje ne uključuju fizičko rukovanje lijekom i koje se sastoje od neovisnog pregovaranja i pregovaranja u ime druge pravne ili fizičke osobe;

70. „obveza javne usluge” znači obveza trajnog ~~jamčenja~~***osiguravanja*** primjerenog izbora lijekova u skladu s potrebama određenog geografskog područja i opskrba traženim lijekovima na tom cijelom području u vrlo kratkom roku. **[Am. 110]**

2. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi izmjene definicija iz stavka 1. točaka od 2. do 6., točke 8., točke 14. ~~.~~***,*** točaka od 16. do ~~31~~***28. i točke 30***. s obzirom na tehnički i znanstveni napredak te uzimajući u obzir definicije dogovorene na razini Unije i međunarodnoj razini bez proširenja područja primjene definicija. **[Am. 111]**

Poglavlje II.

Uvjeti za podnošenje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prema nacionalnom i centraliziranom postupku

Odjeljak 1.

Opće odredbe

Članak 5.

Odobrenja za stavljanje u promet

1. Lijek se stavlja u promet u državi članici samo ako su nadležna tijela države članice izdala odobrenje za stavljanje u promet u skladu s poglavljem III. („nacionalno odobrenje za stavljanje u promet”) ili ako je odobrenje za stavljanje u promet izdano u skladu s [revidiranom Uredbom (EZ) br. 726/2004] („odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku”).

2. Nakon izdavanja prvog odobrenja za stavljanje u promet u skladu sa stavkom 1., sve promjene u vezi s lijekom na koje se odnosi odobrenje, kao što su dodatna terapijska indikacija, jačine, farmaceutski oblici, putovi primjene i vrste i veličine pakiranja, te sve izmjene odobrenja za stavljanje u promet također se odobravaju ili se uključuju u prvo odobrenje za stavljanje u promet u skladu sa stavkom 1. Sva ta odobrenja za stavljanje u promet smatraju se dijelom istog globalnog odobrenja za stavljanje u promet, posebno za potrebe zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na temelju članaka od 9. do 12., među ostalim u pogledu isteka razdoblja regulatorne zaštite podataka za zahtjeve u kojima se koristi referentni lijek.

Članak 6.

Opći uvjeti za zahtjeve za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet

1. Za dobivanje odobrenja za stavljanje u promet, dotičnom nadležnom tijelu podnosi se elektronički zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u jedinstvenom formatu. Agencija taj format stavlja na raspolaganje nakon savjetovanja s državama članicama.

2. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet sadržava podatke i dokumentaciju navedene u Prilogu I., koji se podnose u skladu s Prilogom II.

2a. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se izdati na temelju glavne dokumentacije o djelatnoj tvari, dodatne glavne dokumentacije o kakvoći ili glavne dokumentacije o platformskoj tehnologiji ako takva dokumentacija postoji i ako se na nju upućuje u zahtjevu. **[Am. 112]**

3. Uz dokumente i informacije o rezultatima farmaceutskih i nekliničkih ispitivanja i kliničkih studija iz Priloga I. prilažu se detaljni sažeci u skladu s člankom 7. i potporni neobrađeni podaci.

4. Sustav upravljanja rizikom iz Priloga I. proporcionalan je utvrđenim rizicima i potencijalnim rizicima lijeka ***za ljudsko zdravlje ili okoliš*** te potrebi za podacima o sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja. **[Am. 113]**

5. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka koji u trenutku stupanja na snagu ove Direktive nije odobren u Uniji i za nove terapijske indikacije, uključujući pedijatrijske indikacije, nove farmaceutske oblike, nove jačine i nove putove primjene odobrenih lijekova koji su zaštićeni svjedodžbom o dodatnoj zaštiti na temelju [Uredbe (EZ) br. 469/2009 – Ured za publikacije, zamijeniti upućivanje novim instrumentom nakon donošenja] ili patentom koji omogućuje izdavanje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti, sadržava jedno od sljedećeg:

(a) rezultate svih provedenih studija i pojedinosti o svim informacijama prikupljenima u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja;

(b) odluku Agencije kojom se odobrava izuzeće za određeni lijek na temelju članka 75. stavka 1. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004];

(c) odluku Agencije kojom se odobrava izuzeće za određenu klasu na temelju članka 75. stavka 2. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004];

(d) odluku Agencije kojom se odobrava odgoda na temelju članka 81. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004];

(e) odluku Agencije donesenu uz savjetovanje s Komisijom na temelju članka 83. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] o privremenom odstupanju od odredbe iz prethodnih točaka od (a) do (d) u slučaju izvanrednih stanja u području zdravlja.

Dokumentacija dostavljena u skladu s točkama od (a) do (d) kumulativno se odnosi na sve podskupine pedijatrijske populacije.

Ako plan pedijatrijskog istraživanja u skladu s prvim podstavkom točkom (a) ne postoji ili ako u tom pogledu nije provedena usporedna studija, podnosi se obrazloženje te se, prema potrebi, pribavljaju i dokazi iz dugoročnih studija provedenih nakon stavljanja u promet. **[Am. 114]**

6. Odredbe stavka 5. ne primjenjuju se na lijekove odobrene na temelju članaka 9., 11. i 13. i članaka od 125. do 141. te lijekove odobrene na temelju članaka 10. i 12. koji nisu zaštićeni svjedodžbom o dodatnoj zaštiti na temelju [Uredbe (EZ) br. 469/2009 – Ured za publikacije, zamijeniti upućivanje novim instrumentom nakon donošenja] ili patentom koji omogućuje izdavanje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti.

7. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mora dokazati da je primijenjeno načelo zamjene, smanjenja i poboljšanja ispitivanja na životinjama u znanstvene svrhe u skladu s Direktivom 2010/63/EU u pogledu svake studije na životinjama provedene radi potkrepljivanja zahtjeva.

Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ne provodi ispitivanja na životinjama ako su dostupne znanstveno zadovoljavajuće metode ispitivanja koje ne uključuju ispitivanja na životinjama. ***Ako nisu dostupne znanstveno zadovoljavajuće metode ispitivanja koje ne uključuju ispitivanja na životinjama, podnositelji zahtjeva koji primjenjuju ispitivanja na životinjama osiguravaju da je načelo zamjene, smanjenja i poboljšanja ispitivanja na životinjama u znanstvene svrhe primijenjeno u skladu s Direktivom 2010/63/EU u pogledu svih istraživanja na životinjama provedenih u svrhu potkrepljivanja zahtjeva.*** **[Am. 115]**

Članak 7.

Provjera stručnjaka

1. Prije dostavljanja detaljnih sažetaka iz članka 6. stavka 3. nadležnim tijelima podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet osigurava da su ih sastavili i potpisali stručnjaci s potrebnim tehničkim ili stručnim kvalifikacijama. Tehničke ili stručne kvalifikacije stručnjaka navode se u kratkom životopisu.

2. Stručnjaci iz stavka 1. obrazlažu svako korištenje znanstvene literature na temelju članka 13. u skladu sa zahtjevima iz Priloga II.

Članak 8.

Lijekovi proizvedeni izvan Unije

Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da:

(a) nadležna tijela država članica provjeravaju mogu li proizvođači i uvoznici lijekova iz trećih zemalja proizvoditi lijekove u skladu s podacima dostavljenima na temelju Priloga I. ili provoditi kontrole prema metodama opisanima u podacima priloženima zahtjevu u skladu s Prilogom I.;

(b) nadležna tijela država članica mogu proizvođačima i uvoznicima lijekova iz trećih zemalja u opravdanim slučajevima dopustiti da pojedine faze proizvodnje ili pojedine kontrole iz točke (a) obavljaju treće strane; u takvim slučajevima provjere nadležnih tijela država članica obavljaju se i u objektu kojemu je to povjereno.

Odjeljak 2.

Posebni uvjeti za zahtjeve za odobrenje za stavljanje u promet prema skraćenom postupku

Članak 9.

Zahtjevi koji se odnose na generičke lijekove

1. Odstupajući od članka 6. stavka 2., podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet generičkog lijeka nije obvezan dostaviti rezultate nekliničkih ispitivanja i kliničkih studija nadležnim tijelima ako se dokaže istovjetnost generičkog i referentnog lijeka.

2. Za potrebe dokazivanja istovjetnosti iz stavka 1. podnositelj zahtjeva nadležnim tijelima podnosi studije istovjetnosti ili obrazloženje zašto takve studije nisu provedene te dokazuje da generički lijek ispunjava relevantne kriterije utvrđene u odgovarajućim detaljnim smjernicama.

3. Stavak 1. primjenjuje se i ako referentni lijek nije odobren u državi članici u kojoj je podnesen zahtjev za odobrenje generičkog lijeka. U tom slučaju, podnositelj zahtjeva u zahtjevu navodi državu članicu u kojoj je referentni lijek odobren ili je bio odobren. Na zahtjev nadležnog tijela države članice u kojoj je zahtjev podnesen nadležno tijelo druge države članice obvezno je u roku od mjesec dana dostaviti potvrdu da je referentni lijek odobren ili je bio odobren s podacima o cjelovitom sastavu referentnog lijeka te, ako je potrebno, svu drugu relevantnu dokumentaciju.

Razni oralni farmaceutski oblici s trenutnim otpuštanjem smatraju se istim farmaceutskim oblikom.

4. Različite soli, esteri, eteri, izomeri, mješavine izomera, kompleksi ili derivati djelatne tvari smatraju se istom djelatnom tvari, osim ako se značajno razlikuju u svojstvima u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti. U tim slučajevima podnositelj zahtjeva dostavlja dodatne informacije kojima dokazuje da se različite soli, esteri, eteri, izomeri, mješavine izomera, kompleksi ili derivati djelatne tvari ne razlikuju značajno u pogledu tih svojstava.

5. Ako postoji značajna razlika u svojstvima iz stavka 4., podnositelj zahtjeva dostavlja dodatne informacije kako bi dokazao sigurnost ili djelotvornost različitih soli, estera, etera, izomera, mješavina izomera, kompleksa ili derivata odobrene djelatne tvari referentnog lijeka u zahtjevu u skladu s člankom 10.

Članak 10.

Zahtjevi koji se odnose na hibridne lijekove

U slučajevima u kojima lijek nije obuhvaćen definicijom generičkog lijeka ili ima promijenjenu jačinu, farmaceutski oblik, put primjene ili terapijske indikacije u usporedbi s referentnim lijekom nadležnim tijelima se dostavljaju rezultati odgovarajućih nekliničkih ispitivanja ili kliničkih studija u mjeri u kojoj je to potrebno kako bi se uspostavila znanstvena veza s podacima na kojima se temelji odobrenje za stavljanje u promet referentnog lijeka te dokazao profil sigurnosti i djelotvornosti hibridnog lijeka. ***Agencija donosi smjernice o odgovarajućim ispitivanjima i kliničkim studijama za odobrenje za stavljanje u promet hibridnih lijekova.*** **[Am. 116]**

Članak 11.

Zahtjevi koji se odnose na biosličnе lijekove

Za biološki lijek koji je sličan referentnom biološkom lijeku („biosličan lijek”) nadležnim tijelima dostavljaju se rezultati odgovarajućih ispitivanja i studija usporedivosti. Vrsta i količina dodatnih podataka koji se moraju dostaviti mora biti u skladu s relevantnim kriterijima iz Priloga II. i povezanim detaljnim smjernicama. Ne prilažu se rezultati ostalih ispitivanja i studija iz dokumentacije o referentnom lijeku.

Članak 12.

Zahtjevi koji se odnose na biohibridne lijekove

U slučajevima u kojima biosličnи lijek ima promijenjenu jačinu, farmaceutski oblik, put primjene ili terapijske indikacije u usporedbi s referentnim biološkim lijekom („biohibridni lijek”) nadležnim tijelima se dostavljaju rezultati odgovarajućih nekliničkih ispitivanja ili kliničkih studija u mjeri u kojoj je to potrebno kako bi se uspostavila znanstvena veza s podacima na kojima se temelji odobrenje za stavljanje u promet referentnog biološkog lijeka te dokazao profil sigurnosti ili djelotvornosti biosličnog lijeka. ***Agencija donosi smjernice o odgovarajućim ispitivanjima i kliničkim studijama za odobrenje za stavljanje u promet biohibridnih lijekova.*** **[Am. 117]**

Članak 13.

Zahtjevi koji se temelje na bibliografskim podacima

U slučajevima u kojima za djelatnu tvar dotičnog lijeka nije odobren ili nije bio odobren referentni lijek, od podnositelja zahtjeva se, odstupajući od članka 6. stavka 2., ne zahtijeva da dostavi rezultate nekliničkih ispitivanja ili kliničkih studija ako podnositelj zahtjeva može dokazati da djelatne tvari lijeka imaju provjerenu medicinsku uporabu u Uniji za istu terapijsku primjenu i put primjene tijekom najmanje deset godina te potvrđenu djelotvornost i prihvatljivu razinu sigurnosti u smislu uvjeta iz Priloga II. U tom se slučaju rezultati ispitivanja zamjenjuju odgovarajućim bibliografskim podacima u obliku znanstvene literature. ***Mora se navesti obrazloženje u pogledu relevantnosti te literature za lijek.*** **[Am. 118]**

Članak 14.

Zahtjevi koji se temelje na suglasnosti

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet nositelj odobrenja za stavljanje u promet može putem odobrenja za pristup dopustiti korištenje sve dokumentacije iz članka 6. stavka 2. u svrhu razmatranja kasnijih zahtjeva koji se odnose na druge lijekove istoga kvalitativnog i kvantitativnog sastava djelatnih tvari i istog farmaceutskog oblika.

Odjeljak 3.

Posebni uvjeti za zahtjeve za određene kategorije lijekova

Članak 15.

Lijek kombinacija fiksnih doza, ~~platformske tehnologije~~***odobrenje za stavljanje u promet za platformu*** i paketi s više lijekova **[Am. 119]**

1. Ako je to opravdano u terapijske svrhe, može se izdati odobrenje za stavljanje u promet lijeka kombinacije fiksnih doza.

2. Ako je to opravdano u terapijske svrhe, odobrenje za stavljanje u promet ~~u iznimnim se okolnostima~~ može ***se*** izdati za lijek sastavljen od fiksne i varijabilne komponente koja je unaprijed utvrđena kako bi se, prema potrebi, usmjerila na različite varijante zaraznog uzročnika ili, prema potrebi, prilagodila značajkama pojedinog pacijenta ili skupine pacijenata („~~platformska tehnologija~~***odobrenje za stavljanje u promet za platformu***"). **[Am. 120]**

Podnositelj zahtjeva koji namjerava podnijeti zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet takvog lijeka unaprijed traži suglasnost za podnošenje takvog zahtjeva od dotičnog nadležnog tijela.

3. Ako je to opravdano razlozima zaštite javnog zdravlja i ako se djelatne tvari ne mogu kombinirati unutar lijeka kombinacije fiksnih doza, odobrenje za stavljanje u promet u iznimnim se okolnostima može izdati za paket s više lijekova.

Podnositelj zahtjeva koji namjerava podnijeti zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet takvog lijeka unaprijed traži suglasnost za podnošenje tog zahtjeva od dotičnog nadležnog tijela.

Članak 16.

Radiofarmaceutici

1. Odobrenje za stavljanje u promet obvezno je za generatore radionuklida, komplete ***za radiofarmaceutske pripravke („kompleti")*** i radionuklidne prekursore, osim ako se upotrebljavaju kao polazni materijal, djelatna tvar ili međuproizvod radiofarmaceutika za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet na temelju članka 5. stavka 1. **[Am. 121]**

2. Odobrenje za stavljanje u promet nije obvezno za radiofarmaceutik koji u trenutku uporabe pripravlja ustanova ovlaštena u skladu s nacionalnim zakonodavstvom za uporabu takvog radiofarmaceutika u odobrenoj zdravstvenoj ustanovi isključivo iz odobrenih generatora radionuklida, kompleta ili radionuklidnih prekursora prema uputama proizvođača.

Članak 17.

Antimikrobici

1. Ako se zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet odnosi na antimikrobik, uz informacije iz članka 6. zahtjev sadržava i sljedeće:

(a) plan upravljanja uporabom antimikrobika ***i pristupa antimikrobicima*** kako je naveden u Prilogu I.; **[Am. 122]**

(b) opis posebnih zahtjeva za informacije navedenih u članku 69. i Prilogu I.

1a. Nadležno tijelo države članice, nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, objavljuje dokumente iz stavka 1. **[Am. 123]**

2. Nadležno tijelo ~~može nametnuti~~***preispituje informacije dostavljene u skladu sa stavkom 1. točkom (b). Nadležno tijelo nameće*** obveze nositelju odobrenja za stavljanje u promet ako smatra da su mjere za ublažavanje rizika sadržane u planu upravljanja uporabom antimikrobika ***i pristupa antimikrobicima*** nezadovoljavajuće. **[Am. 124]**

3. ***Kad god je to moguće, nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava da se antimikrobik može izdavati u zasebnim jedinicama, u broju koji je u skladu s količinom koja odgovara trajanju liječenja. Ako se antimikrobik ne može izdavati u zasebnim jedinicama,*** nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurava da veličina pakiranja antimikrobika odgovara uobičajenom doziranju i trajanju liječenja. **[Am. 125]**

Članak 18.

Integralne kombinacije lijekova i medicinskih proizvoda

1. Za integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dostavlja podatke kojima se utvrđuje sigurna i učinkovita uporaba integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda.

U okviru ocjenjivanja u skladu s člankom 29. integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda nadležna tijela ocjenjuju omjer koristi i rizika integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda uzimajući u obzir prikladnost uporabe lijeka u kombinaciji s medicinskim proizvodom***, kada je relevantno posebice za pedijatrijske pacijente, uključujući aspekte kao što su skladištenje, sastavljanje, čistoća i tehnika potrebna za primjenu ili unos***. **[Am. 126]**

2. Relevantni opći zahtjevi sigurnosti i učinkovitosti utvrđeni u Prilogu I. Uredbi (EU) 2017/745 primjenjuju se u pogledu sigurnosti i učinkovitosti medicinskog proizvoda koji je sastavni dio integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda.

3. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda sadržava dokumentaciju kojom se dokazuje usklađenost medicinskog proizvoda, koji je sastavni dio integralne kombinacije, s općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti iz stavka 2. u skladu s Prilogom II., uključujući, prema potrebi, izvješće prijavljenog tijela o ocjenjivanju sukladnosti.

4. U svojoj ocjeni dotične integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda nadležna tijela potvrđuju rezultate ocjenjivanja sukladnosti medicinskog proizvoda koji je sastavni dio te integralne kombinacije s općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti u skladu s Prilogom I. Uredbi (EU) 2017/745, uključujući, prema potrebi, rezultate ocjenjivanja koje je provelo prijavljeno tijelo.

5. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na zahtjev nadležnog tijela dostavlja sve dodatne informacije koje se odnose na medicinski proizvod i koje su relevantne za ocjenjivanje omjera koristi i rizika integralne kombinacije lijeka i medicinskog proizvoda iz stavka 1.

Članak 19.

Lijekovi za isključivu uporabu s medicinskim proizvodima

1. Za lijekove za isključivu uporabu s medicinskim proizvodom podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dostavlja podatke kojima se utvrđuje sigurna i učinkovita uporaba lijeka uzimajući u obzir njegovu uporabu s medicinskim proizvodom.

U okviru ocjenjivanja u skladu s člankom 29. lijeka iz prvog podstavka nadležna tijela ocjenjuju omjer koristi i rizika za lijek uzimajući u obzir uporabu lijeka zajedno s medicinskim proizvodom.

2. Za lijekove za isključivu uporabu s medicinskim proizvodom medicinski proizvod ispunjava zahtjeve utvrđene u Uredbi (EU) 2017/745.

3. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka za isključivu uporabu s medicinskim proizvodom sadržava dokumentaciju kojom se podupire sukladnost medicinskog proizvoda s općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti iz stavka 2. u skladu s Prilogom II., uključujući, prema potrebi, izvješće prijavljenog tijela o ocjenjivanju sukladnosti.

4. U svojoj ocjeni lijeka iz stavka 1. nadležno tijelo potvrđuje rezultate ocjenjivanja sukladnosti dotičnog medicinskog proizvoda s općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti u skladu s Prilogom I. Uredbi (EU) 2017/745, uključujući, prema potrebi, rezultate ocjenjivanja koje je provelo prijavljeno tijelo.

5. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na zahtjev nadležnog tijela dostavlja sve dodatne informacije koje se odnose na taj medicinski proizvod i koje su relevantne za ocjenjivanje omjera koristi i rizika za dotični lijek iz stavka 1. uzimajući u obzir uporabu lijeka s medicinskim proizvodom.

6. Ako djelovanje lijeka nije pomoćno u odnosu na djelovanje medicinskog proizvoda, lijek mora biti u skladu sa zahtjevima ove Direktive i [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] uzimajući u obzir njegovu uporabu s medicinskim proizvodom i ne dovodeći u pitanje posebne zahtjeve iz Uredbe (EU) 2017/745.

U tom slučaju podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na zahtjev nadležnih tijela dostavlja sve dodatne informacije koje se odnose na taj medicinski proizvod, uzimajući u obzir njegovu uporabu s lijekom, i koje su relevantne za praćenje lijeka nakon izdavanja odobrenja, ne dovodeći pritom u pitanje posebne zahtjeve iz [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

Članak 20.

Kombinacije lijekova i proizvoda koji nisu medicinski proizvodi

1. Za kombinacije lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dostavlja podatke kojima se utvrđuje sigurna i učinkovita uporaba kombinacije lijeka i tog drugog proizvoda.

U okviru ocjenjivanja, u skladu s člankom 29., kombinacije lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod nadležno tijelo ocjenjuje omjer koristi i rizika za kombinaciju lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod uzimajući u obzir uporabu lijeka zajedno s tim drugim proizvodom.

2. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na zahtjev nadležnog tijela dostavlja sve dodatne informacije koje se odnose na proizvod koji nije medicinski proizvod i koje su relevantne za ocjenjivanje omjera koristi i rizika za kombinaciju lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod uzimajući u obzir uporabu lijeka s proizvodom iz stavka 1.

Odjeljak 4.

Posebni zahtjevi u pogledu dokumentacije

Članak 21.

Plan upravljanja rizikom

Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet iz članaka 9. i 11. nije obvezan dostaviti plan upravljanja rizikom i njegov sažetak pod uvjetom da za referentni lijek ne postoje dodatne mjere za minimiziranje rizika i pod uvjetom da odobrenje za stavljanje referentnog lijeka u promet nije povučeno prije podnošenja zahtjeva.

Članak 22.

Procjena rizika za okoliš i druge informacije o okolišu

1. Pri pripremi procjene rizika za okoliš koja se dostavlja u skladu s člankom 6. stavkom 2. podnositelj zahtjeva uzima u obzir znanstvene smjernice o procjeni rizika za okoliš za lijekove za humanu primjenu iz stavka ~~6~~***5***. ili pravodobno dostavlja ~~obrazloženje~~***popisno obrazložene razloge*** za svako odstupanje od znanstvenih smjernica Agenciji ili, prema potrebi, nadležnom tijelu dotične države članice. Ako su dostupne, podnositelj zahtjeva uzima u obzir postojeće procjene rizika za okoliš provedene u skladu s drugim zakonodavstvom Unije. **[Am. 127]**

2. U procjeni rizika za okoliš navodi se je li lijek ili bilo koji od njegovih sastojaka ili drugih sastavnih tvari jedna od sljedećih tvari u skladu s kriterijima iz Priloga I. Uredbi (EZ) br. 1272/2008:

(a) postojana, bioakumulativna i toksična tvar (PBT);

(b) vrlo postojana i vrlo bioakumulativna tvar (vPvB);

(c) postojana, mobilna i toksična tvar (PMT) ili vrlo postojana i vrlo mobilna tvar (vPvM);

ili endokrino aktivna tvar.

3. Podnositelj zahtjeva u procjenu rizika za okoliš uključuje i mjere za ublažavanje rizika za sprečavanje ili, ako to nije moguće, ograničavanje emisija onečišćujućih tvari navedenih u Direktivi 2000/60/EZ, Direktivi 2006/118/EZ, Direktivi 2008/105/EZ i Direktivi 2010/75/EU u zrak, vodu i tlo ***pri proizvodnji, uporabi i odlaganju lijeka***. Podnositelj zahtjeva dostavlja detaljno objašnjenje da su predložene mjere ublažavanja primjerene i dostatne za uklanjanje utvrđenih rizika za okoliš. ***Podnositelj zahtjeva po potrebi također uključuje informacije o raspoloživim tehnikama i tehnikama koje će se koristiti za smanjenje ispuštanja i emisija lijeka, posebno onih koji nastaju u proizvodnim otpadnim vodama prije nego što te otpadne vode napuste proizvodne lokacije.*** **[Am. 128]**

4. Procjena rizika za okoliš za antimikrobike uključuje ocjenu rizika za selekciju rezistentnih sojeva u okolišu zbog cijelog proizvodnog lanca opskrbe unutar i izvan Unije, upotrebe i odlaganja antimikrobika***, među ostalim od strane zdravstvenih djelatnika i pacijenata,*** uzimajući u obzir, prema potrebi, postojeće međunarodne standarde kojima su utvrđene predviđene koncentracije bez učinka (PNEC) specifične za antibiotike. **[Am. 129]**

4a. Komisija do... [12 mjeseci od datuma stupanja na snagu ove Direktive], nakon savjetovanja s Agencijom, EEA-om i ECDC-om, izdaje smjernice o načinu provedbe procjene rizika za okoliš za antimikrobike koji nisu antibiotici. **[Am. 130]**

5. Agencija sastavlja znanstvene smjernice u skladu s člankom 138. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] kako bi odredila tehničke pojedinosti o zahtjevima za procjenu rizika za okoliš za lijekove za humanu primjenu. O izradi tih znanstvenih smjernica Agencija se prema potrebi savjetuje s Europskom agencijom za kemikalije (ECHA), Europskom agencijom za sigurnost hrane (EFSA)***, EEA-om, ECDC-om i drugim relevantnim dionicima, uključujući operatere zadužene za pitku vodu i otpadne vode*** ~~i Europskom agencijom za okoliš (EEA)~~. **[Am. 131]**

6. Ako se pojave nove informacije povezane s kriterijima procjene iz članka 29. koje bi mogle dovesti do promjene zaključaka procjene rizika za okoliš, nositelj odobrenja za stavljanje u promet bez nepotrebne odgode ažurira procjenu rizika za okoliš dostavljanjem tih novih informacija relevantnim nadležnim tijelima, u skladu s člankom 90. stavkom 2. Ažuriranjem se obuhvaćaju sve relevantne informacije iz praćenja okoliša, uključujući praćenje u skladu s Direktivom 2000/60/EZ, iz studija ekotoksičnosti i iz novih ili ažuriranih procjena rizika u skladu s drugim zakonodavstvom Unije, kako je navedeno u stavku 1., te podaci o izloženosti okoliša.

Za procjenu rizika za okoliš provedenu prije [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] nadležno tijelo od nositelja odobrenja za stavljanje u promet traži da ažurira procjenu rizika za okoliš ***kako bi se uključile mjere za ublažavanje rizika navedene u stavku 3. Nadležno tijelo također traži od nositelja odobrenja za stavljanje u promet da ažurira procjenu rizika za okoliš*** ako se pojave informacije koje su nedostajale za lijekove koji bi mogli biti štetni za okoliš. **[Am. 132]**

7. Za lijekove iz članaka od 9. do 12. podnositelj zahtjeva može se pozvati na studije iz procjene rizika za okoliš provedene za referentni lijek ***i dostavlja sve ostale podatke i znanstvene smjernice kako je navedeno u stavku 1. ovog članka.*** **[Am. 133]**

7a. Ishod ocjene procjene rizika za okoliš, uključujući podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet, na raspolaganje javnosti stavlja Agencija ili, prema potrebi, nadležno tijelo države članice. **[Am. 134]**

7b. Pri objavi informacija o procjeni rizika za okoliš, uključujući plan upravljanja uporabom antimikrobika i pristupa antimikrobicima iz članka 17., nadležno tijelo briše sve informacije poslovno povjerljive prirode. **[Am. 135]**

Članak 23.

Procjena rizika za okoliš za lijekove odobrene prije 30. listopada 2005.

1. Agencija do [Ured za publikacije: unijeti datum = ~~30 mjeseci~~***24 mjeseca*** nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive], nakon savjetovanja s nadležnim tijelima država članica***, ECDC-om***, Europskom agencijom za kemikalije (ECHA), Europskom agencijom za sigurnost hrane (EFSA) i Europskom agencijom za okoliš (EEA), uspostavlja program za procjene rizika za okoliš koje treba dostaviti u skladu s člankom 22. za lijekove odobrene prije 30. listopada 2005. za koje nije bila provedena procjena rizika za okoliš i koje je Agencija utvrdila kao potencijalno štetne za okoliš u skladu sa stavkom 2. **[Am. 136]**

Agencija taj program stavlja na raspolaganje javnosti.

2. Agencija utvrđuje znanstvene kriterije za utvrđivanje lijekova kao potencijalno štetnih za okoliš te za davanje prioriteta njihovim procjenama rizika za okoliš, primjenom pristupa utemeljenog na riziku. U tu ***se*** svrhu Agencija ***savjetuje s relevantnim dionicima, uključujući aktere koji upravljaju ostacima od lijekova i iz njihove proizvodnje u okolišu, te*** može od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatražiti da dostavi relevantne podatke ili informacije. **[Am. 137]**

3. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet lijekova navedenih u programu iz stavka 1. Agenciji podnose procjenu rizika za okoliš. Ishod ocjene procjene rizika za okoliš, uključujući podatke ***i sažetak studija iz procjene rizika za okoliš i njihove rezultate*** koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet, Agencija stavlja na raspolaganje javnosti. **[Am. 138]**

4. Ako je u programu iz stavka 1. navedeno više lijekova koji sadržavaju istu djelatnu tvar i za koje se očekuje da predstavljaju isti rizik za okoliš, nadležna tijela država članica ili Agencija potiču nositelje odobrenja za stavljanje u promet da za procjenu rizika za okoliš provedu zajedničke studije kako bi se izbjeglo nepotrebno udvostručivanje podataka i korištenje životinja.

Članak 24.

Sustav monografija procjena rizika za okoliš za podatke o djelatnim tvari iz procjene rizika za okoliš

1. Agencija u suradnji s nadležnim tijelima država članica za odobrene lijekove uspostavlja sustav preispitivanja podataka iz procjena rizika za okoliš na temelju djelatnih tvari („monografije procjena rizika za okoliš") ***i objavljuje relevantne informacije o tom sustavu***. Monografija procjene rizika za okoliš sadržava sveobuhvatan skup fizikalno-kemijskih podataka, podataka o sudbini u okolišu i podataka o učinku na okoliš utemeljenih na procjeni nadležnog tijela. **[Am. 139]**

2. Uspostava sustava monografija procjena rizika za okoliš temelji se na određivanju prioriteta djelatnih tvari na temelju rizika ***i zahtjevima u pogledu podataka***. **[Am. 140]**

3. Pri izradi monografije procjene rizika za okoliš iz stavka 1. Agencija može od nadležnih tijela država članica i od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatražiti informacije, studije i podatke.

4. Agencija u suradnji s nadležnim tijelima država članica provodi pilot-projekt za dokazivanje koncepta monografija procjena rizika za okoliš koji se treba dovršiti u roku od ~~tri godine~~***30 mjeseci*** nakon stupanja na snagu ove Direktive***, uzimajući pritom u obzir ishode relevantnih inicijativa Unije koje se odnose na ispitivanja na životinjama***. **[Am. 141]**

5. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. i na temelju rezultata pilot-projekta za provjeru koncepta iz stavka 4. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem sljedećeg:

(a) sadržaja i oblika monografija procjena rizika za okoliš;

(b) postupaka za donošenje i ažuriranje monografija procjena rizika za okoliš;

(c) postupaka za dostavljanje informacija, studija i podataka iz stavka 3.;

(d) kriterija za određivanje prioriteta na temelju rizika za odabir i određivanje prioriteta iz stavka 2.;

(e) upotrebe monografija procjena rizika za okoliš u kontekstu novih zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova kao potpore procjenama rizika za okoliš za te lijekove.

Članak 25.

Potvrda o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari

1. Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mogu se, umjesto dostavljanja relevantnih podataka o kemijskoj djelatnoj tvari lijeka koji se zahtijevaju u skladu s Prilogom II., osloniti na glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari, potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koju je izdala Agencija u skladu s ovim člankom („potvrda o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari”) ili potvrdu o tome da je kvaliteta dotične djelatne tvari odgovarajuće kontrolirana relevantnom monografijom Europske farmakopeje.

Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mogu se osloniti na glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari samo ako ne postoji potvrda o istoj glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari.

2. Agencija može izdati potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari ako relevantni podaci o dotičnoj djelatnoj tvari nisu već obuhvaćeni monografijom Europske farmakopeje ili potvrdom o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari.

Da bi se dobila potvrda o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari, potrebno je podnijeti zahtjev Agenciji. Podnositelj zahtjeva za potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari mora dokazati da dotična djelatna tvar nije već obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje ili potvrdom o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari. Agencija razmatra zahtjev i u slučaju pozitivnog ishoda izdaje potvrdu koja je valjana u cijeloj Uniji. U slučaju odobrenja za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku, zahtjev za izdavanje potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari može se podnijeti kao dio zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet odgovarajućeg lijeka.

Agencija uspostavlja registar glavnih dokumentacija o djelatnim tvarima i pripadajućih izvješća o ocjeni i potvrda te jamči zaštitu osobnih podataka. Agencija nadležnim tijelima države članice osigurava pristup tom registru.

3. Glavna dokumentacija o djelatnoj tvari i potvrda o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari obuhvaćaju sve informacije o djelatnoj tvari koje se zahtijevaju u Prilogu II.

4. Nositelj potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari je proizvođač djelatne tvari.

5. Nositelj potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari ažurira glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari u skladu sa znanstvenim i tehnološkim napretkom te unosi potrebne izmjene kako bi osigurao da se djelatna tvar proizvodi i kontrolira u skladu s općeprihvaćenim znanstvenim metodama.

6. Ako to zatraži Agencija, proizvođač tvari za koju je podnesen zahtjev za izdavanje potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari ili nositelj potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari podvrgava se inspekciji kako bi se provjerile informacije sadržane u zahtjevu ili glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari ili njihova usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom za djelatne tvari iz članka 160.

Ako se proizvođač djelatne tvari odbije podvrgnuti takvoj inspekciji, Agencija može suspendirati ili okončati razmatranje zahtjeva za izdavanje potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari.

7. Ako nositelj potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari ne ispuni obveze utvrđene u stavcima 5. i 6., Agencija može suspendirati ili povući potvrdu, a nadležna tijela država članica mogu suspendirati ili ukinuti odobrenje za stavljanje u promet lijeka koje se oslanja na tu potvrdu ili poduzeti mjere za zabranu opskrbe lijekom koji se oslanja na tu potvrdu.

8. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka izdanog na temelju potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari i dalje je odgovoran za taj lijek.

9. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem sljedećeg:

(a) pravila kojima se uređuje sadržaj i oblik zahtjeva za potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari;

(b) pravila za razmatranje zahtjeva za izdavanje potvrde o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari i pravila za izdavanje potvrde;

(c) pravila za javnu objavu potvrda o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari;

(d) pravila za unošenje izmjena u glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari i potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari;

(e) pravila o pristupu nadležnih tijela država članica glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari i pripadajućem izvješću o ocjeni;

(f) pravila o pristupu podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nositelja odobrenja za stavljanje u promet koje se oslanja na potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari i izvješću o ocjeni.

Članak 26.

Dodatna glavna dokumentacija o kakvoći

1. Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mogu se, umjesto dostavljanja odgovarajućih podataka o djelatnoj tvari koja nije kemijska djelatna tvar, ili o drugim tvarima koje su prisutne ili se koriste u proizvodnji lijeka, koji se zahtijevaju u skladu s Prilogom II., osloniti na dodatnu glavnu dokumentaciju o kakvoći, potvrdu o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći koju izdaje Agencija u skladu s ovim člankom („potvrda o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći") ili potvrdu o tome da je kvaliteta te tvari odgovarajuće kontrolirana relevantnom monografijom Europske farmakopeje.

Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mogu se osloniti na potvrdu o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći samo ako ne postoji potvrda o istoj dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći.

2. Članak 25. stavci od 1. do 5. te stavci 7. i 8. primjenjuju se mutatis mutandis i na potvrđivanje dodatne glavne dokumentacije o kakvoći.

3. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem:

(a) pravila kojima se uređuje sadržaj i oblik zahtjeva za potvrdu o glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari;

(b) dodatne glavne dokumentacije o kakvoći za koju se može upotrebljavati potvrda kako bi se pružile specifične informacije o kakvoći tvari***, pripravka ili drugog materijala koji je prisutan*** ~~koja je prisutna~~ ili se upotrebljava u proizvodnji lijeka***, uključujući terapiju stanicama i gensku terapiju***; **[Am. 142]**

(c) pravila za razmatranje zahtjeva za objavu potvrda o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći;

(d) pravila za unošenje izmjena u dodatnu glavnu dokumentaciju o kakvoći i potvrdu;

(e) pravila o pristupu nadležnih tijela država članica dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći i pripadajućem izvješću o ocjeni;

(f) pravila o pristupu podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nositelja odobrenja za stavljanje u promet, koji se oslanjaju na potvrdu o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći, dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći i izvješću o ocjeni.

4. Ako to zatraži Agencija, proizvođač tvari koja je prisutna ili se upotrebljava u proizvodnji lijeka za koji je podnesen zahtjev za izdavanje potvrde o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći ili nositelj potvrde o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći podvrgava se inspekciji kako bi se provjerile informacije sadržane u zahtjevu ili glavnoj dokumentaciji o kakvoći.

Ako se proizvođač te tvari odbije podvrgnuti takvoj inspekciji, Agencija može suspendirati ili obustaviti zahtjev za izdavanje potvrde o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o kakvoći.

Članak 26a.

Dodatna glavna dokumentacija o platformskoj tehnologiji

1. Podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mogu se, umjesto podnošenja relevantnih podataka koji se odnose na platformsku tehnologiju, osloniti na dodatnu glavnu dokumentaciju o platformskoj tehnologiji ili potvrdu o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o platformskoj tehnologiji koju izdaje Agencija u skladu s ovim člankom („potvrda o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o platformskoj tehnologiji").

2. Članak 25. stavci od 1. do 5. te stavci 7. i 8. primjenjuju se mutatis mutandis i na potvrde o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o platformskoj tehnologiji.

3. Da bi se na prikladan način opisala glavna dokumentacija o platformskoj tehnologiji, dostavljaju se odgovarajući podaci u skladu sa znanstvenim smjernicama koje je objavila Agencija.

4. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem:

(a) pravila kojima se uređuju sadržaj i oblik zahtjeva za izdavanje potvrde o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o platformskoj tehnologiji;

(b) dodatne glavne dokumentacije o platformskoj tehnologiji za koju se može upotrebljavati potvrda kako bi se pružile specifične informacije o platformskoj tehnologiji na osnovi koje se proizvodi tvar koja je prisutna ili se upotrebljava u proizvodnji lijeka;

(c) pravila za razmatranje zahtjeva za objavu potvrda o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o platformskoj tehnologiji;

(d) pravila za unošenje izmjena u dodatnu glavnu dokumentaciju o platformskoj tehnologiji i u potvrdu;

(e) pravila o pristupu nadležnih tijela države članice dodatnoj glavnoj dokumentaciji o platformskoj tehnologiji i pripadajućem izvješću o ocjeni;

(f) pravila o pristupu dodatnoj glavnoj dokumentaciji o platformskoj tehnologiji i izvješću o ocjeni za podnositelje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nositelje odobrenja za stavljanje u promet koji se oslanjaju na potvrdu o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o platformskoj tehnologiji.

5. Agencija izrađuje i objavljuje znanstvene smjernice o zahtjevima u pogledu dodatne glavne dokumentacije o platformskoj tehnologiji.

6. Ako Agencija to zatraži, proizvođač tvari koja je prisutna ili se upotrebljava u proizvodnji lijeka za koji je podnesen zahtjev za izdavanje potvrde o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o platformskoj tehnologiji ili nositelj potvrde o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o platformskoj tehnologiji podvrgava se inspekciji kako bi se provjerile informacije sadržane u zahtjevu ili glavnoj dokumentaciji.

Ako se nositelj dodatne glavne dokumentacije o platformskoj tehnologiji odbije podvrgnuti takvoj inspekciji, Agencija može suspendirati ili obustaviti zahtjev za izdavanje potvrde o dodatnoj glavnoj dokumentaciji o platformskoj tehnologiji. **[Am. 143]**

Članak 27.

Pomoćne tvari

1. Podnositelj zahtjeva dostavlja informacije o pomoćnim tvarima koje se upotrebljavaju u lijeku u skladu sa zahtjevima utvrđenima u Prilogu II.

Nadležna tijela ispituju pomoćne tvari kao dio lijeka.

2. Boje se u lijekovima upotrebljavaju samo ako su uvrštene na jedan od sljedećih popisa:

(a) Unijin popis odobrenih prehrambenih aditiva iz tablice 1. u dijelu B Priloga II. Uredbi (EZ) br. 1333/2008 i u skladu su s kriterijima čistoće i specifikacijama utvrđenima u Uredbi Komisije (EU) br. 231/2012;

(b) popis koji je utvrdila Komisija u skladu sa stavkom 3.

3. Komisija može utvrditi popis boja dopuštenih za uporabu u lijekovima koje nisu uvrštene na Unijin popis odobrenih prehrambenih aditiva.

Komisija prema potrebi na temelju mišljenja Agencije donosi odluku o tome hoće li se dotična boja dodati na popis boja dopuštenih za uporabu u lijekovima iz prvog podstavka.

Boja se može dodati na popis boja dopuštenih za uporabu u lijekovima samo ako je uklonjena s Unijina popisa odobrenih prehrambenih aditiva.

Prema potrebi, popis dopuštenih boja za uporabu u lijekovima uključuje kriterije čistoće, specifikacije ili ograničenja koji se primjenjuju na boje uvrštene na taj popis.

Popis boja koje su dopuštene za uporabu u lijekovima utvrđuje se provedbenim aktima. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2.

4. Ako se boja koja se upotrebljava u lijeku ukloni s Unijina popisa odobrenih prehrambenih aditiva na temelju znanstvenog mišljenja Europske agencije za sigurnost hrane („EFSA”), Agencija na zahtjev Komisije ili na vlastitu inicijativu bez nepotrebne odgode izdaje znanstveno mišljenje u pogledu uporabe dotične boje u lijekovima uzimajući ~~prema potrebi~~ u obzir mišljenje EFSA-e. Mišljenje Agencije donosi Odbor za lijekove za humanu primjenu. **[Am. 144]**

Agencija bez nepotrebne odgode Komisiji šalje svoje znanstveno mišljenje o uporabi boje u lijekovima zajedno s izvješćem o ocjeni.

Komisija na temelju mišljenja Agencije i bez nepotrebne odgode odlučuje može li se dotična boja upotrebljavati u lijekovima i prema potrebi je uvrštava na popis boja dopuštenih za uporabu u lijekovima iz stavka 3.

5. Ako je boja uklonjena s Unijina popisa odobrenih prehrambenih aditiva iz razloga koji ne zahtijevaju mišljenje EFSA-e, Komisija odlučuje o uporabi dotične boje u lijekovima i prema potrebi je uvrštava na popis boja dopuštenih za uporabu u lijekovima iz stavka 3. Komisija u tim slučajevima ~~može zatražiti~~***traži*** mišljenje Agencije. **[Am. 145]**

6. Boja koja je uklonjena s Unijina popisa odobrenih prehrambenih aditiva može se i dalje upotrebljavati kao boja u lijekovima dok Komisija ne donese odluku o tome hoće li se boja uvrstiti na popis boja dopuštenih za uporabu u lijekovima u skladu sa stavkom 3.

7. Stavci od 2. do 6. primjenjuju se i na boje koje se upotrebljavaju u veterinarskim lijekovima kako su definirani u članku 4. stavku 1. Uredbe (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća ([47]).

Odjeljak 5.

Prilagođeni zahtjevi u pogledu dokumentacije

Članak 28.

Prilagođeni okviri zbog svojstava lijeka ili metoda svojstvenih lijeku

1. Lijekovi navedeni u Prilogu VII. podliježu određenim znanstvenim ili regulatornim zahtjevima zbog svojstava lijeka ili metoda svojstvenih lijeku ako:

(a) lijek ili kategoriju lijekova nije moguće primjereno ocijeniti na temelju primjenjivih zahtjeva zbog znanstvenih ili regulatornih izazova koji proizlaze iz svojstava lijeka ili metoda svojstvenih lijeku; i

(b) svojstva ili metode pozitivno utječu na kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijeka ili kategorije lijekova ili u velikoj mjeri doprinose pristupu pacijenata lijeku ili njezi bolesnika.

2. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi izmjene Priloga VII. kako bi se u obzir uzeo znanstveni i tehnički napredak.

3. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem:

(a) detaljnih pravila za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i nadzor lijekova iz stavka 1.;

(b) tehničke dokumentacije koju podnositelji zahtjeva trebaju dostaviti za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova iz stavka 1.

([47]) Uredba (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća od 11. prosinca 2018. o veterinarskim lijekovima i stavljanju izvan snage Direktive 2001/82/EZ.

4. Detaljna pravila iz stavka 3. točke (a) razmjerna su uključenom riziku i utjecaju. Mogu uključivati prilagodbu, postroženje ili odgodu zahtjeva ili izuzeće od njih. Sva izuzeća ili odgode ograničeni su na ono što je nužno potrebno, razmjerno i propisno opravdano na temelju svojstava lijeka ili metoda svojstvenih lijeku te se redovito preispituju i ocjenjuju. Osim detaljnih pravila iz stavka 3. točke (a) primjenjuju se sva druga pravila utvrđena u ovoj Direktivi.

5. Do donošenja detaljnih pravila za posebne lijekove navedene u Prilogu VII. na temelju stavka 3., zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet tog lijeka može se podnijeti u skladu s člankom 6. stavkom 2.

6. Pri donošenju delegiranih akata iz ovog članka Komisija uzima u obzir sve dostupne informacije koje proizlaze iz regulatornog sigurnog testnog okruženja uspostavljenog u skladu s člankom 115. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

6a. Komisija podnosi izvješće Europskom parlamentu i Vijeću o primjeni prilagođenih okvira. Prvo izvješće dostavlja se pet godina od [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci od datuma stupanja na snagu ove Direktive], a nakon toga svakih pet godina. **[Am. 146]**

Poglavlje III.

Postupci za izdavanje nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet

Odjeljak 1.

Opće odredbe

Članak 29.

Razmatranje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet

1. U svrhu razmatranja zahtjeva podnesenog u skladu s člankom 6. i člancima od 9. do 14. nadležno tijelo države članice:

(a) provjerava jesu li podaci i dokumentacija dostavljeni uz zahtjev u skladu s člankom 6. i člancima od 9. do 14. („potvrđivanje valjanosti”) i ispituje jesu li ispunjeni uvjeti za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet utvrđeni u člancima od 43. do 45.;

(b) može lijek, njegov polazni materijal i njegove sastojke te prema potrebi njegove međuproizvode ili druge komponente, dati na ispitivanje službenom laboratoriju za kontrolu lijekova ili laboratoriju koji je država članica odredila za tu svrhu kako bi utvrdio da su metode kontrole koje proizvođač primjenjuje i koje je opisao u podacima priloženima zahtjevu u skladu s Prilogom I. zadovoljavajuće;

(c) može, prema potrebi, zatražiti od podnositelja zahtjeva da dopuni podatke priložene uz zahtjev u skladu sa stavkama navedenima u članku 6. i člancima od 9. do 14.;

(d) može razmotriti i donijeti odluku na temelju dodatnih dostupnih dokaza, neovisno o podacima koje je dostavio podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

2. Ako nadležno tijelo države članice iskoristi mogućnost iz prvog podstavka točke (c), rokovi utvrđeni u članku 30. suspendiraju se do dostave traženih dopunskih informacija ili do isteka roka koji je podnositelju zahtjeva određen za davanje usmenih ili pisanih objašnjenja.

3. Ako nadležno tijelo države članice smatra da je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet nepotpun ili da sadržava bitne nedostatke koji mogu onemogućiti ocjenu lijeka, o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva i određuje rok za dostavu informacija i dokumentacije koji nedostaju. Ako podnositelj zahtjeva u određenom roku ne dostavi informacije i dokumentaciju koji nedostaju, smatra se da je zahtjev povučen ***automatski***. **[Am. 147]**

4. U slučajevima kada nakon razmatranja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet nadležno tijelo države članice smatra da kvaliteta ili zrelost dostavljenih podataka nisu dovoljne za dovršetak razmatranja zahtjeva, razmatranje se može završiti u roku od 90 dana od potvrđivanja valjanosti zahtjeva.

Nadležno tijelo države članice sastavlja pisani sažetak s opisom nedostataka. Na temelju toga nadležno tijelo države članice o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva i određuje ***razuman*** rok za uklanjanje nedostataka. Zahtjev se suspendira dok podnositelj zahtjeva ne ukloni nedostatke. Ako podnositelj zahtjeva nedostatke ne ukloni u roku koji je odredilo nadležno tijelo države članice, smatra se da je zahtjev povučen ***automatski***. **[Am. 148]**

4a. Pri objavi informacija o procjeni rizika za okoliš i planu upravljanja uporabom antimikrobika i pristupa antimikrobicima iz članka 17., nadležno tijelo briše sve informacije poslovno povjerljive prirode. **[Am. 149]**

Članak 30.

Trajanje razmatranja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet

Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da se postupak izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet provede u roku od najviše 180 dana od podnošenja valjanog zahtjeva od datuma potvrđivanja valjanosti zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 31.

Vrste postupaka izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet

Nacionalna odobrenja za stavljanje u promet mogu se izdati u skladu s postupcima utvrđenima u članku 32. („isključivo nacionalni postupak izdavanja odobrenja za stavljanje u promet”), člancima 33. i 34. („decentralizirani postupak izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet”) ili člancima 35. i 36. („postupak uzajamnog priznavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet”).

Odjeljak 2.

Odobrenja za stavljanje u promet koja su valjana u jednoj državi članici

Članak 32.

Isključivo nacionalni postupak izdavanja odobrenja za stavljanje u promet

1. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 6. stavkom 2. prema isključivo nacionalnom postupku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet podnosi se nadležnom tijelu u državi članici u kojoj se odobrenje za stavljanje u promet primjenjuje.

2. Nadležno tijelo u dotičnoj državi članici razmatra zahtjev u skladu s člancima 29. i 30. i izdaje odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člancima od 43. do 45. i primjenjivim nacionalnim odredbama.

3. Odobrenje za stavljanje u promet izdano prema isključivo nacionalnom postupku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet važeće je samo u državi članici nadležnog tijela koje ga je izdalo.

Odjeljak 3.

Odobrenja za stavljanje u promet koja su važeća u više država članica

Članak 33.

Područje primjene decentraliziranog postupka izdavanja nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet

1. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prema decentraliziranom postupku izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet u više država članica za isti lijek podnosi se nadležnim tijelima u državama članicama u kojima se odobrenje za stavljanje u promet primjenjuje.

2. Nadležna tijela u dotičnoj državi članici razmatraju zahtjeve u skladu s člancima 29., 30. i 34. i izdaju odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člancima od 43. do 45.

3. Ako nadležno tijelo države članice utvrdi da nadležno tijelo u drugoj državi članici razmatra drugi zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet istog lijeka, nadležna tijela dotičnih država članica odbijaju razmotriti zahtjev i obavješćuju podnositelja zahtjeva da se primjenjuju odredbe iz članaka 35. i 36.

4. Ako su nadležna tijela država članica obaviještena da je druga država članica odobrila lijek za koji je u dotičnoj državi članici podnesen zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, ona taj zahtjev odbacuju osim ako je podnesen u skladu s člancima 35. i 36.

5. Odobrenja za stavljanje u promet izdana prema decentraliziranom postupku izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet važeća su samo u državama članicama nadležnog tijela koje ih je izdalo.

Članak 34.

Decentralizirani postupak izdavanja nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet

1. Za potrebe dobivanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet lijeka u više država članica za isti lijek prema decentraliziranom postupku izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet podnositelj zahtjeva podnosi zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na temelju istovjetne dokumentacije nadležnom tijelu države članice koju je podnositelj zahtjeva odabrao da sastavlja ta izvješća o ocjeni lijeka u skladu s člankom 43. stavkom 5. i postupa u skladu s ovim odjeljkom („referentna država članica za decentralizirani postupak”), te nadležnim tijelima u drugim dotičnim državama članicama.

2. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet sadržava:

(a) podatke i dokumentaciju iz članka 6., članaka od 9. do 14. i članka 62.;

(b) popis država članica na koje se zahtjev odnosi.

3. ~~U trenutku podnošenja zahtjeva podnositelj zahtjeva o svojem zahtjevu~~***Nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak*** obavješćuje ~~sva~~***koordinacijsku skupinu za decentralizirani postupak i postupak uzajamnog priznavanja o zahtjevu, a ona zatim obavješćuje*** nadležna tijela svih država članica. Nadležno tijelo pojedine države članice može iz opravdanih razloga zaštite javnog zdravlja zatražiti uključivanje u postupak te o svojem zahtjevu obavješćuje podnositelja zahtjeva i nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak u roku od 30 dana od datuma podnošenja zahtjeva. Podnositelj zahtjeva bez nepotrebne odgode dostavlja zahtjev nadležnim tijelima država članica koje se uključuju u postupak. **[Am. 150]**

4. U slučajevima kada nakon razmatranja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak smatra da kvaliteta ili zrelost dostavljenih podataka nisu dovoljne za dovršetak razmatranja zahtjeva, razmatranje se može završiti u roku od 90 dana od potvrđivanja valjanosti zahtjeva.

Nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak sastavlja pisani sažetak s opisom nedostataka. Na temelju toga nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva i nadležna tijela dotičnih država članica te određuje rok za uklanjanje nedostataka. Zahtjev se suspendira dok podnositelj zahtjeva ne ukloni nedostatke. Ako podnositelj zahtjeva nedostatke ne ukloni u roku koji je odredilo nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak, smatra se da je zahtjev povučen ***automatski***. **[Am. 151]**

Nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak o tome obavješćuje nadležna tijela dotičnih država članica i podnositelja zahtjeva.

5. U roku od 120 dana od potvrđivanja valjanosti zahtjeva nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak sastavlja izvješće o ocjeni, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku te ih šalje dotičnim državama članicama i podnositelju zahtjeva.

6. U roku od 60 dana od dana primitka izvješća o ocjeni nadležna tijela dotičnih država članica odobravaju izvješće o ocjeni, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku te o tome obavješćuju nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak. Nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak bilježi dogovor svih strana, zaključuje postupak i o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva.

7. U roku od 30 dana od potvrđivanja dogovora nadležna tijela svih dotičnih država članica u kojima je podnesen zahtjev u skladu sa stavkom 1. donose odluku na temelju članaka od 43. do 45. i u skladu s odobrenim izvješćem o ocjeni, sažetkom opisa svojstava lijeka i označivanjem i uputom o lijeku.

Odjeljak 4.

Uzajamno priznavanje nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet

Članak 35.

Područje primjene postupka uzajamnog priznavanja nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet

Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prema postupku uzajamnog priznavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet izdanog na temelju članaka od 43. do 45. i u skladu s člankom 32. podnosi se nadležnim tijelima drugih država članica u skladu s postupkom utvrđenim u članku 36.

Članak 36.

Postupak uzajamnog priznavanja nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet

1. Zahtjev za uzajamno priznavanje odobrenja za stavljanje u promet izdanog na temelju članaka od 43. do 45. i u skladu s člankom 32. u više država članica za isti lijek podnosi se nadležnom tijelu države članice koja je izdala odobrenje za stavljanje u promet („referentna država članica za postupak uzajamnog priznavanja”) i nadležnim tijelima dotičnih država članica u kojima podnositelj zahtjeva želi dobiti nacionalno odobrenje za stavljanje u promet.

2. Zahtjev treba sadržavati popis država članica na koje se zahtjev odnosi.

3. Nadležno tijelo referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja odbija zahtjev za uzajamno priznavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet tijekom razdoblja od godine dana od izdavanja tog odobrenja za stavljanje u promet osim ako nadležno tijelo države članice obavijesti nadležno tijelo referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja o svojem interesu za taj lijek.

4. ~~U trenutku podnošenja zahtjeva podnositelj zahtjeva o svojem~~***Nadležno tijelo referentne države članice za decentralizirani postupak obavješćuje koordinacijsku skupinu za decentralizirani postupak i postupak uzajamnog priznavanja o*** zahtjevu***, a ona zatim*** obavješćuje nadležna tijela svih država članica. Nadležno tijelo države članice može iz opravdanih razloga zaštite javnog zdravlja zatražiti uključivanje u postupak te o svojem zahtjevu obavješćuje podnositelja zahtjeva i nadležno tijelo referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja u roku od 30 dana od datuma podnošenja zahtjeva. Podnositelj zahtjeva bez nepotrebne odgode dostavlja zahtjev nadležnim tijelima država članica koje se uključuju u postupak. **[Am. 152]**

5. Ako nadležna tijela dotičnih država članica to zatraže, nositelj odobrenja za stavljanje u promet zahtijeva od nadležnog tijela referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja da ažurira izvješće o ocjeni lijeka na koji se zahtjev odnosi. U tom slučaju referentna država članica ažurira izvješće o ocjeni u roku od 90 dana od potvrđivanja valjanosti zahtjeva. Ako nadležna tijela dotičnih država članica ne zatraže ažuriranje izvješća o ocjeni, referentna država članica dostavlja izvješće o ocjeni u roku od 30 dana.

6. U roku od 60 dana od dana primitka izvješća o ocjeni nadležna tijela dotične države članice odobravaju izvješće o ocjeni, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku te o tome obavješćuju nadležno tijelo referentne države članice.

7. Nadležno tijelo referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja bilježi dogovor svih strana, zaključuje postupak i o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva. Izvješće o ocjeni zajedno sa sažetkom opisa svojstava lijeka, označivanjem i uputom o lijeku koje je odobrilo nadležno tijelo referentne države članice za postupak uzajamnog priznavanja šalje se dotičnim državama članicama i podnositelju zahtjeva.

8. U roku od 30 dana od potvrđivanja dogovora nadležna tijela svih dotičnih država članica u kojima je podnesen zahtjev u skladu sa stavkom 1. donose odluku na temelju članaka od 43. do 45. u skladu s odobrenim izvješćem o ocjeni, sažetkom opisa svojstava lijeka i označivanjem i uputom o lijeku.

Odjeljak 5.

Koordinacija nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet

Članak 37.

Koordinacijska skupina za decentralizirani postupak i postupak uzajamnog priznavanja

1. Osniva se koordinacijska skupina za decentralizirani postupak i postupak uzajamnog priznavanja („koordinacijska skupina”) u sljedeće svrhe:

(a) proučavanje svih pitanja povezanih s nacionalnim odobrenjem za stavljanje lijeka u promet u dvije ili više država članica u skladu s postupcima iz odjeljaka 3., 4. i 5. ovog poglavlja i člankom 95.;

(b) proučavanje pitanja povezanih s farmakovigilancijom lijekova obuhvaćenih nacionalnim odobrenjima za stavljanje u promet u skladu s člancima 108., 110., 112., 116. i 121.;

(c) proučavanje pitanja povezanih s izmjenama nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 93. stavkom 1.

U ispunjavanju svojih farmakovigilancijskih zadaća razmatranih u prvom podstavku točki (b), uključujući odobravanje sustava za upravljanje rizikom i praćenje njihove djelotvornosti, koordinacijska skupina oslanja se na znanstvenu procjenu i preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije iz članka 149. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

2. ~~Koordinacijska skupina je sastavljena od jednog predstavnika~~***Koordinacijsku skupinu čine po jedan predstavnik iz*** svake države članice ~~imenovanog~~***i jedan predstavnik organizacija pacijenata koji su imenovani*** na razdoblje od tri godine koje se može produljiti. ~~Države članice~~***Zamjenici se*** mogu imenovati ~~privremenog člana~~ na razdoblje od tri godine koje se može produljiti. Članove koordinacijske skupine mogu pratiti stručnjaci. **[Am. 153]**

Članovi koordinacijske skupine i stručnjaci se u obavljanju svojih zadaća oslanjaju na znanstvene i regulatorne resurse koji su na raspolaganju nadležnim tijelima država članica. Svako nadležno tijelo države članice nadzire razinu stručnosti provedenog ocjenjivanja i olakšava obavljanje aktivnosti imenovanih članova koordinacijske skupine i stručnjaka.

Članak 147. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] primjenjuje se na koordinacijsku skupinu u pogledu transparentnosti i neovisnosti njenih članova.

3. Agencija će osigurati tajništvo za ovu koordinacijsku skupinu. Koordinacijska skupina sastavlja poslovnik, koji stupa na snagu nakon davanja povoljnog mišljenja Komisije. Poslovnik se stavlja na raspolaganje javnosti.

4. Izvršni direktor Agencije ili predstavnik izvršnog direktora i predstavnici Komisije imaju pravo prisustvovati svim sastancima koordinacijske skupine.

5. Članovi koordinacijske skupine osiguravaju postojanje odgovarajuće koordinacije između zadaća te skupine i rada nadležnih tijela država članica, uključujući savjetodavna tijela uključena u izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

6. Osim ako je drukčije predviđeno u ovoj Direktivi, u okviru koordinacijske skupine svi predstavnici država članica nastoje poduzeti sve da konsenzusom postignu stav o mjerama koje treba poduzeti. Ako se takav konsenzus ne može postići, prevladava stav većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini.

7. Od članova koordinacijske skupine će se zahtijevati, čak i nakon prestanka njihovih dužnosti, da ne otkrivaju informacije na koje se odnosi obveza poslovne tajne.

Članak 38.

Različita stajališta država članica u decentraliziranom postupku ili postupku uzajamnog priznavanja

1. Ako na kraju razdoblja utvrđenog u članku 34. stavku 6. ili članku 36. stavku 6. postoji neslaganje između država članica o tome može li se izdati odobrenje za stavljanje u promet zbog mogućeg ozbiljnog rizika za javno zdravlje, dotična država članica koja se ne slaže detaljno objašnjava točke neslaganja i razloge svojeg stajališta referentnoj državi članici, drugim dotičnim državama članicama i podnositelju zahtjeva. Točke neslaganja dostavljaju se koordinacijskoj skupini bez nepotrebne odgode.

2. Smjernice koje će Komisija donijeti definiraju mogući ozbiljan rizik za zdravlje ljudi.

3. U okviru koordinacijske skupine sve dotične države članice koje se ne slažu nastoje poduzeti sve kako bi postigle dogovor o mjerama koje treba poduzeti. Podnositelju zahtjeva omogućuje se da iznese svoje obrazloženje pismenim ili usmenim putem. Ako u roku od 60 dana od dana priopćavanja razloga neslaganja države članice postignu dogovor konsenzusom, referentna država članica bilježi dogovor, zaključuje postupak i o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva. Primjenjuje se postupak utvrđen u članku 34. stavku 7. ili članku 36. stavku 8.

4. Ako se u roku od 60 dana iz stavka 3. ne može postići dogovor konsenzusom, stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini prosljeđuje se Komisiji, koja primjenjuje postupak iz članaka 41. i 42.

5. U slučajevima iz stavka 4. države članice koje su odobrile izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku referentne države članice mogu, na zahtjev podnositelja zahtjeva, odobriti lijek bez čekanja na ishod postupka predviđenog člankom 41. U tom se slučaju izdanim nacionalnim odobrenjem za stavljanje u promet ne dovodi u pitanje ishod tog postupka.

Članak 39.

Postupak upućivanja za različite odluke država članica

Ako su zahtjevi za izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet za određeni lijek podneseni u skladu s člankom 6. i člancima od 9. do 14. i ako su države članice donijele različite odluke o nacionalnom odobrenju za stavljanje u promet, njegovoj izmjeni, suspenziji ili ukidanju ili sažetku opisa svojstava lijeka, nadležno tijelo države članice, Komisija ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet mogu uputiti predmet Odboru za lijekove za humanu primjenu radi primjene postupka iz članaka 41. i 42.

Članak 40.

Usklađivanje sažetka opisa svojstava lijeka

1. Kako bi se potaklo usklađivanje nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet lijekova u cijeloj Uniji, nadležna tijela država članica svake godine koordinacijskoj skupini iz članka 37. šalju popis lijekova za koje je potrebno sastaviti usklađeni sažetak opisa svojstava lijeka.

2. Koordinacijska skupina utvrđuje popis lijekova za koje treba sastaviti usklađeni sažetak opisa svojstava lijeka uzimajući u obzir prijedloge nadležnih tijela svih država članica i taj popis dostavlja Komisiji.

3. Komisija ili nadležno tijelo države članice, u dogovoru s Agencijom i uzimajući u obzir stajališta zainteresiranih strana, mogu uputiti predmet koji se odnosi na usklađivanje sažetka opisa svojstava tih lijekova Odboru za lijekove za humanu primjenu radi primjene postupka iz članaka 41. i 42.

Članak 41.

Znanstvena ocjena Odbora za lijekove za humanu primjenu u okviru postupka upućivanja

1. Pri upućivanju na postupak utvrđen u ovom članku Odbor za lijekove za humanu primjenu iz članka 148. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] razmatra dotični predmet i izdaje obrazloženo mišljenje u roku od 60 dana od dana kada mu je predmet upućen.

Međutim, u predmetima koji su mu podneseni u skladu s člancima 39., 40. i 95. Odbor za lijekove za humanu primjenu može produljiti to razdoblje za najviše 90 dana.

Na prijedlog svojeg predsjednika Odbor za lijekove za humanu primjenu može se dogovoriti o kraćem roku.

2. Za potrebe razmatranja predmeta Odbor za lijekove za humanu primjenu imenuje jednog od svojih članova kao izvjestitelja. Odbor može imenovati i pojedinačne stručnjake radi savjetovanja o određenim pitanjima. Pri imenovanju stručnjaka Odbor za lijekove za humanu primjenu određuje njihove zadaće i rokove za izvršenje tih zadaća.

3. Prije davanja svojeg mišljenja Odbor za lijekove za humanu primjenu omogućuje podnositelju zahtjeva ili nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet da u roku koji odredi Odbor dostavi pisana ili usmena obrazloženja.

Uz mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu prilaže se sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku.

Ako to bude potrebno, Odbor za lijekove za humanu primjenu može pozvati drugu osobu da dostavi informacije o predmetu koji mu je upućen ili razmotriti mogućnost javnog saslušanja.

Agencija će, u suradnji sa zainteresiranim stranama donijeti Poslovnik za organizaciju i provođenje javnih saslušanja u skladu s člankom 163. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

Odbor za lijekove za humanu primjenu može suspendirati rokove iz stavka 1. kako bi podnositelju zahtjeva ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet omogućio da pripreme obrazloženja.

4. Agencija bez nepotrebne odgode obavješćuje podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ako Odbor za lijekove za humanu primjenu smatra da:

(a) zahtjev ne ispunjava kriterije za odobrenje za stavljanje u promet;

(b) sažetak opisa svojstava lijeka koji je predložio podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu s člankom 62. treba izmijeniti;

(c) odobrenje za stavljanje u promet treba izdati pod određenim uvjetima koji se smatraju bitnima za sigurnu i učinkovitu uporabu lijeka, uključujući farmakovigilanciju;

(d) odobrenje za stavljanje u promet treba suspendirati, izmijeniti ili ukinuti;

(e) lijek ispunjava uvjete utvrđene u članku 83. za lijekove kojima se odgovara na nezadovoljenu medicinsku potrebu.

U roku od 12 dana od dana primitka mišljenja, podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet može pisanim putem obavijestiti Agenciju o namjeri da zatraži ponovno razmatranje mišljenja. U tom slučaju, Agenciji u roku od 60 dana od primitka mišljenja šalje detaljno obrazloženje za taj zahtjev.

U roku od 60 dana od primitka obrazloženja tog zahtjeva Odbor za lijekove za humanu primjenu preispituje svoje mišljenje u skladu s člankom 12. stavkom 2. četvrtim podstavkom [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004]. Obrazloženje zaključka donesenog nakon preispitivanja prilaže se izvješću o ocjeni iz članka 12. stavka 2. trećeg podstavka [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

5. U roku od 12 dana od dana njegova donošenja Agencija šalje završno mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu nadležnim tijelima država članica, Komisiji i podnositelju zahtjeva ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet, zajedno s izvješćem u kojem se opisuje ocjena lijeka i navodi obrazloženje za njegove zaključke.

U slučaju mišljenja u korist izdavanja ili zadržavanja odobrenja za stavljanje dotičnog lijeka u promet, završnom mišljenju prilažu se sljedeći dokumenti:

(a) sažetak opisa svojstava lijeka iz članka 62.;

(b) pojedinosti o svim uvjetima koji utječu na odobrenje za stavljanje u promet u smislu stavka 4. prvog podstavka točke (c);

(c) pojedinosti o preporučenim uvjetima ili ograničenjima u pogledu sigurne i učinkovite uporabe lijeka;

(d) označivanje i uputa o lijeku.

Članak 42.

Odluka Komisije

1. U roku od 12 dana od primitka mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu Komisija Stalnom odboru za lijekove za humanu primjenu iz članka 214. stavka 1. dostavlja nacrt odluke o zahtjevu na temelju zahtjeva iz ove Direktive.

U opravdanim slučajevima Komisija može vratiti mišljenje Agenciji na daljnje razmatranje.

Ako se u nacrtu odluke predviđa izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, nacrt mora sadržavati ili upućivati na dokumente iz članka 41. stavka 5. drugog podstavka.

Ako se nacrt odluke razlikuje od mišljenja Agencije, Komisija dostavlja detaljno obrazloženje razloga tih razlika.

Komisija nacrt odluke dostavlja nadležnim tijelima država članica i podnositelju zahtjeva ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet ***te tu odluku, uključujući obrazloženje, objavljuje***. **[Am. 154]**

2. Komisija putem provedbenih akata donosi konačnu odluku u roku od 12 dana od primitka mišljenja Stalnog odbora za lijekove za humanu primjenu.

Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavaka 2. i 3.

3. Ako država članica potakne važna nova pitanja znanstvene ili tehničke prirode koja nisu razmotrena u mišljenju koje je dala Agencija, Komisija zahtjev može vratiti Agenciji na daljnje razmatranje. U tom se slučaju nakon primitka odgovora Agencije iznova pokreću postupci utvrđeni u stavcima 1. i 2.

4. Odluka iz stavka 2. upućuje se svim državama članicama i šalje na znanje podnositelju zahtjeva ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet. Dotične države članice i referentna država članica donose odluku o izdavanju ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet ili izmjeni uvjeta odobrenja radi usklađivanja s odlukom iz stavka 2. u roku od 30 dana od dana dostave obavijesti o odluci. U odluci o izdavanju, suspenziji, ukidanju ili izmjeni odobrenja za stavljanje u promet države članice upućuju na odluku donesenu na temelju stavka 2. Države članice o tome obavješćuju Agenciju.

5. Ako područje primjene postupka pokrenutog na temelju članka 95. uključuje lijekove obuhvaćene odobrenjem za stavljanje u promet izdanom prema centraliziranom postupku na temelju članka 95. stavka 2. trećeg podstavka, Komisija prema potrebi donosi odluke o izmjeni, suspenziji ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet ili o odbijanju obnove dotičnih odobrenja za stavljanje u promet u skladu s ovim člankom.

Odjeljak 6.

Rezultati razmatranja zahtjeva za izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet

Članak 43.

Izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet

1. Kada nadležno tijelo države članice izda nacionalno odobrenje za stavljanje u promet, ono obavješćuje podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet o sažetku opisa svojstava lijeka, uputi o lijeku, označivanju i svim uvjetima utvrđenima u skladu s člancima 44. i 45. te o svim rokovima za ispunjenje tih uvjeta.

2. Nadležna tijela država članica poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurala usklađenost informacija u sažetku opisa svojstava lijeka s informacijama prihvaćenima u postupku izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet ili naknadno.

3. Nadležna tijela država članica bez nepotrebne odgode javno objavljuju nacionalno odobrenje za stavljanje u promet zajedno sa sažetkom opisa svojstava proizvoda, uputom o lijeku***, planom upravljanja uporabom antimikrobika i pristupa antimikrobicima te zahtjevima za posebne informacije iz članka 17. stavka 1. točaka (a) i (b), kao*** i svim uvjetima utvrđenima u skladu s člancima ***17.,*** 44. i 45. te sve obveze koje su naknadno određene u skladu s člankom 87., zajedno sa svim rokovima za ispunjenje tih uvjeta i obveza za svaki lijek koji su odobrila. **[Am. 155]**

4. Nadležno tijelo države članice može razmotriti i donijeti odluku na temelju dodatnih dostupnih dokaza, neovisno o podacima koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet. Na temelju toga ažurira se sažetak opisa svojstava lijeka ako dodatni dokazi utječu na omjer koristi i rizika lijeka. ***Nadležno tijelo bez nepotrebne odgode obavješćuje nositelja odobrenja za stavljanje u promet o svojoj odluci, uključujući razloge za takvu odluku.*** **[Am. 156]**

5. Nadležna tijela država članica sastavljaju izvješće o ocjeni i komentare na dokumentaciju u pogledu rezultata farmaceutskih i nekliničkih ispitivanja, kliničkih studija, sustava upravljanja rizikom, procjene rizika za okoliš i farmakovigilancijskog sustava za dotični lijek.

6. Nadležna tijela država članica bez nepotrebne odgode i nakon brisanja svih poslovno povjerljivih informacija na raspolaganje javnosti stavljaju izvješće o ocjeni, zajedno s razlozima za svoje mišljenje. Obrazloženje se dostavlja zasebno za svaku terapijsku indikaciju za koju je podnesen zahtjev.

7. Javno izvješće o ocjeni iz stavka 5. uključuje sažetak napisan tako da je razumljiv javnosti. Sažetak će sadržavati posebno dio koji se odnosi na uvjete uporabe lijeka.

Članak 44.

Nacionalno odobrenje za stavljanje u promet podložno uvjetima

1. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se izdati ako je ispunjen jedan ili više sljedećih uvjeta:

(a) poduzimanje određenih mjera kako bi se osigurala sigurna uporaba lijeka koje treba uključiti u sustav upravljanja rizikom;

(b) provođenje studija sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja;

(c) ispunjavanje obveza o evidentiranju ili prijavljivanju sumnji na nuspojave koje su strože od onih iz poglavlja IX.;

(d) svi drugi uvjeti ili ograničenja u pogledu sigurne i učinkovite uporabe lijeka;

(e) postojanje prikladnog farmakovigilancijskog sustava;

(f) provođenje studije djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja ako postoji zabrinutost u vezi s nekim aspektima djelotvornosti lijeka i ta se zabrinutost može ukloniti tek nakon što se lijek stavi u promet;

(g) u slučaju lijekova kod kojih***, na temelju opravdanih razloga utvrđenih u izvješću o ocjeni,*** postoji znatna nesigurnost u pogledu odnosa između zamjenskog ishoda i očekivanog zdravstvenog ishoda, prema potrebi i ako je relevantno za omjer koristi i rizika, ***uz posvećivanje posebne pozornosti novim aktivnim tvarima i terapijskim indikacijama,*** obveza potkrepljivanja kliničke koristi nakon izdavanja odobrenja; **[Am. 157]**

(h) provođenje studija za procjenu rizika za okoliš nakon izdavanja odobrenja, prikupljanje podataka o praćenju ili informacija o uporabi, ako je nakon stavljanja lijeka u promet potrebno dodatno istražiti utvrđena ili moguća pitanja u pogledu rizika za okoliš ili javno zdravlje, uključujući antimikrobnu rezistenciju;

(i) provođenje studija nakon izdavanja odobrenja radi poboljšanja sigurne i učinkovite uporabe lijeka;

(j) prema potrebi, provođenje validacijskih studija za određeni lijek kako bi se kontrolne metode na životinjama zamijenile metodama koje ne uključuju upotrebu životinja.

Obveza provođenja studija djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja iz prvog podstavka točke (f) temelji se na delegiranim aktima donesenima na temelju članka 88.

2. U odobrenju za stavljanje u promet prema potrebi se određuju rokovi za ispunjenje uvjeta iz stavka 1. prvog podstavka.

Članak 45.

Nacionalno odobrenje za stavljanje u promet u iznimnim okolnostima

1. U iznimnim okolnostima, ako u zahtjevu na temelju članka 6. za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka ili u zahtjevu na temelju članka 92. za novu terapijsku indikaciju postojećeg odobrenja za stavljanje u promet podnositelj zahtjeva ne može dostaviti sveobuhvatne podatke o djelotvornosti i sigurnosti lijeka u uobičajenim uvjetima uporabe, nadležno tijelo države članice, odstupajući od članka 6., može izdati odobrenje na temelju članka 43., podložno određenim uvjetima, ako su ispunjeni sljedeći zahtjevi:

(a) podnositelj zahtjeva je u dokumentaciji zahtjeva dokazao da postoje objektivni i provjerljivi razlozi zbog kojih ne može dostaviti sveobuhvatne podatke o djelotvornosti i sigurnosti lijeka u uobičajenim uvjetima uporabe na temelju jednog od razloga iz Priloga II.;

(b) osim podataka iz točke (a), dokumentacija zahtjeva je potpuna i ispunjava sve zahtjeve ove Direktive;

(c) u odluci nadležnih tijela država članica navedeni su posebni uvjeti, osobito kako bi se zajamčila sigurnost lijeka i osiguralo da nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavijesti nadležna tijela država članica o svim događajima povezanima s njegovom uporabom te prema potrebi poduzme odgovarajuće mjere.

2. Zadržavanje odobrene nove terapijske indikacije i rok važenja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet povezuje se s ponovnom procjenom uvjeta iz stavka 1. koja se provodi nakon isteka dvije godine od datuma odobrenja nove terapijske indikacije ili izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, a nakon toga učestalošću na temelju rizika koju određuju nadležna tijela država članica i koja se navodi u odobrenju za stavljanje u promet.

Ponovna procjena se provodi se na temelju zahtjeva nositelja odobrenja za stavljanje u promet za zadržavanje odobrene nove terapijske indikacije ili obnovu odobrenja za stavljanje u promet u iznimnim okolnostima.

Članak 46.

Rok važenja i obnova odobrenja za stavljanje u promet

1. Ne dovodeći u pitanje stavak 4., odobrenje za stavljanje u promet lijeka ima neograničen rok važenja.

Odstupajući od prvog podstavka, nacionalno odobrenje za stavljanje u promet izdano u skladu s člankom 45. stavkom 1. vrijedi pet godina i podliježe obnovi u skladu sa stavkom 2.

Odstupajući od prvog podstavka, nadležno tijelo države članice u trenutku izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet može iz objektivnih i propisno opravdanih razloga povezanih sa sigurnošću lijeka odlučiti ograničiti rok važenja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet na pet godina.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet može podnijeti zahtjev za obnovu nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet izdanog u skladu sa stavkom 1. drugim ili trećim podstavkom. Takav se zahtjev podnosi najmanje devet mjeseci prije prestanka važenja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet.

3. Nakon što se podnese zahtjev za obnovu u roku iz stavka 2., nacionalno odobrenje za stavljanje u promet važi sve dok nadležno tijelo države članice ne donese odluku.

4. Nadležno tijelo države članice može obnoviti nacionalno odobrenje za stavljanje u promet na temelju ponovne procjene omjera koristi i rizika. Nakon što bude obnovljeno, odobrenje za stavljanje u promet ima neograničen rok važenja.

Članak 47.

Odbijanje izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet

1. Izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet odbija se ako se nakon provjere podataka i dokumentacije iz članka 6. i podložno posebnim zahtjevima utvrđenima u člancima od 9. do 14. smatra da:

(a) omjer koristi i rizika nije povoljan;

(b) podnositelj zahtjeva nije valjano ili dostatno dokazao kakvoću, sigurnost ili djelotvornost lijeka;

(c) kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka ne odgovara deklariranom sastavu;

(d) procjena rizika za okoliš nije potpuna ili ~~je~~***nije dovoljno potkrijepljena te*** podnositelj zahtjeva nije ~~dovoljno~~***propisno obrazložio i*** potkrijepio ***razlog za nepotpunost procjene rizika za okoliš, ili ako***~~ili da~~ podnositelj zahtjeva nije u dostatnoj mjeri ~~uzeo u obzir~~***odgovorio na*** rizike utvrđene u procjeni rizika za okoliš ***ili ako se na njih nije u dostatnoj mjeri odgovorilo u mjerama za smanjenje rizika koje je uključio podnositelj zahtjeva, u skladu s člankom 22. stavkom 3.***; **[Am. 158]**

(da) Za lijekove za koje je referentni lijek dobio prvo odobrenje za stavljanje u promet prije 30. listopada 2005., nacionalno odobrenje za stavljanje u promet može se odbiti ako se zaključi da je procjena rizika za okoliš nepotpuna ili nedovoljno potkrijepljena i da se može utvrditi da su ti lijekovi potencijalno štetni za okoliš. **[Am. 159]**

(e) označivanje i uputa o lijeku koje je predložio podnositelj zahtjeva nisu u skladu s poglavljem VI.

2. Izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet odbija se i ako podaci ili dokumentacija koji su priloženi uz zahtjev nisu u skladu s člankom 6. stavcima od 1. do 6. i člancima od 9. do 14.

3. Podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovoran je za točnost dostavljenih podataka i dokumentacije.

Odjeljak 7.

Posebni zahtjevi za lijekove za pedijatrijsku primjenu

Članak 48.

Sukladnost s planom pedijatrijskog istraživanja

1. Nadležno tijelo države članice za koju je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili izmjenu odobrenja za stavljanje u promet podnesen u skladu s odredbama ovog poglavlja ili poglavlja VIII. provjerava udovoljava li on zahtjevima utvrđenima u članku 6. stavku 5.

2. Ako se zahtjev podnosi u skladu s postupkom utvrđenim u odjeljcima 3. i 4. ovog poglavlja, provjeru usklađenosti, uključujući, prema potrebi, traženje mišljenja Agencije u skladu sa stavkom 3. točkom (b), provodi referentna država članica.

3. Od Odbora za lijekove za humanu primjenu iz članka 148. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] mišljenje o tome jesu li studije koje je proveo podnositelj zahtjeva u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja kako je definiran u članku 74. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] u sljedećim slučajevima može zatražiti:

(a) podnositelj zahtjeva, prije podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili zahtjeva za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet;

(b) nadležno tijelo države članice, pri potvrđivanju valjanosti zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili zahtjeva za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet koji već ne sadržava takvo mišljenje.

4. U slučaju zahtjeva u skladu sa stavkom 3. točkom (a) podnositelj zahtjeva ne podnosi svoj zahtjev dok Odbor za lijekove za humanu primjenu ne dostavi svoje mišljenje te se preslika tog mišljenja prilaže zahtjevu.

5. Države članice uzimaju u obzir mišljenje sastavljeno u skladu sa stavkom 3.

6. Ako nadležno tijelo države članice tijekom znanstvene ocjene valjanog zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet zaključi da studije nisu u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja, lijek ne ispunjava uvjete za nagrade i poticaje predviđene člankom 86.

Članak 49.

Podaci koji proizlaze iz plana pedijatrijskog istraživanja

1. Ako se odobrenje za stavljanje u promet ili izmjena odobrenja za stavljanje u promet izdaje u skladu s odredbama ovog poglavlja ili odredbama poglavlja VIII.:

(a) rezultati svih kliničkih studija provedenih u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja iz članka 6. stavka 5. točke (a) uključuju se u sažetak opisa svojstava lijeka i, prema potrebi, u uputu o lijeku, ili

(b) sva prihvaćena izuzeća iz članka 6. stavka 5. točaka (b) i (c) evidentiraju se u sažetku opisa svojstava lijeka i, prema potrebi, u uputi o lijeku dotičnog lijeka.

2. Ako je zahtjev u skladu sa svim mjerama sadržanima u prihvaćenom i završenom planu pedijatrijskog istraživanja te ako sažetak opisa svojstava lijeka odražava rezultate studija provedenih u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja, nadležno tijelo države članice u odobrenju za stavljanje u promet navodi da je zahtjev u skladu s prihvaćenim i završenim planom pedijatrijskog ispitivanja. ***Nadležno tijelo objavljuje zaključke procjene u pogledu usklađenosti s prihvaćenim i završenim planom pedijatrijskog istraživanja.*** **[Am. 160]**

3. Zahtjev za nove terapijske indikacije, uključujući pedijatrijske indikacije, nove farmaceutske oblike, nove jačine i nove putove primjene lijekova odobrenih u skladu s odredbama ovog poglavlja ili odredbama poglavlja VIII. koji su zaštićeni svjedodžbom o dodatnoj zaštiti na temelju [Uredbe (EZ) br. 469/2009 – Ured za publikacije, zamijeniti upućivanje novim instrumentom nakon donošenja] ili patentom koji omogućuje izdavanje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti, može se podnijeti u skladu s postupkom utvrđenim u člancima 41. i 42.

4. Postupak iz stavka 3. ograničen je na ocjenu određenog odjeljka sažetka opisa svojstava proizvoda koji treba izmijeniti.

Poglavlje IV.

Način izdavanja

Članak 50.

Način izdavanja lijekova

1. Pri izdavanju odobrenja za stavljanje u promet nadležna tijela, primjenjujući kriterije utvrđene u članku 51., navode sljedeći način izdavanja lijeka:

(a) lijek koji se izdaje na liječnički recept; ili

(b) lijek koji se izdaje bez liječničkog recepta.

2. Nadležna tijela mogu utvrditi potkategorije lijekova koji se izdaju na liječnički recept. U tom slučaju navode sljedeći način izdavanja:

(a) lijekovi koji se izdaju na liječnički recept za ponovljivo ili neponovljivo izdavanje;

(b) lijekovi koji se izdaju na poseban liječnički recept;

(c) lijekovi na „ograničeni” liječnički recept, a namijenjeni su za uporabu u određenim specijaliziranim područjima.

Članak 51.

Lijekovi koji se izdaju na liječnički recept

1. Lijek se izdaje na liječnički recept:

(a) ako bi mogao predstavljati opasnost, bilo izravno ili neizravno, čak i pri pravilnoj uporabi, ako se koristi bez nadzora liječnika;

(b) ako se često i u velikim razmjerima upotrebljava nepravilno te bi zbog toga mogao predstavljati izravnu ili neizravnu opasnost za zdravlje ljudi;

(c) ako sadržava tvari ili njihove pripravke čije je djelovanje ili nuspojave potrebno dodatno istražiti;

(d) ako ga obično propisuje liječnik za parenteralnu primjenu;

(e) ako je ***antibiotik ili bilo koji drugi*** antimikrobik ***za koji je utvrđen rizik od antimikrobne rezistencije***; ili **[Am. 161]**

(f) ako sadržava djelatnu tvar ~~koja je postojana, bioakumulativna i toksična, ili vrlo postojana i vrlo bioakumulativna, ili postojana, mobilna i toksična~~***, adjuvans ili bilo koji drugi sastojak ili sastavni dio koji su postojani, bioakumulativni i toksični***, ili vrlo ~~postojana~~***postojani*** i vrlo ~~mobilna, i za koji~~***bioakumulativni, ili postojani, mobilni i toksični, ili vrlo postojani i vrlo mobilni, i za koje*** je potreban liječnički recept kao mjera za minimiziranje rizika s obzirom na okoliš, osim ako uporaba lijeka i sigurnost pacijenta ne nalažu drukčije. **[Am. 162]**

1a. Komisija donosi provedbene akte radi uvrštavanja dodatnih antimikrobnih proizvoda koji se izdaju na recept kada Agencija utvrdi rizik od antimikrobne rezistencije. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2. **[Am. 163]**

2. Države članice mogu utvrditi dodatne uvjete za propisivanje antimikrobika, ograničiti valjanost liječničkog recepta i ograničiti propisane količine na količinu potrebnu za dotično liječenje ili terapiju ***odobravanjem primjene unaprijed izrezanih jedinica pakiranja u obliku blistera*** ili za određene antimikrobne lijekove odrediti upotrebu posebnog liječničkog recepta ili ograničenog recepta. **[Am. 164]**

2a. Recept za antibiotske proizvode podliježe sljedećim uvjetima:

(a) ograničen je na količinu potrebnu za predmetno liječenje ili terapiju;

(b) smije se propisati samo na ograničeno vrijeme kako bi se obuhvatilo razdoblje rizika kad se upotrebljava kao profilaksa;

(c) ako dijagnostički test nije napravljen, potrebno je obrazloženje. **[Am. 165]**

2b. Države članice, kad god je to moguće, predviđaju propisivanje i izdavanje lijeka po jedinici za predmetno liječenje ili terapiju. **[Am. 166]**

3. Ako države članice propišu potkategoriju lijekova koji se izdaju na poseban liječnički recept, uzimaju se u obzir sljedeći čimbenici:

(a) da lijek sadržava, u količini koja nije izuzeta, tvar koja je klasificirana kao narkotik ili psihotropna tvar u smislu međunarodnih konvencija;

(b) mogućnost da lijek, ako se nepravilno upotrebljava, bude zlorabljen, uzrokuje ovisnost ili se neovlašteno rabi u nedozvoljene svrhe; ili

(c) da lijek sadržava tvar za koju se zbog njezine novine ili svojstava može smatrati da pripada skupini iz točke (a), kao mjera opreza.

4. Ako države članice propišu potkategoriju lijekova koji se izdaju na ograničeni recept, uzimaju u obzir sljedeće čimbenike:

(a) lijek se zbog svojih farmaceutskih obilježja ili svoje novine ili u interesu zaštite javnog zdravlja ograničava na liječenja koja se mogu provoditi samo u bolnicama;

(b) lijek se upotrebljava u liječenju oboljenja koja se trebaju dijagnosticirati u bolnicama ili ustanovama s odgovarajućom dijagnostičkom opremom bez obzira na to što su primjena i kontrola moguće i na drugom mjestu;

(c) lijek je namijenjen izvanbolničkim pacijentima ali bi njegova uporaba mogla prouzročiti vrlo ozbiljne nuspojave, te je za njega potreban recept liječnika specijalista, kao i posebni nadzor tijekom liječenja;

(ca) rizik od antimikrobne rezistencije, uključujući sve mjere ublažavanja u tom pogledu, koji proizlazi iz primjene lijeka. **[Am. 167]**

5. Nadležno tijelo može odustati od primjene stavaka 1., 3. i 4., s obzirom na:

(a) najveću dopuštenu pojedinačnu dozu, najveću dnevnu dozu, jačinu, farmaceutski oblik, određene vrste pakiranja; ili

~~(b) druge okolnosti uporabe koje je utvrdilo.~~ **[Am. 168]**

6. Čak i ako ne svrsta lijekove u potkategorije navedene u članku 50. stavku 2., nadležno tijelo pri određivanju hoće li se neki lijek svrstati u skupinu lijekova koji se izdaju na liječnički recept uzima u obzir kriterije navedene u stavcima 3. i 4.

Članak 52.

Lijekovi koji se izdaju bez liječničkog recepta

Lijekovi koji se izdaju bez liječničkog recepta jesu lijekovi koji ne ispunjavaju kriterije iz članka 51.

Članak 53.

Popis lijekova koji se izdaju na liječnički recept

Nadležna tijela sastavljaju listu lijekova koji se na njihovom državnom području izdaju na liječnički recept, navodeći, prema potrebi, način izdavanja lijeka. Takvu listu ažuriraju svake godine.

Članak 54.

Promjena načina izdavanja

Po saznanju novih činjenica na koje im je skrenuta pozornost nadležno tijelo ispituje, a prema potrebi, i mijenja način izdavanja lijeka primjenjujući kriterije iz članka 51.

Članak 55.

Zaštita podataka u vezi s dokazima za promjenu načina izdavanja

Ako je promjena načina izdavanja lijeka odobrena na temelju značajnih nekliničkih ispitivanja ili kliničkih studija, nadležno se tijelo godinu dana od odobravanja prve promjene ne poziva na rezultate tih ispitivanja ili studija pri razmatranju zahtjeva za odobrenje promjene načina izdavanja iste tvari koji podnese drugi podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Poglavlje V.

Obveze i odgovornost nositelja odobrenja za stavljanje u promet

Članak 56.

Opće obveze

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovoran je za stavljanje na raspolaganje na tržištu lijeka obuhvaćenog odobrenjem za stavljanje u promet koje mu je izdano. Imenovanje predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje u promet ne oslobađa nositelja odobrenja za stavljanje u promet njegove zakonske odgovornosti.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u određenoj državi članici obavješćuje nadležno tijelo dotične države članice o datumu stvarnog stavljanja lijeka u promet u toj državi članici, uzimajući u obzir različite odobrene vrste i veličine pakiranja.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u određenoj državi članici u okviru svojih odgovornosti osigurava prikladnu i kontinuiranu opskrbu tim lijekom veleprodaja, ljekarni i osoba koje su ovlaštene za izdavanje lijekova tako da se pokriju potrebe pacijenata u dotičnoj državi članici.

Dogovori za primjenu prvog podstavka opravdani su zaštitom zdravlja ljudi te su razmjerni svrsi te zaštite u skladu s pravilima Ugovora, a posebno s onim pravilima koja se odnose na slobodno kretanje robe i tržišno natjecanje.

4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u svim fazama proizvodnje i distribucije osigurava da polazni materijali i sastojci lijekova i sami lijekovi ispunjavaju zahtjeve ove Direktive i, prema potrebi, [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] i drugog prava Unije te provjerava jesu li ti zahtjevi ispunjeni.

5. Kad je riječ o integralnoj kombinaciji lijeka i medicinskog proizvoda i o kombinacijama lijeka i proizvoda koji nije medicinski proizvod, nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovoran je za cijeli proizvod u smislu usklađenosti lijeka sa zahtjevima ove Direktive i [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

6. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet ima poslovni nastan u Uniji.

7. Ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet smatra ili ima razloga vjerovati da lijek koji je stavio na raspolaganje na tržištu nije u skladu s odobrenjem za stavljanje u promet ili ovom Direktivom i [revidiranom Uredbom (EZ) br. 726/2004], odmah poduzima potrebne korektivne mjere kako bi se taj lijek, prema potrebi, uskladio, povukao s tržišta ili opozvao. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet o tome odmah obavješćuje dotična nadležna tijela i distributere.

8. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet nadležnim tijelima na zahtjev dostavlja dovoljnu količinu besplatnih uzoraka kako bi se omogućile kontrole lijekova koje je stavio u promet.

9. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet nadležnom tijelu na zahtjev dostavlja sve podatke o opsegu prodaje lijeka te sve podatke kojima raspolaže o broju izdanih recepata.

Članak 57.

Odgovornost izvješćivanja o javnoj financijskoj potpori

1. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet javno objavljuje informacije o svakoj izravnoj financijskoj potpori primljenoj od bilo kojeg tijela javne vlasti***, javno financiranog tijela ili filantropske ili neprofitne organizacije ili fonda, neovisno o njihovoj geografskoj lokaciji, te o svakoj neizravnoj financijskoj potpori primljenoj od bilo kojeg tijela javne vlasti*** ili javno financiranog tijela ***Unije ili njezinih država članica*** u vezi s bilo kojom aktivnošću istraživanja i razvoja lijeka za koji je izdano nacionalno odobrenje za stavljanje u promet ili odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku, neovisno o pravnom subjektu koji je primio tu potporu. **[Am. 169]**

2. U roku od 30 dana od izdavanja odobrenja za stavljanje u promet nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

(a) sastavlja elektroničko izvješće u kojem se navodi:

i. iznos primljene financijske potpore i datum njezina primanja;

ii. ~~tijelo javne vlasti ili javno financirano tijelo koje je pružilo~~***subjekt koji je pružio*** financijsku potporu iz točke i.; **[Am. 170]**

iii. pravni subjekt koji je primio potporu iz točke i.

iiia. ako je relevantno, svaki neovisni pravni subjekt od kojeg je dobio licenciju u vezi s lijekom, ili nabavio lijek u prethodnim fazama razvoja lijeka, te u kojoj fazi postupka istraživanja i razvoja. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet, u mjeri u kojoj je to moguće, u izvješće uključuje informacije o primljenim financijskim sredstvima iz stavka 1. koja se odnose na relevantni lijek. **[Am. 171]**

(b) osigurava da je elektroničko izvješće točno i da ga je revidirao neovisni vanjski revizor;

(c) stavlja elektroničko izvješće na raspolaganje javnosti na posebnoj internetskoj stranici;

(d) šalje elektroničku poveznicu na tu internetsku stranicu nadležnom tijelu države članice ili, prema potrebi, Agenciji.

3. Za lijekove odobrene na temelju ove Direktive nadležno tijelo države članice pravodobno dostavlja elektroničku poveznicu Agenciji.

4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet ažurira elektroničku poveznicu i, prema potrebi, svake godine ažurira izvješće.

5. Države članice poduzimaju odgovarajuće mjere kako bi osigurale da nositelj odobrenja za stavljanje u promet koji ima poslovni nastan u dotičnoj zemlji poštuje odredbe stavaka 1., 2. i 4.

6. Komisija ~~može donijeti~~***donosi*** provedbene akte kako bi utvrdila načela i format za dostavljanje informacija u skladu sa stavkom 2. ***do [12 mjeseci od datuma stupanja na snagu ove Direktive].*** Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2. **[Am. 172]**

6a. Agencija na svojoj internetskoj stranici stavlja na raspolaganje poveznice na informacije koje su joj priopćene u skladu sa stavcima 2. i 3., i koje su razvrstane, kada je to relevantno, prema lijeku i državi članici. **[Am. 173]**

Članak 58.

Sljedivost tvari koje se upotrebljavaju u proizvodnji lijekova

1. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet prema potrebi osigurava sljedivost djelatne tvari, polaznog materijala, pomoćne tvari ili bilo koje druge tvari koja se namjerava upotrijebiti ili za koju se očekuje da će biti prisutna u lijeku u svim fazama proizvodnje i distribucije.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora biti u stanju identificirati svaku fizičku ili pravnu osobu koja mu je isporučila djelatnu tvar, polazni materijal, pomoćnu tvar ili bilo koju drugu tvar koja se namjerava upotrijebiti ili za koju se očekuje da će biti prisutna u lijeku.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet i njegovi dobavljači djelatne tvari, polaznog materijala, pomoćne tvari ili bilo koje druge tvari koja se upotrebljava u proizvodnji lijeka imaju uspostavljene sustave i postupke koji omogućuju da se informacije iz stavka 2. na zahtjev stave na raspolaganje nadležnim tijelima.

4. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i njegovi dobavljači imaju uspostavljene sustave i postupke za identificiranje drugih fizičkih ili pravnih osoba kojima su isporučeni proizvodi iz stavka 2. Te se informacije na zahtjev stavljaju na raspolaganje nadležnim tijelima.

Članak 58a.

Obveza podnošenja zahtjeva za određivanje cijene i naknadu troškova u svim državama članicama

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet, na zahtjev države članice u kojoj je odobrenje za stavljanje u promet važeće, u dobroj vjeri i unutar okvira svoje odgovornosti podnosi zahtjev za određivanje cijena i naknadu troškova za lijek te, kada je to relevantno, o tome pregovara. U slučaju pozitivne odluke da se stavljanje lijeka u promet dopusti u skladu s Direktivom 89/105/EEZ, primjenjuje se obveza iz članka 56. stavka 3. ove Direktive kako bi se zajamčila odgovarajuća i kontinuirana opskrba kojom se zadovoljavaju potrebe pacijenata u toj državi članici. Zahtjev za određivanje cijena i naknadu troškova za lijek podnosi se najkasnije 12 mjeseci od datuma na koji je država članica podnijela zahtjev ili u roku od 24 mjeseca od tog datuma za bilo koji od sljedećih subjekata:

(i) MSP-ove;

(ii) subjekte koji ne obavljaju gospodarsku djelatnost („neprofitni subjekt”); i

(iii) poduzeća koja su do trenutka izdavanja odobrenja za stavljanje u promet dobila najviše pet odobrenja za stavljanje u promet izdanih prema centraliziranom postupku za dotično poduzeće ili, u slučaju poduzeća koje pripada grupaciji, za grupaciju kojoj poduzeće pripada, od osnivanja poduzeća ili grupacije, ovisno o tome što je nastupilo ranije.

Rokovi utvrđeni u prvom podstavku ovog stavka produljuju se za šest mjeseci nakon što nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavijesti nadležno tijelo. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u takvim slučajevima navodi razloge kašnjenja. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet šalje obavijest o tome da je ispunio obveze utvrđene u prvom podstavku ovog stavka putem sustava EU-a za slanje obavijesti o pristupu lijekovima predviđenog člankom 58.b.

2. Za potrebe stavka 1. ovog članka, države članice podnose zahtjev ili šalju obavijest o tome da će njihov zahtjev biti podnesen kasnije u roku od jedne godine od izdavanja odobrenja za stavljanje u promet. O navedenome se obavješćuje u sustavu EU-a za slanje obavijesti o pristupu lijekovima predviđenom u članku 58.b ove Direktive, a za obavijest o tome da će zahtjev biti podnesen kasnije mora se priložiti obrazloženje. Nakon što nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnese zahtjev za određivanje cijene i naknadu troškova, primjenjuje se Direktiva 89/105/EEZ. Ako država članica nije poštovala rokove utvrđene u Direktivi 89/105/EEZ, obveza nositelja odobrenja za stavljanje u promet utvrđena u ovom članku smatra se ispunjenom u toj državi članici.

3. Odstupajući od stavka 1., nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka kojem je dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti ili za stavljanje u promet lijeka za naprednu terapiju može umjesto toga odlučiti ispuniti obveze iz stavka 1. samo u državama članicama u kojima je utvrđena relevantna populacija pacijenata.

4. Na temelju dogovora između države članice i nositelja odobrenja za stavljanje u promet mogu se primjenjivati rokovi koji se razlikuju od rokova utvrđenih u stavcima 1. i 2. Nakon podnošenja zahtjeva u skladu sa stavkom 1., država članica može odabrati izdavanje izuzeća za određeni lijek, nakon čega se smatra da je obveza podnošenja zahtjeva ispunjena u toj državi članici.

5. Komisija donosi delegirane akte u skladu s člankom 215. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem kriterija za izuzeće za lijekove od obveza utvrđenih u ovom članku na temelju prirode lijeka ili njegova tržišta. Delegiranim aktima subjektima koji razvijaju lijekove pruža se jasnoća u pogledu primjene izuzeća te se utvrđuju zahtjevi povezani s nepristranošću i transparentnošću u odlukama iz provedbenih akata iz ovog članka. Nakon savjetovanja s Agencijom Komisija provedbenim aktima donosi popis lijekova na koje se primjenjuje izuzeće od obveza utvrđenih u ovom članku. Pri uvrštavanju lijeka na taj popis uzimaju se u obzir, kada je to relevantno, okolnosti koje se odnose na regulatorne postupke i postupke naknade troškova u pogledu određenih lijekova ili na neizvedivu primjenu lijeka u većini država članica. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2.

6. Ako se odobrenje za stavljanje u promet prenese na drugi pravni subjekt prije isteka razdoblja iz stavka 1., obveze se prenose na novog nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

7. Komisija provedbenim aktima uspostavlja mehanizam mirenja kako bi se olakšale rasprave između podnositelja zahtjeva i država članica radi rješavanja mogućih neslaganja povezanih s postupkom podnošenja zahtjeva za određivanje cijene i naknadu troškova i s obzirom na rokove utvrđene u Direktivi 89/105/EEZ. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2. U slučaju daljnjeg neslaganja između podnositelja zahtjeva i države članice u pogledu ispunjavanja obveza utvrđenih u ovom članku, Komisija je ovlaštena donijeti pravno obvezujuću odluku na temelju mišljenja Agencije.

8. Ovaj članak ne sprečava nositelja odobrenja za stavljanje u promet da podnese zahtjev za određivanje cijena i naknadu troškova te da stavi lijek na tržište države članice u slučaju da država članica nije podnijela zahtjev u skladu sa stavkom 1. **[Am. 174]**

Članak 58b.

Sustav EU-a za slanje obavijesti o pristupu lijekovima

1. Komisija uspostavlja i održava elektronički sustav obavješćivanja za slanje obavijesti o ispunjavanju obveza utvrđenih u članku 58.a („sustav EU-a za slanje obavijesti o pristupu lijekovima”). Sustav EU-a za slanje obavijesti o pristupu lijekovima interoperabilan je s drugim relevantnim repozitorijima podataka o lijekovima na razini Unije.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet koristi sustav EU-a za slanje obavijesti o pristupu lijekovima kako bi izvijestio o tome da je ispunio obveze utvrđene člankom 58.a. U državama članicama u kojima je odobrenje za stavljanje u promet važeće, nacionalno nadležno tijelo upotrebljava sustav EU-a za slanje obavijesti o pristupu lijekovima kako bi signaliziralo da je nositelj odobrenja za stavljanje u promet ispunio svoje obveze utvrđene člankom 58.a.

3. Komisija do... [tri godine od datuma stupanja na snagu ove Direktive] donosi provedbene akte kako bi utvrdila tehničke i organizacijske zahtjeve. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2.

4. Komisija do... [pet godina od datuma stupanja na snagu ove Direktive] ocjenjuje izvedivost proširenja sustava EU-a za slanje obavijesti o pristupu lijekovima na druga područja postupka određivanja cijena lijekova kako je utvrđeno u Direktivi 89/105/EEZ i, prema potrebi, donosi provedbene akte za uspostavu tog proširenog sustava. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2. ove Direktive. Anonimizirani podaci iz sustava EU-a za slanje obavijesti o pristupu lijekovima, agregirani na razini država članica, mogu se objaviti za potrebe izvješćivanja o pristupu iz članka 86.a. **[Am. 175]**

Članak 59.

Stavljanje u promet proizvoda s pedijatrijskim indikacijama

Ako su lijekovi odobreni za pedijatrijsku indikaciju nakon završetka prihvaćenog plana pedijatrijskog istraživanja i ti su lijekovi već stavljeni u promet s drugim terapijskim indikacijama, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u roku od dvije godine od dana kad je odobrena pedijatrijska indikacija stavlja lijek u promet u svim državama članicama u kojima je lijek već stavljen u promet uzimajući u obzir tu pedijatrijsku indikaciju.

Ti se rokovi navode u javno dostupnom registru koji koordinira Agencija.

Članak 60.

Prekid stavljanja u promet pedijatrijskih lijekova

Ako je lijek odobren za pedijatrijsku indikaciju i nositelju odobrenja za stavljanje u promet su dodijeljene nagrade i poticaji na temelju članka 86. ove Direktive ili članka 93. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004], a ta razdoblja zaštite su istekla, i ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava prekinuti stavljanje lijeka u promet, nositelj odobrenja za stavljanje u promet prenosi odobrenje za stavljanje u promet na treću stranu ili dopušta trećoj strani koja je iskazala namjeru da dotični lijek nastavi stavljati u promet da se koristi farmaceutskom, nekliničkom i kliničkom dokumentacijom iz dokumentacije o lijeku na temelju članka 14.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavješćuje nadležna tijela o svojoj namjeri da prekine stavljanje lijeka u promet najmanje dvanaest mjeseci prije prekida. Nadležna tijela tu činjenicu stavljaju na raspolaganje javnosti.

Članak 61.

Odgovornost nositelja odobrenja za stavljanje u promet

Odobrenje za stavljanje u promet ne utječe na građansku i kaznenu odgovornost nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

Poglavlje VI.

Informacije o proizvodu i označivanje

Članak 62.

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. Sažetak opisa svojstava lijeka mora sadržavati podatke navedene u Prilogu V.

2. Za odobrenja za stavljanje u promet na temelju članaka 9. i 11. i naknadne izmjene tih odobrenja za stavljanje u promet, ako je jedna ili više terapijskih indikacija, doziranja, farmaceutskih oblika, metoda ili putova primjene ili drugih načina na koje se lijek može primjenjivati i dalje pokrivena patentnim pravom ili svjedodžbom o dodatnoj zaštiti za lijekove u trenutku stavljanja u promet generičkog ili biosličnog lijeka, podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za generički ili biosnični lijek može zatražiti da se te informacije ne uključe u njegovo odobrenje za stavljanje u promet.

3. Za sve lijekove u sažetku opisa svojstava lijeka navodi se standardizirani tekst u kojem se izričito zahtijeva od zdravstvenih djelatnika da prijave sve sumnje na nuspojave u skladu s nacionalnim sustavom za prijavljivanje iz članka 106. stavka 1. U skladu s člankom 106. stavkom 1. drugim podstavkom na raspolaganje se stavljaju različiti načini prijavljivanja, uključujući elektroničko prijavljivanje.

Članak 63.

Opća načela o uputi o lijeku

1. Za lijekove je obvezna uputa o lijeku.

2. Uputa o lijeku napisana je i oblikovana jasno i razumljivo te korisnicima omogućuje ispravno postupanje, ako je potrebno uz pomoć zdravstvenih djelatnika.

3. Države članice mogu odlučiti ~~treba li~~***da se*** uputa o lijeku ~~biti dostupna~~***za pojedinačne lijekove, kategorije lijekova ili sve lijekove stavlja na raspolaganje i*** u papirnatom ~~ili~~ ***u*** elektroničkom obliku~~,~~ ili ***samo u elektroničkom obliku. U potonjem slučaju odluka se donosi tek nakon savjetovanja s pacijentima, pružateljima skrbi i drugim relevantnim dionicima*** ~~u oba oblika~~. Ako u državi članici ne postoje takva posebna pravila, ~~pakiranje lijeka mora sadržavati uputu~~***uputa*** o lijeku ***mora biti dostupna u elektroničkom obliku te mora biti sadržana u pakiranju lijeka*** u papirnatom obliku. Ako se uputa o lijeku stavlja na raspolaganje samo u elektroničkom obliku, zajamčeno je pravo bolesnika da na zahtjev i besplatno dobije tiskani primjerak upute o lijeku te se osigurava da su informacije u digitalnom obliku lako dostupne svim pacijentima ***i da su napisane i oblikovane na jednostavan i razumljiv način***. **[Am. 176]**

3a. Ako država članica odluči da uputa o lijeku treba biti dostupna samo u elektroničkom obliku, pacijenti moraju biti upoznati sa svojim pravom na tiskani primjerak upute o lijeku. **[Am. 177]**

3b. Ako država članica odluči da uputa o lijeku mora biti dostupna u elektroničkom obliku, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osim elektroničke upute o lijeku može dobrovoljno staviti na raspolaganje uputu o lijeku u papirnatom obliku. **[Am. 178]**

4. Odstupajući od stavaka 1. i 2., ako su informacije koje se zahtijevaju na temelju članaka 64. i 73. izravno navedene na vanjskom ili unutarnjem pakiranju, uputa o lijeku nije potrebna.

4a. Odstupajući od stavka 3., ako lijek mogu izdavati i primjenjivati samo kvalificirani zdravstveni djelatnici, a ne sami pacijenti, uputa o lijeku može biti dostupna samo u elektroničkom obliku. **[Am. 179]**

~~5. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi izmjene stavka 3. kako bi elektronička verzija upute o lijeku postala obvezna. Tim delegiranim aktom utvrđuje se i pravo pacijenta da na zahtjev i besplatno dobije tiskani primjerak upute o lijeku. Delegiranje ovlasti primjenjuje se od [Ured za publikacije: unijeti datum = pet godina nakon 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].~~ **[Am. 180]**

6. ***Komisija do... [12 mjeseci nakon stupanja na snagu ove Direktive]*** Komisija donosi provedbene akte u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2. kako bi utvrdila zajedničke standarde za elektroničku verziju upute o lijeku, sažetka opisa svojstava lijeka i označivanja, uzimajući u obzir dostupne tehnologije. **[Am. 181]**

6a. Agencija stavlja na raspolaganje sustav za smještaj elektroničkih informacija o lijeku nakon savjetovanja s državama članicama i relevantnim dionicima. Sustav je dostupan najkasnije do [24 mjeseca od datuma stupanja na snagu ove Direktive]. **[Am. 182]**

7. Ako se ~~uputa~~***uputi*** o lijeku ~~stavlja na raspolaganje~~***pristupa*** u elektroničkom obliku, jamči se pravo pojedinca na privatnost. ~~Ni jedna~~***Svaka*** tehnologija koja omogućuje pristup informacijama ***mora osigurati zaštitu osobnih podataka u skladu s Uredbom (EU) 2016/679 i Direktivom 2002/58/EZ te*** ne smije omogućiti identifikaciju***, profiliranje*** ili praćenje pojedinaca niti se smije upotrebljavati u komercijalne svrhe***, uključujući aktivnosti oglašavanja ili marketinga***. **[Am. 183]**

Članak 64.

Sadržaj upute o lijeku

1. Uputa o lijeku sastavlja se u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka iz članka 62. stavka 1. i sadržava podatke navedene u Prilogu VI.

2. Za sve lijekove dodaje se standardizirani tekst kojim se izričito zahtijeva od pacijenata da sve sumnje na nuspojavu prijave svojem liječniku, ljekarniku, zdravstvenom djelatniku ili izravno u nacionalni sustav za prijavljivanje iz članka 106. stavka 1. te u kojem se navode različiti načini prijavljivanja koji su na raspolaganju (elektroničko prijavljivanje, poštanska adresa ili drugi načini) u skladu s člankom 106. stavkom 1. drugim podstavkom.

3. ~~Uputa o lijeku odražava rezultate~~***Nakon*** savjetovanja s ciljanim skupinama pacijenata ***i ostalim relevantnim dionicima Komisija donosi smjernice*** kako bi se osiguralo da je ***uputa o lijeku*** čitljiva, jasna i razumljiva za uporabu. **[Am. 184]**

Članak 65.

Sadržaj podataka za označivanje

1. Na vanjskom pakiranju lijekova ili, ako nema vanjskog pakiranja, na unutarnjem pakiranje, osim pakiranja iz članka 66. stavaka 2. i 3., nalaze se podaci za označivanje navedeni u Prilogu IV.

2. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi:

(a) izmjene popisa podataka za označivanje iz Priloga IV. kako bi se u obzir uzeo znanstveni napredak ili potrebe pacijenata;

(b) dopune Priloga IV. utvrđivanjem skraćenog popisa obveznih podataka za označivanje koji se navode na vanjskom pakiranju višejezičnih paketa.

Članak 66.

Označivanje pakiranja u obliku blistera ili malog unutarnjeg pakiranja

1. Podaci utvrđeni u Prilogu IV. navode se na unutarnjim pakiranjima osim onih navedenih u stavcima 2. i 3. ***i, na zahtjev nacionalnih nadležnih tijela, omogućuju jednokratno izdavanje, posebno u slučaju nestašice ili velikog problema u području javnog zdravlja.*** **[Am. 185]**

2. Na unutarnjim pakiranjima u obliku blistera koja se nalaze u vanjskom pakiranju koje udovoljava zahtjevima propisanim člancima 65. i 73. navode se najmanje sljedeći podaci:

(a) naziv lijeka;

(b) naziv nositelja odobrenja koji stavlja lijek u promet;

(c) istek roka valjanosti;

(d) broj serije.

2a. Svaka pojedinačna doza pakiranja u obliku blistera mora sadržavati sljedeće podatke za označivanje:

(a) naziv lijeka, poslije kojeg slijedi njegova jačina i farmaceutski oblik;

(b) matrični kod u koji su unesene sljedeće informacije:

i. i. jedinstveni broj trgovačke jedinice (GTIN);

ii. istek roka valjanosti;

iii. broj serije. **[Am. 186]**

3. Na malim unutarnjim pakiranjima na kojima nije moguće navesti podatke utvrđene u člancima 65. i 73. navode se najmanje sljedeći podaci za označivanje:

(a) naziv lijeka i, ako je potrebno, put primjene;

(b) način primjene;

(c) istek roka valjanosti;

(d) broj serije;

(e) sadržaj po težini, volumenu ili broju jedinica lijeka.

Članak 67.

Sigurnosne oznake

1. Lijekovi koji se izdaju na recept nose sigurnosne oznake iz Priloga IV., osim ako su navedeni na popisu u skladu s postupkom iz stavka 2. drugog podstavka točke (b).

Lijekovi koji se ne izdaju na recept ne nose sigurnosne oznake iz Priloga IV., osim ako su, iznimno, navedeni na popisu u skladu s postupkom iz stavka 2. drugog podstavka točke (b) ***ili ako se nositelj odobrenja za stavljanje u promet dobrovoljno odluči za to***. **[Am. 187]**

2. Komisija donosi delegirane akte u skladu s člankom 215. radi dopune Priloga IV. utvrđivanjem detaljnih pravila za sigurnosne oznake.

Tim se delegiranim aktima utvrđuju:

(a) obilježja i tehničke specifikacije jedinstvenog identifikatora sigurnosnih oznaka iz Priloga IV. koji omogućava provjeru autentičnosti lijeka i identifikaciju svakog pojedinog pakiranja;

(b) popisi lijekova ili kategorija lijekova koji, u slučaju lijekova koji se izdaju na recept, ne nose sigurnosne oznake, i koji, u slučaju lijekova koji se ne izdaju na recept, nose sigurnosne oznake iz Priloga IV.;

(c) postupci za obavješćivanje Komisije u skladu sa stavkom 4. te sustav brze evaluacije i donošenja odluka o reagiranju na te obavijesti radi primjene točke (b);

(d) modaliteti provjere sigurnosnih oznaka iz Priloga IV. od strane proizvođača, veleprodaja, ljekarnika i fizičkih ili pravnih osoba koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima te od strane nadležnih tijela;

(e) odredbe o uspostavljanju, upravljanju i dostupnosti repozitorijskog sustava koji sadržava informacije o sigurnosnim oznakama i omogućava provjeru autentičnosti i identifikaciju lijekova u skladu s Prilogom IV.

Popisi iz drugog podstavka točke (b) utvrđuju se uzimajući u obzir rizik od krivotvorenja povezan s dotičnim lijekovima ili kategorijama lijekova. U tom smislu u obzir se uzimaju sljedeći kriteriji:

(a) cijena i opseg prodaje lijeka;

(b) broj i učestalost ranijih slučajeva krivotvorenja lijekova prijavljenih u Uniji i u trećim zemljama i promjena broja i učestalosti tih slučajeva do danas;

(c) specifična obilježja dotičnih lijekova;

(d) težina stanja koje se lijekom namjerava liječiti;

(e) ostali mogući rizici za javno zdravlje.

Modaliteti iz drugog podstavka točke (d) omogućuju provjeru autentičnosti svakog isporučenog pakiranja lijeka koji nosi sigurnosne oznake iz Priloga IV. i određuju opseg takve provjere. Pri određivanju tih modaliteta uzimaju se u obzir posebna obilježja opskrbnih lanaca u državama članicama i potreba da se osigura da utjecaj mjera provjere na pojedinačne sudionike u opskrbnom lancu bude razmjeran.

Za potrebe drugog podstavka točke (e) troškove repozitorijskog sustava snose nositelji proizvodne dozvole za lijek koji nosi sigurnosne oznake.

3. Pri donošenju delegiranih akata iz stavka 2. Komisija uzima u obzir barem sljedeće:

(a) zaštitu osobnih podataka kako je navedeno u pravu Unije;

(b) legitimne interese da se zaštite informacije poslovno povjerljive prirode;

(c) vlasništvo i povjerljivost podataka proizvedenih korištenjem sigurnosnih oznaka; i

(d) isplativost mjera.

4. Nadležna tijela države članice obavješćuju Komisiju o bezreceptnim lijekovima za koje ocijene da postoji rizik od krivotvorenja, a mogu obavijestiti Komisiju i o lijekovima za koje smatraju da ne postoji rizik od krivotvorenja u skladu s kriterijima iz stavka 2. drugog podstavka točke (b).

5. Države članice mogu, za potrebe naknade troškova ili farmakovigilancije, proširiti područje primjene jedinstvenog identifikatora iz Priloga IV. na bilo koji lijek koji se izdaje na recept ili za koji se nadoknađuju troškovi.

6. Države članice mogu, za potrebe naknade troškova, farmakovigilancije, farmakoepidemiologije ili produljenja zaštite podataka za stavljanje na tržište, koristiti informacije sadržane u repozitorijskom sustavu iz stavka 2. drugog podstavka točke (e).

7. Države članice mogu, za potrebe sigurnosti pacijenata, područje primjene instrumenta za suzbijanje krivotvorenja iz Priloga IV. proširiti na bilo koji lijek.

7a. Radi sigurnosti pacijenata države članice mogu odlučiti da se lijekovi koji se paralelno uvoze ili distribuiraju prepakiraju u novu vanjsku ambalažu. **[Am. 188]**

Članak 68.

Označivanje i upute za radionuklide i radiofarmaceutike

1. Uz pravila utvrđena u ovom poglavlju, vanjska kutija i spremnik lijekova koji sadržavaju radionuklide označuju se u skladu s propisima o sigurnom prijevozu radioaktivnih materijala koje je utvrdila Međunarodna agencija za atomsku energiju. Osim toga, označivanje mora biti u skladu i s odredbama navedenima u stavcima 2. i 3.

2. Oznaka na zaštitnom spremniku mora sadržavati podatke navedene u članku 65. Osim toga, na oznaci na zaštitnom spremniku navode se potpuna objašnjenja oznaka navedenih na bočici, te prema potrebi, za određeno vrijeme i datum, količina radioaktivnosti po dozi ili bočici, broj kapsula ili, za tekućine, broj mililitara u spremniku.

3. Bočica se označuje sljedećim podacima:

(a) naziv ili oznaka lijeka, uključujući naziv ili kemijski simbol radionuklida;

(b) oznaka serije i datum isteka roka valjanosti;

(c) međunarodni simbol za radioaktivnost;

(d) naziv i adresa proizvođača;

(e) količina radioaktivnosti, kako se navodi u stavku 2.

4. Nadležno tijelo osigurava da detaljna uputa za uporabu bude priložena pakiranju radiofarmaceutika, generatora radionuklida, radionuklidnog kompleta ili radionuklidnog prekursora. Tekst te upute sastavlja se u skladu s člankom 64. stavkom 1. Uputa također mora sadržavati mjere opreza koje treba poduzeti korisnik i pacijent za vrijeme pripravljanja i primjene lijeka, te posebne mjere opreza kod odlaganja pakiranja lijeka i njegovog neiskorištenog sadržaja.

Članak 69.

Posebni zahtjevi za informacije o antimikrobicima

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava da zdravstvenim djelatnicima budu dostupni edukacijski materijali o odgovarajućoj uporabi dijagnostičkih alata, testiranja ili drugih dijagnostičkih pristupa povezanih s patogenima otpornima na antimikrobike, koji mogu sadržavati informacije o uporabi antimikrobika~~, među ostalim preko stručnjaka za prodaju medicinske opreme iz članka 175. stavka 1. točke (c)~~. ***Svi informativni materijali moraju biti u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka.*** **[Am. 189]**

2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u pakiranje antimikrobika uključuje dokument koji sadržava posebne informacije o dotičnom lijeku i koji se pacijentu stavlja na raspolaganje uz uputu o lijeku („informativna kartica”) s informacijama o antimikrobnoj rezistenciji i odgovarajućoj uporabi i odlaganju antimikrobika.

Države članice ~~mogu odlučiti treba li informativna kartica biti dostupna~~***osiguravaju dostupnost informativne kartice u papirnatom obliku ili i*** u papirnatom ~~ili~~ ***u*** elektroničkom obliku~~, ili u oba oblika. Ako se u državi članici ne utvrde takva posebna pravila, pakiranje~~ ***u pakiranju*** antimikrobika ~~mora sadržavati informativnu karticu u papirnatom obliku~~. **[Am. 190]**

3. Tekst informativne kartice mora biti usklađen s Prilogom VI.

Države članice uvode odgovarajuće sustave zbrinjavanja antimikrobika u zajednici i obavješćuju širu javnost o pravilnim metodama njihova zbrinjavanja. **[Am. 191]**

3a. Komisija nakon savjetovanja s Agencijom može donijeti provedbene akte kojima se utvrđuju dodatne norme za informativnu karticu. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2. **[Am. 192]**

Članak 70.

Čitljivost

Uputa o lijeku i podaci za označivanje iz ovog poglavlja moraju biti lako čitljivi, jasno razumljivi i neizbrisivi.

Članak 71.

Pristupačnost za osobe s invaliditetom

Naziv lijeka mora se na pakiranju navesti i na Brailleovom pismu. Na zahtjev udruga pacijenata nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava dostupnost upute o lijeku iz članka 63. u oblicima koji su prikladni za osobe s invaliditetom, uključujući slijepe i slabovidne osobe.

Članak 72.

Zahtjevi država članica u pogledu označivanja

1. Neovisno o članku 77., države članice mogu propisati navođenje i drugih oznaka za označivanje lijeka koje se mogu odnositi na:

(a) cijenu lijeka;

(b) naknadu troškova od strane organizacija socijalne sigurnosti;

(c) pravni status s obzirom na način izdavanja pacijentu, u skladu s poglavljem IV.;

(d) autentičnost i identifikaciju u skladu s člankom 67. stavkom 5.

2. Za lijekove za koje je odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku iz članka 5., države članice pri primjeni ovog članka poštuju detaljne smjernice iz članka 77.

Članak 73.

Simboli i piktogram

Vanjsko ***i unutarnje*** pakiranje i uputa o lijeku mogu sadržavati simbole ili piktograme kako bi se pojasnile određene informacije navedene u članku 64. stavku 1. i ~~članku 65~~***člancima 65. i 69***. te druge informacije u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka koje su korisne za pacijenta, uz isključenje svih elemenata promidžbenog karaktera. **[Am. 193]**

Članak 74.

Zahtjevi u pogledu jezika

1. Podaci za označivanje navedeni u člancima 64. i 65. napisani su službenim jezikom ili službenim jezicima države članice u kojoj se lijek stavlja u promet, kako ih za potrebe primjene ove Direktive odredi ta država članica.

2. Podstavkom 1. ne sprečava se da ti podaci budu navedeni na više jezika, pod uvjetom da se isti podaci navode na svim korištenim jezicima.

3. Uputa o lijeku mora biti jasno čitljiva na službenom jeziku ili službenim jezicima države članice u kojoj se lijek stavlja u promet, kako ih za potrebe primjene ove Direktive odredi ta država članica.

4. Nadležna tijela država članica također mogu odobriti potpuno ili djelomično izuzeće od obveze da označivanje i uputa o lijeku moraju biti napisani službenim jezikom ili službenim jezicima države članice u kojoj se lijek stavlja u promet, kako ih za potrebe primjene ove Direktive odredi ta država članica. ~~Za potrebe višejezičnih pakiranja~~***Ako nadležno tijelo odobri potpuno ili djelomično izuzeće iz jezičnih zahtjeva koji se primjenjuju na oznaku ili uputu o lijeku u papirnatom obliku, pravo pacijenata na tiskani primjerak na službenom jeziku ili službenim jezicima*** države članice ~~mogu dopustiti da se u označivanju i uputi o lijeku koristi službeni jezik Unije koji se općenito razumije u državama članicama u kojima se višejezično pakiranje stavlja u promet~~***osigurava se na zahtjev i besplatno***. **[Am. 194]**

Za potrebe višejezičnih pakiranja države članice mogu dopustiti da se u označivanju i uputi o lijeku koristi službeni jezik Unije koji se općenito razumije u državama članicama u kojima se višejezično pakiranje stavlja u promet.

Članak 75.

Izuzeća država članica od zahtjeva za označivanje i uputu o lijeku

Nadležna tijela država članica mogu, podložno mjerama koje smatraju potrebnima za zaštitu javnog zdravlja, odobriti izuzeće od obveze da se podaci koji se zahtijevaju u člancima 64. i 65. navode u označivanju i uputi o lijeku u sljedećim slučajevima:

(a) ako lijek nije namijenjen za izravno izdavanje pacijentu;

(b) ako postoje problemi u vezi s dostupnošću lijeka;

(c) ako postoje prostorna ograničenja zbog veličine pakiranja ili upute o lijeku ili u slučaju višejezičnih pakiranja ili uputa o lijeku;

(d) u kontekstu izvanrednog stanja u području javnog zdravlja;

(e) kako bi se olakšao pristup lijekovima u državama članicama.

Članak 76.

Odobravanje informacija za označivanje i uputu o lijeku

1. Kada se podnosi zahtjev za izdavanje odobrenja tijelima nadležnim za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavlja se jedan ili više nacrta (mock-up) vanjskog i unutarnjeg pakiranja lijeka, zajedno s uputom o lijeku. Rezultati procjene razumljivosti upute provedene u suradnji s ciljnim skupinama pacijenata također se dostavljaju nadležnim tijelima.

2. Nadležno tijelo odbija izdati odobrenje za stavljanje lijeka u promet ako označivanje ili uputa o lijeku ne ispunjavaju uvjete propisane odredbama ovog poglavlja ili ako nisu u skladu s podacima navedenima u sažetku opisa svojstava lijeka.

3. Sve predložene izmjene elementa označivanja lijeka ili upute o lijeku obuhvaćene ovim poglavljem koje nisu povezane sa sažetkom opisa svojstava lijeka dostavljaju se nadležnim tijelima. Ako se nadležna tijela ne izjasne protiv predložene izmjene u roku od 90 dana nakon zaprimanja zahtjeva, podnositelj zahtjeva može primijeniti izmjenu.

4. Činjenica da nadležno tijelo nije odbilo izdati odobrenje za stavljanje u promet na temelju stavka 2. ili nije odbilo izmjene u označivanju ili uputi o lijeku na temelju stavka 3. ne mijenja opću zakonsku odgovornost proizvođača i nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 77.

Smjernice o podacima za označivanje

Komisija, uz savjetovanje s dotičnim državama članicama i stranama, sastavlja i objavljuje detaljne smjernice koje se posebno odnose na:

(a) način sastavljanja posebnih upozorenja za određene skupine lijekova;

(aa) tekst o razboritoj uporabi i sigurnom odlaganju antimikrobnih sredstava; **[Am. 195]**

(b) posebne informacije potrebne u vezi s bezreceptnim lijekovima;

(c) čitljivost podataka na označivanju i uputi o lijeku;

(d) metode za utvrđivanje identifikacije i autentičnosti lijekova;

(e) popis pomoćnih tvari koji se mora nalaziti na označivanju lijeka i način navođenja pomoćnih tvari;

(f) usklađene odredbe za provedbu članka 72.

Članak 78.

Stavljanje na tržište označenih lijekova

Države članice ne mogu zabraniti ili spriječiti stavljanje u promet lijekova na svojem državnom području zbog razloga povezanih s označivanjem ili uputom o lijeku ako isti udovoljavaju uvjetima ovog poglavlja.

Članak 79.

Neispunjavanje zahtjeva za označivanje i uputu o lijeku

U slučaju nepostupanja u skladu s odredbama ovog poglavlja i ako dotični nositelj odobrenja za stavljanje u promet kojem je dostavljena opomena ne postupi po njoj, nadležna tijela država članica mogu suspendirati odobrenje za stavljanje u promet dok se označivanje i uputa o lijeku dotičnog lijeka ne usklade sa zahtjevima iz ovog poglavlja.

Poglavlje VII.

Regulatorna zaštita, nezadovoljene medicinske potrebe i nagrade za lijekove za pedijatrijsku primjenu

Članak 80.

Regulatorna zaštita podataka i tržišna zaštita

1. Na podatke iz Priloga I., koji su izvorno dostavljeni radi dobivanja odobrenja za stavljanje u promet, ne smije se pozivati podnositelj kasnijeg zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet tijekom razdoblja utvrđenog u skladu s člankom 81. („razdoblje regulatorne zaštite podataka”).

2. Lijek na koji se odnosi kasnije odobrenje za stavljanje u promet iz stavka 1. ne smije se stavljati u promet tijekom razdoblja od dvije godine nakon isteka relevantnih razdoblja regulatorne zaštite podataka iz članka 81.

2a. Razdoblje iz stavka 2. ovoga članka produljuje se za dodatno razdoblje od jedne godine ako je nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet tijekom razdoblja zaštite podataka iz članka 81. izdano odobrenje za dodatnu terapijsku indikaciju, pod uvjetom da je nositelj odobrenja za stavljanje u promet popratnim podacima dokazao znatnu kliničku korist u usporedbi s postojećim terapijama. To se produljenje može odobriti samo jednom. **[Am. 196]**

3. Odstupajući od stavka 1., dotični nositelj odobrenja za stavljanje u promet može podnositelju zahtjeva za izdavanje drugog odobrenja za stavljanje u promet dati odobrenje za pristup njegovim podacima dostavljenima u skladu s Prilogom I., kako je utvrđeno u članku 14.

4. Odstupajući od stavaka 1. i 2., ako je relevantno tijelo ***države članice*** u Uniji ***pod uvjetima utvrđenima u pravu Unije i u skladu s međunarodnim sporazumima*** stranci izdalo prisilnu licenciju ~~radi odgovora na izvanredno stanje u području javnog zdravlja~~, zaštita podataka i tržišna zaštita za tu se stranu obustavljaju u mjeri u kojoj se to zahtijeva prisilnom licencijom i tijekom trajanja prisilne licencije ***u državi članici ili državama članicama u kojima je prisilna licencija izdana***. **[Am. 197]**

4a. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka za koji je izdana prisilna licencija obavješćuje se o toj odluci bez odgode. **[Am. 198]**

5. Razdoblje zaštite podataka iz stavka 1. primjenjuje se i u državama članicama u kojima lijek nije odobren ili više nije odobren.

Članak 81.

Razdoblja regulatorne zaštite podataka

1. Razdoblje regulatorne zaštite podataka traje ~~šest~~***sedam*** godina ***i šest mjeseci*** od datuma izdavanja odobrenja za stavljanje ~~dotičnog~~***predmetnog*** lijeka u promet u skladu s člankom 6. stavkom 2. Razdoblje zaštite podataka za odobrenja za stavljanje u promet koja pripadaju istom globalnom odobrenju za stavljanje u promet počinje od datuma izdavanja početnog odobrenja za stavljanje u promet u Uniji. **[Am. 199]**

2. Podložno znanstvenoj ocjeni koju provodi relevantno nadležno tijelo, razdoblje zaštite podataka iz stavka 1. produljuje se za:

~~(a) 24 mjeseca, ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet dokaže da su uvjeti iz članka 82. stavka 1. ispunjeni u roku od dvije godine od datuma izdavanja odobrenja za stavljanje u promet ili u roku od tri godine od tog datuma za bilo koji od sljedećih subjekata:~~

~~i. MSP-ove u smislu Preporuke Komisije 2003/361/EZ;~~

~~ii. subjekte koji ne obavljaju gospodarsku djelatnost („neprofitni subjekt”); i~~

~~iii. poduzeća koja su do trenutka izdavanja odobrenja za stavljanje u promet dobila najviše pet odobrenja za stavljanje u promet izdanih prema centraliziranom postupku za dotično poduzeće ili, u slučaju poduzeća koje pripada grupaciji, za grupaciju kojoj poduzeće pripada, od osnivanja poduzeća ili grupacije, ovisno o tome što nastupi ranije;~~ **[Am. 200]**

(b) ~~šest~~***12*** mjeseci, ako podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u trenutku podnošenja početnog zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dokaže da se lijekom odgovara na nezadovoljenu medicinsku potrebu iz članka 83.; **[Am. 201]**

(c) šest mjeseci, za lijekove koji sadržavaju novu djelatnu tvar, ako se u kliničkim ispitivanjima kojima se potkrepljuje zahtjev za izdavanje početnog odobrenja za stavljanje u promet upotrebljava relevantni usporedni lijek utemeljen na dokazima u skladu sa znanstvenim savjetom Agencije;

(ca) šest mjeseci, ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet dokaže da je znatan udio istraživanja i razvoja, uključujući pretklinički i klinički, u vezi s lijekom proveden u Uniji i barem djelomično u suradnji s javnim subjektima, uključujući sveučilišne bolničke institute, centre izvrsnosti ili bioklastere koji se nalaze u Uniji. **[Am. 202]**

~~(d) 12 mjeseci, ako je nositelju odobrenja za stavljanje u promet tijekom razdoblja zaštite podataka izdano odobrenje za dodatnu terapijsku indikaciju za koju je nositelj odobrenja za stavljanje u promet popratnim podacima dokazao značajnu kliničku korist u odnosu na postojeće terapije.~~ **[Am. 203]**

U slučaju uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet izdanog u skladu s člankom 19. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] produljenje iz prvog podstavka točke (b) primjenjuje se samo ako je u roku od četiri godine od izdavanja uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet za lijek izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člankom 19. stavkom 7. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

~~Produljenje iz prvog podstavka točke (d) može se odobriti samo jednom.~~ **[Am. 204]**

Komisija do... [12 mjeseci od datuma stupanja na snagu ove Direktive] donosi delegirane akte u skladu s člankom 215. radi dopunjavanja ove Uredbe utvrđivanjem postupovnih aspekata i kriterija povezanih s prvim podstavkom točkom (ca) ovoga stavka. **[Am. 205]**

3. Agencija utvrđuje znanstvene smjernice iz stavka 2. točke (c) o kriterijima za predlaganje usporednog lijeka za kliničko ispitivanje, uzimajući u obzir rezultate savjetovanja s Komisijom i nadležnim ili drugim tijelima uključenima u mehanizam savjetovanja iz članka 162. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

3a. Regulatorna zaštita iz stavaka 1. i 2. ne smije biti dulja od osam godina i šest mjeseci. **[Am. 206]**

~~*Članak 82.*~~

~~Produljenje razdoblja zaštite podataka za lijekove koji se isporučuju u državama članicama~~

~~1. Produljenje razdoblja zaštite podataka iz članka 81. stavka 2. prvog podstavka točke (a) odobrava se samo ako se lijekovi puštaju i kontinuirano isporučuju u lanac opskrbe u dovoljnoj količini i vrstama i veličinama pakiranja potrebnima da bi se zadovoljile potrebe pacijenata u državama članicama u kojima je odobrenje za stavljanje u promet valjano.~~

~~Produljenje iz prvog podstavka primjenjuje se na lijekove za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku iz članka 5. ili na lijekove za koje je izdano nacionalno odobrenje za stavljanje u promet prema decentraliziranom postupku iz poglavlja III. odjeljka 3.~~

~~2. Kako bi mu se odobrilo produljenje iz članka 81. stavka 2. prvog podstavka točke (a), nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi zahtjev za izmjenu relevantnog odobrenja za stavljanje u promet.~~

~~Zahtjev za izmjenu podnosi se od 34 do 36 mjeseci nakon datuma izdavanja početnog odobrenja za stavljanje u promet odnosno od 46 do 48 mjeseci nakon tog datuma u slučaju subjekata iz članka 81. stavka 2. prvog podstavka točke (a).~~

~~Zahtjev za izmjenu sadržava dokumentaciju država članica u kojima je odobrenje za stavljanje u promet valjano. One tom dokumentacijom:~~

~~(a) potvrđuju da su uvjeti iz stavka 1. ispunjeni na njihovu državnom području; ili~~

~~(b) izuzimaju iz primjene uvjete iz stavka 1. na svojem državnom području u svrhu produljenja.~~

~~Pozitivne odluke donesene u skladu s člancima 2. i 6. Direktive Vijeća 89/105/EEZ ([48]) smatraju se istovjetnima potvrdi iz trećeg podstavka točke (a).~~

~~3. Kako bi primio dokumentaciju iz stavka 2. trećeg podstavka, nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi zahtjev relevantnoj državi članici. Država članica u roku od 60 dana od zahtjeva nositelja odobrenja za stavljanje u promet izdaje potvrdu usklađenosti ili obrazloženu izjavu o neusklađenosti ili umjesto toga dostavlja izjavu o neulaganju prigovora na produljenje razdoblja regulatorne zaštite podataka na temelju ovog članka.~~

~~4. Ako država članica ne odgovori na zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje u promet u roku iz stavka 3., smatra se da je dostavljena izjava o neulaganju prigovora.~~

~~Za lijekove za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku Komisija izmjenjuje odobrenje za stavljanje u promet na temelju članka 47. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] radi produljenja razdoblja zaštite podataka. Za lijekove za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet prema decentraliziranom postupku nadležna tijela država članica izmjenjuju odobrenje za stavljanje u promet na temelju članka 92. radi produljenja razdoblja zaštite podataka.~~

([48]) ~~Direktiva Vijeća 89/105/EEZ od 21. prosinca 1988. o transparentnosti mjera kojima se uređuje određivanje cijena lijekova za humanu uporabu i njihovo uključivanje u nacionalne sustave zdravstvenog osiguranja (SL L 40, 11.2.1989., str. 8.).~~

~~5. Predstavnici država članica mogu zatražiti od Komisije da raspravi o pitanjima povezanima s praktičnom primjenom ovog članka u odboru osnovanom Odlukom Vijeća 75/320/EEZ ([49]) („Odbor za farmaceutiku"). Komisija može prema potrebi pozvati tijela nadležna za procjenu zdravstvenih tehnologija iz Uredbe (EU) 2021/2282 ili nacionalna tijela nadležna za određivanje cijena i naknadu troškova da sudjeluju u raspravama Odbora za farmaceutiku.~~

~~6. Na temelju iskustava država članica i relevantnih dionika Komisija može donijeti provedbene mjere u vezi s postupovnim aspektima iz ovog članka i uvjetima iz stavka 1. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom iz članka 214. stavka 2.~~ **[Am. 207]**

Članak 83.

Lijekovi kojima se odgovara na nezadovoljenu medicinsku potrebu

1. Smatra se da se lijekom odgovara na nezadovoljenu medicinsku potrebu ako se barem jedna od njegovih terapijskih indikacija odnosi na bolest opasnu po život ili tešku onesposobljavajuću bolest i ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:

(a) u Uniji nije odobren nijedan lijek za tu bolest ili je bolest i dalje povezana s velikim pobolijevanjem ili smrtnošću iako su u Uniji odobreni lijekovi za tu bolest;

(b) uporaba lijeka dovodi do značajnog smanjenja pobolijevanja ili smrtnosti od bolesti za relevantnu populaciju pacijenata.

2. Smatra se da se lijekovima kojima je dodijeljen status lijekova za rijetke bolesti iz članka 67. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] odgovara na nezadovoljenu medicinsku potrebu.

3. Kad donosi znanstvene smjernice za primjenu ovog članka, Agencija se savjetuje s Komisijom i nadležnim i drugim tijelima ***te dionicima*** iz članka 162***. stavaka 1. i 2***. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004]. **[Am. 208]**

Članak 84.

Zaštita podataka za prenamijenjene lijekove

1. Četverogodišnje razdoblje regulatorne zaštite podataka za lijek odobrava se u pogledu nove terapijske indikacije koja prethodno nije odobrena u Uniji:

(a) ako su provedene odgovarajuće nekliničke ili kliničke studije u vezi s terapijskom indikacijom koje dokazuju njezinu značajnu kliničku korist; i

(b) ako je lijek odobren u skladu s člancima od 9. do 12. i prethodno nije ostvarivao pravo na zaštitu podataka ili je prošlo 25 godina od izdavanja početnog odobrenja za stavljanje u promet dotičnog lijeka.

2. Razdoblje zaštite podataka iz stavka 1. može se odobriti samo jednom za svaki lijek.

3. Tijekom razdoblja zaštite podataka iz stavka 1. u odobrenju za stavljanje u promet navodi se da je lijek postojeći lijek odobren u Uniji koji je odobren s dodatnom terapijskom indikacijom.

([49]) ~~Odluka Vijeća od 20. svibnja 1975. o osnivanju Odbora za farmaceutiku (SL L 147, 9.6.1975., str. 23.).~~

Članak 85.

Izuzeće od zaštite prava intelektualnog vlasništva

Patentna prava ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti iz [Uredbe (EZ) br. 469/2009 – Ured za publikacije: zamijeniti upućivanje novim instrumentom nakon donošenja] ne smatraju se prekršenima ako se ~~referentni lijek koristi~~***potrebne studije, ispitivanja i ostale aktivnosti provode*** u svrhu: **[Am. 209]**

~~(a) studija, ispitivanja i drugih aktivnosti koje se provode radi prikupljanja podataka za potrebe zahtjeva za:~~ **[Am. 210]**

i. ~~odobrenje~~***dobivanje odobrenja*** za stavljanje u promet ~~generičkih, biosličnih, hibridnih ili biohibridnih lijekova i za~~***i*** naknadne izmjene; **[Am. 211]**

ii. ~~procjenu~~***provedbu procjene*** zdravstvenih tehnologija kako je definirana u Uredbi (EU) 2021/2282; **[Am. 212]**

iii. ~~određivanje cijena~~***dobivanje odobrenja za cijene*** i naknadu troškova; ***i*** **[Am. 213]**

iiia. ispunjavanje naknadnih praktičnih zahtjeva povezanih s takvim aktivnostima. **[Am. 214]**

aktivnosti koje se provode isključivo u svrhe iz ~~točke (a) i koje mogu obuhvaćati~~***prvog stavka kad je relevantno obuhvaćaju*** podnošenje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i ponudu, proizvodnju, prodaju, opskrbu, skladištenje, uvoz, uporabu i kupnju patentiranih lijekova ili postupaka, među ostalim od strane trećih dobavljača i pružatelja usluga. **[Am. 215]**

Ta iznimka ne obuhvaća stavljanje u promet lijekova koji su rezultat takvih aktivnosti.

Članak 85a.

Nemiješanje prava intelektualnog vlasništva

1. Države članice smatraju postupke i odluke iz članka 85. regulatornim ili upravnim postupcima koji su, kao takvi, neovisni o provedbi prava intelektualnog vlasništva.

2. Zaštita prava intelektualnog vlasništva nije valjan razlog za odbijanje, suspenziju, odgodu, povlačenje ili opoziv odluka iz članka 85.

3. Stavci 1. i 2. primjenjuju se ne dovodeći u pitanje zakonodavstvo Unije i nacionalno zakonodavstvo koje se odnosi na zaštitu intelektualnog vlasništva. **[Am. 216]**

Članak 86.

Nagrade za lijekove za pedijatrijsku primjenu

1. Ako zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet uključuje rezultate svih studija provedenih u skladu s prihvaćenim planom pedijatrijskog istraživanja, nositelj patenta ili svjedodžbe o dodatnoj zaštiti ima pravo na šestomjesečno produljenje razdoblja iz članka 13. stavaka 1. i 2. [Uredbe (EZ) br. 469/2009 – Ured za publikacije: zamijeniti upućivanje novim instrumentom nakon donošenja].

Prvi podstavak primjenjuje se i ako završetak provedbe prihvaćenog plana pedijatrijskog istraživanja nije doveo do odobrenja pedijatrijske indikacije, ali su rezultati provedenih studija uključeni u sažetak opisa svojstava lijeka i, ako je primjenjivo, uputu o dotičnom lijeku.

2. Izjava iz članka 49. stavka 2. ove Direktive ili članka 90. stavka 2. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] uključuje se u odobrenje za stavljanje u promet za potrebe primjene stavka 1.

3. Ako su primijenjeni postupci iz poglavlja III. odjeljaka 3. i 4., šestomjesečno produljenje razdoblja iz stavka 1. odobrava se samo ako je lijek odobren u svim državama članicama.

4. U slučaju zahtjeva za nove terapijske indikacije, uključujući pedijatrijske indikacije, nove farmaceutske oblike, nove jačine i nove putove primjene odobrenih lijekova koji su zaštićeni svjedodžbom o dodatnoj zaštiti na temelju [Uredbe (EZ) br. 469/2009 – Ured za publikacije: zamijeniti upućivanje novim instrumentom nakon donošenja] ili patentom koji omogućuje izdavanje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti, na temelju kojeg se odobrava nova pedijatrijska indikacija, stavci 1., 2. i 3. ne primjenjuju se ako podnositelj zahtjeva zatraži i odobri mu se jednogodišnje produljenje razdoblja zaštite stavljanja u promet dotičnog lijeka na temelju toga što ta nova pedijatrijska indikacija ima značajnu kliničku korist u odnosu na postojeće terapije, u skladu s člankom 81. stavkom 2. prvim podstavkom točkom (d).

Članak 86a.

Izvješćivanje o pristupu lijekovima

Komisija u suradnji s državama članicama razvija pokazatelje za mjerenje pristupa lijekovima u Uniji. Ti pokazatelji moraju biti utemelji na dokazima i mjerljivi te se moraju redovito revidirati kako bi odražavali promjene u zdravstvenoj skrbi u Uniji.

Komisija objavljuje izvješće o procjeni pristupa lijekovima i preprekama za poboljšanje takvog pristupa u svakoj državi članici i skupno na razini Unije. Izvješće je dostupno javnosti.

Na temelju tog izvješća Komisija izrađuje namjenske internetske stranice s lako dostupnim informacijama o pokazateljima pristupa i pristupu lijekovima u Uniji koje su namijenjene široj javnosti i relevantnim dionicima.

Prvo izvješće sastavlja se do [datum završetka druge godine nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] i svakih pet godina nakon toga. **[Am. 217]**

Poglavlje VIII.

Mjere nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet

Članak 87.

Obveza provođenja studija nakon izdavanja odobrenja

1. Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet nadležno tijelo države članice može nositelju odobrenja za stavljanje u promet odrediti obvezu:

(a) provođenja studije sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja ako postoji zabrinutost u vezi s rizicima odobrenog lijeka. Ako se ista zabrinutost odnosi na više lijekova, nadležno tijelo države članice nakon savjetovanja s Odborom za procjenu rizika u području farmakovigilancije potiče dotične nositelje odobrenja za stavljanje u promet da provedu zajedničku studiju sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja;

(b) provođenja studije djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja ako razumijevanje bolesti ili klinička metodologija upućuju na to da bi trebalo značajno revidirati prethodne ocjene djelotvornosti. Obveza provođenja studije djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja temelji se na delegiranim aktima donesenima na temelju članka 88., uzimajući u obzir znanstvene smjernice iz članka 123.;

(c) provođenja studije procjene rizika za okoliš nakon izdavanja odobrenja i prikupljanja podataka o praćenju ili informacija o uporabi, ako postoji zabrinutost u pogledu rizika za okoliš ili javno zdravlje, uključujući antimikrobnu rezistenciju, koja proizlazi iz odobrenog lijeka ili povezane djelatne tvari***; ako se studija procjene rizika za okoliš nakon izdavanja odobrenja odnosi na antimikrobik, ona obuhvaća relevantne i usporedive podatke o opsegu prodaje i primjeni po vrstama antimikrobnih lijekova; Agencija surađuje s državama članicama i ostalim agencijama Unije radi analiziranja tih podataka i objavljuje godišnje izvješće; Agencija uzima te podatke u obzir pri donošenju svih relevantnih smjernica i preporuka***. **[Am. 218]**

Ako se ista zabrinutost odnosi na više lijekova, nadležno tijelo države članice nakon savjetovanja s Agencijom potiče dotične nositelje odobrenja za stavljanje u promet da provedu zajedničku studiju procjene rizika za okoliš nakon izdavanja odobrenja.

Ta se obveza obrazlaže i priopćuje u pisanom obliku te se u njoj navode ciljevi i vremenski okvir za dostavu i provođenje studije. ***Informacije o obveznim studijama nakon izdavanja odobrenja navode se u europskom javnom izvješću o procjeni za taj proizvod i u bazi podataka nadležnog tijela.*** **[Am. 219]**

2. Nadležno tijelo države članice nositelju odobrenja za stavljanje u promet omogućuje dostavljanje pisanih primjedbi na uvođenje obveze u roku koji to tijelo odredi, ako to nositelj odobrenja za stavljanje u promet zatraži u roku od 30 dana od primitka pisane obavijesti o obvezi.

3. Na temelju pisanih primjedbi koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet nadležno tijelo države članice povlači ili potvrđuje obvezu. Ako nadležno tijelo države članice potvrdi obvezu, odobrenje za stavljanje u promet izmjenjuje se kako bi se u njega uključila ta obveza kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet te se, prema potrebi, u skladu s tim ažurira sustav upravljanja rizikom.

Članak 88.

Delegirani akti o studijama djelotvornosti nakon izdavanja odobrenja

1. Kako bi se utvrdile situacije u kojima se mogu zahtijevati studije djelotvornosti nakon izdavanja odobrenja u skladu s člancima 44. i 87., Komisija može putem delegiranih akata u skladu s člankom 215. donijeti mjere kojima se dopunjuju odredbe članaka 44. i 87.

2. Pri donošenju tih delegiranih akata Komisija djeluje u skladu s odredbama ove Direktive.

Članak 89.

Evidentiranje uvjeta povezanih s odobrenjima za stavljanje u promet

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet uvrštava sve uvjete u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti iz članaka 44., 45. i 87. u sustav upravljanja rizikom.

2. Države članice obavješćuju Agenciju o odobrenjima za stavljanje u promet koja su izdale podložno uvjetima iz članaka 44. i 45. te obvezama koje su uvele u skladu s člankom 87.

Članak 90.

Ažuriranje odobrenja za stavljanje u promet povezano sa znanstvenim i tehnološkim napretkom

1. Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet u skladu s poglavljem III. nositelj odobrenja za stavljanje u promet, u pogledu metoda proizvodnje i kontrole iz zahtjeva za izdavanje tog odobrenja za stavljanje u promet, vodi računa o znanstvenom i tehničkom napretku te uvodi sve potrebne izmjene kako bi se lijek mogao proizvoditi i kontrolirati u skladu s općeprihvaćenim znanstvenim metodama.

Te izmjene podliježu odobrenju nadležnog tijela dotične države članice.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet nadležnom tijelu države članice bez nepotrebne odgode dostavlja sve nove informacije koje bi mogle dovesti do izmjene podataka ili dokumentacije iz članka 6., članaka od 9. do 13., članka 62., članka 41. stavka 5., Priloga I. ili Priloga II.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet posebno bez nepotrebne odgode obavješćuje nadležno tijelo države članice o svakoj zabrani ili ograničenju koje su nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili bilo kojem subjektu u ugovornom odnosu s nositeljem odobrenja za stavljanje u promet odredila nadležna tijela bilo koje države u kojoj je lijek stavljen u promet i o bilo kojim drugim novim informacijama koje bi mogle utjecati na ocjenu koristi i rizika dotičnog lijeka. Te informacije uključuju pozitivne i negativne rezultate kliničkih ispitivanja ili drugih studija za sve terapijske indikacije i populacije, bez obzira na to jesu li uključene u odobrenje za stavljanje u promet, kao i podatke o uporabi lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava da se uvjeti odobrenja za stavljanje u promet, uključujući sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku ažuriraju u skladu s aktualnim znanstvenim spoznajama, uključujući zaključke procjene i preporuke objavljene na europskom internetskom portalu za lijekove uspostavljenom u skladu s člankom 104. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

4. Nadležno tijelo države članice u bilo kojem trenutku od nositelja odobrenja za stavljanje u promet može zatražiti da dostavi podatke kojima se dokazuje da je omjer koristi i rizika i dalje povoljan. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovara u potpunosti i u utvrđenom roku na svaki takav zahtjev. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u potpunosti i u utvrđenom roku odgovara i na svaki zahtjev nadležnog tijela u vezi s provedbom prethodno uvedenih mjera, uključujući mjere za minimiziranje rizika.

5. Nadležno tijelo države članice u bilo kojem trenutku od nositelja odobrenja za stavljanje u promet može zatražiti da dostavi presliku glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet tu presliku dostavlja najkasnije sedam dana od primitka zahtjeva.

6. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u potpunosti i u utvrđenom roku odgovara i na svaki zahtjev nadležnog tijela u vezi s provedbom prethodno uvedenih mjera u pogledu rizika za okoliš ili javno zdravlje, uključujući antimikrobnu rezistenciju.

Članak 91.

Ažuriranje planova upravljanja rizikom

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka iz članaka 9. i 11. nadležnim tijelima dotičnih država članica dostavlja plan upravljanja rizikom i njegov sažetak ako se odobrenje za stavljanje u promet referentnog lijeka povuče, ali odobrenje za stavljanje u promet lijeka iz članaka 9. i 11. bude zadržano.

Plan upravljanja rizikom i njegov sažetak dostavljaju se nadležnim tijelima dotičnih država članica u roku od 60 dana od povlačenja odobrenja za stavljanje u promet referentnog lijeka putem izmjene.

2. Nadležno tijelo države članice nositelju odobrenja za stavljanje u promet lijeka iz članaka 9. i 11. može odrediti obvezu podnošenja plana upravljanja rizikom i njegova sažetka:

(a) ako su u vezi s referentnim lijekom određene dodatne mjere za minimiziranje rizika; ili

(b) ako je to opravdano farmakovigilancijom.

3. U slučaju iz stavka 2. točke (a) plan upravljanja rizikom usklađuje se s planom upravljanja rizikom za referentni lijek.

4. Obveza iz stavka 3. obrazlaže se u pisanom obliku i priopćuje nositelju odobrenja za stavljanje u promet te se u njoj navodi rok za dostavu plana upravljanja rizikom i njegova sažetka putem izmjene.

Članak 92.

Izmjena odobrenja za stavljanje u promet

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet zahtjev za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet podnosi elektroničkim putem u formatima koje je stavila na raspolaganje Agencija, osim ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet izmjenu provodi kako bi ažurirao svoje podatke u bazi podataka.

2. Izmjene se razvrstavaju u različite kategorije, ovisno o razini rizika za javno zdravlje i mogućem utjecaju na kakvoću, sigurnost i djelotvornost dotičnog lijeka. Te kategorije variraju od izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet koje imaju najveći mogući utjecaj na kakvoću, sigurnost ili djelotvornost lijeka preko izmjena koje na njih nemaju nikakav ili imaju minimalan utjecaj do administrativnih izmjena.

3. Postupci za razmatranje zahtjeva za izmjene razmjerni su uključenom riziku i utjecaju. Ti postupci variraju od postupaka kojima se provedba dopušta tek nakon odobrenja temeljenog na potpunom znanstvenom ocjenjivanju do postupaka kojima se dopušta da se izmjene trenutačno provedu i da nositelj odobrenja za stavljanje u promet podatke naknadno dostavi nadležnom tijelu. Ti postupci mogu uključivati i ažuriranja kojima nositelj odobrenja za stavljanje u promet ažurira svoje podatke u bazi podataka. ***Ako Agencija to smatra opravdanim, predviđaju se i ubrzani postupci procjene za izmjene koje su od velikog interesa sa stajališta javnog zdravstva.*** **[Am. 220]**

4. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem sljedećeg:

(a) kategorija iz stavka 2. u koje se razvrstavaju izmjene;

(b) pravila za razmatranje zahtjevâ za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet, uključujući postupke za ažuriranja putem baze podataka;

(c) uvjeta za podnošenje jedinstvenog zahtjeva za više od jedne izmjene uvjeta istog odobrenja za stavljanje u promet i za istu izmjenu uvjeta više odobrenja za stavljanje u promet;

(d) iznimaka od postupaka izmjena ako se ažuriranje informacija u odobrenju za stavljanje u promet iz Priloga I. može izravno provesti;

(e) uvjeta i postupaka za suradnju s nadležnim tijelima trećih zemalja ili međunarodnim organizacijama u pogledu razmatranja zahtjeva za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 93.

Izmjena odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema decentraliziranom postupku ili postupku uzajamnog priznavanja

1. Svaki zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje u promet za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet izdanog u skladu s odredbama poglavlja III. odjeljaka 3. i 4. dostavlja se svim državama članicama koje su prethodno odobrile dotični lijek. Isto se primjenjuje ako su početna odobrenja za stavljanje u promet izdana u zasebnim postupcima.

2. U slučaju arbitražnog postupka pred Komisijom, postupak iz članaka 41. i 42. po analogiji se primjenjuje na izmjene odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 94.

Izmjena odobrenja za stavljanje u promet na temelju pedijatrijskih studija

1. Na temelju relevantnih pedijatrijskih kliničkih studija primljenih u skladu s člankom 45. stavkom 1. Uredbe (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća ([50]) nadležna tijela država članica mogu***, nakon savjetovanja s nositeljem odobrenja za stavljanje u promet,*** na odgovarajući način izmijeniti odobrenje za stavljanje u promet ~~dotičnog~~***predmetnog*** lijeka i ažurirati sažetak opisa svojstava tog lijeka i uputu o lijeku za taj lijek. Nadležna tijela razmjenjuju informacije o dostavljenim studijama te, ako je primjenjivo, njihovu utjecaju na ~~dotična~~***predmetna*** odobrenja za stavljanje u promet. **[Am. 221]**

2. Aktivnosti u skladu sa stavkom 1. završavaju se u roku od pet godina od [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].

3. Ako je lijek odobren na temelju odredbi iz poglavlja III., na temelju informacija primljenih u skladu s člankom 91. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004], nadležna tijela država članica mogu na odgovarajući način izmijeniti odobrenje za stavljanje u promet dotičnog lijeka i ažurirati sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku.

([50]) Uredba (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu i izmjeni Uredbe (EEZ) br. 1768/92, Direktive 2001/20/EZ, Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L 378, 27.12.2006., str. 1.).

4. Države članice razmjenjuju informacije o dostavljenim studijama te, ako je primjenjivo, njihovu utjecaju na dotična odobrenja za stavljanje u promet.

5. Razmjenu informacija koordinira Agencija.

Članak 95.

Postupak upućivanja radi zaštite interesa Unije

1. U posebnim slučajevima kad je u pitanju interes Unije, države članice ili Komisija predmet upućuju Odboru za lijekove za humanu primjenu radi primjene postupka utvrđenog u člancima 41. i 42. prije donošenja odluke o zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili o suspenziji ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet ili o bilo kojoj drugoj izmjeni odobrenja za stavljanje u promet koja se čini potrebnom. Države članice i Komisija uzimaju u obzir sve zahtjeve podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

Ako je upućivanje rezultat ocjene podataka povezanih s farmakovigilancijom odobrenog lijeka, predmet se upućuje Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije te se može primijeniti članak 115. stavak 2. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije izdaje preporuku u skladu s postupkom iz članka 41. Konačna preporuka prosljeđuje se Odboru za lijekove za humanu primjenu ili koordinacijskoj skupini, ovisno o slučaju, te se primjenjuje postupak utvrđen u članku 115.

Međutim, ako je ispunjen jedan od kriterija iz članka 114. stavka 1., primjenjuje se postupak utvrđen u člancima 114., 115. i 116.

Dotična država članica ili Komisija jasno definiraju pitanje koje se upućuje Odboru na razmatranje i o tome obavješćuju podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

Države članice i podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavljaju Odboru sve raspoložive informacije u vezi s dotičnim predmetom.

2. Ako se upućivanje Odboru odnosi na skup lijekova ili terapijski razred, Agencija može ograničiti postupak na određene posebne dijelove odobrenja.

U tom slučaju članak 93. primjenjuje se na te lijekove samo ako su bili obuhvaćeni postupcima odobrenja iz poglavlja III. odjeljaka 3. i 4.

Ako se područje primjene postupka pokrenutog na temelju ovog članka odnosi na skup lijekova ili terapijski razred, u taj se postupak uključuju i lijekovi koji su obuhvaćeni odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku i koji pripadaju tom skupu ili razredu.

3. Ne dovodeći u pitanje stavak 1., ako je za zaštitu javnog zdravlja nužno hitno djelovanje, država članica može u bilo kojoj fazi postupka suspendirati odobrenje za stavljanje u promet i zabraniti uporabu dotičnog lijeka na svojem državnom području do donošenja konačne odluke. O razlozima za takvu mjeru obavješćuje Komisiju, Agenciju i druge države članice najkasnije sljedeći radni dan.

4. Ako područje primjene postupka pokrenutog na temelju ovog članka, kako je utvrđeno u skladu sa stavkom 2., uključuje lijekove koji su obuhvaćeni odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku i ako je za zaštitu javnog zdravlja nužno hitno djelovanje, Komisija može u bilo kojoj fazi postupka suspendirati odobrenje za stavljanje u promet i zabraniti uporabu dotičnog lijeka do donošenja konačne odluke. Komisija obavješćuje Agenciju i države članice o razlozima za takvu mjeru najkasnije sljedeći radni dan.

Poglavlje IX.

Farmakovigilancija

Odjeljak 1.

Opće odredbe

Članak 96.

Farmakovigilancijski sustav država članica

1. Države članice provode farmakovigilancijski sustav kako bi izvršavale svoje farmakovigilancijske zadaće i sudjelovale u farmakovigilancijskim aktivnostima Unije***, među ostalim farmakovigilanciju za dugoročne studije sigurnosti i učinkovitosti lijeka u djece nakon izdavanja odobrenja, po potrebi uključujući podatke o uporabi lijeka izvan odobrene indikacije***. **[Am. 222]**

Farmakovigilancijski sustav upotrebljava se za prikupljanje informacija o rizicima lijekova u pogledu zdravlja pacijenta ili javnog zdravlja. Te se informacije posebno odnose na nuspojave kod ljudi koje su se pojavile pri uporabi lijeka u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet te pri uporabama izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet te na nuspojave u vezi s profesionalnom izloženosti lijeku.

2. Države članice s pomoću farmakovigilancijskog sustava iz stavka 1. znanstveno ocjenjuju sve informacije, razmatraju mogućnosti za minimiziranje i sprečavanje rizika te prema potrebi poduzimaju regulatorne mjere u pogledu odobrenja za stavljanje u promet. Provode redovitu reviziju svojeg farmakovigilancijskog sustava i prema potrebi poduzimaju korektivne mjere.

3. Svaka država članica imenuje nadležno tijelo za obavljanje farmakovigilancijskih zadaća.

4. Komisija može zatražiti od država članica da pod koordinacijom Agencije sudjeluju u međunarodnom usklađivanju i normiranju tehničkih mjera koje se odnose na farmakovigilanciju.

Članak 97.

Odgovornosti država članica za farmakovigilancijske aktivnosti

1. Države članice:

(a) poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi potaknule pacijente, liječnike, ljekarnike i druge zdravstvene djelatnike da prijavljuju sumnje na nuspojave nadležnom tijelu države članice i u te zadaće mogu, prema potrebi, uključiti organizacije koje zastupaju potrošače, pacijente i zdravstvene djelatnike;

(b) pacijentima olakšavaju prijavljivanje osiguravanjem alternativnih formata prijavljivanja uz internetske formate;

(c) poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi prikupile točne i provjerljive podatke za znanstvenu ocjenu prijava sumnji na nuspojave;

(d) osiguravaju da su javnosti pravodobno dostupne važne informacije o pitanjima farmakovigilancije u vezi s uporabom lijeka putem objave na internetskom portalu ili, prema potrebi, putem drugih sredstava informiranja javnosti;

(e) osiguravaju, metodama za prikupljanje informacija i, prema potrebi, daljnjim praćenjem prijava sumnji na nuspojave, da se poduzmu sve odgovarajuće mjere kako bi se jasno utvrdili svi biološki lijekovi koji su propisani, izdani ili prodani na njihovu državnom području koji su predmet prijave sumnji na nuspojave, uzimajući u obzir naziv lijeka i broj serije.

(ea) omogućuju zaštitu pacijenata od štetnih događaja razvojem i provedbom planova za sigurnu primjenu lijekova i rukovanje njima, što može obuhvaćati uporabu digitalnih sustava sigurnosti lijekova u bolnicama i u okviru ambulantne skrbi. **[Am. 223]**

2. Za potrebe stavka 1. točaka (a) i (e) države članice mogu odrediti posebne obveze za liječnike, ljekarnike i druge zdravstvene djelatnike.

Članak 98.

Delegiranje farmakovigilancijskih zadaća država članica

1. Država članica može bilo koju zadaću koja joj je povjerena na temelju ovog poglavlja delegirati drugoj državi članici na temelju njezine pisane suglasnosti. Svaka država članica može zastupati najviše još jednu državu članicu.

2. Država članica koja delegira zadaću o tome pisanim putem obavješćuje Komisiju, Agenciju i sve ostale države članice. Država članica koja delegira zadaću i Agencija tu informaciju stavljaju na raspolaganje javnosti.

Članak 99.

Farmakovigilancijski sustav nositelja odobrenja za stavljanje u promet

1. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet provode farmakovigilancijski sustav istovjetan farmakovigilancijskom sustavu relevantne države članice iz članka 96. stavka 1. radi ispunjavanja svojih farmakovigilancijskih zadaća.

2. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet s pomoću farmakovigilancijskog sustava iz članka 96. stavka 1. znanstveno ocjenjuju sve informacije, razmatraju mogućnosti za minimiziranje i sprečavanje rizika te prema potrebi poduzimaju odgovarajuće mjere.

3. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet provode redovitu reviziju svojeg farmakovigilancijskog sustava. U glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu upisuju zabilješku o najvažnijim nalazima revizije i na temelju tih nalaza osiguravaju izradu i provedbu odgovarajućeg plana korektivnih mjera. Zabilješka se može ukloniti nakon što se korektivne mjere u cijelosti provedu.

4. U okviru farmakovigilancijskog sustava nositelji odobrenja za stavljanje u promet:

(a) stalno i kontinuirano imaju na raspolaganju odgovarajuće kvalificiranu osobu odgovornu za farmakovigilanciju;

(b) održavaju i na zahtjev nadležnog tijela stavljaju na raspolaganje glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu;

(c) provode sustav upravljanja rizikom za svaki lijek;

(d) prate ishod mjera za minimiziranje rizika koje u sadržane u planu upravljanja rizikom iz članka 21. ili određene kao uvjeti za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člancima 44. i 45. te sve obveze uvedene u skladu s člankom 87.;

(e) ažuriraju sustav upravljanja rizikom i prate farmakovigilancijske podatke kako bi utvrdili postoje li novi rizici i jesu li se rizici promijenili te je li se promijenio omjer koristi i rizika lijekova.

5. Kvalificirana osoba iz stavka 4. točke (a) ima boravište i posluje u Uniji te je odgovorna za uspostavu i održavanje farmakovigilancijskog sustava. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja nadležnom tijelu države članice i Agenciji ime i podatke za kontakt kvalificirane osobe.

6. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet na zahtjev nadležnog tijela države članice imenuje osobu za kontakt zaduženu za pitanja farmakovigilancije u toj državi članici, koja podnosi izvješće kvalificiranoj osobi iz stavka 4. točke (a).

Članak 100.

Sustav upravljanja rizikom

1. Odstupajući od članka 99. stavka 4. točke (c), nositelji odobrenja za stavljanje u promet izdanih prije 21. srpnja 2012. nisu obvezni provoditi sustav upravljanja rizikom za svaki lijek.

2. Nadležno tijelo države članice nositelju nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet može odrediti obvezu provođenja sustava upravljanja rizikom iz članka 99. stavka 4. točke (c) ako postoji zabrinutost u vezi s rizicima koji bi mogli utjecati na omjer koristi i rizika odobrenog lijeka. U tom kontekstu, nadležno tijelo države članice također obvezuje nositelja odobrenja za stavljanje u promet da dostavi plan upravljanja rizikom za sustav upravljanja rizikom koji namjerava uvesti za dotični lijek.

3. Obveza iz stavka 2. obrazlaže se i u njoj se navodi vremenski okvir za dostavu plana upravljanja rizikom te se dostavlja pisana obavijest o njezinu uvođenju.

4. Nadležno tijelo države članice omogućuje nositelju odobrenja za stavljanje u promet dostavljanje pisanih primjedbi u pogledu određivanja obveze u roku koji to tijelo odredi, ako to nositelj odobrenja za stavljanje u promet zatraži u roku od 30 dana od primitka pisane obavijesti o obvezi.

5. Na temelju pisanih primjedbi koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet nadležno tijelo države članice povlači ili potvrđuje obvezu. Ako nadležno tijelo države članice potvrdi obvezu, odobrenje za stavljanje u promet izmjenjuje se kako bi se u njega uključile mjere koje se moraju poduzeti u okviru sustava upravljanja rizikom kao uvjeti za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet iz članka 44. točke (a).

Članak 101.

Financijska sredstva za farmakovigilancijske aktivnosti

1. Upravljanje financijskim sredstvima za aktivnosti povezane s farmakovigilancijom, vođenjem komunikacijskih mreža i nadzorom tržišta pod stalnim su nadzorom nadležnih tijela država članica kako bi se zajamčila njihova neovisnost u obavljanju tih farmakovigilancijskih aktivnosti.

2. Stavak 1. ne sprečava nadležna tijela država članica da nositeljima odobrenja za stavljanje u promet naplaćuju naknade za obavljanje farmakovigilancijskih aktivnosti pod uvjetom da je neovisnost u obavljanju tih farmakovigilancijskih aktivnosti strogo zajamčena.

Odjeljak 2.

Transparentnost i komunikacija

Članak 102.

Nacionalni internetski portal

1. Svaka država članica uspostavlja i održava nacionalni internetski portal za lijekove povezan s europskim internetskim portalom za lijekove uspostavljenim u skladu s člankom 104. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004]. Države članice na nacionalnim internetskim portalima za lijekove objavljuju barem sljedeće:

(a) javna izvješća o ocjeni i sažetak tih izvješća;

(b) sažetke opisa svojstava lijeka i upute o lijeku;

(ba) ishod ocjene procjene rizika za okoliš, uključujući podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet, u skladu s člankom 22. stavkom 7.a i člankom 29. stavkom 4.a; **[Am. 224]**

(c) sažetke planova upravljanja rizikom za lijekove obuhvaćene nacionalnim odobrenjem za stavljanje u promet u skladu s poglavljem III.;

(d) informacije o različitim načinima na koje zdravstveni djelatnici i pacijenti mogu nadležnim tijelima država članica prijaviti sumnje na nuspojave lijekova, uključujući standardne internetske strukturirane obrasce iz članka 102. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

(da) po potrebi informacije o antimikrobicima, u skladu s člankom 17. stavkom 2. i člankom 29. stavkom 4.a; **[Am. 225]**

(db) po potrebi karticu s informacijama o otpornosti na antimikrobike te o odgovarajućoj uporabi i odlaganju antimikrobika; **[Am. 226]**

(dc) periodička izvješća o sigurnosti; **[Am. 227]**

(dd) informacije o statusu u pogledu nestašice lijekova iz članka 121. stavka 1. točke (b) [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004]. **[Am. 228]**

2. Sažeci iz stavka 2. točke (c) prema potrebi sadržavaju opis dodatnih mjera za minimiziranje rizika.

Članak 103.

Objava ocjene

Agencija na europskom internetskom portalu za lijekove objavljuje konačne zaključke ocjene, preporuke, mišljenja i odluke iz članaka od 107. do 116.

Članak 104.

Javne obavijesti

1. Čim nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava izdati javnu obavijest o pitanjima farmakovigilancije u vezi s uporabom lijeka, a u svakom slučaju u trenutku objavljivanja te javne obavijesti ili prije njezina objavljivanja, obvezan je o tome obavijestiti države članice, Agenciju i Komisiju.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava da su informacije za javnost objektivne i neobmanjujuće.

3. Osim ako je zbog zaštite javnog zdravlja potrebno izdati hitnu javnu obavijest, države članice, Agencija i Komisija obavješćuju jedna drugu najmanje 24 sata prije izdavanja javne obavijesti o pitanjima farmakovigilancije.

4. Kad je riječ o djelatnim tvarima u lijekovima koji su odobreni u više država članica, Agencija je odgovorna za koordinaciju između nadležnih tijela država članica u pogledu obavijesti o sigurnosti i dostavlja vremenski okvir za objavu informacija.

5. Uz koordinaciju Agencije države članice poduzimaju sve razumne napore kako bi se dogovorile o zajedničkoj obavijesti o sigurnosti dotičnog lijeka i vremenskom okviru za njezinu objavu. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije na zahtjev Agencije daje savjet o tim obavijestima o sigurnosti.

6. Ako Agencija ili nadležna tijela država članica javno objavljuju informacije iz stavaka 2. i 3., brišu se svi osobni podaci ili podaci poslovno povjerljive prirode, osim ako je njihovo javno objavljivanje nužno radi zaštite javnog zdravlja.

Odjeljak 3.

Evidentiranje i prijavljivanje sumnji na nuspojave

Članak 105.

Evidentiranje i prijavljivanje sumnji na nuspojave koje obavlja nositelj odobrenja za stavljanje u promet

1. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet evidentiraju sve sumnje na nuspojave u Uniji ili trećim zemljama na koje su upozoreni, neovisno o tome jesu li ih spontano prijavili pacijenti ili zdravstveni djelatnici ili su se pojavile u okviru studije nakon izdavanja odobrenja, uključujući podatke o uporabi lijeka izvan odobrene indikacije.

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet osiguravaju da su te prijave dostupne na jednom mjestu unutar Unije.

Odstupajući od prvog podstavka, sumnje na nuspojave koje se pojave u okviru kliničkog ispitivanja evidentiraju se i prijavljuju u skladu s Uredbom (EU) br. 536/2014.

2. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet ne smiju odbiti razmotriti prijave sumnji na nuspojave zaprimljene od pacijenata***, njegovatelja ili drugih relevantnih osoba, kao što su članovi obitelji,*** ili zdravstvenih djelatnika elektronički putem ili na bilo koji drugi primjeren način. **[Am. 229]**

3. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet elektroničkim putem dostavljaju informacije o svim sumnjama na ozbiljne nuspojave koje su se pojavile u Uniji i trećim zemljama u bazu podataka i mrežu za obradu podataka iz članka 101. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] („baza podataka Eudravigilance") u roku od 15 dana od dana kad je dotični nositelj odobrenja za stavljanje u promet saznao za događaj.

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet elektroničkim putem dostavljaju informacije o svim sumnjama na nuspojave koje nisu ozbiljne i koje su se pojavile u Uniji u bazu podataka Eudravigilance u roku od 90 dana od dana kad je dotični nositelj odobrenja za stavljanje u promet saznao za događaj.

Za lijekove koji sadržavaju djelatne tvari s popisa publikacija koje Agencija nadzire u skladu s člankom 105. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] nositelji odobrenja za stavljanje u promet nisu obvezni u bazu podataka Eudravigilance prijavljivati sumnje na nuspojave zabilježene u publikacijama s popisa, ali su obvezni pratiti svu ostalu medicinsku literaturu i prijaviti sve sumnje na nuspojave koje su u njoj zabilježene.

4. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet utvrđuju postupke za prikupljanje točnih i provjerljivih podataka za znanstvenu ocjenu prijava sumnji na nuspojave. Također prikupljaju dodatne informacije o tim prijavama i unose ažurirane informacije u bazu podataka Eudravigilance.

5. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet surađuju s Agencijom i nadležnim tijelima država članica u otkrivanju duplikata prijava sumnji na nuspojave.

6. Ovaj se članak primjenjuje mutatis mutandis na poduzeća koja isporučuju lijekove koji se upotrebljavaju u skladu s člankom 3. stavcima 1. ili 2.

Članak 106.

Evidentiranje i prijavljivanje sumnji na nuspojave koje provode države članice

1. Svaka država članica evidentira sve sumnje na nuspojave koje se pojave na njezinu državnom području i na koje je upozore zdravstveni djelatnici i pacijenti. To uključuje sve odobrene lijekove i lijekove koji se upotrebljavaju u skladu s člankom 3. stavcima 1. ili 2. Države članice prema potrebi uključuju pacijente i zdravstvene djelatnike u daljnje mjere u vezi s prijavama kako bi ispunile zahtjeve iz članka 97. stavka 1. točaka (c) i (e) ***i nastoje izravno informirati dionike koji su prijavili sumnju na nuspojave o odlukama donesenima u vezi sa sigurnošću lijeka***. **[Am. 230]**

Države članice osiguravaju da se takve nuspojave mogu prijavljivati putem nacionalnih internetskih portala za lijekove ili na druge načine.

2. Države članice na čijem se državnom području pojavila sumnja na nuspojavu mogu uključiti nositelja odobrenja za stavljanje u promet u daljnje mjere u vezi s prijavama.

3. Države članice surađuju s Agencijom i nositeljima odobrenja za stavljanje u promet u otkrivanju duplikata prijava sumnji na nuspojave.

4. Države članice u roku od 15 dana od primitka prijava sumnji na ozbiljne nuspojave iz stavka 1. elektroničkim putem dostavljaju prijave u bazu podataka Eudravigilance.

Države članice u roku od 90 dana od primitka prijava iz stavka 1. u bazu podataka Eudravigilance elektroničkim putem dostavljaju prijave o sumnjama na nuspojave koje nisu ozbiljne.

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet imaju pristup prijavama iz ovog stavka putem baze podataka Eudravigilance.

5. Države članice osiguravaju da prijave sumnji na nuspojave koje proizlaze iz pogreške***, uključujući one*** povezane s uporabom lijeka***, njegovom primjenom i izdavanjem koje provode stručne osobe***, na koje su upozorene, budu dostupne u bazi podataka Eudravigilance te svim tijelima, organizacijama ili institucijama odgovornima za sigurnost pacijenata u toj državi članici. Također osiguravaju da su tijela odgovorna za lijekove u toj državi članici informirana o svim sumnjama na nuspojave na koje su upozorena bilo koja druga tijela u toj državi članici. Te se prijave na odgovarajući način identificiraju u obrascima iz članka 102. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004]. **[Am. 231]**

5a. Izvješća o nuspojavama koje su posljedica nepravilne primjene ili izdavanja lijeka dostupna su u bazi podataka Eudravigilance i uključuju se u periodička izvješća o sigurnosti. Države članice po potrebi poduzimaju korektivne mjere kako bi postigle visoke standarde sigurnosti lijekova u zdravstvenim ustanovama nakon savjetovanja sa zdravstvenim djelatnicima i ostalim relevantnim dionicima. **[Am. 232]**

6. Osim ako postoje opravdani razlozi koji proizlaze iz farmakovigilancijskih aktivnosti, države članice nositeljima odobrenja za stavljanje u promet ne uvode dodatne obveze u pogledu prijavljivanja sumnji na nuspojave.

Odjeljak 4.

Periodička izvješća o sigurnosti

Članak 107.

Periodička izvješća o sigurnosti

1. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet Agenciji dostavljaju periodička izvješća o sigurnosti koja sadržavaju:

(a) sažetke podataka koji su relevantni za omjer koristi i rizika lijeka, uključujući rezultate svih studija, uzimajući u obzir njihov mogući utjecaj na odobrenje za stavljanje u promet;

(b) znanstvenu ocjenu omjera koristi i rizika lijeka;

(c) sve podatke o opsegu prodaje lijeka te sve podatke o broju izdanih recepata kojima raspolaže nositelj odobrenja za stavljanje u promet, uključujući procjenu populacije koja je izložena lijeku.

U podacima dostavljenima u skladu s prvim podstavkom točkom (c) razlikuju se prodaja i količine ostvareni unutar Unije i prodaja i količine ostvareni izvan Unije.

2. Ocjena iz stavka 1. prvog podstavka točke (b) temelji na svim raspoloživim podacima, uključujući podatke iz kliničkih ispitivanja za neodobrene terapijske indikacije i populacije.

Periodička izvješća o sigurnosti podnose se u elektroničkom obliku.

3. Agencija stavlja na raspolaganje izvješća iz stavka 1. nadležnim tijelima država članica, članovima Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije, Odboru za lijekove za humanu primjenu i koordinacijskoj skupini putem registra iz članka 103. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

3a. Agencija ili nacionalna nadležna tijela objavljuju izvješća iz stavka 1. točaka (a) i (b). **[Am. 233]**

4. Odstupajući od stavka 1., nositelji odobrenja za stavljanje u promet lijekova iz članka 9. ili članka 13. i nositelji registracije lijekova iz članka 126. ili članka 134. stavka 1. obvezni su nadležnom tijelu dostaviti periodička izvješća o sigurnosti tih lijekova samo u sljedećim slučajevima:

(a) ako je ta obveza propisana kao uvjet u odobrenju za stavljanje u promet u skladu s člancima 44. ili 45.; ili

(b) ako nadležno tijelo to zahtijeva na temelju zabrinutosti u pogledu farmakovigilancijskih podataka ili zbog nedostatka periodičkih izvješća o sigurnosti u vezi s djelatnom tvari nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet.

Nadležno tijelo izvješća o ocjeni periodičkih izvješća o sigurnosti iz prvog podstavka dostavlja Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije, koji razmatra postoji li potreba za jedinstvenim izvješćem o ocjeni za sva odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadržavaju istu djelatnu tvar te o tome obavješćuje koordinacijsku skupinu ili Odbor za lijekove za humanu primjenu radi primjene postupaka utvrđenih u članku 108. stavku 4. i članku 110.

Članak 108.

Učestalost podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti

1. Učestalost podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti utvrđuje se u odobrenju za stavljanje u promet.

Datumi podnošenja u skladu s utvrđenom učestalošću računaju se od datuma izdavanja odobrenja za stavljanje u promet.

2. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet koja su izdana prije 21. srpnja 2012. i za koja učestalost i datumi podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti nisu propisani kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnose periodička izvješća o sigurnosti u skladu s drugim podstavkom dok se u odobrenju za stavljanje u promet ne utvrdi druga učestalost ili drugi datumi podnošenja izvješća u skladu sa stavcima 4., 5. i 6.

Periodička izvješća o sigurnosti bez odgode se podnose nadležnim tijelima na zahtjev:

(a) ako lijek još nije stavljen u promet, najmanje svakih šest mjeseci nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet i do stavljanja u promet;

(b) ako je lijek stavljen u promet, najmanje svakih šest mjeseci tijekom prve dvije godine nakon prvog stavljanja u promet, jednom godišnje tijekom sljedeće dvije godine, a nakon toga svake tri godine.

3. Stavak 2. primjenjuje se i na lijekove koji su odobreni samo u jednoj državi članici i na koje se ne primjenjuje stavak 4.

4. Ako lijekovi koji su predmet različitih odobrenja za stavljanje u promet sadržavaju istu djelatnu tvar ili istu kombinaciju djelatnih tvari, učestalost i datumi podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti koji proizlaze iz primjene stavaka 1. i 2. mogu se izmijeniti i uskladiti kako bi se omogućila jedinstvena ocjena u okviru postupka podjele zadaća u vezi s periodičkim izvješćem o sigurnosti i utvrdio referentni datum Unije od kojeg se računaju datumi podnošenja.

Usklađenu učestalost podnošenja izvješća i referentni datum Unije nakon savjetovanja s Odborom za procjenu rizika u području farmakovigilancije može utvrditi jedno od sljedećih tijela:

(a) Odbor za lijekove za humanu primjenu, ako je barem jedno od odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadržavaju dotičnu djelatnu tvar izdano prema centraliziranom postupku iz članka 3. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004];

(b) koordinacijska skupina, u slučajevima koji nisu obuhvaćeni točkom (a).

Agencija objavljuje usklađenu učestalost podnošenja izvješća utvrđenu u skladu s prvim i drugim podstavkom. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet u skladu s time podnose zahtjev za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet.

5. Za potrebe stavka 4. referentni datum Unije za lijekove koji sadržavaju istu djelatnu tvar ili istu kombinaciju djelatnih tvari je jedan od sljedećih:

(a) datum izdavanja prvog odobrenja za stavljanje u promet u Uniji lijeka koji sadržava tu djelatnu tvar ili tu kombinaciju djelatnih tvari;

(b) ako datum iz točke (a) nije moguće utvrditi, prvi poznati datumi odobrenja za stavljanje u promet lijeka koji sadržava tu djelatnu tvar ili tu kombinaciju djelatnih tvari.

6. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet mogu Odboru za lijekove za humanu primjenu ili koordinacijskoj skupini, ovisno o slučaju, podnijeti zahtjev za određivanje referentnih datuma Unije ili za promjenu učestalosti podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti na temelju jednog od sljedećih razloga:

(a) zbog razloga povezanih s javnim zdravljem;

(b) kako bi se izbjeglo udvostručivanje ocjene;

(c) radi međunarodnog usklađivanja.

Ti se zahtjevi dostavljaju u pisanom obliku i obrazlažu. Nakon savjetovanja s Odborom za procjenu rizika u području farmakovigilancije Odbor za lijekove za humanu primjenu ili koordinacijska skupina odobrava ili odbija takve zahtjeve. Agencija objavljuje sve izmjene datuma ili učestalosti podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet u skladu s time podnose zahtjev za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet.

7. Agencija popis referentnih datuma Unije i učestalost podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti objavljuje na europskom internetskom portalu za lijekove.

Svaka izmjena datuma i učestalosti podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti navedenih u odobrenju za stavljanje u promet koja proizlazi iz primjene stavaka 4., 5. i 6. stupa na snagu četiri mjeseca od datuma objave iz prvog podstavka.

Članak 109.

Ocjena periodičkih izvješća o sigurnosti

Nadležna tijela država članica ocjenjuju periodička izvješća o sigurnosti kako bi utvrdila postoje li novi rizici i jesu li se rizici promijenili te je li se promijenio omjer koristi i rizika lijekova.

Članak 110.

Jedinstvena ocjena periodičkih izvješća o sigurnosti

1. Jedinstvena ocjena periodičkih izvješća o sigurnosti provodi se za lijekove koji su odobreni u više država članica i, u slučajevima iz članka 108. stavaka 4., 5. i 6., za sve lijekove koji sadržavaju istu djelatnu tvar ili istu kombinaciju djelatnih tvari i za koje su određeni referentni datum Unije i učestalost podnošenja periodičkih izvješća o sigurnosti.

Jedinstvenu ocjenu provodi:

(a) država članica koju je imenovala koordinacijska skupina, ako nijedno predmetno odobrenje za stavljanje u promet nije izdano prema centraliziranom postupku iz članka 3. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004]; ili

(b) izvjestitelj kojeg je imenovao Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije, ako je barem jedno predmetno odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku iz članka 3. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

Pri odabiru države članice u skladu s drugim podstavkom točkom (a) koordinacijska skupina uzima u obzir obavlja li neka država članica funkciju referentne države članice u skladu s poglavljem III. odjeljcima 3. i 4.

2. Država članica ili izvjestitelj, ovisno o slučaju, sastavljaju izvješće o ocjeni u roku od 60 dana od primitka periodičkog izvješća o sigurnosti i šalju ga Agenciji i dotičnim državama članicama. Agencija izvješće šalje nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

Država članica i nositelj odobrenja za stavljanje u promet mogu u roku od 30 dana od primitka izvješća o ocjeni dostaviti primjedbe Agenciji i izvjestitelju ili državi članici.

3. Nakon primitka primjedbi iz stavka 2. izvjestitelj ili država članica u roku od 15 dana ažuriraju izvješće o ocjeni uzimajući u obzir sve dostavljene primjedbe i prosljeđuju ga Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije na svojem sljedećem sastanku donosi izvješće o ocjeni s dodatnim izmjenama ili bez njih te izdaje preporuku. U preporuci se navode različita stajališta uz njihovo obrazloženje. Agencija doneseno izvješće o ocjeni i preporuku unosi u registar uspostavljen na temelju članka 103. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] te ih prosljeđuje nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 111.

Regulatorne mjere u vezi s periodičkim izvješćima o sigurnosti

Nakon ocjene periodičkih izvješća o sigurnosti iz članka 107. nadležna tijela država članica razmatraju jesu li potrebne mjere u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet dotičnog lijeka te prema potrebi zadržavaju, izmjenjuju, suspendiraju ili ukidaju odobrenje za stavljanje u promet.

Članak 112.

Postupak donošenja regulatornih mjera u vezi s periodičkim izvješćima o sigurnosti

1. Ako se u jedinstvenoj ocjeni periodičkih izvješća o sigurnosti u skladu s člankom 110. stavkom 1. preporučuju mjere koje se odnose na više odobrenja za stavljanje u promet, od kojih nijedno nije odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku, koordinacijska skupina u roku od 30 dana od primitka izvješća o ocjeni Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije razmatra izvješće o ocjeni i zauzima stajalište o zadržavanju, izmjeni, suspenziji ili ukidanju dotičnih odobrenja za stavljanje u promet, uključujući vremenski okvir za provedbu dogovorenog stajališta.

2. Ako države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini konsenzusom postignu dogovor o mjerama koje je potrebno poduzeti, predsjednik bilježi dogovor i šalje ga nositelju odobrenja za stavljanje u promet i državama članicama. Države članice donose potrebne mjere za zadržavanje, izmjenu, suspenziju ili ukidanje dotičnih odobrenja za stavljanje u promet u skladu s vremenskim okvirom za provedbu utvrđenim u dogovoru.

U slučaju izmjene nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi nadležnim tijelima država članica odgovarajući zahtjev za izmjenu, uključujući ažurirani sažetak opisa svojstava lijeka i ažuriranu uputu o lijeku u skladu s utvrđenim vremenskim okvirom za provedbu.

Ako se dogovor ne može postići konsenzusom, stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini prosljeđuje se Komisiji, koja primjenjuje postupak iz članka 42.

Ako se dogovor koji su postigle države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini ili stajalište većine država članica razlikuje od preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije, koordinacijska skupina tom dogovoru ili stajalištu većine prilaže detaljno objašnjenje znanstvene osnove za razlike zajedno s preporukom.

3. Ako se u jedinstvenoj ocjeni periodičkih izvješća o sigurnosti u skladu s člankom 110. stavkom 1. preporučuju mjere koje se odnose na više odobrenja za stavljanje u promet, od kojih je barem jedno odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku, Odbor za lijekove za humanu primjenu u roku od 30 dana od primitka izvješća Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije razmatra izvješće i donosi mišljenje o zadržavanju, izmjeni, suspenziji ili ukidanju dotičnih odobrenja za stavljanje u promet, uključujući vremenski okvir za provedbu mišljenja.

4. Ako se mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu iz stavka 3. razlikuje od preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije, Odbor za lijekove za humanu primjenu svojem mišljenju prilaže detaljno objašnjenje znanstvene osnove za razlike zajedno s preporukom.

5. Na temelju mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu iz stavka 3. Komisija putem provedbenih akata:

(a) donosi odluku upućenu državama članicama o mjerama koje treba poduzeti u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet koja su izdale države članice i koja su obuhvaćena postupkom iz ovog odjeljka; i

(b) ako se u mišljenju navodi da su potrebne regulatorne mjere u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet, donosi odluku o izmjeni, suspenziji ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet koja su izdana prema centraliziranom postupku i obuhvaćena postupkom iz ovog odjeljka.

6. Članak 42. primjenjuje se na donošenje odluke iz stavka 5. točke (a) i na njezinu provedbu u državama članicama.

7. Članak 13. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] primjenjuje se na odluku iz stavka 5. točke (b). Ako Komisija donese takvu odluku, ona može donijeti i odluku upućenu državama članicama na temelju članka 55. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

Odjeljak 5.

Detekcija signala

Članak 113.

Praćenje i detekcija signala

1. U pogledu lijekova odobrenih u skladu s poglavljem III. nadležna tijela država članica u suradnji s Agencijom poduzimaju sljedeće mjere:

(a) prate ishod mjera za minimiziranje rizika iz planova upravljanja rizikom i uvjeta iz članaka 44. i 45. te sve obveze uvedene u skladu s člankom 87.;

(b) procjenjuju ažuriranja sustava upravljanja rizikom;

(c) prate podatke u bazi podataka Eudravigilance kako bi utvrdila postoje li novi rizici i jesu li se rizici promijenili te utječu li ti rizici na omjer koristi i rizika.

2. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije provodi početnu analizu i određuje prioritet signala o novim ili promijenjenim rizicima te promjenama omjera koristi i rizika. Ako smatra da je potrebno daljnje postupanje, procjena tih signala i dogovor o daljnjem postupanju u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet provode se u vremenskom okviru razmjernom opsegu i ozbiljnosti problema.

3. Agencija i nadležna tijela država članica te nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavješćuju jedni druge u slučaju novih ili promijenjenih rizika te promjena omjera koristi i rizika.

4. Države članice osiguravaju da nositelji odobrenja za stavljanje u promet obavješćuju Agenciju i nadležna tijela država članica u slučaju novih ili promijenjenih rizika te promjena omjera koristi i rizika.

Odjeljak 6.

Hitni postupak Unije

Članak 114.

Pokretanje hitnog postupka Unije

1. Država članica ili Komisija, ovisno o slučaju, na temelju zabrinutosti koja proizlazi iz ocjene podataka iz farmakovigilancijskih aktivnosti, pokreće postupak predviđen u ovom odjeljku („hitni postupak Unije”) obavješćivanjem drugih država članica, Agencije i Komisije u sljedećim slučajevima:

(a) ako razmatra suspenziju ili ukidanje odobrenja za stavljanje u promet;

(b) ako razmatra zabranu opskrbe lijekom;

(c) ako razmatra odbijanje obnove odobrenja za stavljanje u promet; ili

(d) ako je nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavijesti da je na temelju zabrinutosti u pogledu sigurnosti prekinuo stavljanje lijeka u promet ili poduzeo mjere za povlačenje odobrenja za stavljanje u promet ili namjerava poduzeti takve mjere ili nije podnio zahtjev za obnovu odobrenja za stavljanje u promet.

2. Država članica ili Komisija, ovisno o slučaju, na temelju zabrinutosti koja proizlazi iz ocjene podataka iz farmakovigilancijskih aktivnosti, obavješćuje druge države članice, Agenciju i Komisiju ako smatra da je potrebna nova kontraindikacija, smanjenje preporučene doze ili ograničenje terapijskih indikacija lijeka. U obavijesti se navode mjere koje se razmatraju i razlozi za njihovo provođenje.

Države članice ili Komisija, ovisno o slučaju, pokreću hitni postupak Unije ako se smatra da je nužno hitno djelovanje u bilo kojem od slučajeva iz prvog podstavka.

Ako nije pokrenut hitni postupak Unije, u slučaju lijekova odobrenih u skladu s poglavljem III. odjeljcima 3. i 4. o predmetu se obavješćuje koordinacijsku skupinu.

Članak 95. primjenjuje se kad su uključeni interesi Unije.

3. Ako je hitni postupak Unije pokrenut, Agencija provjerava odnosi li se zabrinutost u pogledu sigurnosti i na lijekove koji nisu obuhvaćeni obavijesti ili je zajednička svim lijekovima koji pripadaju istom skupu ili terapijskom razredu.

Ako je dotični lijek odobren u više država članica, Agencija bez nepotrebne odgode obavješćuje pokretača hitnog postupka Unije o ishodu provjere te se primjenjuju postupci utvrđeni u člancima 115. i 116. U protivnom zabrinutosti u pogledu sigurnosti otklanja dotična država članica. Agencija ili država članica, ovisno o slučaju, informaciju o pokretanju hitnog postupka Unije stavlja na raspolaganje nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

4. Ne dovodeći u pitanje stavke 1. i 2. te članke 115. i 116., ako je za zaštitu javnog zdravlja nužno hitno djelovanje, država članica može suspendirati odobrenje za stavljanje u promet i zabraniti upotrebu dotičnog lijeka na svojem državnom području do donošenja konačne odluke u hitnom postupku Unije. O razlozima za takvu mjeru obavješćuje Komisiju, Agenciju i druge države članice najkasnije sljedeći radni dan.

5. Komisija može u bilo kojoj fazi postupka iz članaka 115. i 116. od države članice u kojoj je lijek odobren zatražiti da odmah poduzme privremene mjere.

Ako područje primjene postupka, kako je utvrđeno u skladu sa stavcima 1. i 2., uključuje lijekove koji su obuhvaćeni odobrenjima za stavljanje u promet izdanima prema centraliziranom postupku, Komisija može u bilo kojoj fazi hitnog postupka Unije odmah poduzeti privremene mjere u vezi s tim odobrenjima za stavljanje u promet.

6. Obavijesti iz ovog članka mogu se odnositi na pojedinačni lijek ili na skup lijekova ili terapijski razred.

Ako utvrdi da se zabrinutost u pogledu sigurnosti odnosi i na lijekove koji nisu obuhvaćeni obavijesti ili da je ta zabrinutost u pogledu sigurnosti zajednička svim lijekovima koji pripadaju istom skupu ili terapijskom razredu, Agencija na odgovarajući način proširuje područje primjene postupka.

Ako se područje primjene hitnog postupka Unije odnosi na skup lijekova ili terapijski razred, u taj se postupak uključuju i lijekovi koji su obuhvaćeni odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku i koji pripadaju tom skupu ili razredu.

7. Pri dostavljanju obavijesti iz stavaka 1. i 2. država članica stavlja na raspolaganje Agenciji sve relevantne znanstvene informacije kojima raspolaže i sve ocjene koje je provela država članica.

Članak 115.

Znanstvena ocjena u okviru hitnog postupka Unije

1. Nakon primitka informacija iz članka 114. stavaka 1. i 2. Agencija na europskom internetskom portalu za lijekove objavljuje pokretanje hitnog postupka Unije. Države članice mogu usporedno s tim objaviti pokretanje postupka na svojim nacionalnim internetskim portalima za lijekove.

U objavi se navodi predmet upućen Agenciji u skladu s člankom 114. te dotični lijekovi i, ako je primjenjivo, dotične djelatne tvari. Objava sadržava informacije o pravu nositelja odobrenja za stavljanje u promet, zdravstvenih djelatnika i javnosti da Agenciji dostave informacije relevantne za postupak te o načinu dostave tih informacija.

2. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije ocjenjuje predmet dostavljen Agenciji u skladu s člankom 114. Izvjestitelj iz članka 152. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] blisko surađuje s izvjestiteljem kojeg je imenovao Odbor za lijekove za humanu primjenu i s referentnom državom članicom za dotični lijek.

Za potrebe ocjene iz prvog podstavka nositelj odobrenja za stavljanje u promet može dostaviti primjedbe u pisanom obliku.

Ako hitnost predmeta to dozvoljava, Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije može održati javna saslušanja ako to smatra opravdanim, posebno zbog opsega i ozbiljnosti zabrinutosti u pogledu sigurnosti. Saslušanja se održavaju u skladu s modalitetima koje je utvrdila Agencija i najavljuju na europskom internetskom portalu za lijekove. U najavi se navode modaliteti sudjelovanja.

Agencija uz savjetovanje s dotičnim strankama sastavlja poslovnik o organizaciji i održavanju javnih saslušanja u skladu s člankom 163. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

Ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet ili druga osoba koja namjerava dostaviti informacije raspolaže povjerljivim podacima koji su relevantni za predmet postupka, može zatražiti dopuštenje da te podatke iznese Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije na saslušanju koje nije javno.

3. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije u roku od 60 dana od dostave informacija izdaje preporuku u kojoj navodi razloge na kojima se ta preporuka temelji, uzimajući u obzir terapijski učinak lijeka. U preporuci se navode različita stajališta uz njihovo obrazloženje. U hitnim slučajevima Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije može se na temelju prijedloga svojeg predsjednika dogovoriti o kraćem roku. Preporuka sadržava jedan ili više sljedećih zaključaka:

(a) ne zahtijeva se daljnja ocjena ili mjera na razini Unije;

(b) nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi provesti dodatnu ocjenu podataka i na temelju rezultata te ocjene poduzeti daljnje mjere;

(c) nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi naručiti studiju sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja i provesti naknadnu ocjenu rezultata te studije;

(d) države članice ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebali bi provesti mjere za minimiziranje rizika;

(e) odobrenje za stavljanje u promet trebalo bi suspendirati, ukinuti ili ga ne bi trebalo obnoviti;

(f) odobrenje za stavljanje u promet trebalo bi izmijeniti.

4. Za potrebe stavka 3. točke (d) u preporuci se navode predložene mjere za minimiziranje rizika i svi uvjeti ili ograničenja kojima bi trebalo podlijegati odobrenje za stavljanje u promet, uključujući vremenski okvir za provedbu.

5. Za potrebe stavka 3. točke (f), ako se preporučuje izmjena ili dodavanje informacija u sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje ili uputu o lijeku, u preporuci se predlaže tekst tih izmijenjenih ili dodanih informacija i navodi gdje bi se u opisu svojstava lijeka, označivanju ili uputi o lijeku taj tekst trebao nalaziti.

Članak 116.

Daljnje postupanje na temelju preporuke izdane u okviru hitnog postupka Unije

1. Ako područje primjene hitnog postupka Unije, kako je utvrđeno u skladu s člankom 114. stavkom 6., ne uključuje nijedno odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku, koordinacijska skupina u roku od 30 dana od primitka preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije razmatra preporuku i zauzima stajalište o zadržavanju, izmjeni, suspenziji, ukidanju ili odbijanju obnove dotičnog odobrenja za stavljanje u promet, uključujući vremenski okvir za provedbu dogovorenog stajališta. Ako je potrebno hitno zauzeti stajalište, koordinacijska skupina može se na temelju prijedloga svojeg predsjednika dogovoriti o kraćem roku.

2. Ako države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini konsenzusom postignu dogovor o mjerama koje je potrebno poduzeti, predsjednik bilježi dogovor i šalje ga nositelju odobrenja za stavljanje u promet i državama članicama. Države članice donose potrebne mjere za zadržavanje, izmjenu, suspenziju, ukidanje ili odbijanje obnove dotičnog odobrenja za stavljanje u promet u skladu s vremenskim okvirom za provedbu utvrđenim u dogovoru.

Ako je dogovorena izmjena, nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi nadležnim tijelima država članica odgovarajući zahtjev za izmjenu, uključujući ažurirani sažetak opisa svojstava lijeka i ažuriranu uputu o lijeku, u utvrđenom roku za provedbu.

Ako se dogovor ne može postići konsenzusom, stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini prosljeđuje se Komisiji, koja primjenjuje postupak iz članka 42.

Ako se dogovor koji su postigle države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini ili stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini razlikuje od preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije, koordinacijska skupina tom dogovoru ili stajalištu većine prilaže detaljno objašnjenje znanstvene osnove za razlike zajedno s preporukom.

3. Ako područje primjene postupka, kako je utvrđeno u skladu s člankom 114. stavkom 6., uključuje barem jedno odobrenje za stavljanje u promet izdano prema centraliziranom postupku, Odbor za lijekove za humanu primjenu u roku od 30 dana od primitka preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije razmatra preporuku i donosi mišljenje o zadržavanju, izmjeni, suspenziji, ukidanju ili odbijanju obnove dotičnog odobrenja za stavljanje u promet. Ako je potrebno hitno donijeti mišljenje, Odbor za lijekove za humanu primjenu može se na temelju prijedloga svojeg predsjednika dogovoriti o kraćem roku.

Ako se mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu razlikuje od preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije, Odbor za lijekove za humanu primjenu svojem mišljenju prilaže detaljno objašnjenje znanstvene osnove za razlike zajedno s preporukom.

4. Na temelju mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu iz stavka 3. Komisija putem provedbenih akata:

(a) donosi odluku upućenu državama članicama o mjerama koje je potrebno poduzeti u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet koja izdaju države članice i koja podliježu hitnom postupku Unije;

(b) ako se u mišljenju navodi da su potrebne regulatorne mjere u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet, donosi odluku o izmjeni, suspenziji, ukidanju ili odbijanju obnove odobrenja za stavljanje u promet koja su izdana prema centraliziranom postupku i obuhvaćena postupkom iz ovog odjeljka.

5. Članak 42. primjenjuje se na donošenje odluke iz stavka 4. točke (a) i na njezinu provedbu u državama članicama.

6. Članak 13. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] primjenjuje se na odluku iz stavka 4. točke (b). Ako Komisija donese takvu odluku, ona može donijeti i odluku upućenu državama članicama na temelju članka 55. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

Odjeljak 7.

Nadzor studija sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja

Članak 117.

Neintervencijske studije sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja

1. Ovaj odjeljak primjenjuje se na neintervencijske studije sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja koje pokreće, vodi ili financira nositelj odobrenja za stavljanje u promet, dobrovoljno ili na temelju obveza uvedenih u skladu sa stavcima 44. ili 87., i koje uključuju prikupljanje podataka o sigurnosti od pacijenata ili zdravstvenih djelatnika.

2. Ovim odjeljkom ne dovode se u pitanje zahtjevi država članica i Unije u pogledu osiguravanja dobrobiti i prava sudionika u neintervencijskim studijama sigurnosti nakon izdavanja odobrenja.

3. Studije se ne provode ako se njihovim provođenjem promiče uporaba lijeka.

4. Plaćanja zdravstvenim djelatnicima za sudjelovanje u neintervencijskim studijama sigurnosti nakon izdavanja odobrenja ograničena su na naknadu za uloženo vrijeme i nastale troškove.

5. Nadležno tijelo države članice može od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatražiti da nadležnim tijelima država članica u kojima se studija provodi dostavi protokol i izvješća o napretku.

6. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u roku od 12 mjeseci od završetka prikupljanja podataka dostavlja završno izvješće o studiji nadležnim tijelima država članica u kojima je studija provedena.

7. Tijekom provođenja studije nositelj odobrenja za stavljanje u promet prati dobivene podatke i razmatra njihov utjecaj na omjer koristi i rizika dotičnog lijeka.

U skladu s člankom 90. sve nove informacije koje bi mogle utjecati na ocjenu omjera koristi i rizika lijeka dostavljaju se nadležnim tijelima države članice u kojoj je lijek odobren.

Obveza utvrđena u drugom podstavku ne dovodi u pitanje informacije o rezultatima studija koje nositelj odobrenja za stavljanje u promet stavlja na raspolaganje putem periodičkih izvješća o sigurnosti iz članka 107.

8. Članci od 118. do 121. primjenjuju se isključivo na studije iz stavka 1. koje se provode na temelju obveze određene u skladu s člancima 44. ili 87.

Članak 118.

Utvrđivanje protokola za neintervencijsku studiju sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja

1. Prije provođenja studije nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije nacrt protokola, osim za studije koje se provode samo u jednoj državi članici koja zahtijeva provođenje studije u skladu s člankom 87. Za takve studije nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja nacrt protokola nadležnom tijelu države članice u kojoj se studija provodi.

2. Nadležno tijelo države članice ili Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije, ovisno o slučaju, u roku od 60 dana od dostave nacrta protokola iz stavka 1. izdaje:

(a) obavijest o prihvaćanju nacrta protokola;

(b) obavijest o prigovoru s detaljnim razlozima za prigovor, ako:

   i. smatra da provođenje studije promiče uporabu lijeka;

   ii. smatra da ustroj studije ne ispunjava ciljeve studije; ili

(c) dopis kojim obavješćuje nositelja odobrenja za stavljanje u promet da je studija kliničko ispitivanje obuhvaćeno područjem primjene Uredbe (EU) br. 536/2014.

3. Studija može započeti tek nakon što nadležno tijelo države članice ili Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije, ovisno o slučaju, izda pisanu obavijest o prihvaćanju.

Ako je izdana obavijest o prihvaćanju nacrta protokola iz stavka 2. točke (a), nositelj odobrenja za stavljanje u promet prosljeđuje protokol nadležnim tijelima država članica u kojima se studija treba provesti te nakon toga može započeti studiju u skladu s prihvaćenim protokolom.

Članak 119.

Ažuriranje protokola za neintervencijsku studiju sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja

Nakon početka studije sve značajne izmjene protokola dostavljaju se nadležnom tijelu države članice ili Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije, ovisno o slučaju, prije njihove provedbe. Nadležno tijelo države članice ili Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije, ovisno o slučaju, ocjenjuje izmjene i obavješćuje nositelja odobrenja za stavljanje u promet o prihvaćanju ili prigovoru. Ako je primjenjivo, nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavješćuje države članice u kojima se provodi studija.

Članak 120.

Završno izvješće o neintervencijskoj studiji sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja

1. Nakon završetka studije završno izvješće o studiji dostavlja se nadležnom tijelu države članice ili Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije u roku od 12 mjeseci od završetka prikupljanja podataka, osim ako nadležno tijelo države članice ili Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije, ovisno o slučaju, odobri izuzeće u pisanom obliku.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet ocjenjuje utječu li rezultati studije na odobrenje za stavljanje u promet i, prema potrebi, podnosi nadležnim tijelima država članica zahtjev za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet.

3. Uz završno izvješće o studiji nositelj odobrenja za stavljanje u promet nadležnom tijelu države članice ili Odboru za procjenu rizika u području farmakovigilancije elektronički dostavlja sažetak rezultata studije.

Članak 121.

Preporuke nakon dostave završnog izvješća o neintervencijskoj studiji sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja

1. Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije može na temelju rezultata studije i nakon savjetovanja s nositeljem odobrenja za stavljanje u promet dati preporuke u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet uz navođenje razloga na kojima se te preporuke temelje. U preporuci se navode različita stajališta uz njihovo obrazloženje.

2. Pri davanju preporuka o izmjeni, suspenziji ili ukidanju nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini dogovaraju stajalište o predmetu uzimajući u obzir preporuku iz stavka 1. i navode vremenski okvir za provedbu dogovorenog stajališta.

Ako države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini konsenzusom postignu dogovor o mjerama koje je potrebno poduzeti, predsjednik bilježi dogovor i šalje ga nositelju odobrenja za stavljanje u promet i državama članicama. Države članice donose potrebne mjere u pogledu izmjene, suspenzije ili ukidanja dotičnog odobrenja za stavljanje u promet u skladu s vremenskim okvirom za provedbu utvrđenim u dogovoru.

Ako je dogovorena izmjena, nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi nadležnim tijelima države članice odgovarajući zahtjev za izmjenu, uključujući ažurirani sažetak opisa svojstava lijeka i ažuriranu uputu o lijeku, u utvrđenom roku za provedbu.

Dogovor se objavljuje na europskom internetskom portalu za lijekove uspostavljenom u skladu s člankom 104. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

3. Ako se dogovor ne može postići konsenzusom, stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini prosljeđuje se Komisiji, koja primjenjuje postupak iz članka 42.

4. Ako se dogovor koji su postigle države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini ili stajalište većine država članica razlikuje od preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije, koordinacijska skupina tom dogovoru ili stajalištu većine prilaže detaljno objašnjenje znanstvene osnove za razlike zajedno s preporukom.

Odjeljak 8.

Provedba, smjernice i izvješćivanje

Članak 122.

Provedbene mjere povezane s farmakovigilancijskim aktivnostima

1. Kako bi se uskladila provedba farmakovigilancijskih aktivnosti utvrđenih ovom Direktivom, Komisija donosi provedbene mjere u sljedećim područjima za koja su utvrđene farmakovigilancijske aktivnosti u Prilogu I., člancima 96., 99., 100., od 105. do 107., 113., 118. i 120. utvrđivanjem:

(a) sadržaja i pravila o održavanju glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu koji vodi nositelj odobrenja za stavljanje u promet;

(b) minimalnih zahtjeva u pogledu sustava kvalitete za provođenje farmakovigilancijskih aktivnosti od strane nadležnih tijela država članica i nositelja odobrenja za stavljanje u promet;

(c) pravila o korištenju međunarodno dogovorene terminologije, formata i standarda za provođenje farmakovigilancijskih aktivnosti;

(d) minimalnih zahtjeva za praćenje podataka u bazi podataka Eudravigilance kako bi se ustanovilo postoje li novi rizici i jesu li se rizici promijenili;

(e) formata i sadržaja elektroničkog prijavljivanja sumnji na nuspojave od strane država članica i nositelja odobrenja za stavljanje u promet;

(f) formata i sadržaja elektroničkih periodičkih izvješća o sigurnosti i planova upravljanja rizikom;

(g) formata protokola, sažetaka i završnih izvješća o studijama sigurnosti lijeka nakon izdavanja odobrenja.

2. Te mjere uzimaju u obzir rad na međunarodnom usklađivanju provedenom u području farmakovigilancije. Te se mjere donose u skladu s regulatornim postupkom iz članka 214. stavka 2.

Članak 123.

Smjernice za olakšavanje provedbe farmakovigilancijskih aktivnosti

Agencija u suradnji s nadležnim tijelima država članica i drugim zainteresiranim stranama***, uključujući one iz članka 162. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004],*** sastavlja: **[Am. 234]**

(a) smjernice o dobroj farmakovigilancijskoj praksi za nadležna tijela i nositelje odobrenja za stavljanje u promet;

(aa) smjernice za nacionalna nadležna tijela o učinkovitom uključivanju pacijenata i zdravstvenih djelatnika u prikupljanje podataka i obavješćivanje o rizicima lijekova u okviru farmakovigilancijskih aktivnosti; **[Am. 235]**

(b) znanstvene smjernice o studijama djelotvornosti nakon izdavanja odobrenja.

Članak 124.

Izvješćivanje o farmakovigilancijskim zadaćama

Komisija svake tri godine objavljuje izvješće o farmakovigilancijskim zadaćama koje obavljaju države članice i Agencija. Prvo izvješće objavljuje se do [tri godine nakon datuma početka primjene [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004]].

Poglavlje X.

Homeopatski ~~lijekovi~~***proizvodi*** i tradicionalni biljni lijekovi **[Am. 236]**

Odjeljak 1.

Posebne odredbe koje se primjenjuju na homeopatske lijekove

Članak 125.

Registracija ili odobrenje homeopatskih ~~lijekova~~***proizvoda*** **[Am. 237]**

1. Države članice osiguravaju da se homeopatski ~~lijekovi~~***proizvodi*** koji se proizvode i stavljaju u promet u Uniji registriraju u skladu s člancima 126. i 127. ili odobre u skladu s člankom 133. stavkom 1., osim kad su ti homeopatski ~~lijekovi~~***proizvodi*** obuhvaćeni registracijom ili odobrenjem izdanima u skladu s nacionalnim zakonodavstvom 31. prosinca 1993. ili prije tog datuma. Na registracije se primjenjuju poglavlje III. odjeljci 3. i 4. te članak 38. stavci 1., 2. i 3. **[Am. 238]**

2. Države članice za homeopatske ~~lijekove~~***proizvode*** utvrđuju pojednostavnjeni postupak registracije iz članka 126. **[Am. 239]**

Članak 126.

Pojednostavnjeni postupak registracije homeopatskih ~~lijekova~~***proizvoda*** **[Am. 240]**

1. Pojednostavnjeni postupak registracije može se provesti za homeopatske ~~lijekove~~***proizvode*** koji ispunjavaju sve sljedeće uvjete: **[Am. 241]**

(a) namijenjeni su za oralnu ili vanjsku primjenu;

(b) na označivanju ~~lijeka ili~~***homeopatskog proizvoda ili u*** bilo kojim informacijama povezanima s njim nisu navedene posebne terapijske indikacije; **[Am. 242]**

(c) stupanj razrjeđenja dovoljan je da jamči sigurnost ~~lijeka.~~***homeopatskog proizvoda.*** **[Am. 243]**

Za potrebe točke (c), ~~lijek~~***homeopatski proizvod*** ne smije sadržavati više od jednog dijela izvorne tinkture na 10 000 dijelova ili više od 1/100 najmanje doze koja se koristi u alopatiji, za djelatne tvari zbog čije bi se prisutnosti u alopatskom lijeku obvezno izdavao na liječnički recept. **[Am. 244]**

Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi izmjene prvog podstavka točke (c) kako bi se u obzir uzeo znanstveni napredak.

Države članice u trenutku registracije određuju način izdavanja homeopatskog ~~lijeka~~***proizvoda***. **[Am. 245]**

2. Kriteriji i pravila postupka iz članka 1. stavka 10. točke (c), članka 30., poglavlja III. odjeljka 6., članaka 191., 195. i 204. po analogiji se primjenjuju na pojednostavnjeni postupak registracije homeopatskih ~~lijekova~~***proizvoda***, uz iznimku dokaza o terapijskoj djelotvornosti. **[Am. 246]**

Članak 127.

Uvjeti za podnošenje zahtjeva za pojednostavnjeni postupak registracije

Zahtjev za pojednostavnjeni postupak registracije može obuhvaćati seriju homeopatskih ~~lijekova~~***proizvoda*** pripravljenih iz istog homeopatskog izvora ili više njih. Uz zahtjev se prilaže sljedeće za dokazivanje, posebno, farmaceutske kakvoće i homogenosti serija ~~dotičnog~~***predmetnog*** homeopatskog ~~lijeka~~***proizvoda***: **[Am. 247]**

(a) znanstveni naziv ili drugi naziv iz farmakopeje jednog ili više homeopatskih izvora te različiti putovi primjene, farmaceutski oblici i stupanj razrjeđenja za koje se traži registracija;

(b) dokumentacija u kojoj se opisuje kako se homeopatski izvor ili izvori dobivaju i kontroliraju te kojom se dokazuje njihova homeopatska uporaba na temelju odgovarajućih bibliografskih podataka;

(c) dokumentacija o proizvodnji i kontroli za svaki farmaceutski oblik i opis metode razrjeđivanja i potenciranja;

(d) proizvodna dozvola za ~~dotični~~***predmetni*** homeopatski ~~lijek~~***proizvod***; **[Am. 248]**

(e) preslike svih izdanih registracija ili odobrenja za isti homeopatski ~~lijek~~***proizvod*** u drugim državama članicama; **[Am. 249]**

(f) jedan ili više nacrta (mock-up) vanjskog pakiranja i unutarnjeg pakiranja homeopatskog ~~lijeka~~***proizvoda*** za koji se traži registracija; **[Am. 250]**

(g) podaci o stabilnosti homeopatskog ~~lijeka~~***proizvoda***. **[Am. 251]**

Članak 128.

Primjena decentraliziranog postupka i postupka uzajamnog priznavanja na homeopatske ~~lijekove~~***proizvode*** **[Am. 252]**

1. Članak 38. stavci 4. i 6., članci od 39. do 42. i članak 95. ne primjenjuju se na homeopatske ~~lijekove~~***proizvode*** iz članka 126. **[Am. 253]**

2. Poglavlje III. odjeljci od 3. do 5. ne primjenjuju se na homeopatske ~~lijekove~~***proizvode*** iz članka 133. stavka 2. **[Am. 254]**

Članak 129.

Označivanje homeopatskih ~~lijekova~~***proizvoda*** **[Am. 255]**

Homeopatski ~~lijekovi~~***proizvodi***, osim onih iz članka 126. stavka 1., označuju se u skladu s odredbama poglavlja VI., a u označivanju homeopatskih lijekova jasno i čitljivo se naznačuje da su homeopatske prirode. **[Am. 256]**

Članak 130.

Posebni zahtjevi za označivanje određenih homeopatskih ~~lijekova~~***proizvoda*** **[Am. 257]**

1. Osim jasne oznake „homeopatski ~~lijek~~***proizvod***”, označivanje te, prema potrebi, uputa o homeopatskim ~~lijekovima~~***proizvodima*** iz članka 126. stavka 1. sadržava samo sljedeće informacije: **[Am. 258]**

(a) znanstveni naziv jednog ili više homeopatskih izvora iza kojeg se navodi stupanj razrjeđenja, korištenjem simbola iz farmakopeje u skladu s člankom 4. stavkom 62.;

(b) naziv i adresu nositelja registracije, te, prema potrebi, proizvođača;

(c) način primjene, i, prema potrebi, put primjene;

(d) farmaceutski oblik;

(e) jasno naznačen datum isteka roka valjanosti (mjesec, godina);

(f) sadržaj pakiranja;

(g) posebne mjere čuvanja, ako su potrebne;

(h) posebno upozorenje za lijek, ako je potrebno;

(i) broj proizvodne serije;

(j) broj registracije;

(k) oznaku „homeopatski ~~lijek~~***proizvod*** bez odobrenih terapijskih indikacija”; **[Am. 259]**

(l) upozorenje kojim se korisnik savjetuje da se obrati liječniku ako simptomi ustraju.

U vezi s prvim podstavkom točkom (a), ako homeopatski ~~lijek~~***proizvod*** sadržava dva ili više izvora, na označivanju se uz znanstvene nazive izvora može navesti i izmišljeni naziv. **[Am. 260]**

2. Neovisno o stavku 1., države članice mogu zahtijevati uporabu određenih vrsta označivanja radi navođenja:

(a) cijene homeopatskog ~~lijeka~~***proizvoda***; **[Am. 261]**

(b) uvjeta za naknadu troškova od strane tijela socijalne sigurnosti.

Članak 131.

Oglašavanje homeopatskih ~~lijekova~~***proizvoda*** **[Am. 262]**

1. Poglavlje XIII. primjenjuje se na homeopatske ~~lijekove~~***proizvode***. **[Am. 263]**

2. Odstupajući od stavka 1., članak 176. stavak 1. ne primjenjuje se na ~~lijekove~~***homeopatske proizvode*** iz članka 126. stavka 1. **[Am. 264]**

Međutim, za oglašavanje takvih homeopatskih ~~lijekova~~***proizvoda*** smiju se koristiti samo informacije iz članka 130. stavka 1. **[Am. 265]**

Članak 132.

Razmjena informacija o homeopatskim ~~lijekovima~~***proizvodima*** **[Am. 266]**

Države članice razmjenjuju sve informacije potrebne za osiguranje kakvoće i sigurnosti homeopatskih ~~lijekova~~***proizvoda*** koji se proizvode i stavljaju u promet u Uniji, a posebno informacije iz članaka 202. i 203. **[Am. 267]**

Članak 133.

Ostali zahtjevi za homeopatske ~~lijekove~~***proizvode*** **[Am. 268]**

1. Za homeopatske ~~lijekove~~***proizvode*** osim onih iz članka 126. stavka 1. izdaje se odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člankom 6. i člancima od 9. do 14. te se označuju u skladu s poglavljem VI. **[Am. 269]**

2. Država članica može na svojem državnom području uvesti ili zadržati posebna pravila o nekliničkim ispitivanjima i kliničkim studijama homeopatskih ~~lijekova~~***proizvoda*** osim onih iz članka 126. stavka 1. u skladu s načelima i obilježjima homeopatije koja se primjenjuju u toj državi članici. **[Am. 270]**

U tom slučaju dotična država članica obavješćuje Komisiju o posebnim pravilima koja su na snazi.

3. Poglavlje IX. primjenjuje se na homeopatske ~~lijekove~~***proizvode***, uz iznimku onih iz članka 126. stavka 1. Poglavlje XI., poglavlje XII. odjeljak 1. i poglavlje XIV. primjenjuju se na homeopatske ~~lijekove~~***proizvode***. **[Am. 271]**

Odjeljak 2.

Posebne odredbe koje se primjenjuju na tradicionalne biljne lijekove

Članak 134.

Pojednostavnjeni postupak registracije tradicionalnih biljnih lijekova

1. Za biljne lijekove koji ispunjavaju sve sljedeće uvjete može se provesti pojednostavljeni postupak registracije („registracija tradicionalnog biljnog lijeka”):

(a) njihove se terapijske indikacije isključivo odnose na tradicionalne biljne lijekove koji su zbog svojeg sastava i namjene predviđeni i osmišljeni za uporabu bez nadzora liječnika radi dijagnostike, propisivanja ili praćenja liječenja;

(b) namijenjeni su isključivo za primjenu u skladu s utvrđenom jačinom i doziranjem;

(c) namijenjeni su za oralnu ili vanjsku primjenu ili za inhaliranje;

(d) isteklo je razdoblje tradicionalne uporabe utvrđeno u članku 136. stavku 1. točki (c);

(e) postoji dovoljno podataka o tradicionalnoj uporabi biljnog lijeka iz članka 136. stavka 1. točke (c).

Smatra se da su podaci o uporabi lijeka iz prvog podstavka točke (e) dovoljni ako se dokaže da biljni lijek nije štetan u utvrđenim uvjetima uporabe i da su farmakološki učinci ili djelotvornost biljnog lijeka vjerojatni na temelju dugotrajne uporabe i iskustva.

2. Neovisno o članku 4. stavku 1. točki 64., prisutnost vitamina ili minerala u biljnom lijeku dobro poznate sigurnosti ne sprečava registraciju biljnog lijeka u skladu sa stavkom 1., pod uvjetom da djelovanje vitamina ili minerala potpomaže djelovanju biljnih djelatnih tvari s obzirom na naznačene terapijske indikacije.

3. Međutim, ako nadležna tijela ocijene da biljni lijek koji ispunjava uvjete iz stavka 1. („tradicionalni biljni lijek”) ispunjava kriterije za izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 5. ili za pojednostavnjeni postupak registracije u skladu s člankom 126., odredbe iz ovog odjeljka ne primjenjuju se.

Članak 135.

Dostava dokumentacije za tradicionalni biljni lijek

1. Podnositelj zahtjeva i nositelj registracije tradicionalnog biljnog lijeka imaju poslovni nastan u Uniji.

2. Kako bi ishodio registraciju tradicionalnog biljnog lijeka, podnositelj zahtjeva podnosi zahtjev nadležnom tijelu dotične države članice.

Članak 136.

Uvjeti za podnošenje zahtjeva za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka

1. Uz zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka prilaže se sljedeće:

(a) podaci i dokumentacija:

i. iz točaka 1., 2., 3., od 5. do 9. te 16. i 17. Priloga I.;

ii. rezultati farmaceutskih ispitivanja iz Priloga I.;

iii. sažetak opisa svojstava lijeka, bez kliničkih podataka iz Priloga V.;

iv. u slučaju kombinacija iz članka 4. stavka 1. točke 64. ili članka 134. stavka 2., informacije iz članka 134. stavka 1. prvog podstavka točke (e) koje se odnose na kombinaciju kao takvu; ako pojedinačne djelatne tvari nisu dovoljno poznate, podaci se odnose i na pojedinačne djelatne tvari;

(b) nacionalno odobrenje za stavljanje u promet ili registracija koji su podnositelju zahtjeva izdani u drugoj državi članici ili trećoj zemlji radi stavljanja biljnog lijeka u promet i pojedinosti o odluci o odbijanju izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet ili registracije u Uniji ili trećoj zemlji te razlozi za takvu odluku;

(c) bibliografski ili stručni dokazi da je dotični biljni lijek ili podudarni lijek bio u medicinskoj uporabi najmanje 30 godina prije datuma podnošenja zahtjeva, od toga najmanje 15 godina u Uniji;

(d) bibliografski pregled podataka o sigurnosti zajedno s izvješćem stručnjaka te, na dodatni zahtjev nadležnog tijela, podaci potrebni za ocjenu sigurnosti biljnog lijeka.

Za potrebe prvog podstavka točke (c) radna skupina za biljne lijekove na zahtjev države članice u kojoj je podnesen zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka sastavlja mišljenje o primjerenosti dokaza o dugotrajnoj uporabi iz prvog podstavka točke (c) biljnog lijeka ili podudarnog biljnog lijeka. Država članica dostavlja relevantnu dokumentaciju kojom se potkrepljuje upućivanje.

Za potrebe prvog podstavka točke (d), ako pojedinačne djelatne tvari nisu dovoljno poznate, podaci iz prvog podstavka točke (a) podtočke iv. odnose se i na pojedinačne djelatne tvari.

Prilog II. po analogiji se primjenjuje na podatke i dokumentaciju iz prvog podstavka točke (a).

2. Zahtjev za dokazivanje medicinske uporabe tijekom razdoblja od 30 godina iz stavka 1. prvog podstavka točke (c) ispunjen je čak i ako se stavljanje biljnog lijeka u promet ne temelji na konkretnom odobrenju za stavljanje u promet. Taj je zahtjev ispunjen i ako je u tom razdoblju smanjen broj ili količina sastojaka biljnog lijeka.

3. Ako se biljni lijek upotrebljava u Uniji manje od 15 godina, ali inače ispunjava uvjete za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka u skladu sa stavkom 1., nadležno tijelo države članice u kojoj je podnesen zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka upućuje zahtjev za tradicionalni biljni lijek radnoj skupini za biljne lijekove i dostavlja relevantnu dokumentaciju kojom potkrepljuje to upućivanje.

Radna skupina za biljne lijekove razmatra jesu li ispunjeni kriteriji za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka iz članka 134. osim razdoblja tradicionalne uporabe. Ako smatra da je to moguće, radna skupina za biljne lijekove izrađuje biljnu monografiju Unije iz članka 141. stavka 3., koju nadležno tijelo države članice uzima u obzir pri donošenju konačne odluke o zahtjevu za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka.

Članak 137.

Primjena postupka uzajamnog priznavanja na tradicionalne biljne lijekove

1. Poglavlje III. odjeljci od 3. do 5. po analogiji se primjenjuju na registracije tradicionalnog biljnog lijeka izdane u skladu s člankom 134., pod uvjetom:

(a) da je izrađena biljna monografija Unije u skladu s člankom 141. stavkom 3.; ili

(b) da se tradicionalni biljni lijek sastoji od biljnih tvari, biljnih pripravaka ili njihovih kombinacija s popisa iz članka 139.

2. Za tradicionalne biljne lijekove koji nisu obuhvaćeni stavkom 1. nadležno tijelo svake države članice pri ocjenjivanju zahtjeva za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka uzima u obzir registracije koje je izdalo nadležno tijelo druge države članice u skladu s ovim odjeljkom.

Članak 138.

Odbijanje registracije tradicionalnih biljnih lijekova

1. Registracija tradicionalnog biljnog lijeka odbija se ako zahtjev nije u skladu s člancima 134., 135. ili 136. ili ako je ispunjen barem jedan od sljedećih uvjeta:

(a) kvalitativni ili kvantitativni sastav lijeka ne odgovara deklariranom sastavu;

(b) terapijske indikacije ne ispunjavaju uvjete iz članka 134.;

(c) tradicionalni biljni lijek mogao bi biti štetan u uobičajenim uvjetima uporabe;

(d) podaci o tradicionalnoj uporabi nisu dovoljni, osobito ako farmakološki učinci ili djelotvornost nisu vjerojatni na temelju dugotrajne uporabe i iskustva;

(e) farmaceutska kakvoća nije dokazana na zadovoljavajući način.

2. Nadležna tijela država članica obavješćuju podnositelja zahtjeva, Komisiju i druga nadležna tijela države članice koja to zahtijevaju o svakoj odluci o odbijanju registracije tradicionalnog biljnog lijeka te o razlozima odbijanja.

Članak 139.

Popis biljnih tvari, biljnih pripravaka i njihovih kombinacija

1. Komisija donosi provedbene akte radi utvrđivanja popisa biljnih tvari, pripravaka i njihovih kombinacija za uporabu u tradicionalnim biljnim lijekovima, uzimajući u obzir nacrt popisa koji je izradila radna skupina za biljne lijekove. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2. Popis za svaku biljnu tvar sadržava terapijsku indikaciju, utvrđenu jačinu i doziranje, put primjene i druge podatke koji su potrebni za sigurnu upotrebu biljne tvari kao tradicionalnog biljnog lijeka.

2. Ako se zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka odnosi na biljnu tvar, pripravak ili njihovu kombinaciju s popisa iz stavka 1., ne zahtijevaju se podaci iz članka 136. stavka 1. točaka (b), (c) i (d) i ne primjenjuje se članak 138. stavak 1. točke (c) i (d).

3. Ako se biljna tvar, pripravak ili njihova kombinacija više ne nalaze na popisu iz stavka 1., registracije u skladu sa stavkom 2. za biljne lijekove koji sadržavaju tu tvar ukidaju se, osim ako se u roku od tri mjeseca dostave podaci i dokumentacija iz članka 136. stavka 1.

Članak 140.

Ostali zahtjevi za tradicionalne biljne lijekove

1. Članak 1. stavak 5. točke (a) i (b), članak 1. stavak 10. točka (c), članci od 6. do 8., članci 29., 30., 44., 46., 90. i 155., članak 188. stavci 1. i 11., članci 191., 195., 196. i 198., članak 199. stavak 2., članci 202., 203. i 204. te poglavlja IX. i XI. ove Direktive te Direktiva Komisije 2003/94/EZ ([51]) primjenjuju se mutadis mutandis na registracije tradicionalnog biljnog lijeka izdane na temelju ovog odjeljka.

2. Osim zahtjeva utvrđenih u člancima od 63. do 66., od 70. do 79. i Prilogu IV., svako označivanje i uputa o lijeku za tradicionalni biljni lijek sadržavaju izjavu:

(a) da je proizvod tradicionalni biljni lijek za uporabu kod navedenih terapijskih indikacija isključivo na temelju dugotrajne uporabe; i

([51]) Direktiva Komisije 2003/94/EZ od 8. listopada 2003. o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse u proizvodnji lijekova za humanu primjenu i ispitivanih lijekova za humanu primjenu (SL L 262, 14.10.2003., str. 22.).

(b) da se korisnik treba savjetovati s liječnikom ili kvalificiranim zdravstvenim djelatnikom ako simptomi ustraju tijekom uporabe tradicionalnog biljnog lijeka ili ako se pojave nuspojave ~~koje nisu navedene u uputi o lijeku.~~***; i*** **[Am. 272]**

(ba) da se korisnik savjetuje s liječnikom ili kvalificiranim zdravstvenim djelatnikom u vezi s informacijama o mogućim kontraindikacijama ili farmakološkim interakcijama s drugim lijekovima. **[Am. 273]**

Država članica može zahtijevati da se u označivanju i uputi o lijeku navede i vrsta tradicionalne uporabe.

3. Osim zahtjeva utvrđenih u poglavlju XIII., svako oglašavanje tradicionalnog biljnog lijeka registriranog u skladu s ovim odjeljkom sadržava sljedeću izjavu: tradicionalni biljni lijek za uporabu kod navedenih terapijskih indikacija isključivo na temelju dugotrajne uporabe. ***Za više informacija savjetujte se sa zdravstvenim djelatnikom.*** **[Am. 274]**

Članak 141.

Radna skupina za biljne lijekove

1. Radna skupina za biljne lijekove osniva se u skladu s člankom 142. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004]. Ta je radna skupina dio Agencije i ima sljedeće nadležnosti:

(a) u vezi s registracijama tradicionalnog biljnog lijeka:

i. obavljanje zadaća koje proizlaze iz članka 136. stavaka 1. i 3.;

ii. obavljanje zadaća koje proizlaze iz članka 137.;

iii. izrada nacrta popisa biljnih tvari, pripravaka i njihovih kombinacija iz članka 139. stavka 1.;

iv. izrada biljnih monografija Unije za tradicionalne biljne lijekove iz stavka 3.;

(b) u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet biljnih lijekova, izrada biljnih monografija Unije za biljne lijekove iz stavka 3.;

(c) u vezi s upućivanjem Agenciji na temelju poglavlja III. odjeljka 5. ili članka 95. u pogledu tradicionalnih biljnih lijekova iz članka 134., obavljanje zadaća utvrđenih u članku 41.;

(d) ako se pitanje koje se odnosi na lijekove koji sadržavaju biljne tvari, osim tradicionalnih lijekova, upućuje Agenciji na temelju poglavlja III. odjeljka 5. ili članka 95., davanje mišljenja o biljnoj tvari, prema potrebi.

Odgovarajuća koordinacija s Odborom za lijekove za humanu primjenu osigurava se postupkom koji utvrđuje izvršni direktor Agencije u skladu s člankom 145. stavkom 10. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004].

2. Svaka država članica imenuje jednog člana i jednog zamjenika člana radne skupine za biljne lijekove na razdoblje od tri godine, koje se može produljiti.

Zamjenici zastupaju članove i glasaju umjesto njih u njihovoj odsutnosti. Članovi i zamjenici biraju se na temelju njihove uloge i iskustva u ocjenjivanju biljnih lijekova i zastupaju nadležna tijela država članica.

Članove radne skupine za biljne lijekove mogu pratiti stručnjaci iz pojedinih znanstvenih ili tehničkih područja.

3. Radna skupina za biljne lijekove izrađuje biljne monografije Unije za biljne lijekove u vezi sa zahtjevom podnesenim u skladu s člankom 13. te za tradicionalne biljne lijekove.

Ako su izrađene biljne monografije Unije, nadležna tijela država članica uzimaju ih u obzir pri razmatranju zahtjeva. Ako još nije izrađena biljna monografija Unije, može se upućivati na druge odgovarajuće monografije, publikacije ili podatke.

Nakon izrade novih biljnih monografija Unije nositelj registracije tradicionalnog biljnog lijeka razmatra treba li na odgovarajući način izmijeniti dokumentaciju o registraciji. Nositelj registracije tradicionalnog biljnog lijeka o svakoj takvoj izmjeni obavješćuje nadležno tijelo dotične države članice.

Biljne monografije se objavljuju.

4. Odredbe članka 146. stavaka od 3. do 5. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] koje se primjenjuju na radnu skupinu po analogiji se primjenjuju na radnu skupinu za biljne lijekove.

5. Radna skupina za biljne lijekove izrađuje svoj poslovnik.

Poglavlje XI.

Proizvodnja i uvoz

Odjeljak 1.

Proizvodnja i uvoz lijekova

Članak 142.

Proizvodna dozvola

1. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da proizvodnja lijekova na njihovu državnom području podliježe posjedovanju dozvole („proizvodna dozvola”). Proizvodna dozvola obvezna je i ako su proizvedeni lijekovi namijenjeni izvozu.

2. Proizvodna dozvola iz stavka 1. obvezna je i za cjelokupni postupak i za pojedine dijelove proizvodnje te razne postupke dijeljenja ili pakiranja u pakiranja različite vrste i veličine.

3. Odstupajući od stavka 2., proizvodna dozvola ne zahtijeva se za sljedeće:

(a) pripremu, dijeljenje, izmjene pakiranja ili vrste ili veličine pakiranja ako takve postupke provode, isključivo za promet na malo ***i opskrbu bolnica***, ljekarnici u ljekarnama ili osobe koje su u državama članicama ovlaštene za provedbu tih postupaka; ili **[Am. 275]**

(b) decentralizirane lokacije na kojima se odvijaju faze proizvodnje ili ispitivanja pod odgovornošću kvalificirane osobe središnje lokacije iz članka 151. stavka 3.

4. Proizvodna dozvola obvezna je i za uvoz lijekova koji u državu članicu dolaze iz trećih zemalja.

Ovo poglavlje, članak 195. stavak 5. i članak 198. primjenjuju se na uvoz lijekova iz trećih zemalja.

5. Države članice unose informacije o proizvodnoj dozvoli iz stavka 1. u bazu podataka Unije iz članka 188. stavka 15.

Članak 143.

Zahtjevi za izdavanje proizvodne dozvole

1. Kako bi dobio proizvodnu dozvolu, podnositelj zahtjeva elektroničkim putem podnosi zahtjev nadležnom tijelu dotične države članice.

Taj zahtjev sadržava sljedeće podatke:

(a) lijekove, farmaceutske oblike i proizvodne postupke koji će se proizvoditi, uvoziti ili obavljati te mjesto na kojem će se djelatnost odvijati;

(b) dokaz da podnositelji zahtjeva za proizvodnju ili uvoz prethodno navedenog imaju na raspolaganju odgovarajući prostor, tehničku opremu i mogućnosti za kontrolu u skladu s pravnim zahtjevima dotične države članice u pogledu proizvodnje, kontrole i skladištenja lijekova u skladu s člankom 8.;

(c) dokaz da podnositelji zahtjeva imaju na raspolaganju usluge najmanje jedne kvalificirane osobe u smislu članka 151.;

(d) objašnjenje je li lokacija središnja lokacija zadužena za nadzor decentraliziranih lokacija.

2. Podnositelj zahtjeva u svojem zahtjevu u elektroničkom obliku dostavlja podatke u potporu navedenom.

Članak 144.

Izdavanje proizvodne dozvole

1. Službeni predstavnici nadležnog tijela dotične države članice provode inspekciju kako bi osigurali točnost podataka iz zahtjeva podnesenog u skladu s člankom 143.

Ako se potvrdi točnost podataka u skladu s prvim podstavkom i najkasnije 90 dana od primitka zahtjeva podnesenog u skladu s člankom 143., nadležno tijelo države članice izdaje ili odbija izdati proizvodnu dozvolu.

2. Kako bi se osiguralo propisno podnošenje podataka iz članka 143., nadležno tijelo države članice može izdati proizvodnu dozvolu pod određenim uvjetima.

Proizvodna dozvola za središnje lokacije sadržava pisanu potvrdu za svaku decentraliziranu lokaciju kojom se potvrđuje da je proizvođač lijeka provjerio usklađenost decentralizirane lokacije s načelima dobre proizvođačke prakse iz članka 160. provođenjem redovitih revizija u skladu s člankom 147. stavkom 1. prvim podstavkom točkom (f).

3. Proizvodna dozvola primjenjuje se samo na lijekove, farmaceutske oblike, proizvodne postupke i prostore navedene u zahtjevu te na prostore pripadajuće središnje lokacije ako se decentralizirane aktivnosti proizvodnje ili ispitivanja provode na decentraliziranim lokacijama registriranima u skladu s člankom 148.

Članak 145.

Izmjene proizvodne dozvole

Ako nositelj proizvodne dozvole zatraži izmjenu bilo kojih podataka iz članka 143. stavka 1. drugog podstavka, nadležno tijelo države članice izmjenjuje proizvodnu dozvolu najkasnije 30 dana od tog zahtjeva. U iznimnim slučajevima taj se rok može produljiti na 90 dana.

Članak 146.

Zahtjev za dodatne informacije

Nadležno tijelo države članice može od podnositelja zahtjeva zahtijevati da dostavi dodatne informacije o podacima dostavljenima u skladu s člankom 143. stavkom 1. i o kvalificiranoj osobi iz članka 151.; ako nadležno tijelo države članice to zatraži, rokovi iz članka 144. stavka 1. drugog podstavka i članka 145. obustavljaju se do dostave dodatnih informacija.

Članak 147.

Obveze nositelja proizvodne dozvole

1. Države članice osiguravaju da nositelji proizvodne dozvole:

(a) imaju na raspolaganju usluge osoblja koje ispunjava pravne zahtjeve države članice u pogledu proizvodnje i kontrola;

(b) odlažu lijekove za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet isključivo u skladu sa zakonodavstvom država članica;

(c) prethodno obavijeste nadležno tijelo države članice o svim planiranim izmjenama podataka dostavljenih u skladu s člankom 143.;

(d) službenim predstavnicima nadležnog tijela države članice u svakom trenutku omoguće pristup svojim prostorima i, ako se na decentraliziranoj lokaciji provode aktivnosti proizvodnje ili ispitivanja u vezi sa središnjom lokacijom, prostorima središnjih ili decentraliziranih lokacija;

(e) omoguće kvalificiranoj osobi iz članka 151. da izvršava svoje zadaće, prema potrebi i na decentraliziranim lokacijama, primjerice tako da joj stave na raspolaganje sve potrebne resurse;

(f) na svim relevantnim lokacijama i u svakom trenutku poštuju načela dobre proizvođačke prakse za lijekove;

(g) upotrebljavaju samo djelatne tvari proizvedene u skladu s dobrom proizvođačkom praksom za djelatne tvari i distribuirane u skladu s dobrom distribucijskom praksom za djelatne tvari;

(h) odmah obavijeste nadležno tijelo države članice i nositelja odobrenja za stavljanje u promet ako dobiju informaciju da su lijekovi koji su obuhvaćeni njihovom proizvodnom dozvolom krivotvoreni ili se sumnja da su krivotvoreni, neovisno o načinu distribucije tih lijekova;

(i) provjere jesu li proizvođači, uvoznici ili distributeri od kojih nabavljaju djelatne tvari registrirani pri nadležnom tijelu države članice u kojoj imaju poslovni nastan; i

(j) provjere autentičnost i kakvoću djelatnih tvari i pomoćnih tvari.

(ja) upotrebljavaju odgovarajući sustav pročišćavanja otpadnih voda; **[Am. 276]**

(jb) poštuju relevantne mjere za ublažavanje rizika utvrđene u skladu s člankom 22. **[Am. 277]**

U vezi s prvim podstavkom točkom (c), nadležno tijelo države članice u svakom se slučaju odmah obavješćuje ako se kvalificirana osoba iz članka 143. stavka 1. točke (c) i članka 151. neočekivano zamjeni.

Za potrebe točaka (f) i (g) nositelji proizvodne dozvole provjeravaju usklađenost proizvođača s dobrom proizvođačkom praksom odnosno usklađenost distributera s dobrom distribucijskom praksom za djelatne tvari provođenjem revizija na proizvodnim lokacijama proizvođača djelatnih tvari odnosno lokacijama za distribuciju distributera djelatnih tvari. Nositelji proizvodne dozvole provjeravaju tu usklađenost sami ili preko subjekta koji na temelju ugovora djeluje u njihovo ime.

2. Nositelj proizvodne dozvole osigurava da su pomoćne tvari prikladne za uporabu u lijekovima utvrđivanjem odgovarajuće dobre proizvođačke prakse na temelju formalizirane procjene rizika.

3. Nositelj proizvodne dozvole osigurava primjenu odgovarajuće dobre proizvođačke prakse utvrđene u skladu sa stavkom 2. Nositelj proizvodne dozvole dokumentira mjere poduzete u skladu sa stavcima 1. i 2.

Članak 148.

Postupak registracije i uvrštavanja decentraliziranih lokacija

1. Nositelj proizvodne dozvole središnje lokacije registrira sve svoje decentralizirane lokacije u skladu s odredbama ovog članka.

2. Nositelj proizvodne dozvole središnje lokacije zahtijeva od nadležnog tijela države članice u kojoj se nalazi decentralizirana lokacija da registrira decentraliziranu lokaciju.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet može započeti s obavljanjem aktivnosti na decentraliziranoj lokaciji u vezi sa središnjom lokacijom samo ako je decentralizirana lokacija registrirana u bazi podataka Unije iz članka 188. stavka 15. i ako je nadležno tijelo države članice u kojoj se nalazi decentralizirana lokacija u bazu podataka unijelo poveznicu s odobrenjem pripadajuće središnje lokacije.

4. U skladu s člankom 188. nadležno tijelo države članice u kojoj se nalazi decentralizirana lokacija odgovorno je za nadzor aktivnosti proizvodnje i ispitivanja koje se provode na decentraliziranoj lokaciji.

5. Za potrebe stavka 2. nositelj proizvodne dozvole središnje lokacije dostavlja obrazac za registraciju koji sadržava barem sljedeće informacije:

(a) ime ili naziv poduzeća i stalnu adresu decentralizirane lokacije te dokaz o poslovnom nastanu u Uniji;

(b) lijekove koji su podvrgnuti fazama proizvodnje ili ispitivanja na decentraliziranoj lokaciji, uključujući aktivnosti proizvodnje ili ispitivanja koje je potrebno provesti za te lijekove;

(c) pojedinosti o prostorima decentralizirane lokacije i tehničkoj opremi za provedbu relevantnih aktivnosti;

(d) upućivanje na proizvodnu dozvolu središnje lokacije;

(e) pisanu potvrdu iz članka 144. stavka 2. drugog podstavka da je proizvođač lijeka revizijom utvrdio usklađenost decentralizirane lokacije s načelima dobre proizvođačke prakse iz članka 160.

6. Nadležno tijelo države članice koje nadzire decentraliziranu lokaciju u skladu sa stavkom 4. može odlučiti provesti inspekciju iz članka 188. stavka 1. prvog podstavka točke (a). U takvim slučajevima to nadležno tijelo surađuje s nadležnim tijelom države članice odgovornim za nadzor središnje lokacije.

7. Nakon registracije decentralizirane lokacije u skladu sa stavkom 2. nositelj proizvodne dozvole središnje lokacije uvrštava registriranu decentraliziranu lokaciju u proizvodnu dozvolu središnje lokacije.

8. Nadležno tijelo države članice koje nadzire decentraliziranu lokaciju u skladu sa stavkom 4. surađuje s relevantnim tijelima odgovornima za nadzor aktivnosti proizvodnje ili ispitivanja u skladu s drugim aktima Unije:

(a) u pogledu lijekova koji su proizvedeni na decentraliziranoj lokaciji i čije ispitivanje ili proizvodnja uključuju upotrebu sirovina, lijekova uređenih drugim relevantnim pravom Unije ili lijekova koji su namijenjeni kombiniranju s medicinskim proizvodima;

(b) ako se posebne aktivnosti proizvodnje ili ispitivanja primjenjuju na lijekove koji sadržavaju, sastoje se ili su dobiveni iz tvari ljudskog podrijetla i za koje se primjenjuju posebne aktivnosti proizvodnje ili ispitivanja na decentraliziranoj lokaciji koja je također odobrena u skladu s [Uredbom o tvarima ljudskog podrijetla].

9. Nadležna tijela države članice koja nadziru središnje i decentralizirane lokacije prema potrebi ~~mogu stupiti~~***stupaju*** u kontakt s nadležnim tijelom države članice odgovornim za nadzor odobrenja za stavljanje u promet. **[Am. 278]**

Članak 149.

Uvjeti povezani sa sigurnosnim oznakama

1. Sigurnosne oznake iz Priloga IV. ne uklanjaju se i ne prekrivaju, ni potpuno ni djelomično, osim ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:

(a) prije djelomičnog ili potpunog uklanjanja ili prekrivanja sigurnosnih oznaka nositelj proizvodne dozvole utvrdio je da je dotični lijek autentičan i da njime nije manipulirano;

(b) nositelj proizvodne dozvole ispunjava zahtjeve iz Priloga IV. tako što je te sigurnosne oznake zamijenio sigurnosnim oznakama koje su istovjetne u pogledu mogućnosti provjere autentičnosti, identifikacije i osiguranja dokaza o manipuliranju lijekom. Pri takvoj se zamjeni ne otvara unutarnje pakiranje.

Sigurnosne oznake smatraju se istovjetnima:

i. ako ispunjavaju zahtjeve utvrđene u delegiranim aktima donesenima na temelju članka 67. stavka 2.; i

ii. ako jednako djelotvorno omogućuju provjeru autentičnosti i identifikaciju lijekova te osiguravanje dokaza o manipuliranju lijekovima;

(c) ako je zamjena sigurnosnih oznaka obavljena u skladu s primjenjivom dobrom proizvođačkom praksom za lijekove; i

(d) ako zamjena sigurnosnih oznaka podliježe nadzoru nadležnog tijela države članice.

2. Nositelji proizvodne dozvole, uključujući one koji obavljaju aktivnosti iz stavka 1., smatraju se proizvođačima i stoga su odgovorni za štetu u slučajevima i pod uvjetima iz Direktive 85/374/EEZ.

Članak 150.

Potencijalno krivotvoreni lijekovi

1. Odstupajući od članka 1. stavka 2. i ne dovodeći u pitanje poglavlje XII. odjeljak 1., države članice poduzimaju potrebne mjere kako bi spriječile stavljanje u promet lijekova koji se unose u Uniju, ali nisu namijenjeni stavljanju u promet u Uniji ako postoji dovoljna osnova za sumnju da su ti lijekovi krivotvoreni.

2. Države članice organiziraju sastanke na kojima sudjeluju organizacije pacijenata i potrošača te, prema potrebi, službenici država članica zaduženi za provedbu kako bi podijelili javno dostupne informacije o mjerama poduzetima u području prevencije i provedbe radi suzbijanja krivotvorenja lijekova.

3. Kako bi se utvrdile potrebne mjere iz stavka 1., Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi dopune stavka 1. utvrđivanjem kriterija koje treba uzeti u obzir i provjera koje treba provesti pri procjeni mogućeg krivotvorenja lijekova koji se unose u Uniju, ali nisu namijenjeni stavljanju u promet.

Članak 151.

Dostupnost kvalificirane osobe

1. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da nositelj proizvodne dozvole, u skladu s uvjetima utvrđenima u članku 152., stalno i kontinuirano ima na raspolaganju usluge najmanje jedne kvalificirane osobe koja boravi i posluje u Uniji i koja je posebno odgovorna za izvršavanje zadaća iz članka 153.

2. Nositelj proizvodne dozvole koji je fizička osoba i osobno ispunjava uvjete utvrđene u Prilogu III. može preuzeti odgovornost iz stavka 1.

3. Ako se proizvodna dozvola izdaje središnjoj lokaciji navedenoj u zahtjevu u skladu s člankom 144. stavkom 3., kvalificirana osoba iz stavka 1. odgovorna je i za izvršavanje zadaća iz članka 153. stavku 4. u pogledu decentraliziranih lokacija.

Članak 152.

Kvalifikacije kvalificirane osobe

1. Države članice osiguravaju da kvalificirana osoba iz članka 151. ispunjava uvjete za kvalifikacije utvrđene u Prilogu III.

2. Nositelj proizvodne dozvole i kvalificirana osoba osiguravaju da stečeno praktično iskustvo odgovara vrstama lijekova koje treba certificirati.

3. Nadležno tijelo države članice može utvrditi odgovarajuće administrativne postupke za provjeru ispunjava li kvalificirana osoba iz stavka 1. uvjete utvrđene u Prilogu III.

Članak 153.

Odgovornosti kvalificirane osobe

1. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi zajamčile da kvalificirana osoba iz članka 151., ne dovodeći u pitanje njezin odnos s nositeljem proizvodne dozvole, podložno postupcima iz članka 154., osigurava:

(a) u slučaju lijekova koji se proizvode u dotičnim državama članicama, da je svaka proizvodna serija lijekova proizvedena i provjerena u skladu s važećim zakonima u toj državi članici i sa zahtjevima odobrenja za stavljanje u promet;

(b) u slučaju lijekova koji se uvoze iz trećih zemalja, bez obzira na to jesu li proizvedeni u Uniji, da svaka proizvodna serija u državi članici bude podvrgnuta potpunoj kvalitativnoj analizi, kvantitativnoj analizi barem svih djelatnih tvari, kao i svim drugim ispitivanjima ili provjerama nužnima za osiguravanje kakvoće lijekova u skladu sa zahtjevima odobrenja za stavljanje u promet.

Kvalificirana osoba iz članka 151. u slučaju lijekova namijenjenih stavljanju u promet u Uniji osigurava da su na pakiranje stavljene sigurnosne oznake iz Priloga IV.

Serije lijekova koje su podvrgnute kontrolama iz prvog podstavka točke (b) u državi članici izuzete su od tih kontrola ako su stavljene u promet u drugoj državi članici i ako su uz njih priložena izvješća o kontroli koja je potpisala kvalificirana osoba.

2. U slučaju lijekova koji se uvoze iz treće zemlje, ako je Unija uspostavila odgovarajuće mehanizme sa zemljom izvoznicom kako bi se osiguralo da proizvođač primjenjuje standarde dobre proizvođačke prakse koji su najmanje istovjetni onima koje je donijela Unija te kako bi se osiguralo da su u zemlji izvoznici provedene kontrole iz stavka 1. prvog podstavka točke (b), kvalificirana osoba može biti oslobođena odgovornosti za provedbu tih kontrola.

3. U svim slučajevima, a posebno kad se lijekovi puštaju u prodaju, kvalificirana osoba u registru ili istovjetnom formatu predviđenom u tu svrhu potvrđuje da je svaka proizvodna serija u skladu s odredbama ovog članka; taj registar ili istovjetan format ažurira se tijekom provođenja aktivnosti i ostaje dostupan službenim predstavnicima nadležnog tijela države članice u razdoblju utvrđenom u odredbama dotične države članice, a u svakom slučaju najmanje pet godina.

4. Za potrebe članka 151. stavka 3. kvalificirana osoba također:

(a) nadzire jesu li aktivnosti proizvodnje ili ispitivanja koje se provode na decentraliziranim lokacijama u skladu s načelima relevantne dobre proizvođačke prakse iz članka 160. i odobrenjem za stavljanje u promet;

(b) dostavlja pisanu potvrdu iz članka 144. stavka 2. drugog podstavka;

(c) dostavlja nadležnom tijelu države članice u kojoj se nalazi decentralizirana lokacija popis promjena do kojih je došlo u pogledu informacija dostavljenih u obrascu za registraciju podnesenom u skladu s člankom 148. stavkom 5.

O svim promjenama koje mogu utjecati na kakvoću ili sigurnost lijekova koji se proizvode ili ispituju na decentraliziranoj lokaciji odmah se dostavlja obavijest.

Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranog akta u skladu s člankom 215. radi dopune prvog podstavka točke (c) utvrđivanjem obavijesti koju dostavlja kvalificirana osoba.

Članak 154.

Profesionalni kodeks ponašanja

1. Države članice osiguravaju da kvalificirane osobe iz članka 151. izvršavaju svoje zadaće utvrđivanjem odgovarajućih administrativnih mjera ili profesionalnog kodeksa ponašanja kojem te osobe podliježu.

2. Države članice mogu predvidjeti privremenu suspenziju kvalificirane osobe iz članka 151. nakon što se protiv nje pokrenu upravni ili stegovni postupci zbog neizvršavanja zadaća iz članka 153.

Članak 155.

Potvrda za izvoz lijeka

1. Države članice na zahtjev proizvođača, izvoznika ili nadležnih tijela treće zemlje uvoznice potvrđuju da proizvođač lijekova posjeduje proizvodnu dozvolu. Pri izdavanju takvih potvrda države članice:

(a) poštuju važeće administrativne aranžmane Svjetske zdravstvene organizacije;

(b) za lijekove namijenjene izvozu koji su već odobreni na njihovu državnom području dostavljaju sažetak opisa svojstava lijeka koji su odobrile u skladu s člankom 43.

2. Ako proizvođač ne posjeduje odobrenje za stavljanje u promet, nadležnim tijelima odgovornima za izdavanje potvrde iz stavka 1. dostavlja izjavu u kojoj objašnjava zašto nema odobrenje za stavljanje u promet.

Odjeljak 2.

Proizvodnja, uvoz i distribucija djelatnih tvari

Članak 156.

Proizvodnja djelatnih tvari

Za potrebe ove Direktive proizvodnja djelatnih tvari koje se koriste u postupku proizvodnje lijeka uključuje cjelokupni postupak i pojedine dijelove proizvodnje ili uvoz djelatne tvari te razne postupke dijeljenja ili pakiranja u pakiranja različite vrste i veličine prije ugradnje u lijek, uključujući prepakiranje ili ponovno označivanje, koje provodi distributer djelatnih tvari.

Članak 157.

Registracija uvoznika, proizvođača i distributera djelatnih tvari

1. Uvoznici, proizvođači i distributeri djelatnih tvari koji imaju poslovni nastan u Uniji registriraju svoju djelatnost pri nadležnom tijelu države članice u kojoj imaju poslovni nastan.

2. Obrazac za registraciju, koji se dostavlja elektroničkim putem, sadržava barem sljedeće informacije:

(a) ime ili naziv poduzeća i stalnu adresu;

(b) djelatne tvari koje se uvoze, proizvode ili distribuiraju;

(c) podatke o prostorima i tehničkoj opremi za obavljanje djelatnosti.

3. Osobe iz stavka 1. elektroničkim putem dostavljaju obrazac za registraciju nadležnom tijelu države članice najmanje 60 dana prije planiranog početka svoje djelatnosti.

4. Nadležno tijelo države članice može na temelju procjene rizika odlučiti provesti inspekciju. Ako nadležno tijelo države članice u roku od 60 dana od primitka obrasca za registraciju obavijesti podnositelja zahtjeva da će se provesti inspekcija, djelatnost ne smije započeti prije nego što nadležno tijelo države članice obavijesti podnositelja zahtjeva da može započeti s obavljanjem djelatnosti. Ako nadležno tijelo države članice u roku od 60 dana od primitka obrasca za registraciju ne obavijesti podnositelja zahtjeva da će se provesti inspekcija, podnositelj zahtjeva može započeti s obavljanjem djelatnosti.

5. Osobe iz stavka 1. jednom godišnje elektroničkim putem dostavljaju nadležnom tijelu države članice popis promjena do kojih je došlo u pogledu informacija dostavljenih u obrascu za registraciju. O svim promjenama koje mogu utjecati na kakvoću ili sigurnost djelatnih tvari koje se proizvode, uvoze ili distribuiraju odmah se dostavlja obavijest.

6. Nadležno tijelo države članice unosi informacije dostavljene u skladu sa stavkom 2. u bazu podataka Unije iz članka 188. stavka 15.

Članak 158.

Uvjeti za uvoz djelatnih tvari

1. Države članice poduzimaju odgovarajuće mjere kako bi osigurale da su proizvodnja, uvoz i distribucija djelatnih tvari na njihovu državnom području, uključujući djelatne tvari namijenjene izvozu, u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse za djelatne tvari utvrđenima delegiranim aktima donesenima u skladu s člankom 160.

2. Djelatne tvari uvoze se samo ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:

(a) djelatne tvari proizvedene su u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse koja su najmanje istovjetna onima koje je donijela Unija na temelju članka 160.; i

(b) djelatne tvari prati pisana potvrda nadležnog tijela treće zemlje izvoznice u kojoj se navodi:

i. da su načela dobre proizvođačke prakse primjenjiva na proizvodnu lokaciju na kojoj se proizvodi djelatna tvar koja se izvozi najmanje istovjetna onima koje je donijela Unija na temelju članka 160.;

ii. da dotična proizvodna lokacija podliježe redovitim, strogim i transparentnim kontrolama i djelotvornim mjerama izvršavanja dobre proizvođačke prakse, uključujući ponovljene i nenajavljene inspekcije, kako bi se osigurala zaštita javnog zdravlja koja je najmanje istovjetna onoj u Uniji; i

iii. ako se utvrdi neusklađenost, da treća zemlja izvoznica Uniji bez nepotrebne odgode dostavlja informacije o toj neusklađenosti.

3. Zahtjevi iz stavka 2. točke (b) ne primjenjuju se ako je zemlja izvoznica uvrštena na popis iz članka 159. stavka 2.

4. Bilo koje nadležno tijelo države članice može odobriti izuzeće od uvjeta iz stavka 2. točke (b) na razdoblje koje ne prelazi rok važenja potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi izdane u skladu s člankom 188. stavkom 13. ako je nadležno tijelo države članice provelo inspekciju nad lokacijom na kojoj se proizvodi djelatna tvar namijenjena izvozu te je utvrđeno da je ona u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse utvrđenima u skladu s člankom 160.

Članak 159.

Djelatne tvari uvezene iz trećih zemalja

1. Komisija na zahtjev treće zemlje procjenjuje osiguravaju li regulatorni okvir te zemlje koji se primjenjuje na djelatne tvari koje se izvoze u Uniju i odgovarajuće kontrolne i izvršne aktivnosti razinu zaštite javnog zdravlja istovjetnu onoj u Uniji.

Procjena se provodi u obliku pregleda relevantne dokumentacije koja se podnosi elektroničkim putem i, osim ako se primjenjuju mehanizmi iz članka 153. stavka 2. koji obuhvaćaju to područje aktivnosti, uključuje pregled regulatornog sustava treće zemlje na licu mjesta i, prema potrebi, promatranu inspekciju jedne ili više proizvodnih lokacija u trećoj zemlji na kojima se proizvode djelatne tvari.

2. Komisija na temelju procjene iz stavka 1. može donijeti provedbene akte radi uvrštavanja treće zemlje na popis i primjene zahtjevâ iz drugog podstavka. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 214. stavka 2.

Pri procjeni treće zemlje na temelju stavka 1. Komisija uzima u obzir sljedeće:

(a) pravila te zemlje o dobroj proizvođačkoj praksi;

(b) redovitost inspekcija radi provjere usklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom;

(c) djelotvornost izvršenja dobre proizvođačke prakse;

(d) redovitost i brzinu kojom treća zemlja dostavlja informacije o proizvođačima djelatnih tvari koji se ne pridržavaju propisa.

3. Komisija redovito provjerava jesu li ispunjeni uvjeti iz stavka 1. Prva provjera provodi se najkasnije tri godine nakon uvrštavanja treće zemlje na popis iz stavka 2.

4. Komisija provodi procjenu iz stavka 1. i provjeru iz stavka 3. u suradnji s Agencijom i nadležnim tijelima država članica.

Odjeljak 3.

Načela dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse

Članak 160.

Pravila koja se primjenjuju na lijekove i djelatne tvari

Komisija ~~može donijeti provedbene akte~~***je ovlaštena za donošenje delegiranih akata*** u skladu s člankom ~~214. stavkom 2~~***215***. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem: **[Am. 279]**

(a) načela dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse za lijekove, prema potrebi dopunjena posebnim mjerama koje se osobito primjenjuju na farmaceutske oblike, lijekove ili proizvodne aktivnosti u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse;

(b) načela dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse za djelatne tvari.

(ba) mjera za smanjenje negativnog utjecaja proizvodnje lijekova na okoliš. **[Am. 280]**

Ako je to relevantno, ta se načela utvrđuju u skladu s načelima dobre prakse utvrđenima bilo kojim drugim pravnim okvirom Unije.

Članak 161.

Pravila koja se primjenjuju na pomoćne tvari

Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi dopune ove Direktive u pogledu formalizirane procjene rizika u svrhu utvrđivanja odgovarajuće dobre proizvođačke prakse za pomoćne tvari iz članka 147. stavka 2. U toj procjeni rizika u obzir se uzimaju zahtjevi u okviru drugih odgovarajućih sustava kvalitete te izvor i predviđena namjena pomoćnih tvari i prethodni nedostaci u kakvoći.

Poglavlje XII.

Promet na veliko i prodaja na daljinu

Odjeljak 1.

Promet lijekova na veliko i posredovanje lijekovima

Članak 162.

Promet lijekova na veliko

1. Ne dovodeći u pitanje članak 5., države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da se na njihovu državnom području distribuiraju samo lijekovi za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s pravom Unije.

2. U slučaju prometa na veliko, uključujući skladištenje, lijekovi moraju biti obuhvaćeni odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku ili nacionalnim odobrenjem za stavljanje u promet.

3. Distributeri koji namjeravaju uvesti lijek iz druge države članice obavješćuju nositelja odobrenja za stavljanje u promet i nadležno tijelo države članice u koju se lijek uvozi o svojoj namjeri uvoza tog lijeka.

4. U slučaju lijekova obuhvaćenih nacionalnim odobrenjem za stavljanje u promet, obavijest nadležnom tijelu države članice iz stavka 3. ne dovodi u pitanje dodatne postupke propisane u zakonodavstvu te države članice ni naknade koje se plaćaju nadležnom tijelu države članice za pregled obavijesti.

5. U slučaju lijekova obuhvaćenih odobrenjem za stavljanje u promet izdanim prema centraliziranom postupku, distributer istu obavijest iz stavka 3. dostavlja Agenciji, koja je zadužena za provjeru ispunjavanja uvjeta utvrđenih u pravu Unije o lijekovima i odobrenjima za stavljanje u promet. Za tu provjeru Agenciji se plaća naknada.

Članak 163.

Odobrenje za promet lijekova na veliko

1. Nadležno tijelo ~~dotične~~***predmetne*** države članice poduzima sve odgovarajuće mjere kako bi osiguralo da promet lijekova na veliko podliježe posjedovanju odobrenja za obavljanje djelatnosti veleprodaje lijekova („odobrenje za promet na veliko”). U odobrenju za promet na veliko navode se prostori, ~~lijekovi~~***kategorije lijekova*** i djelatnosti veleprodaje za koje je odobrenje valjano. **[Am. 281]**

2. Ako osobe koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima mogu na temelju nacionalnog prava obavljati i djelatnost prometa na veliko, obvezne su imati odobrenje iz stavka 1.

3. Proizvodna dozvola koja se zahtijeva na temelju članka 142. uključuje odobrenje za promet na veliko lijekova na koje se odnosi. Odobrenje za promet na veliko ne oslobađa od obveze iz članka 142. o posjedovanju proizvodne dozvole i ispunjavanju uvjeta utvrđenih u tom pogledu, čak i ako je djelatnost proizvodnje ili uvoza sporedna.

4. Nadležno tijelo dotične države članice unosi informacije o odobrenjima za promet na veliko u bazu podataka Unije iz članka 188. stavka 15.

5. Nadležno tijelo države članice koje je izdalo odobrenje za promet na veliko za prostore koji se nalaze na državnom području te države članice osigurava da se kontrole osoba ovlaštenih za obavljanje djelatnosti veleprodaje lijekova i inspekcije prostora provode u odgovarajućim vremenskim razmacima.

Nadležno tijelo države članice koje je izdalo odobrenje za promet na veliko suspendira ili ukida to odobrenje ako uvjeti za njegovo izdavanje iz članka 162. više nisu ispunjeni. U tom slučaju država članica o tome bez nepotrebne odgode obavješćuje druge države članice i Komisiju.

6. Ako nadležno tijelo države članice smatra da uvjeti za izdavanje odobrenja za promet na veliko iz članka 162. nisu ispunjeni u pogledu odobrenja za promet na veliko koje je izdalo nadležno tijelo druge države članice, ono o tome bez nepotrebne odgode obavješćuje Komisiju i nadležno tijelo druge države članice. Nadležno tijelo druge države članice poduzima mjere koje smatra potrebnima te o tim mjerama i razlozima za njih obavješćuje Komisiju i nadležno tijelo prve države članice.

Članak 164.

Zahtjevi za izdavanje odobrenja za promet na veliko

1. Kako bi dobili odobrenje za promet na veliko, podnositelji zahtjeva elektroničkim putem podnose zahtjev nadležnom tijelu dotične države članice.

2. Zahtjev iz stavka 1. sadržava sljedeće podatke:

(a) potvrdu i dokaz da podnositelji zahtjeva imaju na raspolaganju primjerene i prikladne prostore, instalacije i opremu kako bi osigurali pravilno čuvanje i distribuciju lijekova;

(b) potvrdu i dokaz da podnositelji zahtjeva imaju na raspolaganju odgovarajuće osposobljeno osoblje, a posebno kvalificiranu osobu koja je imenovana odgovornom, koje ispunjava uvjete propisane zakonodavstvom dotične države članice;

(c) izjavu da će ispuniti obveze u skladu s uvjetima iz članka 166.

Članak 165.

Izdavanje odobrenja za promet na veliko

1. Službeni predstavnici nadležnog tijela dotične države članice provode inspekciju kako bi potvrdili točnost podataka dostavljenih u skladu s člankom 164.

Ako se potvrdi točnost podataka u skladu s prvim podstavkom, a najkasnije 90 dana od primitka zahtjeva podnesenog u skladu s člankom 164., nadležno tijelo države članice izdaje ili odbija izdati odobrenje za promet na veliko.

2. Nadležno tijelo dotične države članice može zatražiti od podnositelja zahtjeva da elektroničkim putem dostavi sve potrebne podatke za izdavanje odobrenja za promet na veliko. U tom se slučaju rok iz stavka 1. obustavlja do dostave potrebnih dodatnih informacija.

3. Nadležno tijelo države članice može izdati odobrenje za promet na veliko pod određenim uvjetima.

4. Odobrenje za promet na veliko primjenjuje se samo na prostore navedene u odobrenju.

Članak 166.

Obveze nositelja odobrenja za promet na veliko

1. Države članice osiguravaju da nositelji odobrenja za promet na veliko:

(a) imaju na raspolaganju usluge osoblja koje ispunjava pravne zahtjeve države članice u pogledu prometa na veliko;

(b) službenim predstavnicima nadležnog tijela države članice u svakom trenutku omoguće pristup svojim prostorima, instalacijama i opremi iz članka 164. stavka 2. točke (a);

(c) lijekove nabavljaju, uključujući putem financijskih transakcija, samo od osoba koje i same posjeduju odobrenje za promet na veliko u Uniji ili proizvodnu dozvolu iz članka 163. stavka 3.;

(d) lijekovima opskrbljuju, uključujući putem financijskih transakcija, samo osobe koje su i same nositelji odobrenja za promet na veliko ili imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima;

(e) provjeravaju sigurnosne oznake na vanjskom pakiranju kako bi utvrdili da primljeni lijekovi nisu krivotvoreni, u skladu sa zahtjevima utvrđenima u delegiranim aktima donesenima na temelju članka 67. stavka 2. drugog podstavka;

(f) imaju plan za hitne slučajeve kojim se osigurava djelotvorna provedba svakog povlačenja iz prometa koje nalože nadležna tijela ili koje se provodi u suradnji s proizvođačem ili nositeljem odobrenja za stavljanje u promet dotičnog lijeka;

(g) vode evidenciju u kojoj se za sve primljene, otpremljene ili posredovane lijekove navode barem sljedeće informacije:

i. datum primitka, otpreme ili posredovanja lijeka,

ii. naziv lijeka,

iii. količina primljenog, isporučenog ili posredovanog lijeka,

iv. naziv i adresa dobavljača lijeka ili primatelja, ovisno o slučaju,

v. broj serije lijekova, barem za lijekove koji imaju sigurnosne oznake iz članka 67.;

(h) evidenciju iz točke (g) stavljaju na raspolaganje nadležnim tijelima država članica u svrhu inspekcije u razdoblju od pet godina;

(i) poštuju načela dobre distribucijske prakse za lijekove iz članka 160.;

(j) održavaju sustav kvalitete kojim se utvrđuju odgovornosti, postupci i mjere upravljanja rizikom u vezi s njihovim aktivnostima;

(k) odmah obavješćuju nadležno tijelo države članice i, prema potrebi, nositelja odobrenja za stavljanje u promet o lijekovima koje prime ili su im ponuđeni i za koje utvrde da su krivotvoreni ili sumnjaju da su krivotvoreni;

(l) trajno jamče odgovarajuću i kontinuiranu opskrbu odgovarajućim izborom lijekova u skladu s potrebama određenog geografskog područja i isporučuju tražene lijekove na cijelom dotičnom području u razumnom roku utvrđenom nacionalnim zakonodavstvom;

(m) surađuju ~~s nositeljima~~***sa svim relevantnim dionicima, uključujući nositelje*** odobrenja za stavljanje u promet i ~~nadležnim tijelima~~***nadležna tijela*** država članica u pogledu sigurnosti opskrbe. **[Am. 282]**

2. Ako je lijek nabavljen od druge veleprodaje, nositelji odobrenja za promet na veliko koji nabavljaju lijek provjeravaju poštuje li veleprodaja koja isporučuje lijek načela dobre distribucijske prakse. To uključuje provjeru posjeduje li veleprodaja koja isporučuje lijek odobrenje za promet na veliko ili proizvodnu dozvolu iz članka 163. stavka 3.

3. Ako je lijek nabavljen od proizvođača ili uvoznika, nositelji odobrenja za promet na veliko provjeravaju posjeduje li proizvođač ili uvoznik proizvodnu dozvolu.

4. Ako je lijek nabavljen posredovanjem lijekovima, nositelji odobrenja za promet na veliko provjeravaju ispunjava li osoba koja posreduje lijekom zahtjeve iz članka 171.

Članak 167.

Obveza opskrbe lijekovima

1. Za opskrbu lijekovima ljekarnika i osoba koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima države članice nositelju odobrenja za promet na veliko koje je izdala druga država članica ne određuju obveze, osobito obveze javne usluge, koje su strože od onih koje uvode osobama koje su same ovlastile za obavljanje istovjetne djelatnosti.

2. Veleprodaje lijeka stavljenog u promet u državi članici u okviru svojih odgovornosti osiguravaju odgovarajuću i kontinuiranu opskrbu tim lijekom ljekarni i osoba ovlaštenih za opskrbu lijekovima kako bi se zadovoljile potrebe pacijenata u dotičnoj državi članici.

3. Dogovori za provedbu ovog članka moraju biti opravdani zaštitom javnog zdravlja te razmjerni cilju te zaštite u skladu s pravilima Ugovora, a posebno s pravilima koja se odnose na slobodno kretanje robe i tržišno natjecanje.

Članak 168.

Dokumentacija koja se prilaže isporučenim lijekovima

1. Ovlaštena veleprodaja za sve isporuke lijekova osobi koja ima odobrenje ili je ovlaštena za opskrbu javnosti lijekovima u ~~dotičnoj~~***predmetnoj*** državi članici mora ~~priložiti~~***dostaviti*** dokument***, koji se može podnijeti u elektroničkom obliku i*** koji omogućuje utvrđivanje sljedećeg: **[Am. 283]**

(a) datuma isporuke;

(b) naziva i farmaceutskog oblika lijeka;

(c) količine isporučenog lijeka;

(d) naziva i adrese dobavljača lijeka i primatelja;

(e) broja serije lijekova, barem za lijekove koji imaju sigurnosne oznake iz članka 67.

2. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da osobe koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima mogu dostaviti informacije koje omogućuju sljedivost puta distribucije svakog lijeka.

Članak 169.

Nacionalni zahtjevi za promet na veliko

Odredbe ovog poglavlja ne sprečavaju primjenu strožih zahtjeva koje utvrđuju države članice u pogledu prometa na veliko:

(a) narkotika ili psihotropnih tvari;

(b) lijekova dobivenih iz krvi;

(c) imunoloških lijekova; i

(d) radiofarmaceutika.

Članak 170.

Promet na veliko u treće zemlje

Na promet lijekova na veliko u treće zemlje ne primjenjuju se članak 162. i članak 166. stavak 1. točka (c).

Ako veleprodaje isporučuju lijekove osobama u trećim zemljama, osiguravaju da se oni isporučuju samo osobama koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za zaprimanje lijekova za promet na veliko ili opskrbu javnosti lijekovima skladu s primjenjivim pravnim i administrativnim odredbama dotične treće zemlje.

Članak 168. primjenjuje se na isporuku lijekova osobama u trećim zemljama koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima.

Članak 171.

Posredovanje lijekovima

1. Osobe koje posreduju lijekovima osiguravaju da su lijekovi kojima posreduju obuhvaćeni valjanim odobrenjem za stavljanje u promet.

Osobe koje posreduju lijekovima imaju stalnu adresu i podatke za kontakt u Uniji kako bi ih nadležna tijela država članica mogla točno identificirati, locirati, komunicirati s njima i nadzirati njihove aktivnosti.

Zahtjevi iz članka 166. stavka 1. točaka od (e) do (j) primjenjuju se mutatis mutandis na posredovanje lijekovima.

2. Posredovanje lijekovima mogu obavljati samo osobe koje su registrirane pri nadležnom tijelu države članice u kojoj imaju stalnu adresu iz stavka 1. drugog podstavka. U svrhu registracije te osobe elektroničkim putem nadležnom tijelu dostavljaju barem svoje ime, naziv poduzeća i stalnu adresu. O svim izmjenama tih podataka bez odgode elektroničkim putem obavješćuju nadležno tijelo države članice.

Nadležno tijelo države članice unosi informacije iz prvog podstavka u javno dostupni registar.

3. Načela iz članka 160. obuhvaćaju posebne odredbe o posredovanju.

4. Inspekcije iz članka 188. provode se u nadležnosti države članice u kojoj je osoba koja posreduje lijekovima registrirana.

Ako osoba koja posreduje lijekovima ne ispunjava zahtjeve iz ovog članka, nadležno tijelo države članice može odlučiti ukloniti tu osobu iz registra iz stavka 2. U tom slučaju nadležno tijelo države članice o tome obavješćuje tu osobu.

Odjeljak 2.

Prodaja javnosti na daljinu

Članak 172.

Opći zahtjevi za prodaju na daljinu

1. Ne dovodeći u pitanje nacionalno zakonodavstvo kojim se zabranjuje nuđenje javnosti na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva lijekova koji se izdaju na recept, države članice osiguravaju da se lijekovi javnosti nude na prodaju na daljinu putem usluga kako su definirane u Direktivi (EU) 2015/1535 Europskog parlamenta i Vijeća ([52]) o utvrđivanju postupka pružanja informacija u području tehničkih propisa i pravila o uslugama informacijskog društva, u skladu sa sljedećim uvjetima:

(a) fizička ili pravna osoba koja nudi lijekove ima odobrenje ili je ovlaštena za opskrbu javnosti lijekovima, također na daljinu, u skladu s nacionalnim zakonodavstvom države članice u kojoj ta osoba ima poslovni nastan ***i po potrebi poštuje uvjete iz stavka 2. ovoga članka***; **[Am. 284]**

(b) osoba iz točke (a) dostavila je državi članici u kojoj ima poslovni nastan barem sljedeće informacije:

   i. ime ili naziv poduzeća i stalnu adresu mjesta iz kojeg se lijekovi isporučuju;

   ii. datum početka aktivnosti nuđenja lijekova javnosti na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva;

([52]) Direktiva (EU) 2015/1535 Europskog parlamenta i Vijeća od 9. rujna 2015. o utvrđivanju postupka pružanja informacija u području tehničkih propisa i pravila o uslugama informacijskog društva (SL L 241, 17.9.2015., str. 1.).

iii. adresu internetskih stranica koje se koriste u tu svrhu i sve relevantne informacije koje su potrebne za identifikaciju tih internetskih stranica;

iv. ako je primjenjivo, način izdavanja lijeka u skladu s poglavljem IV. za lijekove koji se nude javnosti na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva.

Te se informacije ažuriraju prema potrebi;

(c) lijekovi su usklađeni s nacionalnim zakonodavstvom države članice odredišta u skladu s člankom 5. stavkom 1.;

(d) ne dovodeći u pitanje zahtjeve o informacijama utvrđene u Direktivi 2000/31/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ([53]), internetske stranice na kojima se nude lijekovi sadržavaju barem:

i. podatke za kontakt nadležnog tijela države članice ili tijela obaviještenog u skladu s točkom (b);

ii. poveznicu na internetske stranice države članice poslovnog nastana iz članka 174.;

iii. zajednički logotip iz članka 173., jasno prikazan na svakoj stranici internetskih stranica povezanih s nuđenjem javnosti lijekova na prodaju na daljinu. Zajednički logotip sadržava poveznicu na unos osobe na popis iz članka 174. stavka 1. točke (c).

2. Države članice mogu na temelju opravdanih razloga zaštite javnog zdravlja uvesti uvjete za maloprodajnu opskrbu na njihovu državnom području lijekovima koji se nude javnosti na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva.

3. Ne dovodeći u pitanje Direktivu 2000/31/EZ i zahtjeve utvrđene u ovom odjeljku, države članice poduzimaju potrebne mjere kako bi osigurale da druge osobe osim onih iz stavka 1. koje javnosti nude lijekove na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva i koje djeluju na njihovu državnom području podliježu djelotvornim, proporcionalnim i odvraćajućim sankcijama.

Članak 173.

Zahtjevi u pogledu zajedničkog logotipa

1. Utvrđuje se zajednički logotip koji je prepoznatljiv u cijeloj Uniji i omogućuje identifikaciju države članice u kojoj osoba koja javnosti nudi lijekove na prodaju na daljinu ima poslovni nastan. Taj je logotip jasno istaknut na internetskim stranicama na kojima se javnosti nude lijekovi na prodaju na daljinu u skladu s člankom 172. stavkom 1. točkom (d).

2. Kako bi se uskladila uporaba zajedničkog logotipa, Komisija donosi provedbene akte o:

(a) tehničkim, elektroničkim i kriptografskim zahtjevima za provjeru vjerodostojnosti zajedničkog logotipa;

(b) dizajnu zajedničkog logotipa.

Ti se provedbeni akti prema potrebi izmjenjuju kako bi se uzeo u obzir tehnički i znanstveni napredak. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom iz članka 214. stavka 2.

Članak 174.

Informacije o opskrbi javnosti lijekovima na daljinu

1. Svaka država članica uspostavlja internetske stranice koje sadržavaju barem sljedeće:

(a) informacije o nacionalnom zakonodavstvu koje se primjenjuje na nuđenje lijekova javnosti na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva, uključujući informacije o tome da među državama članicama mogu postojati razlike u klasifikaciji lijekova i uvjetima njihove isporuke;

([53]) Direktiva 2000/31/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 8. lipnja 2000. o određenim pravnim aspektima usluga informacijskog društva na unutarnjem tržištu, posebno elektroničke trgovine (Direktiva o elektroničkoj trgovini) (SL L 178, 17.7.2000., str. 1.).

(b) informacije o svrsi zajedničkog logotipa;

(c) popis osoba koje javnosti nude lijekove na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva u skladu s člankom 172. i adrese njihovih internetskih stranica;

(d) osnovne informacije o rizicima povezanima s lijekovima kojima se nezakonito opskrbljuje javnost putem usluga informacijskog društva.

Te internetske stranice sadržavaju poveznicu na internetske stranice iz stavka 2.

2. Agencija uspostavlja internetske stranice koje sadržavaju informacije iz stavka 1. prvog podstavka točaka (b) i (d), informacije o pravu Unije koje se primjenjuje na krivotvorene lijekove te poveznice na internetske stranice država članica iz stavka 1. Na internetskim stranicama Agencije izričito se navodi da internetske stranice država članica sadržavaju informacije o osobama koje imaju odobrenje ili su ovlaštene za opskrbu lijekovima prodajom na daljinu u dotičnoj državi članici.

3. Komisija u suradnji s nadležnim tijelima provodi ili promiče informativne kampanje za širu javnost o opasnostima krivotvorenih lijekova. Cilj je tih kampanja upoznati potrošače s rizicima povezanima s lijekovima koji se nezakonito isporučuju prodajom na daljinu te sa zajedničkim logotipom i internetskim stranicama iz stavaka 1. i 2.

Poglavlje XIII.

Oglašavanje

Članak 175.

Definicija oglašavanja lijekova

1. Za potrebe ovog poglavlja „oglašavanje lijekova" uključuje svaki oblik izravnog obavješćivanja o lijeku (od vrata do vrata), pridobivanja ili poticanja kojem je namjena promicanje propisivanja, izdavanja, prodaje ili potrošnje lijekova.

Ono posebno uključuje:

(a) oglašavanje lijekova prema stanovništvu;

(b) oglašavanje lijekova prema osobama ovlaštenima za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova;

(c) posjete stručnjaka za prodaju medicinske opreme osobama ovlaštenima za propisivanje lijekova;

(d) davanje uzoraka lijekova;

(e) poticanje na propisivanje ili izdavanje lijekova davanjem, nuđenjem ili obećavanjem bilo kakve povlastice ili nagrade, bilo u novcu ili u naravi~~, osim ako je njihova stvarna vrijednost minimalna~~; **[Am. 285]**

(f) sponzoriranje promidžbenih događanja na kojima sudjeluju osobe ovlaštene za propisivanje ili izdavanje lijekova;

(g) sponzoriranje znanstvenih skupova na kojima sudjeluju osobe ovlaštene za propisivanje ili izdavanje lijekova, a posebno plaćanje troškova puta i smještaja na takvim skupovima;

(h) oglašavanje povezano s lijekovima koje se ne odnosi na konkretne lijekove.

2. Ovo poglavlje ne obuhvaća:

(a) označivanje i upute o lijeku koji podliježu odredbama poglavlja VI.;

(b) korespondenciju, eventualno s priloženim materijalima koji ne služe u promidžbene svrhe i kojima se odgovara na konkretno pitanje o određenom lijeku;

(c) činjenične informativne objave i referentne materijale koji se odnose na, primjerice, promjene u pakiranju, upozorenja na nuspojave u okviru općih mjera opreza u vezi s lijekovima, trgovačke kataloge i cjenike, pod uvjetom da ne sadržavaju tvrdnje o lijeku;

(d) informacije o zdravlju ljudi ili bolestima, pod uvjetom da se, čak ni neizravno, ne upućuje na lijekove.

Članak 176.

Opće odredbe o oglašavanju lijekova

1. Države članice zabranjuju svako oglašavanje lijeka za koji nije izdano odobrenje za stavljanje u promet.

2. Svi elementi oglašavanja lijeka moraju biti u skladu s podacima iz sažetka opisa svojstava lijeka.

3. Oglašavanje lijeka mora:

(a) poticati na razumnu uporabu lijeka, na način da ga prikazuje objektivno i bez preuveličavanja njegovih svojstva;

(b) biti točno, provjerljivo i neobmanjujuće.

(ba) ne smije poticati na pretjeranu uporabu ili zlouporabu lijeka. **[Am. 286]**

4. Zabranjen je svaki oblik oglašavanja kojim se nastoji negativno istaknuti drugi lijek. Zabranjeno je i oglašavanje kojim se navodi na zaključak da je lijek sigurniji ili učinkovitiji od drugog lijeka, osim ako je to dokazano i potkrijepljeno sažetkom opisa svojstava lijeka ***za relevantne terapijske indikacije i populaciju pacijenata***. **[Am. 287]**

Članak 177.

Ograničenja oglašavanja lijekova

1. Države članice zabranjuju oglašavanje prema stanovništvu lijekova:

(a) koji se izdaju samo na liječnički recept, u skladu s poglavljem IV.;

(b) sadržavaju tvari koje su razvrstane kao psihotropne tvari ili narkotici u smislu međunarodnih konvencija.

(ba) koji su antibiotici ili antimikrobici za koje je utvrđen rizik od antimikrobne rezistencije kako je navedeno u članku 51. stavku 1.a. **[Am. 288]**

2. Lijekovi se mogu oglašavati prema stanovništvu ako su zbog svojeg sastava i namjene predviđeni i osmišljeni za uporabu bez intervencije ~~liječnika~~***zdravstvenog djelatnika*** u dijagnostičke svrhe ili radi propisivanja ili praćenja liječenja, prema potrebi uz savjetovanje s ljekarnikom. **[Am. 289]**

3. Države članice ovlaštene su na svojem državnom području zabraniti oglašavanje prema stanovništvu lijekova za čije se troškove može ostvariti naknada.

4. Zabrana iz stavka 1. ne primjenjuje se na kampanje cijepljenja koje ~~provodi industrija i~~ odobravaju nadležna tijela država članica. **[Am. 290]**

5. Zabrana iz stavka 1. primjenjuje se ne dovodeći u pitanje članak 21. Direktive 2010/13/EU.

6. Države članice zabranjuju industriji izravno dijeljenje lijekova stanovništvu u promidžbene svrhe.

Članak 178.

Oglašavanje prema stanovništvu

1. Ne dovodeći u pitanje članak 177., svako oglašavanje lijeka prema stanovništvu:

(a) mora biti takvo da bude jasno kako je riječ o oglasu i da je proizvod jasno označen kao lijek;

(b) sadržava barem sljedeće informacije:

i. naziv lijeka te uobičajeni naziv ako lijek sadržava samo jednu djelatnu tvar;

ii. informacije nužne za pravilnu upotrebu ***i odlaganje*** lijeka; **[Am. 291]**

iii. izričito, čitljivo pozivanje na pažljivo čitanje uputa o lijeku ili uputa na vanjskom pakiranju, ovisno o slučaju***, te na savjetovanje s liječnikom ili ljekarnikom radi dobivanja dodatnih informacija***. **[Am. 292]**

2. Države članice mogu odlučiti da oglašavanje lijeka prema stanovništvu, neovisno o stavku 1., može uključivati samo naziv lijeka ili njegovu djelatnu tvar ili zaštitni znak ako je namijenjeno isključivo kao podsjetnik.

2a. Komisija donosi delegirane akte u skladu s člankom 215. radi dopune ove Direktive utvrđivanjem zahtjeva u pogledu izravnog i neizravnog oglašavanja lijekova preko društvenih mreža i ostalih medijskih platformi te plasmana proizvoda koji provode slavne i utjecajne osobe. **[Am. 293]**

Članak 179.

Ograničenja u pogledu oglašavanja prema stanovništvu

1. Oglašavanje lijeka prema stanovništvu ne smije sadržavati materijale:

(a) koji stvaraju dojam da je liječnički pregled ili operativni zahvat nepotreban, posebno određivanjem dijagnoze ili pružanjem savjeta o liječenju poštom;

(b) koji navode na zaključak da su učinci uzimanja lijeka zajamčeni, da nisu popraćeni nuspojavama ili da su jednaki ili bolji od učinaka drugog liječenja ili lijeka;

(c) koji navode na zaključak da se uzimanjem lijeka može poboljšati zdravlje osobe;

(d) koji navode na zaključak da bi neuzimanje lijeka moglo utjecati na zdravlje osobe;

(e) koji su isključivo ili uglavnom usmjereni na djecu;

(f) koji upućuju na preporuke znanstvenika, zdravstvenih djelatnika ili osoba koje nisu znanstvenici ni zdravstveni djelatnici, ali bi zbog svoje popularnosti mogle poticati korištenje lijekova;

(g) koji navode na zaključak da je lijek prehrambeni, kozmetički ili drugi proizvod široke potrošnje;

(h) koji navode na zaključak da sigurnost ili djelotvornost lijeka proizlaze iz činjenice da je lijek prirodan ***i/ili nije kemijske prirode***; **[Am. 294]**

(i) koji bi na temelju opisa ili detaljnog prikaza povijesti bolesti mogli dovesti do pogrešne samodijagnoze;

(j) u kojima se na neprimjeren, uznemirujući ili obmanjujući način upućuje na dokaze o oporavku;

(k) u kojima se na neprimjeren, uznemirujući ili obmanjujući način upotrebljavaju slikovni prikazi promjena u ljudskom tijelu uzrokovanih bolešću ili ozljedom ili djelovanja lijeka na ljudsko tijelo ili dijelove tijela;

2. Zabrana iz stavka 1. točke (d) ne primjenjuje se na kampanje cijepljenja iz članka 177. stavka 4.

Članak 180.

Oglašavanje prema osobama ovlaštenima za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova

1. Svako oglašavanje lijekova prema osobama ovlaštenima za propisivanje, primjenu ili izdavanje tih lijekova uključuje:

(a) bitne informacije u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka;

(b) način izdavanja lijeka.

Države članice mogu također propisati da to oglašavanje uključuje prodajnu ili indikativnu cijenu različitih vrsta i veličina pakiranja i uvjete za naknadu troškova od strane tijela socijalne sigurnosti.

2. Države članice mogu odlučiti da oglašavanje lijeka prema osobama ovlaštenima za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova, neovisno o stavku 1., može uključivati samo naziv lijeka ili njegov međunarodni nezaštićeni naziv, ako postoji, ili zaštitni znak, ako je namijenjeno isključivo kao podsjetnik.

Članak 181.

Popratna dokumentacija za oglašavanje prema osobama ovlaštenima za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova

1. Sva dokumentacija koja se odnosi na lijek i koja se u okviru promidžbe tog lijeka dostavlja osobama ovlaštenima za propisivanje, primjenu ili izdavanje lijekova sadržava barem podatke iz članka 180. stavka 1. i datum kad je izrađena ili posljednji put izmijenjena.

2. Sve informacije sadržane u dokumentaciji iz stavka 1. moraju biti točne, ažurirane, provjerljive i dovoljno potpune da omoguće primatelju da stvori vlastito mišljenje o terapijskoj vrijednosti dotičnog lijeka.

3. Citati, tablice i drugi ilustrativni sadržaji preuzeti iz medicinskih časopisa ili drugih znanstvenih radova u dokumentaciji iz stavka 1. vjerno se prenose uz navođenje točnih izvora.

Članak 182.

Obveze koje se odnose na stručnjake za prodaju medicinske opreme

1. Stručnjaci za prodaju medicinske opreme prošli su odgovarajuće osposobljavanje u poduzeću koje ih zapošljava te imaju dostatno stručno znanje koje ima omogućuje da daju što preciznije i potpunije informacije o lijekovima koje promiču. Informacije koje pružaju stručnjaci za prodaju medicinske opreme u skladu su s člankom 176.

2. Stručnjaci za prodaju medicinske opreme prilikom svakog posjeta osobama koje posjećuju daju ili za njih imaju na raspolaganju sažetke opisa svojstava svakog lijeka koji predstavljaju te, ako je to dopušteno zakonodavstvom države članice, podatke o cijeni i uvjetima za naknadu troškova iz članka 180. stavka 1. drugog podstavka.

3. Stručnjaci za prodaju medicinske opreme dostavljaju znanstvenoj službi iz članka 187. stavka 1. sve informacije o uporabi lijekova koje oglašavaju, a posebno o nuspojavama koje su im prijavile osobe koje posjećuju.

Članak 183.

Promidžba lijekova

1. Ako se lijekovi promiču prema osobama ovlaštenima za propisivanje ili izdavanje lijekova, tim se osobama ne smiju davati, nuditi ili obećavati darovi, nagrade u novcu ili u naravi~~, osim ako su male vrijednosti i relevantni su za obavljanje liječničke ili ljekarničke djelatnosti~~. **[Am. 295]**

2. Gostoprimstvo na promidžbenim događanjima uvijek je strogo ograničeno na njihovu glavnu svrhu i ne smije se pružati drugim osobama osim onima koje su ovlaštene za propisivanje ili izdavanje lijekova.

3. Osobe ovlaštene za propisivanje ili izdavanje lijekova ne smiju tražiti ni prihvaćati poticaje koji su zabranjeni na temelju stavka 1. ili u suprotnosti sa stavkom 2.

4. Pravila iz stavaka 1., 2. i 3. ne utječu na postojeće mjere ili trgovačke prakse u državama članicama u vezi s cijenama, maržama i popustima.

Članak 184.

Gostoprimstvo na znanstvenim događanjima

Odredbe članka 183. stavka 1. ne sprečavaju izravno ili neizravno pružanje gostoprimstva na događanjima organiziranima isključivo u profesionalne i znanstvene svrhe. Takvo gostoprimstvo uvijek je strogo ograničeno na glavni znanstveni cilj događanja. Ono se ne smije pružati drugim osobama osim onih koje su ovlaštene za propisivanje ili izdavanje lijekova.

Članak 185.

Dostava uzoraka lijekova

1. Besplatni uzorci lijekova dostavljaju se u iznimnim slučajevima isključivo osobama ovlaštenima za njihovo propisivanje i to pod sljedećim uvjetima:

(a) broj uzoraka za svaki lijek ograničen je po godini i po osobi ovlaštenoj za propisivanje;

(b) svi uzorci se dostavljaju na potpisan i datiran pisani zahtjev osoba ovlaštenih za propisivanje ili izdavanje lijekova;

(c) osobe ovlaštene za dostavu uzoraka primjenjuju odgovarajući sustav kontrole i odgovornosti;

(d) nijedan uzorak ne smije biti veći od najmanjeg pakiranja stavljenog u promet;

(e) na svakom uzorku nalazi se natpis „besplatni uzorak – nije na prodaju” ili drugi tekst istog značenja;

(f) uz svaki uzorak prilaže se sažetak opisa svojstava lijeka;

(g) ne smiju se dostavljati uzorci lijekova koji sadržavaju tvari koje su razvrstane kao ***antibiotici,*** psihotropne tvari ili narkotici u smislu međunarodnih konvencija. **[Am. 296]**

2. Besplatni uzorci lijekova koji se ne izdaju na liječnički recept mogu se iznimno dostavljati osobama ovlaštenima za njihovo izdavanje, pod uvjetima iz stavka 1.

3. Države članice mogu propisati i druga ograničenja u vezi s dijeljenjem uzoraka određenih lijekova.

Članak 186.

Provedba odredbi o oglašavanju u državama članicama

1. Države članice osiguravaju odgovarajuće i djelotvorne metode nadzora oglašavanja lijekova. Te metode, ~~koje se mogu temeljiti~~***barem kad je riječ o oglašavanju za širu javnost, temelje se*** na sustavu prethodne provjere, u svakom slučaju uključuju pravne odredbe na temelju kojih osobe ili organizacije za koje se prema nacionalnom pravu smatra da imaju legitiman interes zabraniti svako oglašavanje koje nije u skladu s ovim poglavljem mogu pokrenuti sudski postupak protiv takvog oglašavanja ili ga prijaviti nadležnom tijelu države članice radi odlučivanja o pritužbama ili pokretanja odgovarajućeg sudskog postupka. **[Am. 297]**

2. Na temelju pravnih odredbi iz stavka 1. države članice sudovima ili nadležnim tijelima država članica dodjeljuju ovlasti koje im, u slučajevima kad smatraju da su takve mjere potrebne, uzimajući u obzir sve uključene interese, a posebno javni interes, omogućuju:

(a) da nalože prestanak zavaravajućeg oglašavanja ili pokrenu odgovarajući sudski postupak radi izdavanja naloga za prestanak zavaravajućeg oglašavanja; ili

(b) ako zavaravajuće oglašavanje još nije objavljeno, ali će objava ubrzo uslijediti, da nalože zabranu te objave ili pokrenu odgovarajući sudski postupak radi izdavanja naloga za zabranu te objave.

Države članice sudovima ili nadležnim tijelima država članica dodjeljuju ovlasti iz prvog podstavka točaka (a) i (b), čak i bez dokaza o stvarnom gubitku, šteti, namjeri ili nemaru oglašivača.

3. Države članice osiguravaju da se mjere iz stavka 2. provode prema ubrzanom postupku s privremenim ili konačnim učinkom.

Svaka država članica odlučuje koju će od dvije mogućnosti iz prvog podstavka odabrati.

4. Države članice mogu sudovima ili nadležnim tijelima država članica dodijeliti ovlasti koje im, s ciljem uklanjanja trajnih učinaka zavaravajućeg oglašavanja čiji je prestanak naložen konačnom odlukom, omogućuju da:

(a) zatraže da se ta odluka u cijelosti ili djelomično objavi u obliku koji smatraju primjerenim;

(b) uz to zatraže objavu ispravka.

4a. Države članice uspostavljaju i vode nacionalni registar transparentnosti prijenosa vrijednosti koji se odnosi na aktivnosti oglašavanja iz članaka 175., 177., 180. i članaka od 182. do 185. za osobe ovlaštene za propisivanje lijekova. Komisija na svojoj internetskoj stranici objavljuje popis koji upućuje na sve nacionalne registre. **[Am. 298]**

4b. Nacionalni registri iz stavka 4.a ovog članka sadrže barem sljedeće informacije:

(a) naziv nositelja odobrenja za stavljanje u promet;

(b) ime osobe ovlaštene za propisivanje lijekova;

(c) predmetni lijek;

(d) vrstu aktivnosti oglašavanja iz članka 175. stavku 1. drugog podstavka, točaka od (b) do (g) i članka 184.;

(e) novčanu vrijednost. **[Am. 299]**

4c. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet upotrebljavaju nacionalni registar transparentnosti iz stavka 4.a kako bi dostavili informacije iz stavka 4.b o svakoj osobi ovlaštenoj za propisivanje lijekova u državi članici u kojoj se takva aktivnost odvija. **[Am. 300]**

5. Stavci od 1. do ~~4~~ 4.***c*** ne isključuju dobrovoljnu kontrolu oglašavanja lijekova koju provode samoregulatorna tijela ~~i obraćanje takvim tijelima, ako su uz sudske ili upravne postupke iz stavka 1. mogući postupci pred tim tijelima.~~ **[Am. 301]**

Članak 187.

Provedba odredbi o oglašavanju od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet

1. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet u okviru svojeg poduzeća ili neprofitnog subjekta osnivaju znanstvenu službu zaduženu za informacije o lijekovima koje stavljaju u promet.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:

(a) ima na raspolaganju ili dostavlja nadležnim tijelima država članica ili tijelima odgovornima za nadzor oglašavanja lijekova uzorak svih oglasa koji dolaze iz njegova poduzeća ili neprofitnog subjekta, zajedno s izjavom u kojoj se navode osobe kojima je oglas upućen, način širenja oglasa i datum prvog širenja;

(b) osigurava da je oglašavanje lijekova koje provodi njegovo poduzeće ili neprofitni subjekt u skladu sa zahtjevima iz ovog poglavlja;

(c) osigurava da su stručnjaci za prodaju medicinske opreme koji su zaposleni u njegovu poduzeću ili neprofitnom subjektu odgovarajuće osposobljeni i ispunjavaju obveze iz članka 182. stavaka 2. i 3.;

(d) nadležnim tijelima država članica ili tijelima odgovornima za nadzor oglašavanja lijekova pruža informacije i pomoć potrebne za izvršavanje njihovih zadaća;

(da) izvješćuje o aktivnostima u nacionalnim registrima, kako je utvrđeno u članku 186. stavku 4.c; **[Am. 302]**

(e) osigurava da se odmah i u potpunosti poštuju odluke nadležnih tijela država članica ili tijela odgovornih za nadzor oglašavanja lijekova.

3. Države članice ne zabranjuju zajedničku promidžbu lijeka od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet i jednog ili više poduzeća koja su imenovali nositelji.

Poglavlje XIV.

Nadzor i kontrole

Odjeljak 1.

Nadzor

Članak 188.

Sustav nadzora i inspekcija

1. Nadležno tijelo dotične države članice u suradnji s Agencijom i, prema potrebi, drugim državama članicama osigurava usklađenost s pravilima ove Direktive, odnosno načelima dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse iz članaka 160. i 161.

Za potrebe prvog podstavka nadležno tijelo države članice uspostavlja sustav nadzora koji uključuje sljedeće mjere:

(a) najavljene i, prema potrebi, nenajavljene inspekcije na licu mjesta;

(b) inspekcije na daljinu, ako je to opravdano;

(c) mjere za kontrolu usklađenosti;

(d) djelotvorno praćenje mjera iz točaka (a), (b) i (c).

2. Nadležna tijela dotične države članice i Agencija razmjenjuju informacije o inspekcijama iz stavka 1. drugog podstavka točaka (a) i (b) koje se planiraju provesti ili su provedene te surađuju u koordinaciji tih inspekcija.

3. Nadležno tijelo države članice osigurava da službeni predstavnici nadležnog tijela države članice provode mjere iz stavka 1. drugog podstavka:

(a) u odgovarajućim vremenskim razmacima na temelju rizika, u prostorima ili u vezi s aktivnostima proizvođača lijekova koji se nalaze u Uniji ili trećim zemljama, uključujući, prema potrebi, središnje ili decentralizirane lokacije, te u prostorima ili u vezi s aktivnostima veleprodaja lijekova koje se nalaze u Uniji;

(b) u odgovarajućim vremenskim razmacima na temelju rizika, u prostorima ili u vezi s aktivnostima proizvođača djelatnih tvari koji se nalaze u Uniji ili trećim zemljama te u prostorima ili u vezi s aktivnostima uvoznika ili distributera djelatnih tvari koji se nalaze u Uniji.

4. Kako bi utvrdilo odgovarajući vremenski razmak na temelju rizika iz stavka 3. točke (b), nadležno tijelo države članice:

(a) može se osloniti na inspekcijska izvješća pouzdanih regulatornih tijela izvan Unije;

(b) može uzeti u obzir nalazi li se proizvođač djelatne tvari u trećoj zemlji koja je uvrštena na popis iz članka 159. stavka 2.

5. Ako nadležno tijelo države članice smatra da je to potrebno, posebno ako postoje razlozi za sumnju na neusklađenost s pravilima ove Direktive, uključujući načela dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse iz članaka 160. i 161., ***ili na temelju procjene rizika,*** njegovi službeni predstavnici mogu provesti mjere iz stavka 1. drugog podstavka u prostorima ili u vezi s aktivnostima: **[Am. 303]**

(a) proizvođača ili uvoznika lijekova koji su podnijeli zahtjev za dozvolu za proizvodnju i uvoz ili veleprodaja koje su podnijele zahtjev za izdavanje odobrenja za promet na veliko;

(b) proizvođača djelatne tvari koji su podnijeli zahtjev za registraciju ili proizvodnih lokacija koje su podnijele zahtjev za registraciju kao decentralizirane lokacije;

(c) nositelja odobrenja za stavljanje u promet;

(d) distributera lijekova ili ***proizvođača ili distributera*** djelatnih tvari koji se nalaze u trećim zemljama; **[Am. 304]**

(e) proizvođača pomoćnih tvari, funkcionalnih pomoćnih tvari, polaznih materijala ili međuproizvoda koji se nalaze na državnom području dotične države članice ili u trećoj zemlji;

(f) uvoznika pomoćnih tvari, funkcionalnih pomoćnih tvari, polaznih materijala ili međuproizvoda koji se nalaze na državnom području dotične države članice;

(g) osoba koje posreduju lijekovima i koje se nalaze na državnom području dotične države članice.

5a. Agencija sastavlja smjernice za upotrebu baze podataka Unije. **[Am. 305]**

6. Mjere iz stavka 1. drugog podstavka mogu se provoditi i na zahtjev nadležnog tijela države članice, Komisije ili Agencije u Uniji ili u trećim zemljama ili se, prema potrebi, od službenog laboratorija za kontrolu lijekova ili laboratorija koji je u tu svrhu odredila ta država članica može zatražiti da provede ispitivanja na uzorcima.

7. Svaka država članica osigurava da su službeni predstavnici njezinih nadležnih tijela ovlašteni i obvezni provoditi jednu ili više sljedećih aktivnosti:

(a) inspekciju proizvodnih ili poslovnih objekata proizvođača lijekova, djelatnih tvari ili pomoćnih tvari te svih laboratorija koje nositelj proizvodne dozvole angažira za obavljanje provjera i kontrola u skladu s člankom 8.;

(b) uzimanje uzoraka tijekom inspekcije ili zahtijevanje uzoraka u okviru mjera iz stavka 1. drugog podstavka, uključujući sav potreban osnovni materijal za ispitivanje ili reagens, radi provedbe neovisnih ispitivanja u službenom laboratoriju za kontrolu lijekova ili laboratoriju koji su u tu svrhu odredile države članice;

(c) inspekciju prostora, evidencija, dokumenata i glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu nositelja odobrenja za stavljanje u promet ili poduzeća koje je nositelj odobrenja za stavljanje u promet angažirao za obavljanje aktivnosti opisanih u poglavlju IX.

8. Inspekcije iz stavka 1. drugog podstavka točaka (a) i (b) provode se u skladu s načelima iz članka 190.

9. Nakon svake inspekcije provedene u skladu sa stavcima 3. i 5. nadležno tijelo dotične države članice izdaje izvješće o sukladnosti proizvodnih aktivnosti koje su bile predmet inspekcije s dobrom proizvođačkom praksom i dobrom distribucijskom praksom iz članaka 160. i 161., ovisno o slučaju.

10. Nadležno tijelo države članice čiji su službeni predstavnici proveli inspekcije u skladu sa stavcima 3. i 5. dostavlja svoj nacrt izvješća subjektu nad kojim je provedena inspekcija.

11. Prije donošenja izvješća nadležno tijelo države članice omogućuje subjektu nad kojim je provedena inspekcija da dostavi primjedbe.

12. Ne dovodeći u pitanje eventualne sporazume koji su sklopljeni između Unije i trećih zemalja, država članica, Komisija ili Agencija mogu zatražiti od proizvođača lijeka ili djelatne tvari s poslovnim nastanom u trećoj zemlji da se podvrgne inspekciji iz ovog članka.

13. U roku od 90 dana od završetka inspekcije provedene u skladu sa stavcima 3. i 5. nadležno tijelo dotične države članice subjektu nad kojim je provedena inspekcija izdaje potvrdu o usklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom ili dobrom distribucijskom praksom ako rezultati te inspekcije pokažu da subjekt nad kojim je provedena inspekcija postupa u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse ili dobre distribucijske prakse iz članaka 160. i 161.

14. Ako rezultati inspekcije provedene u skladu sa stavcima 3., 4. i 5. pokažu da subjekt nad kojim je provedena inspekcija ne postupa u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse ili dobre distribucijske prakse iz članaka 160. i 161., nadležno tijelo dotične države članice izdaje izjavu o neusklađenosti.

15. Nadležno tijelo države članice unosi potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi ili dobroj distribucijskoj praksi u relevantnu bazu podataka Unije kojom upravlja Agencija u ime Unije. U skladu s člankom 157. nadležno tijelo država članica u tu bazu podataka unosi i informacije o registraciji uvoznika, proizvođača i distributera djelatnih tvari te decentraliziranim lokacijama koje obavljaju decentralizirane proizvodne aktivnosti, uključujući njihovu odgovarajuću poveznicu u bazi podataka s proizvodnom dozvolom središnje lokacije.

16. Ako rezultati inspekcije provedene u skladu sa stavkom 5. pokažu da subjekt nad kojim je provedena inspekcija ne postupa u skladu s pravnim zahtjevima ili načelima dobre proizvođačke prakse ili dobre distribucijske prakse iz članaka 160. i 161., informacije se unose u bazu podataka Unije iz stavka 15.

17. Ako rezultati aktivnosti provedene u skladu sa stavkom 7. točkom (c) pokažu da nositelj odobrenja za stavljanje u promet ne postupa u skladu s farmakovigilancijskim sustavom kako je opisan u glavnom spisu o farmakovigilancijskom sustavu te odredbama poglavlja IX., nadležno tijelo dotične države članice upozorava nositelja odobrenja za stavljanje u promet na nedostatke i omogućuje mu da dostavi primjedbe.

U tom slučaju dotična država članica o tome obavješćuje druge države članice, Agenciju i Komisiju.

Dotična država članica, prema potrebi, poduzima potrebne mjere kako bi osigurala da nositelj odobrenja za stavljanje u promet podliježe djelotvornim, proporcionalnim i odvraćajućim sankcijama iz članka 206.

Članak 189.

Suradnja u vezi s inspekcijama

1. Na zahtjev jednog ili više nadležnih tijela, inspekcije iz članka 188. stavaka 3. i 5. mogu provoditi službeni predstavnici iz više država članica zajedno s inspektorima Agencije u skladu s člankom 52. stavkom 2. točkom (a) [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] („zajednička inspekcija”).

Nadležno tijelo države članice koje je primilo zahtjev za zajedničku inspekciju poduzima sve što je razumno moguće kako bi prihvatilo takav zahtjev te koordinira i podupire tu zajedničku inspekciju u sljedećim slučajevima:

(a) dokazano je, ili postoje opravdani razlozi za sumnju, da aktivnosti koje se provode na državnom području države članice koja je primila zahtjev predstavljaju rizik za sigurnost i kakvoću u državi članici nadležnog tijela koje je zatražilo zajedničku inspekciju;

(b) nadležnim tijelima države članice koja je zatražila zajedničku inspekciju potrebno je stručno tehničko znanje koje je dostupno u državi članici koja je primila zahtjev za zajedničku inspekciju;

(c) nadležno tijelo države članice koja je primila zahtjev slaže se da postoje drugi opravdani razlozi za provedbu zajedničke inspekcije, kao što su osposobljavanje inspektora i razmjena dobre prakse.

2. Nadležna tijela koja sudjeluju u zajedničkoj inspekciji prije inspekcije sklapaju sporazum u kojem se utvrđuje barem sljedeće:

(a) opseg i cilj zajedničke inspekcije;

(b) uloge koje inspektori koji sudjeluju imaju tijekom i nakon inspekcije, uključujući imenovanje tijela koje vodi inspekciju;

(c) ovlasti i odgovornosti svakog nadležnog tijela.

3. Nadležna tijela koja sudjeluju u zajedničkoj inspekciji u tom se sporazumu obvezuju da će zajednički prihvatiti rezultate inspekcije.

4. Ako se zajednička inspekcija provodi u jednoj od država članica, nadležno tijelo koje vodi zajedničku inspekciju osigurava da se zajednička inspekcija provodi u skladu s nacionalnim zakonodavstvom države članice u kojoj se zajednička inspekcija provodi.

5. Države članice mogu uspostaviti programe zajedničkih inspekcija kako bi olakšale rutinske zajedničke inspekcije. Države članice mogu provoditi takve programe na temelju sporazuma iz stavaka 2. i 3.

6. Nadležno tijelo države članice može zatražiti od drugog nadležnog tijela da preuzme jednu od njegovih inspekcija iz članka 188. stavaka 3. i 5.

7. Drugo nadležno tijelo države članice u roku od 10 dana obavješćuje nadležno tijelo koje je uputilo zahtjev prihvaća li zahtjev za provedbu inspekcije. Ako ga prihvati, odgovorno je, kao nadležno tijelo, za provedbu inspekcija u skladu s ovim odjeljkom.

8. Za potrebe stavka 6. i nakon postizanja dogovora o zahtjevu, nadležno tijelo koje je uputilo zahtjev pravodobno dostavlja relevantne informacije potrebne za provedbu inspekcije nadležnom tijelu države članice koje je prihvatilo zahtjev.

Članak 190.

Smjernice za inspekcije

1. Komisija može donijeti provedbene akte kako bi utvrdila načela koja se primjenjuju na:

(a) sustav nadzora iz članka 188. stavka 1.;

(b) zajedničke inspekcije iz članka 189. stavka 1.;

(c) razmjenu informacija i suradnju u koordinaciji inspekcija u okviru sustava nadzora između država članica i Agencije; i

(d) pouzdana regulatorna tijela izvan Unije.

Provedbeni akti iz prvog podstavka donose se u skladu s postupkom iz članka 214. stavka 2.

2. Države članice u suradnji s Agencijom utvrđuju format i sadržaj proizvodne dozvole iz članka 142. stavka 1. i odobrenja za promet na veliko iz članka 163. stavka 1., izvješća iz članka 188., potvrda o dobroj proizvođačkoj praksi te potvrda o dobroj distribucijskoj praksi iz članka 188. stavka 13.

Odjeljak 2.

Kontrole

Članak 191.

Kontrole lijekova

Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka i, prema potrebi, nositelj proizvodne dozvole dostavi dokaz o provedenim kontrolama lijeka ili sastojaka lijeka te kontrolama u međufazama proizvodnog postupka u skladu s metodama utvrđenima u Prilogu I.

Članak 192.

Dostavljanje izvješća o kontroli imunoloških lijekova

Za potrebe provedbe članka 191. države članice mogu od proizvođača imunoloških lijekova zahtijevati da nadležnom tijelu država članica dostave preslike svih izvješća o kontroli, koje je potpisala kvalificirana osoba u skladu s člankom 153.

Članak 193.

Kontrola serija određenog lijeka koju provode države članice

1. Ako smatra da je to potrebno u interesu javnog zdravlja, država članica može od nositelja odobrenja za stavljanje u promet:

(a) živih cjepiva,

(b) imunoloških lijekova koji se koriste za primarnu imunizaciju dojenčadi ili drugih rizičnih skupina,

(c) imunoloških lijekova koji se koriste u programima imunizacije u okviru javnog zdravlja,

(d) novih imunoloških lijekova ili imunoloških lijekova proizvedenih s pomoću novih ili izmijenjenih tehnologija ili novih za određenog proizvođača tijekom prijelaznog razdoblja koje se obično navodi u odobrenju za stavljanje u promet,

zatražiti da dostavi uzorke svake serije proizvoda u bulk pakiranju ili lijeka na ispitivanje prije stavljanja u promet službenom laboratoriju za kontrolu lijekova ili laboratoriju koji je u tu svrhu odredila država članica, osim ako je nadležno tijelo druge države članice prethodno pregledalo dotičnu seriju i potvrdilo da je u skladu s odobrenim specifikacijama. U tom se slučaju izravno priznaje izjava o sukladnosti koju je izdala druga država članica. Države članice osiguravaju da se ti pregledi dovrše u roku od 30 dana od primitka uzoraka.

2. Ako zakoni države članice tako propisuju u interesu zaštite javnog zdravlja, nadležna tijela države članice mogu od nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijekova dobivenih iz ljudske krvi ili ljudske plazme zatražiti da dostavi uzorke svake serije proizvoda u bulk pakiranju ili lijeka na ispitivanje prije puštanja u slobodni promet službenom laboratoriju za kontrolu lijekova ili laboratoriju koji je u tu svrhu odredila država članica, osim ako je nadležno tijelo druge države članice prethodno pregledalo ~~dotičnu~~***predmetnu*** seriju i potvrdilo da je u skladu s odobrenim specifikacijama***. U tom se slučaju priznaje izjava o sukladnosti koju je izdala druga država članica***. Države članice osiguravaju da se takvi pregledi dovrše u roku od 60 dana od primitka uzoraka. **[Am. 306]**

Članak 194.

Postupci proizvodnje lijekova dobivenih iz ~~ljudske krvi ili ljudske plazme~~***tvari ljudskog podrijetla*** **[Am. 307]**

1. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da proizvodni postupci i postupci pročišćavanja koji se koriste u proizvodnji lijekova dobivenih iz ~~ljudske krvi ili ljudske plazme~~***tvari ljudskog podrijetla*** budu odgovarajuće potvrđeni, omogućuju serije ujednačene kakvoće te, ako to dopušta trenutačno stanje tehnologije, jamče odsutnost ~~specifičnih virusnih~~***relevantnih rizika za ljudsko zdravlje, uključujući*** onečišćenja. **[Am. 308]**

2. U tu svrhu proizvođači obavješćuju nadležna tijela država članica o ~~metodi primijenjenoj za smanjenje ili uklanjanje patogenih virusa koji se mogu prenositi lijekovima dobivenima iz ljudske krvi ili ljudske plazme~~***metodama koje se primjenjuju za osiguravanje kvalitete i sigurnosti tvari ljudskog podrijetla, kako je utvrđeno u Uredbi (EU) 2024/1938***. Nadležno tijelo države članice može dostaviti uzorke proizvoda u bulk pakiranju ili lijeka na ispitivanje državnom laboratoriju ili laboratoriju određenom za tu svrhu tijekom razmatranja zahtjeva u skladu s člankom 29. ili nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet. **[Am. 309]**

Poglavlje XV.

Ograničenja odobrenja za stavljanje u promet

Članak 195.

Suspenzija, ukidanje ili izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

1. Nadležna tijela država članica ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija suspendiraju, ukidaju ili izmjenjuju odobrenje za stavljanje u promet ako se smatra da je lijek štetan ili da je nedovoljno terapijski djelotvoran ili da omjer koristi i rizika nije povoljan ili da kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka ne odgovara deklariranom sastavu. Terapijska djelotvornost smatra se nedovoljnom ako se zaključi da se tim lijekom ne mogu ostvariti terapijski rezultati.

2. Nadležna tijela država članica ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija mogu suspendirati, ukinuti ili izmijeniti odobrenje za stavljanje u promet ako se utvrdi ozbiljan rizik za okoliš ili javno zdravlje i da nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije u dostatnoj mjeri odgovorio na te rizike ***te ako se rizici ne mogu ublažiti jamčenjem uvjeta iz članka 44. stavka 1. prvog podstavka točke (h) ili članka 87. stavka 1. prvog podstavka točke (c) nakon odluke o suspenziji ili izmjeni. U svakoj takvoj odluci uzimaju se u obzir kliničke koristi lijeka i potrebe pacijenata, uključujući dostupna alternativna liječenja.*** **[Am. 310]**

3. Odobrenje za stavljanje u promet može se suspendirati, ukinuti ili izmijeniti i ako su podaci kojima je potkrijepljen zahtjev kako je predviđeno u članku 6., člancima od 9. do 14. ili prilozima od I. do V. netočni ili nisu izmijenjeni u skladu s člankom 90. ili nije ispunjen bilo koji od uvjeta iz članaka 44., 45. i 87. ili nisu provedene kontrole iz članka 191.

4. Stavak 2. primjenjuje se i ako se proizvodnja lijeka ne provodi u skladu s podacima dostavljenima na temelju Priloga I. ili ako se kontrole ne provode u skladu s metodama kontrole opisanima u skladu s Prilogom I.

5. Nadležna tijela države članice ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija suspendiraju ili ukidaju odobrenje za stavljanje u promet za kategoriju pripravaka ili sve pripravke ako bilo koji od zahtjeva iz članka 143. više nije ispunjen.

Članak 196.

Zabrana opskrbe lijekom ili povlačenje lijeka iz prometa

1. Ne dovodeći u pitanje mjere iz članka 195., nadležna tijela država članica i, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurali da se zabrani opskrba lijekom i lijek povuče iz prometa ako se smatra:

(a) da je lijek štetan;

(b) da je nedovoljno terapijski djelotvoran;

(c) da omjer koristi i rizika nije povoljan;

(d) da kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka ne odgovara deklariranom sastavu;

(e) da nisu provedene kontrole lijeka ili sastojaka lijeka ni kontrole u međufazama proizvodnog postupka ili nije ispunjen neki drugi zahtjev ili obveza u vezi s izdavanjem proizvodne dozvole; ili

(f) ako je utvrđen ozbiljan rizik za okoliš ili rizik za javno zdravlje iz okoliša te nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije u dostatnoj mjeri odgovorio na te rizike ***jamčenjem uvjeta iz članka 44. stavka 1. prvog podstavka točke (h) ili članka 87. stavka 1. prvog podstavka točke (c); U svakoj takvoj odluci uzimaju se u obzir i kliničke koristi lijeka i potrebe pacijenata, uključujući dostupna alternativna liječenja.*** **[Am. 311]**

2. Nadležno tijelo države članice ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija može zabranu opskrbe lijekom ili njegovo povlačenje iz prometa ograničiti na sporne serije.

3. Nadležno tijelo države članice ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija može za lijek čija je opskrba zabranjena ili koji je povučen iz prometa u skladu sa stavcima 1. i 2. u iznimnim okolnostima tijekom prijelaznog razdoblja dopustiti opskrbu lijekom pacijenata koji se već liječe tim lijekom.

Članak 197.

Lijekovi za koje se sumnja da su krivotvoreni i lijekovi kod kojih se sumnja na nedostatke u kakvoći

1. Države članice uspostavljaju sustav čiji je cilj spriječiti da lijekovi za koje se sumnja da su opasni za zdravlje dospiju do pacijenta.

2. Sustav iz stavka 1. obuhvaća primanje i obradu obavijesti o lijekovima za koje se sumnja da su krivotvoreni i lijekovima kod kojih se sumnja na nedostatke u kakvoći. Taj sustav obuhvaća i povlačenje lijekova od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet ili povlačenje lijekova iz prometa koje svim relevantnim sudionicima u lancu opskrbe naloži nadležno tijelo države članice ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija, tijekom i izvan redovnog radnog vremena. Taj sustav također omogućuje povlačenje lijekova od pacijenata koji su ih primali, prema potrebi uz pomoć zdravstvenih djelatnika.

3. Ako se sumnja da dotični lijek predstavlja ozbiljan rizik za javno zdravlje, nadležno tijelo države članice u kojoj je taj lijek prvi put identificiran bez nepotrebne odgode šalje svim državama članicama i svim sudionicima u lancu opskrbe u toj državi članici obavijest u okviru sustava brzog uzbunjivanja. Ako se smatra da su ti lijekovi dospjeli do pacijenata, u roku od 24 sata izdaju se hitna priopćenja za javnost kako bi se ti lijekovi povukli od pacijenata. Ta priopćenja sadržavaju dovoljno informacija o nedostacima u kakvoći ili krivotvorenju na koje se sumnja te o rizicima koji su s njima povezani.

Članak 198.

Suspenzija ili ukidanje proizvodne dozvole

Osim mjera iz članka 196., nadležno tijelo države članice može obustaviti proizvodnju ili uvoz lijekova koji dolaze iz trećih zemalja ili suspendirati ili ukinuti proizvodnu dozvolu za određenu kategoriju pripravaka ili sve pripravke ako se ne poštuju članci 144., 147., 153. i 191.

Članak 199.

Odbijanje, suspenzija ili ukidanje u okviru Direktive

1. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se odbiti, suspendirati ili ukinuti samo na temelju razloga utvrđenih u ovoj Direktivi.

2. Odluke o obustavi proizvodnje ili uvoza lijekova koji dolaze iz trećih zemalja, zabrani opskrbe lijekom ili povlačenju lijeka iz prometa mogu se donijeti samo na temelju razloga utvrđenih u članku 195. stavku 5. i članku 196.

Poglavlje XVI.

Opće odredbe

Članak 200.

Nadležna tijela država članica

1. Države članice određuju nadležna tijela za izvršavanje zadaća na temelju ove Direktive.

2. Države članice osiguravaju da su na raspolaganju odgovarajuća financijska sredstva za osoblje i druge resurse***, uključujući odgovarajuću digitalnu infrastrukturu,*** koji su nadležnim tijelima potrebni za provedbu aktivnosti propisanih ovom Direktivom i [revidiranom Uredbom (EZ) br. 726/2004]. **[Am. 312]**

3. Nadležna tijela država članica surađuju međusobno te s Agencijom i Komisijom pri obavljanju svojih zadaća na temelju ove Direktive i [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] kako bi se osigurala pravilna primjena i odgovarajuća provedba. Nadležna tijela država članica jedna drugima dostavljaju sve potrebne informacije.

4. Nadležno tijelo države članice može obrađivati osobne zdravstvene podatke iz izvora koji nisu kliničke studije***, uključujući podatke iz prakse,*** za potrebe obavljanja svojih zadaća u području javnog zdravlja, osobito ocjene ili praćenja lijekova, radi poboljšanja pouzdanosti znanstvenih ocjena ili provjere tvrdnji podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje u promet. **[Am. 313]**

Obrada osobnih podataka na temelju ove Direktive podliježe uredbama (EU) 2016/679 i (EU) 2018/1725, ovisno o slučaju.

Članak 201.

Suradnja s drugim tijelima

1. Pri primjeni ove Direktive države članice osiguravaju da se, ako se pojave pitanja o regulatornom statusu lijeka, u pogledu njegove povezanosti s tvarima ljudskog podrijetla iz Uredbe (EU) br. [Uredba o tvarima ljudskog podrijetla], nadležna tijela država članica savjetuju s ***Agencijom i*** relevantnim tijelima osnovanima na temelju te uredbe. **[Am. 314]**

2. Pri primjeni ove Direktive države članice poduzimaju potrebne mjere kako bi osigurale suradnju između tijela nadležnih za lijekove i carinskih tijela.

2a. Kako bi se poboljšala regulatorna sigurnost i međusektorska suradnja, Komisija po potrebi organizira zajedničke sastanke Agencije i relevantnih savjetodavnih i regulatornih tijela osnovanih u skladu s drugim zakonodavnim aktima Unije kako bi se, u za potrebe ove Direktive, procijenili novi trendovi i pitanja o regulatornom statusu lijekova te kako bi se pronašli dogovori u pogledu zajedničkih načela za regulatorni status. Sažeci i zaključci s tih zajedničkih sastanaka moraju biti javno dostupni, uključujući mišljenja i zaključke svakog pojedinog tijela. **[Am. 315]**

Članak 202.

Razmjena informacija među državama članicama o proizvodnim dozvolama za lijekove ili odobrenjima za promet lijekova na veliko

1. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da nadležna tijela dotičnih država članica međusobno razmjenjuju informacije koje su primjerene kako bi se zajamčilo ispunjavanje zahtjeva u vezi s dozvolama iz članka 142. i odobrenjima iz članka 163., potvrdama iz članka 188. stavka 13. ili odobrenjima za stavljanje u promet.

2. Države članice na obrazložen zahtjev šalju nadležnim tijelima druge države članice ili Agenciji izvješće iz članka 188. u elektroničkom obliku.

3. Zaključci doneseni u skladu s člankom 188. stavkom 13. ili člankom 188. stavkom 14. vrijede u cijeloj Uniji.

4. Međutim, u iznimnim slučajevima, ako država članica zbog razloga povezanih s javnim zdravljem ne može prihvatiti zaključke donesene na temelju inspekcije iz članka 188. stavka 1., ona bez nepotrebne odgode obavješćuje Komisiju i Agenciju. Agencija obavješćuje dotične države članice.

5. Ako je Komisija obaviještena o tim razlikama u mišljenju, ona nakon savjetovanja s dotičnim državama članicama može zatražiti da inspektor koji je obavio prvu inspekciju obavi novu inspekciju; inspektora mogu pratiti dva inspektora iz država članica koje nisu stranke u sporu.

Članak 203.

Informacije o zabrani opskrbe ili drugim mjerama u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet

1. Svaka država članica poduzima sve odgovarajuće mjere kako bi osigurala da se Agenciju bez nepotrebne odgode obavijesti o odlukama o izdavanju, odbijanju ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet, poništavanju odluke o odbijanju ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet, zabrani opskrbe ili povlačenju lijeka iz prometa te o razlozima na kojima se te odluke temelje.

2. Osim obavijesti dostavljene u skladu s člankom 116. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004], nositelj odobrenja za stavljanje u promet bez nepotrebne odgode izjavljuje je li ta priopćena mjera utemeljena na bilo kojem od razloga iz članka 195. ili članka 196. stavka 1.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja i obavijest na temelju stavka 2. ako je mjera poduzeta u trećoj zemlji i utemeljena je na bilo kojem od razloga iz članka 195. ili članka 196. stavka 1.

4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet također obavješćuje Agenciju ako je mjera iz stavka 2. ili 3. utemeljena na bilo kojem od razloga iz članka 195. ili članka 196. stavka 1.

5. Agencija bez nepotrebne odgode svim državama članicama prosljeđuje obavijesti primljene u skladu sa stavkom 4.

6. Države članice osiguravaju da se odgovarajuće informacije o mjerama poduzetima na temelju stavaka 1. i 2. koje bi mogle utjecati na zaštitu javnog zdravlja u trećim zemljama bez odgode dostave Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji uz presliku Agenciji.

7. Agencija svake godine objavljuje popis lijekova za koje su odobrenja za stavljanje u promet odbijena, ukinuta ili suspendirana u Uniji, čija je opskrba zabranjena ili koji su povučeni iz prometa te razloge za poduzimanje tih mjera.

Članak 204.

Obavješćivanje o odlukama u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet

1. U svakoj odluci iz ove Direktive koju donese nadležno tijelo države članice detaljno se navode razlozi na kojima se ona temelji.

2. Ta se odluka dostavlja dotičnoj stranci, zajedno s uputom o dostupnom pravnom lijeku u skladu s važećim zakonima te rokovima za primjenu pravnog lijeka.

3. Odluke o izdavanju ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet stavljaju se na raspolaganje javnosti.

Članak 205.

Odobrenje lijeka na temelju razloga povezanih s javnim zdravljem

1. Ako za lijek odobren u drugoj državi članici u skladu s poglavljem III. nije izdano odobrenje za stavljanje u promet niti je u tijeku razmatranje zahtjeva za taj lijek, država članica može odobriti stavljanje tog lijeka u promet iz opravdanih razloga zaštite javnog zdravlja.

2. Ako iskoristi tu mogućnost, država članica donosi potrebne mjere kako bi osigurala ispunjavanje zahtjeva iz ove Direktive, posebno onih iz poglavlja IV., VI., IX., XIII. i XIV. te članka 206. Države članice mogu odlučiti da se članak 74. stavci od 1. do 3. ne primjenjuju na lijekove odobrene na temelju stavka 1.

3. Prije izdavanja takvog odobrenja za stavljanje u promet država članica:

(a) obavješćuje nositelja odobrenja za stavljanje u promet u državi članici u kojoj je dotični lijek odobren o prijedlogu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dotičnog lijeka na temelju ovog članka;

(b) može od nadležnog tijela u toj državi članici zatražiti da dostavi preslike izvješća o ocjeni iz članka 43. stavka 5. i važećeg odobrenja za stavljanje u promet dotičnog lijeka. Ako je to od njega zatraženo, nadležno tijelo u toj državi članici u roku od 30 dana od primitka zahtjeva dostavlja preslike izvješća o ocjeni i odobrenja za stavljanje u promet dotičnog lijeka.

4. Komisija uspostavlja javno dostupan registar lijekova odobrenih na temelju stavka 1. Države članice obavješćuju Komisiju o svakom lijeku koji je odobren ili je prestao biti odobren na temelju stavka 1., uključujući ime ili naziv poduzeća i stalnu adresu nositelja odobrenja za stavljanje u promet. Komisija na odgovarajući način izmjenjuje registar lijekova i objavljuje ga na svojim internetskim stranicama.

Članak 206.

Sankcije

1. Države članice utvrđuju pravila o sankcijama koje se primjenjuju na kršenja nacionalnih odredbi donesenih na temelju ove Direktive i poduzimaju sve potrebne mjere radi osiguranja njihove provedbe. Sankcije moraju biti djelotvorne, proporcionalne i odvraćajuće. Države članice bez odgode obavješćuju Komisiju o tim pravilima i tim mjerama te je bez odgode obavješćuju o svim naknadnim izmjenama koje na njih utječu.

Te sankcije ne smiju biti manje od onih koje su predviđene za kršenje nacionalnog zakona slične naravi i važnosti.

1a. Pri određivanju vrste i razine sankcija koje se izriču u slučaju povrede nadležna tijela država članica uzimaju u obzir sve relevantne okolnosti konkretne povrede, kao i sljedeće:

(a) prirodu, težinu i razmjer povrede;

(b) je li kršenje jednokratno ili se ponavlja;

(c) po potrebi, je li kršenje počinjeno namjerno ili iz nehaja;

(d) sve mjere koje je poduzeo počinitelj povrede kako bi ublažio ili otklonio štetu prouzročenu povredom;

(e) stupanj suradnje s nadležnim tijelima kako bi se otklonila povreda i ublažili njezini mogući štetni učinci; **[Am. 316]**

2. Pravila iz stavka 1. prvog podstavka obuhvaćaju, među ostalim, sljedeće:

(a) proizvodnju, distribuciju, posredovanje, uvoz i izvoz krivotvorenih lijekova te prodaju javnosti na daljinu krivotvorenih lijekova;

(b) nepridržavanje odredbi iz ove Direktive o proizvodnji, distribuciji, uvozu i izvozu djelatnih tvari;

(c) nepridržavanje odredbi iz ove Direktive o korištenju pomoćnih tvari;

(d) nepridržavanje odredbi iz ove Direktive o farmakovigilanciji;

(e) nepridržavanje odredbi iz ove Direktive o oglašavanju.

(ea) nepoštovanje obveza utvrđenih u članku 58.a podliježe izricanju učinkovitih, proporcionalnih i odvraćajućih financijskih sankcija. **[Am. 317]**

3. Pri određivanju sankcija prema potrebi se uzima u obzir rizik koji krivotvorenje lijekova predstavlja za javno zdravlje.

Članak 207.

Prikupljanje neiskorištenih lijekova ili lijekova kojima je istekao rok valjanosti ***i upravljanje njima*** **[Am. 318]**

Države članice osiguravaju uspostavljanje prikladnih sustava za prikupljanje lijekova koji nisu iskorišteni ili kojima je istekao rok valjanosti ***i upravljanje njima te odgovarajuće upravljanje prikupljenim lijekovima bez istjecanja u okoliš koje se tehnički može izbjeći.*** **[Am. 319]**

1a Države članice do... [18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] sastavljaju nacionalne planove koji sadrže mjere čiji je cilj:

(a) praćenje stopa pravilnog i nepravilnog odlaganja neiskorištenih lijekova i lijekova kojima je istekao rok valjanosti;

(b) informiranje javnosti o rizicima za okoliš povezanima s nepravilnim odlaganjem lijekova, posebno onih koji sadrže tvari iz članka 22. stavka 2.;

(c) informiranje zdravstvenih djelatnika o rizicima za okoliš povezanima s nepravilnim odlaganjem neiskorištenih lijekova ili lijekova kojima je istekao rok valjanosti, posebno onih koji sadrže tvari iz članka 22. stavka 2.;

(d) povećanje stope pravilnog odlaganja neiskorištenih lijekova ili lijekova kojima je istekao rok valjanosti i

(e) određivanje javnih ili privatnih subjekata, ili i jednih i drugih, odgovornih za sustave prikupljanja iz stavka 1. **[Am. 320]**

1b Države članice podnose Komisiji nacionalne planove. **[Am. 321]**

Članak 208.

Izjava o interesima

1. Kako bi zajamčile neovisnost i transparentnost, države članice osiguravaju da članovi osoblja nadležnog tijela odgovornog za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, izvjestitelji i stručnjaci koji se bave odobravanjem i nadzorom lijekova nemaju ***izravne ili neizravne*** financijske ili druge interese u farmaceutskoj industriji koji bi mogli utjecati na njihovu nepristranost ***i neovisnost***. Te osobe sastavljaju godišnju izjavu o svojim financijskim interesima ***koju ažuriraju svake godine ili kad god je to potrebno***. ***Ta se izjava na zahtjev stavlja na raspolaganje.*** **[Am. 322]**

2. Osim toga, države članice osiguravaju da nadležno tijelo objavi svoj poslovnik i poslovnike svojih odbora***, među ostalim i poslovnike radnih i stručnih skupina***, dnevni red svojih sastanaka i zapisnike sa sastanaka zajedno s donesenim odlukama, pojedinostima o glasovanju i objašnjenjem glasovanja, uključujući manjinska mišljenja. **[Am. 323]**

Poglavlje XVII.

Posebne odredbe koje se odnose na Cipar, Irsku, Maltu i Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom

Članak 209.

Odredbe relevantne za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom

1. Odstupajući od članka 5., nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom mogu privremeno odobriti opskrbu pacijenata u Sjevernoj Irskoj lijekom koji pripada kategorijama iz članka 3. stavaka 1. i 2. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004], ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:

(a) za dotični lijek nadležno tijelo Ujedinjene Kraljevine izdalo je odobrenje za stavljanje u promet u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske;

(b) dotični lijek stavlja se na raspolaganje samo pacijentima ili krajnjim potrošačima na području Sjeverne Irske i ne stavlja se na raspolaganje ni u jednoj državi članici.

Rok važenja privremenog odobrenja iznosi najviše šest mjeseci.

Neovisno o navedenom roku važenja, privremeno odobrenje prestaje važiti ako je za dotični lijek izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člankom 13. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] ili ako je izdavanje takvog odobrenja odbijeno u skladu s tim člankom.

2. Odstupajući od članka 56. stavka 4., nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom mogu izdati odobrenja za stavljanje u promet:

(a) podnositeljima zahtjeva s poslovnim nastanom u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske;

(b) nositeljima odobrenja za stavljanje u promet s poslovnim nastanom u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, u skladu s postupkom uzajamnog priznavanja ili decentraliziranim postupkom iz poglavlja III. odjeljaka 3. i 4.

Nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom mogu produljiti odobrenja za stavljanje u promet koja su nositeljima odobrenja za stavljanje u promet s poslovnim nastanom u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske izdana prije 20. travnja 2022.

3. Odstupajući od članka 33. stavaka 1., 3. i 4. i članka 35. stavka 1., ako je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnesen u jednoj ili više država članica i u Ujedinjenoj Kraljevini u vezi sa Sjevernom Irskom, ili ako je u Ujedinjenoj Kraljevini u vezi sa Sjevernom Irskom podnesen zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za lijek koji se već razmatra ili koji je već odobren u nekoj državi članici, zahtjev koji se odnosi na Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom ne mora se podnijeti u skladu s poglavljem III. odjeljcima 3. i 4. ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:

(a) odobrenje za stavljanje u promet za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom izdalo je nadležno tijelo za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom u skladu s pravom Unije i takva usklađenost s pravom Unije osigurana je tijekom roka važenja tog odobrenja za stavljanje u promet;

(b) lijekovi koje je odobrilo nadležno tijelo za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom stavljaju se na raspolaganje pacijentima ili krajnjim potrošačima samo na području Sjeverne Irske i ne stavljaju se na raspolaganje ni u jednoj državi članici.

4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka za koji je odobrenje za stavljanje u promet za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom izdano u skladu s poglavljem III. odjeljcima 3. i 4. prije 20. travnja 2022. smije povući odobrenje za stavljanje u promet za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom iz postupka uzajamnog priznavanja ili decentraliziranog postupka i nadležnim tijelima Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom podnijeti zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za taj lijek u skladu sa stavkom 1.

5. Kad je riječ o ispitivanju u okviru kontrole kvalitete iz članka 8. koje se provodi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske za lijekove uvrštene na popis iz članka 211. stavka 9., osim onih koje je odobrila Komisija, nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom mogu smatrati da se radi o opravdanom slučaju u smislu članka 8. točke (b), bez ocjenjivanja svakog pojedinog slučaja, ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:

(a) svaku seriju dotičnih lijekova u promet je pustila kvalificirana osoba na lokaciji u Uniji ili u Sjevernoj Irskoj ili kvalificirana osoba na lokaciji u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske koja primjenjuje standarde kakvoće jednakovrijedne onima utvrđenima u članku 153.;

(b) ustanova koja provodi ispitivanje u okviru kontrole kvalitete, koju je imenovala treća strana, pod nadzorom je nadležnog tijela Ujedinjene Kraljevine, koji uključuje i provođenje provjera na licu mjesta;

(c) ako seriju pušta u promet kvalificirana osoba koja ima boravište i radi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, nositelj proizvodne dozvole izjavljuje da na dan 20. travnja 2022. nema na raspolaganju kvalificiranu osobu koja ima boravište i radi u Uniji.

6. Odstupajući od članka 142. stavka 1., nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom dopuštaju da nositelji odobrenja za promet na veliko iz članka 163. stavka 1. koji ne posjeduju relevantnu proizvodnu dozvolu uvoze lijekove iz dijelova Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:

(a) lijekovi su podvrgnuti ispitivanju u okviru kontrole kvalitete u Uniji, kako je predviđeno člankom 153. stavkom 3., ili u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske u skladu s člankom 8. točkom (b);

(b) lijekovi su podvrgnuti puštanju serije u promet koje provodi kvalificirana osoba, i to ili u Uniji u skladu s člankom 153. stavkom 1., ili, za lijekove koje je odobrila Ujedinjena Kraljevina u vezi sa Sjevernom Irskom, u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske uz primjenu standarda kakvoće koji su jednakovrijedni onima utvrđenima u članku 153. stavku 1.;

(c) odobrenje za stavljanje u promet za dotični lijek izdano je u skladu s pravom Unije od strane nadležnog tijela države članice ili od strane Komisije ili, za lijekove koji se stavljaju u promet u Sjevernoj Irskoj, od strane nadležnog tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom;

(d) lijekovi se stavljaju na raspolaganje samo pacijentima ili krajnjim potrošačima u državi članici u koju se uvoze ili, ako se uvoze u Sjevernu Irsku, stavljaju se na raspolaganje samo pacijentima ili krajnjim potrošačima u Sjevernoj Irskoj;

(e) lijekovi imaju sigurnosne oznake iz članka 67.

7. Za serije lijekova koje se izvoze iz države članice u dijelove Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske te potom uvoze u Sjevernu Irsku kontrole nakon uvoza iz članka 153. stavka 1. prvog i drugog podstavka ne zahtijevaju se ako su te serije bile podvrgnute takvim kontrolama u državi članici prije izvoza u dijelove Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske i ako su uz njih priložena izvješća o kontroli iz članka 153. stavka 1. trećeg podstavka.

8. Ako je proizvodnu dozvolu izdalo nadležno tijelo Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom, kvalificirana osoba iz članka 151. stavka 1. može imati boravište i raditi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske. Ovaj stavak ne primjenjuje se ako nositelj proizvodne dozvole na dan 20. travnja 2022. već ima na raspolaganju kvalificiranu osobu koja ima boravište i radi u Uniji.

9. Odstupajući od članka 99. stavka 5., ako je odobrenje za stavljanje u promet izdalo nadležno tijelo Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom, kvalificirana osoba iz članka 99. stavka 4. točke (a) može imati boravište i raditi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske. Ovaj stavak ne primjenjuje se ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet na dan 20. travnja 2022. već ima na raspolaganju kvalificiranu osobu koja ima boravište i radi u Uniji.

10. Nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom na svojim internetskim stranicama objavljuju popis lijekova na koje su primijenila ili namjeravaju primijeniti odstupanja utvrđena u ovom članku i osiguravaju da se popis vodi na neovisan način te da se ažurira barem svakih šest mjeseci.

Članak 210.

Regulatorne funkcije koje se provode u Ujedinjenoj Kraljevini

1. Komisija kontinuirano prati kretanja u Ujedinjenoj Kraljevini koja bi mogla utjecati na razinu zaštite u vezi s regulatornim funkcijama iz članka 99. stavka 4., članka 151. stavka 3., članka 211. stavaka 1., 2., 5. i 6., članka 209. stavaka 6. i 7. koje se provode u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, posebno uzimajući u obzir sljedeće elemente:

(a) pravila kojima se uređuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, obveze nositelja odobrenja za stavljanje u promet, izdavanje proizvodnih dozvola, obveze nositelja proizvodne dozvole, kvalificirane osobe i njihove obveze, ispitivanje u okviru kontrole kvalitete, puštanje serija u promet i farmakovigilanciju, kako je utvrđeno u pravu Ujedinjene Kraljevine;

(b) osiguravaju li nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine na svojem državnom području učinkovitu provedbu pravilâ iz točke (a) provođenjem, među ostalim, inspekcija i revizija kod nositelja odobrenja za stavljanje u promet, nositelja proizvodnih dozvola i veleprodaja koji se nalaze na njihovu državnom području, te provjerama na licu mjesta u njihovim prostorima u vezi s provedbom regulatornih funkcija iz točke (a).

2. Ako Komisija smatra da razina zaštite javnog zdravlja koju Ujedinjena Kraljevina osigurava pravilima o proizvodnji, distribuciji i upotrebi lijekova i učinkovitom provedbom tih pravila više nije u bitnome jednakovrijedna onoj koja je zajamčena unutar Unije ili ako Komisiji nije dostupno dovoljno informacija da bi utvrdila osigurava li Ujedinjena Kraljevina u bitnome jednakovrijednu razinu zaštite javnog zdravlja, Komisija slanjem pisane obavijesti obavješćuje Ujedinjenu Kraljevinu o tom nalazu i o detaljnim razlozima za njega.

U razdoblju od šest mjeseci od pisane obavijesti poslane u skladu s prvim podstavkom Komisija pokreće savjetovanje s Ujedinjenom Kraljevinom radi popravljanja situacije koja je bila razlog za tu pisanu obavijest. U opravdanim slučajevima Komisija može produljiti to razdoblje za tri mjeseca.

3. Ako se situacija koja je bila razlog za pisanu obavijest poslanu u skladu sa stavkom 2. prvim podstavkom ne popravi u roku iz stavka 2. drugog podstavka, Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranog akta o izmjeni ili dopuni odredbi iz stavka 1. čija se primjena suspendira.

4. Ako se donese delegirani akt na temelju stavka 3., odredbe iz uvodne rečenice stavka 1., kako su navedene u delegiranom aktu, prestaju se primjenjivati prvog dana mjeseca koji slijedi nakon stupanja na snagu tog delegiranog akta.

5. Ako se situacija koja je bila razlog za donošenje delegiranog akta na temelju stavka 3. popravi, Komisija donosi delegirani akt u kojem se navode suspendirane odredbe koje se ponovo primjenjuju. U tom slučaju odredbe navedene u delegiranom aktu donesenom na temelju ovog stavka ponovo se primjenjuju od prvog dana mjeseca koji slijedi nakon stupanja na snagu delegiranog akta iz ovog stavka.

Članak 211.

Odredbe relevantne za Cipar, Irsku i Maltu koje se primjenjuju do 31. prosinca 2024.

1. Odstupajući od članka 56. stavka 4., odobrenja za stavljanje u promet prema postupku uzajamnog priznavanja ili decentraliziranom postupku iz poglavlja III. odjeljaka 3. i 4. mogu se izdati nositeljima odobrenja za stavljanje u promet s poslovnim nastanom u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske.

Do 31. prosinca 2024. nadležna tijela Cipra, Irske i Malte mogu produljivati odobrenja za stavljanje u promet koja su nositeljima odobrenja za stavljanje u promet s poslovnim nastanom u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske izdana prije 20. travnja 2022.

Odobrenja za stavljanje u promet koja su nadležna tijela Cipra, Irske ili Malte izdala ili produljila u skladu s prvim i drugim podstavkom prestaju važiti najkasnije 31. prosinca 2026.

2. Kad je riječ o ispitivanju u okviru kontrole kvalitete iz članka 8. koje se provodi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske za lijekove uvrštene na popis iz stavka 9., osim onih koje je odobrila Komisija, do 31. prosinca 2024. nadležna tijela Cipra, Irske i Malte mogu smatrati da se radi o opravdanom slučaju u smislu članka 8. točke (b), bez ocjenjivanja svakog pojedinog slučaja, ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:

(a) svaku seriju dotičnih lijekova u promet je pustila kvalificirana osoba na lokaciji u Uniji ili u Sjevernoj Irskoj ili kvalificirana osoba na lokaciji u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, koja primjenjuje standarde kakvoće jednakovrijedne onima utvrđenima u članku 153. stavku 1.;

(b) ustanova koja provodi ispitivanje u okviru kontrole kvalitete, koju je imenovala treća strana, pod nadzorom je nadležnog tijela Ujedinjene Kraljevine, koji uključuje i provođenje provjera na licu mjesta;

(c) ako seriju pušta u promet kvalificirana osoba koja ima boravište i radi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, nositelj proizvodne dozvole izjavljuje da na dan 20. travnja 2022. nema na raspolaganju kvalificiranu osobu koja ima boravište i radi u Uniji.

3. Odstupajući od članka 142. stavka 1., nadležna tijela Cipra, Irske i Malte dopuštaju da nositelji odobrenja za promet na veliko iz članka 163. stavka 1. koji ne posjeduju relevantnu proizvodnu dozvolu uvoze lijekove iz dijelova Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:

(a) lijekovi su podvrgnuti ispitivanju u okviru kontrole kvalitete u Uniji, kako je predviđeno člankom 153. stavkom 3., ili u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske u skladu s člankom 8. točkom (b);

(b) lijekovi su podvrgnuti puštanju serije u promet koje provodi kvalificirana osoba, i to ili u Uniji u skladu s člankom 153. stavkom 1., ili, za lijekove koje su odobrila nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom, u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske uz primjenu standarda kakvoće koji su jednakovrijedni onima utvrđenima u članku 153. stavku 1.;

(c) odobrenje za stavljanje u promet za dotični lijek izdano je u skladu s pravom Unije od strane nadležnog tijela države članice ili od strane Komisije ili, za lijekove koji se stavljaju u promet u Sjevernoj Irskoj, od strane nadležnog tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom;

(d) lijekovi se stavljaju na raspolaganje samo pacijentima ili krajnjim potrošačima u državi članici u koju se uvoze ili, ako se uvoze u Sjevernu Irsku, stavljaju se na raspolaganje samo pacijentima ili krajnjim potrošačima u Sjevernoj Irskoj;

(e) lijekovi imaju sigurnosne oznake iz članka 67.

Članak 166. stavak 1. točka (b) ne primjenjuje se na uvoz koji ispunjava uvjete iz prvog podstavka.

4. Za serije lijekova koje se izvoze iz države članice u dijelove Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske te potom uvoze, do 31. prosinca 2024., u Cipar, Irsku ili Maltu, kontrole nakon uvoza iz članka 153. stavka 1. prvog i drugog podstavka ne zahtijevaju se ako su te serije bile podvrgnute takvim kontrolama u državi članici prije izvoza u dijelove Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske i ako su uz njih priložena izvješća o kontroli iz članka 153. stavka 1. trećeg podstavka.

5. Odstupajući od članka 205. stavka 1., do 31. prosinca 2024., ako ne postoji odobrenje za stavljanje u promet ni zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet čije je rješavanje u tijeku, nadležna tijela Cipra i Malte mogu iz opravdanih razloga zaštite javnog zdravlja odobriti stavljanje u promet na svojem nacionalnom tržištu lijeka koji je odobren u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske.

Nadležna tijela Cipra i Malte također mogu zadržati na snazi ili, do 31. prosinca 2024., produljiti odobrenja za stavljanje u promet izdana na temelju članka 205. stavka 1. prije 20. travnja 2022. kojima se odobrava stavljanje u promet na njihovu nacionalnom tržištu lijeka odobrenog u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske.

Odobrenja izdana, produljena ili zadržana na snazi na temelju prvog ili drugog podstavka nisu važeća nakon 31. prosinca 2026.

6. Odstupajući od članka 56. stavka 4., nadležna tijela Malte i Cipra mogu izdavati odobrenja za stavljanje u promet kako je navedeno u stavku 5. nositeljima odobrenja za stavljanje u promet s poslovnim nastanom u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske.

7. Ako nadležna tijela Cipra ili Malte izdaju ili produlje odobrenje za stavljanje u promet kako je navedeno u stavku 5., ona osiguravaju usklađenost sa zahtjevima iz ove Direktive.

8. Prije izdavanja odobrenja za stavljanje u promet na temelju stavka 5. nadležna tijela Cipra ili Malte:

(a) obavješćuju nositelja odobrenja za stavljanje u promet u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske o prijedlogu za izdavanje ili produljenje odobrenja za stavljanje u promet na temelju stavaka od 5. do 8. za dotični lijek;

(b) mogu zahtijevati od nadležnog tijela u Ujedinjenoj Kraljevini da dostavi relevantne informacije u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet dotičnog lijeka.

9. Nadležna tijela Cipra, Irske i Malte na svojim internetskim stranicama objavljuju popis lijekova na koje su primijenila ili namjeravaju primijeniti odstupanja utvrđena u ovom članku i osiguravaju da se popis vodi na neovisan način te da se ažurira barem svakih šest mjeseci.

Članak 212.

Odstupanja za lijekove koji se stavljaju u promet u Cipru, Irskoj, Malti ili Sjevernoj Irskoj

Odstupanja utvrđena u članku 211. stavcima 1. i 6., članku 8., članku 209. stavcima 6. i 7., članku 153. stavku 3., članku 99. stavku 4. i članku 211. stavku 5. ne utječu na obveze nositelja odobrenja za stavljanje u promet da osigura kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijeka koji se stavlja u promet u Cipru, Irskoj, Malti ili Sjevernoj Irskoj utvrđene u ovoj Direktivi.

Poglavlje XVIII.

Završne odredbe

Članak 213.

Izmjena prilogâ

Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 215. radi izmjene priloga od I. do VI. u svrhu njihove prilagodbe znanstvenom i tehničkom napretku te izmjene članka 22. u pogledu zahtjeva za procjenu rizika za okoliš utvrđenih u stavcima 2., 3., 4. i 6. tog članka.

Članak 214.

Stalni odbor za lijekove za humanu primjenu

1. Komisiji pomaže Stalni odbor za lijekove za humanu primjenu. Navedeni odbor je odbor u smislu Uredbe (EU) br. 182/2011.

2. Pri upućivanju na ovaj stavak primjenjuje se članak 5. Uredbe (EU) br. 182/2011.

3. Kada se mišljenje odbora treba dobiti pisanim postupkom i upućuje se na ovaj stavak, navedeni postupak završava bez rezultata samo kada u roku za davanje mišljenja to odluči predsjednik odbora.

4. Poslovnik Stalnog odbora za lijekove***, popisi subjekata koji sudjeluju na njegovim sastancima, dnevni redovi sastanaka i zapisnici sa sastanaka, popraćeni donesenim odlukama te po potrebi detaljima glasovanja i obrazloženjima glasovanja, uključujući mišljenja manjina, stavljaju*** ~~stavlja~~ se na raspolaganje javnosti. **[Am. 324]**

5. Stalni odbor za lijekove za humanu primjenu osigurava da njegov poslovnik bude prilagođen potrebi da lijekovi što prije postanu dostupni pacijentima i da se u njemu uzmu u obzir zadaće koje su mu povjerene u skladu s poglavljem III. te postupak iz članka 42.

Članak 215.

Izvršavanje delegiranja ovlasti

1. Ovlast za donošenje delegiranih akata dodjeljuje se Komisiji podložno uvjetima utvrđenima u ovom članku.

2. Ovlast za donošenje delegiranih akata iz članka 4. stavka 2., članka 24. stavka 5., članka 25. stavka 9., članka 26. stavka 3., članka 28. stavaka 2. i 3., članka 27. stavka 3., članka 63. stavka 5., članka 65. stavka 2., članka 67. stavka 2., članka 88. stavka 1., članka 92. stavka 4., članka 126. stavka 1., članka 150. stavka 3., članka 153. stavka 4., članka 161., članka 210. stavka 4. i članka 213. dodjeljuje se Komisiji na razdoblje od pet godina počevši od [Ured za publikacije: unijeti datum stupanja na snagu ove Direktive]. Komisija izrađuje izvješće o delegiranim ovlastima najkasnije devet mjeseci prije kraja razdoblja od pet godina. Delegiranje ovlasti prešutno se produljuje za razdoblja jednakog trajanja, osim ako se Europski parlament ili Vijeće tom produljenju usprotive najkasnije tri mjeseca prije kraja svakog razdoblja.

Ovlast za donošenje delegiranih akata iz članka 210. stavaka 3. i 5. dodjeljuje se Komisiji na neodređeno vrijeme počevši od [Ured za publikacije: unijeti datum = datum stupanja na snagu ove Direktive].

3. Europski parlament ili Vijeće u svakom trenutku mogu opozvati delegiranje ovlasti iz članka 4. stavka 2., članka 24. stavka 5., članka 25. stavka 9., članka 26. stavka 3., članka 27. stavka 3., članka 28. stavaka 2. i 3., članka 63. stavka 5., članka 65. stavka 2., članka 67. stavka 2., članka 88. stavka 1., članka 92. stavka 4., članka 126. stavka 1., članka 150. stavka 3., članka 153. stavka 4., članka 161., članka 210. stavka 4. i članka 213. Odlukom o opozivu prekida se delegiranje ovlasti koje je u njoj navedeno. Opoziv počinje proizvoditi učinke sljedećeg dana od dana objave spomenute odluke u *Službenom listu Europske unije* ili na kasniji dan naveden u spomenutoj odluci. On ne utječe na valjanost delegiranih akata koji su već na snazi.

4. Prije donošenja delegiranog akta Komisija se savjetuje sa stručnjacima koje je imenovala svaka država članica u skladu s načelima utvrđenima u Međuinstitucijskom sporazumu o boljoj izradi zakonodavstva od 13. travnja 2016.

5. Čim donese delegirani akt, Komisija ga istodobno priopćuje Europskom parlamentu i Vijeću.

6. Delegirani akt donesen na temelju članka 6. stavka 2., članka 26. stavka 3., članka 24. stavka 5., članka 28. stavaka 2. i 3., članka 27. stavka 3., članka 63. stavka 5., članka 65. stavka 2., članka 67. stavka 2., članka 88. stavka 1., članka 92. stavka 4., članka 126. stavka 1., članka 150. stavka 3., članka 153. stavka 4., članka 161., članka 210. stavka 4. i članka 213. stupa na snagu samo ako ni Europski parlament ni Vijeće u roku od dva mjeseca od priopćenja tog akta Europskom parlamentu i Vijeću na njega ne podnesu nikakav prigovor ili ako su prije isteka tog roka i Europski parlament i Vijeće obavijestili Komisiju da neće podnijeti prigovore. Taj se rok produljuje za dva mjeseca na inicijativu Europskog parlamenta ili Vijeća.

Članak 216.

Izvješće

1. Do [Ured za publikacije: unijeti datum = 10 godina nakon 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] Komisija podnosi izvješće Europskom parlamentu i Vijeću o primjeni ove Direktive, uključujući ocjenu ispunjenja njezinih ciljeva i resursa potrebnih za njezinu provedbu***, među ostalim u pogledu revidiranog okvira za razdoblja regulatorne zaštite podataka***. **[Am. 325]**

1a. Komisija do...[dvije godine nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] podnosi izvješće Europskom parlamentu i Vijeću u kojem ocjenjuje primjerenost okvira za homeopatske proizvode, posebno aspekata javnog zdravlja i zaštite pacijenata. Izvješću se po potrebi prilaže zakonodavni prijedlog. **[Am. 326]**

Članak 216a.

Poticanje istraživanja, inovacija i proizvodnje lijekova u Uniji

1. Komisija utvrđuje strategiju za poticanje istraživanja, inovacija i proizvodnje lijekova u Uniji, na temelju rezultata objavljenih u izvješću iz stavka 2. Države članice potiču se na sudjelovanje u toj strategiji.

2. Komisija do... [dvije godine od datuma stupanja na snagu ove Direktive] iznosi procjenu učinka u kojoj se ocjenjuju potencijalne mjere koje treba provesti na razini Unije i država članica radi poticanja istraživanja, inovacija i proizvodnje kritičnih lijekova u Uniji. U tom se izvješću ocjenjuje učinak mjera kao što su:

(a) financiranje i mjere poticaja i privlačenja usmjereni na poticanje istraživanja i inovacija u Uniji, uključujući javno i privatno financiranje pretkliničkih i kliničkih istraživanja i inovacija;

(b) javno-privatna partnerstva u istraživanju i inovacijama;

(c) regulatorna potpora za javne istraživačke i inovacijske subjekte;

(d) poticaji za proizvodnju kritičnih lijekova u Uniji.

Sve predložene mjere moraju biti u skladu s razvojem strateške autonomije Unije u pogledu lijekova. **[Am. 327]**

Članak 217.

Stavljanje izvan snage

1. Direktiva 2001/83/EZ stavlja se izvan snage s učinkom od [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].

2. Direktiva 2009/35/EZ stavlja se izvan snage s učinkom od [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].

3. Upućivanja na direktive 2001/83/EZ i 2009/35/EZ stavljene izvan snage smatraju se upućivanjima na ovu Direktivu. Upućivanja na Direktivu 2001/83/EZ stavljenu izvan snage čitaju se u skladu s korelacijskom tablicom iz Priloga VIII.

Članak 218.

Prijelazne odredbe

1. Postupci u vezi sa zahtjevima za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji su potvrđeni u skladu s člankom 19. Direktive 2001/83/EZ prije [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] i koji su bili u tijeku [Ured za publikacije: unijeti datum = dan prije 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] dovršavaju se u skladu s člankom 29.

2. Postupci koji su pokrenuti na temelju članaka 29., 30., 31. i 107.i Direktive 2001/83/EZ prije [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] i koji su bili u tijeku [Ured za publikacije: unijeti datum = dan prije 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] dovršavaju se u skladu s člancima od 32. do 34. ili člankom 107.k, ovisno o slučaju, te direktive kako se primjenjivala [Ured za publikacije: unijeti datum = dan prije 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].

3. Ova se Direktiva primjenjuje i na lijekove odobrene u skladu s Direktivom 2001/83/EZ prije [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].

Ova se Direktiva primjenjuje i na registracije homeopatskih lijekova i tradicionalnih biljnih lijekova provedene u skladu s Direktivom 2001/83/EZ prije [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].

4. Odstupajući od poglavlja VI., lijekovi stavljeni u promet u skladu s Direktivom 2001/83/EZ prije [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] mogu se i dalje stavljati na raspolaganje na tržištu do [Ured za publikacije: unijeti datum = pet godina nakon 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive], pod uvjetom da su u skladu s odredbom o označivanju i uputi o lijeku iz glave V. Direktive 2001/83/EZ kako se primjenjivala [Ured za publikacije: unijeti datum = dan prije 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].

5. Odstupajući od članka 81., na referentne lijekove za koje je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnesen prije [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] primjenjuju se odredbe o razdobljima zaštite podataka iz članka 10. Direktive 2001/83/EZ kako se primjenjivala [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive] do [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].

6. Odstupajući od stavka 3., obveze izvješćivanja iz članka 57. ne primjenjuju se na lijekove odobrene u skladu s Direktivom 2001/83/EZ prije [Ured za publikacije: unijeti datum = 18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive].

Članak 219.

Prenošenje

1. Države članice stavljaju na snagu zakone i druge propise koji su potrebni radi usklađivanja s ovom Direktivom do [18 mjeseci nakon datuma stupanja na snagu ove Direktive]. One Komisiji odmah dostavljaju tekst tih mjera.

2. Kada države članice donose te mjere, one sadržavaju upućivanje na ovu Direktivu ili se na nju upućuje prilikom njihove službene objave. One sadržavaju i izjavu da se upućivanja u postojećim zakonima i drugim propisima na direktive stavljene izvan snage ovom Direktivom smatraju upućivanjima na ovu Direktivu. Države članice određuju načine tog upućivanja i način oblikovanja te izjave.

3. Države članice Komisiji dostavljaju tekst glavnih mjera nacionalnog prava koje donesu u području na koje se odnosi ova Direktiva.

Članak 220.

Stupanje na snagu

Ova Direktiva stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Članak 221.

Adresati

Ova je Direktiva upućena državama članicama.

Sastavljeno u …,

Za Europski parlament	*Za Vijeće*
Predsjednica	*Predsjednik*

Prilog I.

INFORMACIJE IZ ZAHTJEVA

(1) Naziv ili tvrtka i stalna adresa podnositelja zahtjeva, i kada je primjenjivo proizvođača.

(2) Naziv lijeka.

(3) Kvalitativni i kvantitativni podaci za sve sastojke lijeka, uključujući navođenje međunarodnog nezaštićenog naziva (INN) koji je preporučila Svjetska zdravstvena organizacija, ako takvo ime postoji za lijek, ili upućivanje na odgovarajući kemijski naziv.

(4) Procjena rizika za okoliš u skladu sa zahtjevima iz članaka 22. i 23.

(5) Za lijek za humanu primjenu koji sadržava genetski modificirane organizme ili se od njih sastoji, procjena rizika za okoliš s identifikacijom i karakterizacijom mogućih opasnosti za zdravlje ljudi i životinja i okoliš. Procjena se provodi u skladu s elementima opisanima u članku 8. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] te zahtjevima iz Priloga II. ovoj Direktivi na temelju načela utvrđenih u Prilogu II. Direktivi 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ([1]) uzimajući u obzir specifičnosti lijekova.

(6) Opis proizvodnog postupka.

(7) Terapijske indikacije, kontraindikacije i nuspojave.

(8) Doziranje, farmaceutski oblik, način i put primjene te očekivani rok valjanosti.

(9) Razloge zbog kojih je potrebno poduzeti posebne mjere opreza kod čuvanja lijeka, njegovog davanja pacijentu te odlaganja u otpad uz naznaku svih mogućih opasnosti koje lijek predstavlja za okoliš.

(10) Opis metoda ispitivanja koje koristi proizvođač.

(11) Pisanu potvrdu da je proizvođač lijeka, provodeći inspekcije u skladu s člankom 160., provjerio da se proizvođač djelatne tvari pridržavao načela dobre proizvođačke prakse. Pisana potvrda mora sadržavati informaciju o datumu inspekcije i izjavu o ishodu inspekcije kojom se potvrđuje da je proizvodnja u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse.

(12) Rezultati:

(a) farmaceutskih (fizikalno-kemijskih, bioloških ili mikrobioloških) ispitivanja,

(b) nekliničkih (toksikoloških i farmakoloških) ispitivanja,

(c) kliničkih ispitivanja.

(13) Prema potrebi, dokazi iz drugih izvora kliničkih podataka (neintervencijskih kliničkih studija, registara).

([1]) Direktiva 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. ožujka 2001. o namjernom uvođenju u okoliš genetski modificiranih organizama i o stavljanju izvan snage Direktive Vijeća 90/220/EEZ – Deklaracija Komisije (SL L 106, 17.4.2001., str. 1.).

(14) Sažetak farmakovigilancijskog sustava podnositelja zahtjeva koji mora sadržavati sljedeće elemente:

(a) dokaz da podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju kvalificiranu osobu odgovornu za farmakovigilanciju,

(b) države članice u kojima kvalificirana osoba ima prebivalište i obavlja svoje dužnosti,

(c) podaci za kontakt kvalificirane osobe,

(d) izjava koju je potpisao podnositelj zahtjeva da podnositelj ima potrebna sredstva za ispunjavanje zadataka i odgovornosti iz poglavlja VI.,

(e) uputa na lokaciju gdje se čuva glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu za lijek.

(15) Plan upravljanja rizikom s opisom sustava upravljanja rizikom kojeg će podnositelj uvesti za dotični lijek zajedno sa sažetkom plana.

(16) Izjava kojom se potvrđuje da klinička ispitivanja provedena izvan Europske unije zadovoljavaju etičke zahtjeve Uredbe (EU) br. 536/2014.

(17) Sažetak opisa svojstava lijeka u skladu s člankom 62., nacrt (mock-up) vanjskog pakiranja lijeka s podacima iz Priloga IV. i unutarnjeg pakiranja lijeka s podacima iz članka 66., zajedno s uputom o lijeku u skladu s člankom 64.

(18) Proizvodnu dozvolu proizvođača.

(19) Kopije sljedećeg:

(a) svih odobrenja za stavljanje u promet, dobivenih u drugoj državi članici ili u trećoj zemlji, sažetka podataka o sigurnosti uključujući podatke sadržane u periodičkim izvješćima o neškodljivosti, ako su dostupni, i izvješća o nuspojavama, zajedno s popisom onih država članica u kojima je zahtjev za dobivanje odobrenja za stavljanje u promet predan u skladu s ovom Direktivom i u postupku je obrade;

(b) sažetka opisa svojstava lijeka koje je predložio podnositelj u skladu s člankom 62. ili kako su ga odobrila nadležna tijela države članice u skladu s člankom 43. i uputa za uporabu lijeka predloženih u skladu s člankom 64. ili kako su ih odobrila nadležna tijela države članice u skladu s člankom 76.;

(c) pojedinosti svake odluke o odbijanju davanja odobrenja za stavljanje u promet bilo u Uniji ili trećoj zemlji, i razloge za takvu odluku.

(20) Preslika uvrštenja lijeka u skupinu lijekova za rijetke bolesti kako su definirani u članku 63. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004], zajedno s kopijom relevantnog mišljenja Agencije.

(21) Ako se zahtjev odnosi na antimikrobik, zahtjev sadržava i sljedeće:

a) plan upravljanja uporabom antimikrobika ***i pristupom antimikrobicima*** u kojem se posebno navodi sljedeće: **[Am. 328]**

(i) informacije o mjerama za ublažavanje rizika radi smanjenja razvoja antimikrobne rezistencije povezane s uporabom, propisivanjem i primjenom lijeka;

(ii) na koji način nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava pratiti otpornost na antimikrobik;

iia. informacije o mjerama za strategiju promicanja pristupa, uključujući predloženi kapacitet proizvodnog lanca; **[Am. 329]**

iib. informacije o mjerama za osiguravanje pravodobnog dobivanja odobrenja za stavljanje na tržište na ključnim područjima i **[Am. 330]**

iic. informacije o mjerama za praćenje učinkovitosti upravljanja uporabom i pristupa. **[Am. 331]**

b) opis posebnih zahtjeva o informacijama navedenih u članku 58.;

c) pojedinosti o veličini pakiranja koja odgovara uobičajenom doziranju i trajanju liječenja.

(22) Ako se zahtjev odnosi na odobrenje za stavljanje u promet generatora radionuklida, pored informacija iz članaka 6. i 7. zahtjev sadržava i:

(a) opis cjelokupnog sustava i detaljan opis sastavnih dijelova sustava koji mogu utjecati na sastav ili kakvoću priprave kćeri nuklida, i

(b) podatke o kakvoći i količini eluata ili sublimata.

(23) Potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi.

Prilog II.

ANALITIČKI, FARMAKOTOKSIKOLOŠKI I KLINIČKI STANDARDI I PROTOKOLI U ISPITIVANJU LIJEKOVA

SADRŽAJ

DIO I. Zahtjevi za standardnu dokumentaciju za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet
1. Modul 1: Administrativni podaci
1.1. Sadržaj
1.2. Obrazac prijave
1.3. Sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku
1.3.1. Sažetak opisa svojstava lijeka
1.3.2. Označivanje i uputa o lijeku
1.3.3. Nacrti (mock-up) i uzorci
1.3.4. Sažeci opisa svojstava lijeka koji su već odobreni u državama članicama
1.4. Podaci o stručnjacima
1.5. Posebni uvjeti za različite vrste zahtjeva
1.6. Procjena rizika za okoliš
2. Modul 2: Sažeci
2.1. Sveukupni sadržaj
2.2. Uvod
2.3. Izvješće stručnjaka o kakvoći
2.4. Izvješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji
2.5. Izvješće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji
2.6. Neklinički sažetak
2.7. Klinički sažetak
3. Modul 3: Kemijski, farmaceutski i biološki podaci o lijekovima koji sadrže kemijske i/ili biološke djelatne tvari
3.1. Oblik i prikaz
3.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi
3.2.1. Djelatna/e tvar(i)
3.2.1.1. Opći podaci i podaci o polaznim materijalima i sirovinama
3.2.1.2. Postupak proizvodnje djelatne(-ih) tvari
3.2.1.3. Karakterizacija djelatne(-ih) tvari
3.2.1.4. Provjera kakvoće djelatne(-ih) tvari
3.2.1.5. Poredbeni standardi ili tvari
3.2.1.6. Primarno pakovanje djelatne tvari.
3.2.1.7. Stabilnost djelatne(-ih) tvari
3.2.2. Gotovi lijek
3.2.2.1. Opis i sastav gotovog lijeka
3.2.2.2. Farmaceutski razvoj
3.2.2.3. Postupak proizvodnje gotovog lijeka
3.2.2.4. Provjera pomoćnih tvari

3.2.2.5. Provjera kakvoće gotovog lijeka

3.2.2.6. Poredbeni standardi ili tvari

3.2.2.7. Pakovanje gotovog lijeka

3.2.2.8. Stabilnost gotovog lijeka

4. Modul 4: Izvješća o nekliničkim ispitivanjima

4.1. Oblik i prikaz

4.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi

4.2.1. Farmakologija

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toksikologija

5. Modul 5: Izvješća o kliničkim ispitivanjima

5.1. Oblik i prikaz

5.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi

5.2.1. Izvješća o bio-farmaceutskim ispitivanjima

5.2.2. Izvješća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu

5.2.3. Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima

5.2.4. Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima

5.2.5. Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti

5.2.5.1. Izvješća o kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju

5.2.5.2. Izvješća o nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja i ostala izvješća o kliničkim ispitivanjima

5.2.6. Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet

5.2.7. Test liste i popis podataka o pojedinim bolesnicima

Dio II.: Posebni zahtjevi i dokumentacija za davanje odobrenja za stavljanje u promet

1. Provjerena medicinska uporaba

2 Istovrsni lijekovi

3. Dodatni podaci traženi u posebnim situacijama

4. Sličan biološki lijek

5. Lijekovi s novom kombinacijom djelatnih tvari

6. Dokumentacija za davanje odobrenja u iznimnim okolnostima

7. Mješoviti zahtjevi za davanje odobrenja

Dio III. Posebne grupe lijekova

1. Biološki lijekovi

1.1. Lijekovi iz krvne plazme

1.2. Cjepiva

2. Radiofarmaceutici i prekursori

2.1. Radiofarmaceutici

2.2. Radiofarmaceutski prekursori za potrebe radioobilježavanja

3. Homeopatski lijekovi

4. Biljni lijekovi

5. Lijekovi za liječenje teških i rijetkih bolesti („orphan” lijekovi)

Dio IV. Lijekovi za naprednu terapiju

1. Uvod

2. Definicije

2.1. Lijek za gensku terapiju

2.2. Lijek za terapiju somatskim stanicama

3. Posebni zahtjevi koji se odnose na modul 3.

3.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.

3.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

3.2.1. Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali

3.2.1.1. Lijek za gensku terapiju koji sadrži slijed (sljedove) rekombinantne nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam (mikroorganizme) ili virus(viruse)

3.2.1.2. Lijek za gensku terapiju koji sadrži genetski modificirane stanice

3.2.2. Posebni zahtjevi

3.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva

3.3.1. Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali

3.3.2. Posebni zahtjevi

3.3.2.1. Polazni materijali

3.3.2.2. Proizvodni proces

3.3.2.3. Karakterizacija i strategija za kontrolu

3.3.2.4. Pomoćne tvari

3.3.2.5. Razvojna istraživanja

3.3.2.6. Referentni materijali

3.4. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode

3.4.1. Lijekovi za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode kako je predviđeno u članku 7. Uredbe (EZ) br. 1394/2007

3.4.2. Kombinirani lijekovi za naprednu terapiju kako je utvrđeno u članku 2. stavku 1. točki (d) Uredbe (EZ) br. 1394/2007

4. Posebni zahtjevi koji se odnose na modul 4.

4.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.

4.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

4.2.1. Farmakologija

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toksikologija

4.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva

4.3.1. Farmakologija

4.3.2. Farmakokinetika

4.3.3. Toksikologija

5. Posebni zahtjevi koji se odnose na modul 5

5.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.

5.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

5.2.1. Farmakokinetička ispitivanja na ljudima

5.2.2. Farmakodinamička ispitivanja na ljudima

5.2.3. Studije o sigurnosti

5.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama

5.3.1. Lijekovi za terapiju somatskim stanicama u kojima je način djelovanja temeljen na proizvodnji definirane aktivne biomolekule/biomolekula

5.3.2. Biološka raspodjela, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim stanicama

5.3.3. Studije o sigurnosti

5.4. Posebni zahtjevi za proizvode tkivnog inženjerstva

5.4.1. Farmakokinetička ispitivanja

5.4.2. Farmakodinamička ispitivanja

5.4.3. Studije o sigurnosti

Uvod i opća načela

(1) Podaci i dokumenti koji prate zahtjev za davanje odobrenja u skladu s člancima 8. i 10., stavkom 1. prilažu se u skladu sa zahtjevima propisanima ovim Prilogom i smjernicama koje je objavila Komisija u Pravilima za lijekove u Europskoj zajednici, svezak 2 B, Obavijest podnositeljima zahtjeva, Lijekovi za humanu primjenu, Izgled i sadržaj dokumentacije, Zajednički tehnički dokument (ZTD).

(2) Pojedinosti i dokumenti prikazuju se u pet modula: Modul 1 sadrži posebne administrativne podatke koje zahtijeva Europska zajednica; Modul 2 sadrži sažetak o kakvoći, neklinički i klinički sažetak, Modul 3 sadrži kemijske, farmaceutske i biološke podatke, Modul 4 sadrži neklinička izvješća, dok Modul 5 sadrži klinička izvješća. Ova dokumentacija prilaže se u jednakom formatu za sve ICH ([1]) regije (Europska zajednica, Sjedinjene Američke Države, Japan). Ovih pet Modula prilaže se strogo sukladno s formatom, sadržajem i sustavom brojčanog označivanja potanko opisanom u svesku 2 B gore spomenute obavijesti podnositeljima zahtjeva.

(3) Izgled ZTD-a Europske zajednice primjenjiv je na sve vrste zahtjeva za davanje odobrenja bez obzira na postupak koji se primjenjuje (tj. centralizirani, međusobno priznavanje ili nacionalni) ili temelji li se na potpunom ili skraćenom postupku. Također je primjenjiv na sve vrste lijekova, uključujući nove kemijske tvari (NCE), radiofarmaceutike, derivate krvne plazme, cjepiva, biljne lijekove itd.

(4) Prilikom pripreme dokumentacije za davanje odobrenja, podnositelji su također dužni voditi računa o znanstvenim smjernicama koje se odnose na kakvoću, sigurnost primjene i djelotvornost lijekova namijenjenih za humanu primjenu koje je usvojilo Povjerenstvo za izvorne lijekove (CPMP) i objavila Europska agencija za procjenu lijekova (EMEA) i druge smjernice Zajednice koje se odnose na lijekove a objavila ih je Komisija u različitim svescima Pravila za lijekove u Europskoj zajednici.

(5) Na dio dokumentacije koji se odnosi na kakvoću (kemijska, farmaceutska i biološka) primjenjuju se sve monografije uključujući opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje.

(6) Postupak proizvodnje mora biti u skladu s propisanim uvjetima Direktive 91/356/EEZ o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse za lijekove namijenjene za humanu primjenu ([2]) i načelima i smjernicama o DPP-u, koje je objavila Komisija u Pravilima za lijekove u Europskoj zajednici, svezak 4.

(7) Dokumentacija mora sadržavati sve podatke bitne za ocjenu određenog lijeka, bez obzira na to jesu li povoljne ili nepovoljne za taj lijek. Osobito, potrebno je navesti sve bitne pojedinosti o bilo kakvom nepotpunom ili nedovršenom farmako-toksikološkom ili kliničkom ispitivanju ili pokusu koji se odnosi na lijek i/ili završenim pokusima koji se odnose na terapijske indikacije koje nisu obuhvaćene predmetnim zahtjevom.

(8) Svi klinički pokusi, koji se provode unutar Europske zajednice, moraju biti u skladu s propisanim uvjetima Direktive 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica vezanih uz primjenu dobre kliničke prakse u provođenju kliničkih ispitivanja na lijekovima namijenjenima za humanu primjenu ([3]). Vodeći računa o tome tijekom ocjene dokumentacije, klinički pokusi provedeni izvan Europske zajednice, a koji se odnose na lijekove namijenjene uporabi u Europskoj zajednici, moraju se dizajnirati, provoditi i uključiti u izvješća u skladu s etičkim načelima i načelima dobre kliničke prakse, temeljeno na načelima

([1]) Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih uvjeta za registraciju lijekova za humanu primjenu.
([2]) SL L 193, 17.7.1991., str. 30.
([3]) SL L 121, 1.5.2001., str. 34.

jednakima odredbama Direktive 2001/20/EZ. Potrebno ih je provoditi u skladu s etičkim načelima koja su sadržana, primjerice, u Helsinškoj deklaraciji.

(9) Nekliničke (farmako-toksikološke) studije trebaju se provoditi u skladu s odredbama Dobre laboratorijske prakse propisane u Direktivama Vijeća 87/18/EEZ o usklađivanju zakona i drugih propisa koji se odnose na primjenu načela dobre laboratorijske prakse i ocjene njihove primjene u ispitivanju kemijskih tvari ([4]) i 88/320/EEZ o pregledu i provjeri dobre laboratorijske prakse (DLP) ([5]).

(10) Države članice također su dužne osigurati da se svi pokusi na životinjama provode u skladu s Direktivom Vijeća 86/609/EEZ od 24. studenoga 1986. o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica o zaštiti životinja za pokuse i druge znanstvene svrhe.

(11) S ciljem praćenja ocjene koristi i rizika, sve nove informacije koje nisu sadržane u izvornom zahtjevu za davanje odobrenja i sve informacije o farmakovigilanciji dostavljaju se nadležnom tijelu. Po izdavanju odobrenja za stavljanje u promet svaka promjena podataka u dokumentaciji dostavlja se nadležnim tijelima u skladu s propisanim uvjetima Uredbe Komisije (EZ) br. 1084/2003 ([6]) i (EZ) br. 1085/2003 ([7]) ili, ako je primjenjivo, u skladu s nacionalnim odredbama kao i uvjetima iz sveska 9 izdanja Komisije Pravila za lijekove u Europskoj zajednici.

Ovaj Prilog podijeljen je na četiri različita dijela:

— Dio I. opisuje format zahtjeva za davanje odobrenja, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje, uputu o lijeku i zahtjeve za izgled standardne dokumentacije (Moduli 1 do 5).

— Dio II. sadrži ograničenja kod „Posebnih zahtjeva za davanje odobrenja”, tj. u slučaju dobro poznate medicinske uporabe, istovrsnih lijekova, novih kombinacija poznatih tvari, sličnih bioloških lijekova, iznimnih okolnosti i mješovitim zahtjevima (djelomično bibliografska, a djelomično vlastita ispitivanja).

— Dio III. bavi se „Posebnim uvjetima zahtjeva za davanje odobrenja” za biološke lijekove (Glavna dokumentacija o plazmi; Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva), radiofarmaceutike, homeopatske lijekove, biljne lijekove i lijekove za rijetke i teške bolesti.

— Dio IV. obrađuje „Lijekove za naprednu terapiju” i odnosi se na posebne zahtjeve za lijekove za gensku terapiju (koja koristi sustav ljudskih autolognih ili alogenih stanica, ili ksenogenični sustav) i lijekove za staničnu terapiju, ljudskog ili životinjskog porijekla, te lijekove za ksenogeničnu transplantaciju.

DIO I.

ZAHTJEVI ZA STANDARDNU DOKUMENTACIJU ZA DAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVNI PODACI

1.1. **Sadržaj**

Potrebno je priložiti cjelokupni pregled sadržaja Modula 1 do 5 dokumentacije za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

1.2. **Obrazac prijave**

Navodi se naziv lijeka za koji se podnosi zahtjev za davanje odobrenja te naziv(i) djelatne/ih tvari, zajedno s farmaceutskim oblikom, opisom puta primjene, dozom i konačnom vrstom i veličinom pakiranja.

([4]) SL L 15, 17.1.1987., str. 29.
([5]) SL L 145, 11.6.1988., str. 35.
([6]) Vidjeti str. 1. ovog Službenog lista
([7]) Vidjeti str. 1. ovog Službenog lista

Navodi se naziv i adresa podnositelja zahtjeva zajedno s nazivom i adresom proizvođača i lokacija uključenih u različite dijelove proizvodnje (uključujući proizvođača gotovog lijeka i proizvođača/e djelatne/ih tvari) te, gdje je primjenjivo, naziv i adresu uvoznika.

Podnositelj zahtjeva određuje vrstu zahtjeva i navodi uzorke, ako su oni priloženi.

U Prilogu administrativnih podataka dodaju se preslike proizvodne dozvole prema članku 40., zajedno s popisom zemalja u kojima je dano odobrenje za stavljanje lijeka u promet, preslikama svih sažetaka opisa svojstava lijeka u skladu s člankom 11. koje su odobrile države članice te popis zemalja u kojima je podnijet zahtjev.

Prema obrascu prijave, podnositelji su dužni navesti, među ostalim, pojedinosti o lijeku za koji se podnosi zahtjev, zakonsku osnovu zahtjeva, predloženog nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođača/e, podatke o statusu lijeka za rijetke i teške bolesti, stručni savjet i program razvoja lijeka za pedijatrijsku uporabu.

1.3. **Sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku**

1.3.1. *Sažetak opisa svojstava lijeka*

Podnositelj zahtjeva predlaže sažetak opisa svojstava lijeka, u skladu s člankom 11.

1.3.2. *Označivanje i uputa o lijeku*

Navode se prijedlozi tekstova za unutarnje i vanjsko pakiranje kao i za uputu o lijeku. Oni moraju biti u skladu sa svim obvezatnim dijelovima navedenima u V. poglavlju o označivanju lijekova za humanu primjenu (članak 63.) i o uputi o lijeku (članak 59.).

1.3.3. *Nacrti (mock-up) i uzorci*

Podnositelj zahtjeva dužan je priložiti uzorak i/ili nacrt unutarnjeg i vanjskog pakiranja, označivanje i upute o lijeku za predmetni lijek.

1.3.4. *Sažeci opisa svojstava lijeka koji su već odobreni u državama članicama*

Kao prilog administrativnim podacima obrasca zahtjeva prilažu se preslike svih sažetaka opisa svojstava lijeka u skladu s člancima 11. i 21. koji su odobreni u državama članicama, gdje je to primjenjivo, te popis zemalja u kojima je zahtjev podnijet.

1.4. **Podaci o stručnjacima**

U skladu s člankom 12. stavkom 2., stručnjaci moraju dati iscrpna izvješća o svojim zapažanjima u vezi s dokumentima i podacima koji čine dokumentaciju za davanje odobrenja, a temeljeno na Modulima 3, 4 i 5 (kemijska, farmaceutska i biološka dokumentacija, neklinička odnosno klinička dokumentacija). Stručnjaci su dužni obraditi kritične točke koje se odnose na kakvoću lijeka i istraživanja provedena na životinjama i ljudima te iznijeti sve podatke bitne za ocjenu.

Ovi zahtjevi ispunjavaju se davanjem izvješća stručnjaka o kakvoći, nekliničkog izvješća (podataka iz ispitivanja provedenih na životinjama) i kliničkog izvješća koji će biti dio Modula 2. dokumentacije za davanje odobrenja. Modul 1. uključuje izjavu potpisanu od strane stručnjaka, zajedno s kratko navedenim podacima o njihovom obrazovanju, usavršavanju i stručnom iskustvu. Stručnjaci moraju posjedovati odgovarajuće tehničke ili profesionalne kvalifikacije. Potrebno je navesti i vrstu profesionalnog odnosa između stručnjaka i podnositelja zahtjeva.

1.5. **Posebni uvjeti za različite vrste zahtjeva**

Posebni uvjeti za različite vrste zahtjeva obrađeni su u dijelu II. ovog Priloga.

1.6. **Procjena rizika za okoliš**

Gdje je to primjenjivo, dokumentacija uz zahtjeve za davanje odobrenja uključuje procjenu rizika za okoliš koja sadrži pregled mogućih opasnosti koje bi korištenje i/ili odlaganje određenog lijeka moglo predstavljati za okoliš te prijedloge za odgovarajući način označivanja. Potrebno je voditi računa o opasnostima za okoliš vezanima uz otpuštanje određenih lijekova koji sadrže ili se sastoji od GMO-a (genetski modificiranih organizama) uzimajući u obzir članak 2. Direktive 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. ožujka 2001. o namjernom ispuštanju genetski modificiranih organizama u okoliš i o stavljanju izvan snage Direktive Vijeća 90/220/EEZ ([8]).

Podaci koje se odnose na opasnost za okoliš navode se kao dodatak Modulu 1.

Ti podaci navode se u skladu s odredbama Direktive 2001/18/EZ, vodeći računa o svim smjernicama koje je objavila Komisija vezano uz primjenu spomenute Direktive.

Podaci se sastoje od:

— uvoda,

— preslike pisane ili pisanih suglasnosti za namjerno otpuštanjem GMO-a u okoliš u istraživačke i razvojne svrhe u skladu s dijelom B Direktive 2001/18/EZ,

— podataka koje propisuju prilozi II. do IV. Direktivi 2001/18/EZ, uključujući metode detekcije i identifikacije kao i jedinstvenu oznaku GMO-a, te sve dodatne podatke o predmetnom GMO-u ili proizvodu bitnom za ocjenu opasnosti za okoliš,

— izvješća o procjeni rizika za okoliš (ERA) pripremljenoga na temelju podataka navedenih u prilozima III. i IV. Direktivi 2001/18/EZ i u skladu s Prilogom II. Direktivi 2001/18/EZ,

— vodeći računa o gore navedenim podacima i ERA-i, zaključak kojim se predlaže odgovarajući plan upravljanja rizicima koji uključuje, s obzirom na predmetni GMO i sam lijek, plan praćenja nakon stavljanja u promet i identificiranje svih posebnih pojedinosti koje je nužno uključiti u sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku,

— odgovarajuće mjere informiranja javnosti.

Potrebno je uključiti i potpis autora s datumom, podatke o njegovom obrazovanju, stručnom usavršavanju i iskustvu, te izjavu o odnosu autora i podnositelja zahtjeva.

2. MODUL 2: SAŽECI

Ovaj Modul sadrži sažetke kemijskih, farmaceutskih i bioloških podataka, nekliničkih podataka i kliničkih podataka prikazanih u modulima 3, 4 i 5 dokumentacije za davanje odobrenja, te izvješća/preglede opisane u članku 12. ove Direktive.

Ovdje se obrađuju i analiziraju kritične točke. Navode se činjenični sažeci uključujući tablične prikaze. Ta izvješća sadrže poveznice s tabličnim prikazima ili s podacima sadržanima u glavnoj dokumentaciji Modula 3 (kemijska, farmaceutska i biološka dokumentacija), Modula 4. (neklinička dokumentacija) i Modula 5. (klinička dokumentacija).

Podaci sadržani u Modulu 2 navode se u skladu s oblikom, sadržajem i sustavom brojčanog označivanja opisanima u svesku 2 obavijesti podnositeljima zahtjeva. Pregledi i sažeci moraju biti u skladu s ovdje utvrđenim temeljnim načelima i uvjetima:

2.1. **Sveukupni sadržaj**

U Modulu 2 navodi se popis sadržaja znanstvene dokumentacije priložene u modulima 2 do 5.

([8]) SL L 106, 17.4.2001., str. 1.

2.2. **Uvod**

Navode se podaci o farmakološkoj skupini, načinu djelovanja i predloženoj kliničkoj primjeni lijeka za koji se traži odobrenje za stavljanje u promet.

2.3. **Izvješće stručnjaka o kakvoći**

Izvješće stručnjaka o kakvoći sadrži pregled podataka vezanih uz kemijske, farmaceutske i biološke podatke.

Treba naglasiti ključne kritične parametre i pitanja vezana uz kakvoću, te dati obrazloženja u slučajevima nepridržavanja odgovarajućih smjernica. Ovaj dokument slijedi sadržaj i koncepciju odgovarajućih opširnih podataka iz Modula 3.

2.4. **Izvješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji**

Nužno je priložiti cjelovitu i kritičku ocjenu nekliničkog vrednovanja lijeka na životinjama/in vitro. To uključuje raspravu i obrazloženje strategije korištene pri ispitivanju i nepridržavanje odgovarajućih smjernica.

Osim u slučaju bioloških lijekova uključuje se ocjena onečišćenja i razgradnih produkata, zajedno sa njihovim mogućim farmakološkim i toksikološkim učincima. Treba razmotriti posljedice bilo kakvih razlika u kiralnosti, kemijskom obliku i profilu onečišćenja između tvari korištene u nekliničkim ispitivanjima i lijeka koji je namijenjen za promet.

Za biološke lijekove, ocjenjuje se usporedivost materijala korištenih u nekliničkim ispitivanjima, kliničkim ispitivanjima i lijeka namijenjenog za promet.

Sve nove pomoćne tvari podliježu posebnoj procjeni sigurnosti primjene.

Treba odrediti obilježja lijeka prema rezultatima nekliničkih ispitivanja, te razmotriti moguće posljedice nađenog na sigurnost primjene lijeka u namijenjenoj kliničkoj uporabi kod ljudi.

2.5. **Izvješće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji**

Svrha kliničkog izvješća jest kritička analiza kliničkih podataka iz kliničkog sažetka i Modula 5. Potrebno je objasniti pristup kliničkom razvoju lijeka, uključujući dizajn ispitivanja, provedbu ispitivanja i odluke vezane uz ispitivanja.

Potrebno je dati kratak pregled kliničkih nalaza, uključujući značajna ograničenja, kao i ocjenu koristi i rizika temeljenih na zaključcima kliničkih ispitivanja. Također treba protumačiti način na koji nalazi o djelotvornosti i sigurnosti podupiru predloženu dozu i ciljane indikacije, kao i procjenu na koji način će sažetak opisa svojstava lijeka i drugi pristupi optimirati koristi i upravljati rizicima.

Potrebno je objasniti probleme koji se mogu pojaviti kao i sva neriješena pitanja u vezi djelotvornosti ili sigurnosti primjene.

2.6. **Neklinički sažetak**

Rezultati farmakoloških, farmakokinetičkih i toksikoloških ispitivanja provedenih na životinjama/in vitro navode se kao činjenični pisani i tablični sažeci, sljedećim redom:

— Uvod

— Sažetak farmakoloških podataka

— Tablični prikaz sažetka farmakoloških podataka

— Sažetak farmakokinetičkih podataka

— Tablični prikaz sažetka farmakokinetičkih podataka

— Sažetak toksikoloških podataka

— Tablični prikaz sažetka toksikoloških podataka.

2.7. **Klinički sažetak**

Navodi se iscrpni činjenični sažetak kliničkih podataka o lijeku uključenih u Modul 5. To obuhvaća rezultate svih biofarmaceutskih ispitivanja, kliničkih farmakoloških ispitivanja, te ispitivanja kliničke djelotvornosti i sigurnosti. Potrebno je uključiti sažetke pojedinačnih ispitivanja.

Kratki prikaz kliničkih podataka navodi se sljedećim redom:

— Sažetak biofarmaceutskih ispitivanja i pripadajuće metode analize

— Sažetak ispitivanja kliničke farmakologije

— Sažetak o kliničkoj djelotvornosti

— Sažetak o kliničkoj sigurnosti

— Kratki sadržaj pojedinačnih ispitivanja

3. MODUL 3: KEMIJSKI, FARMACEUTSKI I BIOLOŠKI PODACI O LIJEKOVIMA KOJI SADRŽE KEMIJSKE I/ILI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI

3.1. **Oblik i prikaz**

Opći sadržaj Modula 3 obuhvaća sljedeće dijelove:

— Sadržaj

— Podaci o lijeku

— *Djelatna tvar*

Opći podaci

— Nomenklatura

— Struktura

— Osnovna svojstva

Proizvodnja

— Proizvođač(i)

— Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole

— Provjera kakvoće sirovina

— Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda

— Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka

— Razvoj proizvodnog postupka

Karakterizacija

— Potvrda strukture i druge osobine

— Onečišćenja

Provjera kakvoće djelatne tvari

— Zahtjev kakvoće

— Analitički postupci

— Validacija analitičkih postupaka

— Rezultati analize serija

— Obrazloženje zahtjeva kakvoće

Poredbeni standardi ili tvari

Unutarnje pakovanje

Stabilnost

— Sažetak i zaključci ispitivanja stabilnosti

— Protokol i obveze ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja odobrenja

— Rezultati ispitivanja stabilnosti

— *Gotovi lijek*

Gotovi lijek Opis i sastav lijeka

Farmaceutski razvoj

— Sastavnice lijeka
  — Djelatna tvar
  — Pomoćne tvari
— Lijek
  — Razvoj formulacije
  — Predoziranje
  — Fizikalno-kemijska i biološka svojstva
— Razvoj proizvodnog postupka
— Unutarnje pakovanje
— Mikrobiološka svojstva
— Podaci o kompatibilnosti

Proizvodnja

— Proizvođač(i)
— Proizvodna receptura
— Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole
— Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda
— Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka

Provjera kakvoće pomoćnih tvari

— Zahtjevi kakvoće
— Analitički postupci
— Validacija analitičkih postupaka
— Obrazloženje zahtjeva kakvoće
— Pomoćne tvari ljudskog ili životinjskog porijekla
— Nove pomoćne tvari

Provjera kakvoće gotovog lijeka

— Zahtjev(i) kakvoće
— Analitički postupci
— Validacija analitičkih postupaka
— Rezultati analize serija
— Karakterizacija onečišćenja
— Obrazloženje zahtjeva kakvoće

Poredbeni standardi ili tvari

Unutarnje pakovanje

Stabilnost

— Sažetak i zaključak ispitivanja stabilnosti
— Protokol i obveze ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja odobrenja
— Rezultati ispitivanja stabilnosti

— *Dodaci*
  — Prostori i oprema (samo za biološke lijekove)
  — Procjena sigurnosti kontaminacije stranim tvarima
  — Pomoćne tvari

— *Dodatne informacije Europske zajednice*

— Shema validacije proizvodnog postupka lijeka

— Medicinski proizvod

— Ovjernica/e o prikladnosti Europske farmakopeje

— Lijekovi koji sadrže ili u proizvodnom postupku koriste tvari životinjskog i/ili ljudskog porijekla (TSE postupak)

— Literaturni podaci

3.2. **Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi**

1. Kemijski, farmaceutski i biološki podaci koji se navode uključuju za djelatne tvari i za gotovi lijek sve bitne podatke o: razvoju, proizvodnom postupku, karakterizaciji i svojstvima, zahtjeve i metode ispitivanja za provjeru kakvoće, stabilnost kao i opis sastava i vrstu i veličinu pakovanja gotovog lijeka.

2. Navode se dvije glavne grupe podataka, one koje se odnose na djelatnu/e tvari odnosno one koje se odnose na gotov lijek.

3. Ovaj Modul, uz to, navodi detaljne podatke o polaznim materijalima i sirovinama korištenima tijekom proizvodnje djelatne/ih tvari i o pomoćnim tvarima koje su u sastavu gotovog lijeka.

4. Svi postupci i metode koje se koriste u proizvodnji i provjeri kakvoće djelatne tvari i gotovog lijeka opisuju se s dovoljno pojedinosti potrebnih za ponovnu provedbu istih postupaka, koji se provode na zahtjev nadležnog tijela. Svi postupci ispitivanja moraju biti u skladu s trenutnim znanstvenim dostignućima i trebaju biti validirani. Navode se i rezultati validacije. U slučaju analitičkih postupaka uključenih u Europsku farmakopeju, ovaj opis zamjenjuje se odgovarajuće detaljnim upućivanjem na monografije i opća poglavlja.

5. Monografije Europske farmakopeje primjenjive su na sve tvari, pripravke i farmaceutske oblike koji se tamo navode. Što se tiče drugih tvari, svaka država članica može zahtijevati pridržavanje vlastite nacionalne farmakopeje.

   Ipak, ako se radi o tvari iz Europske farmakopeje ili iz farmakopeje neke države članice proizvedenoj postupkom prema kojem zaostaju onečišćenja koja se ne mogu provjeriti prema monografiji, potrebno je navesti ta onečišćenja i njihove najviše dopuštene granice te opisati prikladni postupak ispitivanja. U slučajevima kada bi zahtjev kakvoće propisan monografijom Europske farmakopeje ili nacionalnom farmakopejom neke države članice mogao biti nedostatan za provjeru kakvoće tvari, nadležna tijela mogu od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zahtijevati prikladnije zahtjeve kakvoće. Nadležna tijela obavješćuju o tome tijela nadležna za dotičnu farmakopeju. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet dužan je tijelima nadležnim za dotičnu farmakopeju dostaviti pojedinosti navodnih nedostataka i dodatne uvedene zahtjeve.

   U slučaju analitičkih postupaka uključenih u Europsku farmakopeju, umjesto opisa potrebno je u svakom odgovarajućem odjeljku prikladno uputiti na monografiju/e i opće/a poglavlje/a.

6. Ako polazni materijali sirovine, djelatne tvari ili pomoćne tvari nisu opisane ni u Europskoj farmakopeji ni u farmakopeji države članice, može se prihvatiti usklađenost s monografijom farmakopeje neke treće zemlje. U takvim slučajevima, podnositelj zahtjeva prilaže presliku monografije zajedno s podacima o validaciji analitičkih postupaka sadržanih u monografiji te prijevodom, gdje je to prikladno.

7. Ako je djelatna tvar i/ili sirovina odnosno polazni materijal ili pomoćna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, podnositelj zahtjeva može zatražiti ovjernicu Europske farmakopeje o prikladnosti koja se, ako je izdana od strane Europskog ravnateljstvo za kakvoću lijekova, prilaže u odgovarajućem dijelu ovog Modula. Smatra se da ovjernice o prikladnosti monografije Europske farmakopeje zamjenjuju odgovarajuće podatke iz odgovarajućih dijelova opisanih u ovom Modulu. Proizvođač daje pisanu izjavu podnositelju zahtjeva da proizvodni postupak nije mijenjan od izdavanja ovjernice o prikladnosti od strane Europskog ravnateljstva za kakvoću lijekova.

8. U slučaju potpuno definirane djelatne tvari, proizvođač djelatne tvari ili podnositelj zahtjeva mogu organizirati da

   i. detaljan opis proizvodnog postupka;

   ii. kontrolu kakvoće tijekom proizvodnje; i

   iii. validaciju proizvodnog postupka

   proizvođač djelatne tvari dostavi u zasebnom dokumentu izravno nadležnim tijelima, kao Glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari.

   U ovom slučaju proizvođač je, pak, dužan podnositelju zahtjeva dostaviti sve podatke, koji ovom potonjem mogu biti nužni da bi preuzeo odgovornost za lijek. Proizvođač pisanim putem potvrđuje podnositelju zahtjeva da će osigurati ujednačenu kakvoću svih proizvedenih serija i neće mijenjati proizvodni postupak niti zahtjeve kakvoće bez prethodne obavijesti podnositelju zahtjeva. Dokumenti i podaci o takvoj izmjeni dostavljaju se nadležnim tijelima; isti dokumenti i podaci također se dostavljaju podnositelju zahtjeva ako se odnose na otvoreni dio Glavne dokumentacije o djelatnoj tvari.

9. Posebne mjere vezane uz sprečavanje prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije (tvari porijeklom od preživača): u svakoj fazi proizvodnog postupka, podnositelj zahtjeva mora dokazati usklađenost korištenih materijala s Uputama o smanjivanju rizika prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u *Službenom listu Europske unije*. Usklađenost s navedenim Uputama može se dokazati ili dostavljanjem, po mogućnosti, ovjernice o usklađenosti s odgovarajućom monografijom Europske farmakopeje koju je izdalo Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova, ili dostavljanjem znanstvenih podataka koji služe kao dokaz te usklađenosti.

10. Za strane tvari koje uobičajeno nisu prisutne u lijeku, navode se podaci o procjeni rizika s obzirom na moguću kontaminaciju stranim tvarima, bilo da su nevirusnog ili virusnog porijekla, kako je propisano odgovarajućim smjernicama kao i odgovarajućom općom monografijom i općim poglavljem Europske farmakopeje.

11. Ako se u nekoj fazi proizvodnog postupka i provjere kakvoće lijeka koristi posebna aparatura ili oprema, ona treba biti detaljno opisana.

12. Ako je u skladu s člankom 1. stavkom 8. drugim podstavkom ili člankom 1. stavkom 9. drugim podstavkom Uredbe (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća ([9]) proizvod reguliran ovom Direktivom, dokumentacija za odobrenje za stavljanje na tržište uključuje, prema potrebi, rezultate ocjenjivanja sukladnosti dijela proizvoda s relevantnim općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti utvrđenima u Prilogu I. toj Uredbi sadržane u proizvođačevoj EU izjavi o sukladnosti ili relevantnoj potvrdi koju je izdalo prijavljeno tijelo, a koja je omogućila proizvođaču da stavi oznaku CE na medicinski proizvod.

([9]) Uredba (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. travnja 2017. o medicinskim proizvodima, o izmjeni Direktive 2001/83/EZ, Uredbe (EZ) br. 178/2002 i Uredbe (EZ) br. 1223/2009 te o stavljanju izvan snage direktiva Vijeća 90/385/EEZ i 93/42/EEZ (SL L 117, 5.5.2017., str. 1.).

Ako dokumentacija ne uključuje rezultate ocjenjivanja sukladnosti iz prvog podstavka i ako je za ocjenjivanje sukladnosti proizvoda, ako se on zasebno upotrebljava, potrebno sudjelovanje prijavljenog tijela u skladu s Uredbom (EU) 2017/745, tijelo zahtijeva od podnositelja zahtjeva da iznese svoje mišljenje o sukladnosti dijela proizvoda s relevantnim općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti utvrđenima u Prilogu I. toj Uredbi koje izdaje prijavljeno tijelo imenovano u skladu s tom Uredbom za dotičnu vrstu proizvoda.

3.2.1. *Djelatna/e tvar(i)*

3.2.1.1. Opći podaci i podaci o polaznim materijalima i sirovinama

a) Navode se podaci o nazivlju djelatne tvari, uključujući preporučeni međunarodni nezaštićeni naziv (INN), naziv iz Europske farmakopeje ako postoji, kemijski/e naziv(e).

Navodi se strukturna formula, uključujući podatke o relativnoj i apsolutnoj stereokemiji, molekulska formula, i relativna molekulska masa. U slučaju biotehnoloških lijekova, navodi se shematski slijed aminokiselina i relativna molekulska masa.

Treba uključiti i popis fizikalno-kemijskih i drugih bitnih svojstava djelatne tvari, uključujući podatke o biološkoj aktivnosti za biološke lijekove.

b) U smislu ovog Priloga, polaznim materijalima smatraju se sve tvari iz kojih se proizvodi ili ekstrahira djelatna tvar.

Za biološke lijekove, polaznim materijalima smatraju se sve tvari biološkog porijekla, poput mikroorganizama, organa i tkiva biljnog ili životinjskog porijekla, stanice ili tekućine (uključujući krv ili plazmu) ljudskog ili životinjskog porijekla, te biotehnološke stanične tvorevine (stanični supstrati, rekombinantni ili ne, uključujući matične stanice).

Biološki lijek jest lijek čija je djelatna tvar biološkog porijekla. Tvar biološkog porijekla jest tvar proizvedena ili ekstrahirana iz biološkog izvora, koja za svoju karakterizaciju i provjeru kakvoće zahtijeva kombinaciju fizikalno-kemijsko-bioloških ispitivanja, zajedno s proizvodnim postupkom i njegovom provjerom. Sljedeći lijekovi smatraju se biološkim lijekovima: imunološki lijekovi i lijekovi dobiveni iz ljudske krvi i ljudske plazme, prema definicijama iz stavaka 4., odnosno 10. članka 1.; lijekovi obuhvaćeni dijelom A Priloga Uredbi (EEZ) br. 2309/93; lijekovi za naprednu terapiju prema definiciji iz dijela IV. ovog Priloga.

Sve druge tvari koje se koriste u proizvodnji ili ekstrakciji djelatne(ih) tvari ali iz koje se djelatna tvar ne dobiva izravno, poput reagensa, hranjivih podloga, fetalni goveđi serum, aditivi, te puferi za kromatografiju itd. smatraju se sirovinama.

3.2.1.2. Postupak proizvodnje djelatnih tvari

a) Opis postupka proizvodnje djelatne tvari obvezuje podnositelja zahtjeva na proizvodnju djelatne tvari. Da bi se na prikladan način opisao proizvodni postupak i procesna kontrola, potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke u skladu sa smjernicama koje je objavila Agencija.

b) Treba dostaviti popis svih tvari potrebnih za proizvodnju djelatne tvari, navodeći gdje se u postupku koristi koja tvar. Navode se i podaci o kakvoći i provjeri kakvoće tih tvari. Dodatno je potrebno priložiti podatke koji dokazuju da navedeni materijali zadovoljavaju odgovarajuće standarde za svoju predviđenu primjenu.

Navodi se popis sirovina uključujući podatke o njihovoj kakvoći i provjeri kakvoće.

Također je potrebno navesti naziv, adresu i ulogu u proizvodnji za sve proizvođače, uključujući ugovorne proizvođače, kao i popis svih lokacija/pogona za proizvodnju i provjeru kakvoće.

c) Na biološke lijekove primjenjuju se sljedeći dodatni podaci.

Treba opisati i dostaviti porijeklo polaznih materijala.

Što se tiče posebnih mjera za sprječavanje prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije, podnositelj zahtjeva mora dokazati da je djelatna tvar u skladu s Uputama o smanjivanju rizika prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u *Službenom listu Europske unije*.

Pri korištenju banaka stanica, valja dokazati da se karakteristike stanica koje se koriste u proizvodnji i nakon nje nisu izmijenile.

Sjemenski sojevi, banke stanica, pulovi seruma ili plazme i druge tvari biološkog porijekla te, kada god je moguće, tvari iz kojih su ove dobivene, ispituju se na prisutnost stranih tvari.

Ako je prisutnost potencijalno patogenih stranih tvari neizbježna, odgovarajući materijali mogu se koristi samo ako daljnja obrada osigurava njihovo uklanjanje i/ili inaktivaciju, što treba potvrditi validacijom.

Kada god je moguće, proizvodnja cjepiva treba se temeljiti na sustavu sjemenskih sojeva i na provjerenim staničnim bankama. Kod bakterijskih i virusnih cjepiva karakteristike zaraznih tvari treba dokazati na sjemenskim sojevima. Uz to, za živa cjepiva atenuacijske karakteristike dokazuju se na sjemenskim sojevima; ako taj dokaz nije dostatan, atenuacijske karakteristike treba dokazati u postupku proizvodnje.

Za lijekove koji se dobivaju od ljudske krvi ili plazme, potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke o porijeklu, kriterijima i postupcima prikupljanja, prijevozu i skladištenju ishodnih tvari u skladu s odredbama Dijela III. ovog Priloga.

Treba opisati proizvodne pogone i opremu.

d) Treba navesti ispitivanja i kriterije prihvaćanja koji se primjenjuju na svakom kritičnom koraku proizvodnje, podatke o kakvoći i provjeri intermedijera te validaciju i/ili evaluaciju postupka proizvodnje, kako je to prikladno.

e) Ako je prisutnost potencijalno patogenih stranih tvari neizbježna, odgovarajući materijali koristi se samo ako daljnja obrada osigurava njihovo uklanjanje i/ili inaktivacija, što treba validirati te priložiti u dijelu dokumentacije o ocjeni sigurnosti od kontaminacije virusima.

f) Treba navesti opis i obrazloženje značajnih izmjena proizvodnog postupka tijekom razvoja i/ili izmjene mjesta proizvodnje djelatne tvari.

3.2.1.3. Karakterizacija djelatnih tvari

Potrebno je priložiti podatke o strukturi i drugim svojstvima djelatne/ih tvari.

Potrebno je priložiti podatke o potvrdi strukture djelatne/ih tvari pomoću fizikalno-kemijskih i/ili imunokemijskih i/ili bioloških metoda, kao i podatke o onečišćenjima.

3.2.1.4. Kontrola djelatnih tvari

Treba navesti detaljne podatke o zahtjevu kakvoće koji se koristi u rutinskoj provjeri djelatne/ih tvari, obrazložiti odabir zahtjeva kakvoće i opis metoda ispitivanja te podatke o validaciji metoda.

Treba priložiti rezultate analize pojedinih serija proizvedenih tijekom razvoja.

3.2.1.5. Referentne norme i materijali

Poredbeni standardi trebaju biti utvrđeni i detaljno opisani. Ako je primjenjivo, treba koristiti kemijske i biološke referentne standarde iz Europske farmakopeje.

3.2.1.6. Primarno pakovanje djelatne tvari

Treba priložiti opis primarnog spremnika te njihove zahtjeve kakvoće.

3.2.1.7. Stabilnost djelatne(-ih) tvari

a) Potrebno je dostaviti sažetak provedenih vrsta ispitivanja stabilnosti, korištenih protokola te rezultata ispitivanja;

b) Detaljne rezultati ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o korištenim analitičkim postupcima i validaciju ovih postupaka trebaju biti prikazani u odgovarajućem obliku

c) Treba priložiti protokol o ispitivanju stabilnosti i izjavu o planiranim ispitivanjima stabilnosti nakon davanja odobrenja

3.2.2. *Gotovi lijek*

3.2.2.1 Opis i sastav gotovog lijeka

Treba priložiti opis gotovog lijeka i njegovog sastav. Navedeni podaci uključuju opis farmaceutskog oblika sa svim sastojcima gotovog lijeka, njihovom količinom u jediničnoj dozi, ulogom sastojaka i to za:

— djelatne tvari,

— sastojke pomoćne tvari, kakva god bila njihova priroda ili korištena količina, uključujući boje, konzervanse, adjuvante, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, arome i aromatske tvari itd.,

— vanjske sastojke lijeka koje pacijenti gutaju ili uzimaju na kakav drugi način (tvrde kapsule, meke kapsule, rektalne kapsule, obložene tablete, filmom obložene tablete itd.),

— ovi podaci trebaju biti dopunjeni svim relevantnim podacima vezanima uz vrstu spremnika i, gdje je to prikladno, načinu zatvaranja, uključujući podatke o medicinskim proizvodima pomoću kojih će se lijek koristiti ili davati i koji će se isporučivati s lijekom.

„Uobičajena terminologija", koja se koristi pri opisivanju sastojaka lijekova, znači sljedeće, bez obzira na primjenu drugih odredbi članka 8. stavka 3. točke (c):

— za tvari koje su obuhvaćene Europskom farmakopejom ili, ako ne tamo, nacionalnom farmakopejom jedne od država članica, navodi se glavni naslov tvari iz zaglavlja dotične monografije, i citira odgovarajuća farmakopeja,

— za druge tvari, navodi se međunarodni nezaštićeni naziv (INN) koje preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, ili, ako to nije moguće, točan znanstveni naziv; tvari koje nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni točan znanstveni naziv treba navesti porijeklo i postupak dobivanja, dopunjeno, gdje je to prikladno, drugim relevantnim podacima,

— za boje, navodi se oznaka „E" koju im je dodijelila Direktiva Vijeća 78/25/EEZ od 12. prosinca 1977. o usklađivanju zakonodavstava država članica u odnosu na bojila koja se mogu dodavati lijekovima ([10]) i/ili Direktive Europskog parlamenta i Vijeća 94/36/EZ od 30. lipnja 1994. o bojilima koja se koriste u hrani ([11]).

Prilikom navođenja kvantitativnog sastava djelatne(ih) tvari u gotovom lijeku, nužno je navesti, ovisno o farmaceutskom obliku, masu ili broj jedinica biološke aktivnosti, bilo po dozi ili po jedinici mase ili volumena, za svaku djelatnu tvar.

Za djelatne tvari prisutne u obliku spoja ili derivata, mora se navesti njihova ukupna masa te, ako je potrebno i relevantno, masa aktivnog(-ih) dijela(-ova) molekule.

([10]) SL L 11, 14.1.1978., str. 18.
([11]) SL L 237, 10.9.1994., str. 13.

Za lijekove s novom djelatnom tvari, kvantitativni sastav djelatne tvari koja dolazi u obliku soli ili hidrata, treba se sustavno izražavati kao masa aktivnog dijela molekule. Za sve naknadno odobrene lijekove, s istom djelatnom tvari, kvantitativni sastav treba se izražavati na isti način.

Za tvari koje se ne mogu molekulski definirati, treba koristiti jedinice biološke aktivnosti, koje trebaju biti međunarodne jedinice prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, ako postoje. Ako za tu tvar nisu definirane međunarodne jedinice, biološka aktivnost treba biti izražena na takav način da nedvosmisleno iskazuje biološku aktivnost, uz upotrebu jedinica Europske farmakopeje gdje je to moguće.

3.2.2.2. Farmaceutski razvoj

Ovo poglavlje treba biti posvećeno podacima o ispitivanjima tijekom razvoja provedenim da se utvrdi jesu li doza, formulacija, proizvodni postupak, primarno pakovanje, mikrobiološka svojstva i upute za korištenje lijeka odgovarajući za predviđenu upotrebu lijeka, navedenu u dokumentaciji za davanje odobrenja.

Ova ispitivanja odvojena su od rutinskih provjera kakvoće prema propisanom zahtjevu kakvoće. Trebaju se identificirati i opisati kritični parametri formulacije i proizvodnog postupka lijeka, koji mogu utjecati na reproducibilnost proizvedenih serija lijeka, djelotvornost lijeka i njegovu kakvoću. Dodatni potporni podaci, prema potrebi, trebaju se vezati na odgovarajuće dijelove Modula 4 (izvješća nekliničkih ispitivanja) i Modula 5 (izvješća kliničkih ispitivanja) dokumentacije za davanje odobrenja.

a) Potrebno je dostaviti dokaze o kompatibilnosti djelatne i pomoćnih tvari te ključne fizičko-kemijske karakteristike djelatne tvari koje mogu utjecati na djelotvornost gotovog lijeka ili na međusobnu kompatibilnost različitih djelatnih tvari u slučaju lijekova s kombinacijom djelatnih tvari.

b) Potrebno je obrazložiti izbor pomoćnih tvari, posebno u odnosu na njihovu predviđenu ulogu i količinu u sastavu lijeka.

c) Potrebno je priložiti podatke o razvoju gotovog lijeka, uzimajući u obzir predloženi način primjene i upotrebu lijeka.

d) Svako predoziranje u sastavu lijeka treba biti opravdano.

e) Treba obratiti pozornost i dokumentirati sve fizičko-kemijske i biološke parametre bitne za djelotvornost gotovog lijeka.

f) Potrebno je priložiti podatke o odabiru i poboljšanjima proizvodnog postupka, kao i podatke o razlikama između proizvodnog(-ih) postup(a)ka korištenog(-ih) za proizvodnju serija namijenjenih za klinička ispitivanja i postupka korištenog za proizvodnju predloženog gotovog lijeka.

g) Potrebno je dostaviti podatke o prikladnosti unutarnjeg pakovanja za čuvanje, isporuku i primjenu lijeka. Potrebno je uzeti u obzir moguću interakciju između lijeka i unutarnjeg pakovanja.

h) Mikrobiološka svojstva lijeka s obzirom na sterilne i nesterilne pripravke trebaju biti u skladu s propisanim u Europskoj farmakopeji.

i) Za potrebe prilaganja odgovarajućih podatka na označivanju lijeka, potrebno je potvrditi kompatibilnosti gotovog lijeka s otapalom(-ima) ili dozirnim priborom.

3.2.2.3. Postupak proizvodnje gotovog lijeka

a) Potrebno je priložiti opis proizvodnog postupka za davanje odobrenja prema članku 8. stavku 3. točki (d) na način koji će dati odgovarajući pregled vrsta korištenih postupka.

U tu svrhu, opis obuhvaća najmanje sljedeće:

— navod o svim djelovima postupka proizvodnje, uključujući procesnu kontrolu i odgovarajuće zahtjeve kakvoće, tako da se može procijeniti da li bi korišteni proizvodni postupak mogao dovesti do neželjenih promjena sastojaka farmaceutskog oblika,

— u slučaju kontinuirane proizvodnje, potrebno je dostaviti sve detalje koji se odnose na mjere za osiguravanje homogenosti gotovog lijeka,

— rezultate provedenih ispitivanja validacije proizvodnog postupka ako se koristi nestandardni proizvodni postupak ili je on kritičan za proizvod,

— za sterilne lijekove, podatke o korištenim postupcima sterilizaciji i/ili aseptičkom postupku,

— detaljnu proizvodnu recepturu.

Također je potrebno navesti naziv, adresu i ulogu u proizvodnji za sve proizvođače, uključujući ugovorne proizvođače, kao i popis svih lokacija/pogona za proizvodnju i provjeru kakvoće.

b) Potrebno je uključiti podatke o ispitivanjima koja se provode u međufazama proizvodnog postupka, u svrhu osiguravanja postojanosti proizvodnog postupka.

Ova ispitivanja su neophodna za provjeru usklađenosti gotovog lijeka s recepturom, u slučaju da se koriste metode ispitivanja za gotovi lijek koje ne uključuju određivanje sadržaja svih djelatnih tvari (ili svih pomoćnih tvari koje imaju iste zahtjeve kao djelatne tvari).

Isto se primjenjuje za slučaj kada kakvoća gotovog lijeka ovisi o ispitivanjima koja se provode u procesnoj kontroli, posebno ako je lijek u osnovi definiran njegovim postupkom proizvodnje.

c) Potrebno je priložiti opis, dokumentaciju i rezultate validacije za kritične dijelove proizvodnje ili kritična ispitivanja sadržaja korištena u proizvodnom postupku.

3.2.2.4. Kontrola pomoćnih tvari

a) Potrebno je navesti sve tvari koje se koriste za proizvodnju pomoćne/ih tvari, uz navod gdje se koja tvar koristi u postupku proizvodnje. Navode se i podaci o kakvoći i provjeri kakvoće tih tvari. Dodatno je potrebno priložiti podatke koji dokazuju da navedeni materijali zadovoljavaju odgovarajuće standarde za svoju predviđenu primjenu.

Boje moraju, u svim slučajevima, udovoljavati propisanim uvjetima Direktive 78/25/EEZ i/ili 94/36/EZ. Uz to, boje moraju udovoljavati kriterijima čistoće utvrđenima u Direktivi 95/45/EZ s izmjenama.

b) Za sve pomoćne tvari potrebno je priložiti zahtjeve kakvoće i obrazloženja. Treba opisati i na odgovarajući način validirati metode analize.

c) Posebnu pažnju treba obratiti na pomoćne tvari ljudskog ili životinjskog porijekla.

Što se tiče posebnih mjera sprječavanja prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije, podnositelj zahtjeva mora i za pomoćne tvari dokazati da je lijek proizvedenu skladu s Uputama o smanjivanju opasnosti prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u *Službenom listu Europske unije*.

Usklađenost s navedenim Uputama može se dokazati ili dostavljanjem, po mogućnosti, ovjernice o sukladnosti s odgovarajućom monografijom o prijenosu spongiformne encefalopatije Europske farmakopeje, ili dostavljanjem znanstvenih podataka koji podupiru tu usklađenost.

d) Nove pomoćne tvari:

Za pomoćne tvari koje se koriste prvi put u lijeku ili za novi put primjene lijeka, potrebno je priložiti detaljne podatke o proizvodnji, karakterizaciji i provjeri kakvoće, uz pozivanje na podatke o sigurnosti primjene kako nekliničke tako i kliničke, prema prethodno opisanom formatu za djelatnu tvar.

Potrebno je dostaviti dokumentaciju s detaljnim kemijskim, farmaceutskim i biološkim podacima. Ovi podaci navode se istim redoslijedom kao u poglavlju koje se odnosi na djelatnu(-e) tvar(i) Modula 3.

Podaci o novim pomoćnim tvarima mogu se dostaviti kao zasebni dokument, u istom obliku opisanom u prethodnim odlomcima. Ako podnositelj zahtjeva nije ujedno i proizvođač nove pomoćne tvari, spomenuti zasebni dokument mora biti dostupan podnositelju zahtjeva kako bi ga on mogao predati nadležnom tijelu.

Dodatne podatke o ispitivanju toksičnosti novih pomoćnih tvari treba priložiti u Modulu 4 dokumentacije.

Klinička ispitivanja trebaju biti dio Modula 5.

3.2.2.5. Kontrola gotovog lijeka

U svrhu provjere kakvoće gotovog lijeka, proizvodnom serijom lijeka smatra se cjelina koju čine sve jedinice farmaceutskog oblika proizvedene od iste početne količine tvari koja je bila podvrgnuta istim uvjetima proizvodnje i/ili sterilizacije, odnosno, u slučaju kontinuirane proizvodnje, ukupna količina lijeka proizvedena u određenom vremenskom periodu.

Osim u slučaju opravdanog obrazloženja, najveće dozvoljeno odstupanje sadržaja djelatne tvari u gotovom lijeku smije biti ± 5 % u trenutku proizvodnje.

Potrebno je priložiti detaljne podatke o zahtjevima kakvoće (za puštanje u promet i u roku valjanosti), obrazloženje izbora zahtjeva kakvoće, opis analitičkih postupaka i podatke o validaciji.

3.2.2.6. Referentne norme i materijali

Potrebno je identificirati i detaljno opisati poredbene pripravke i standarde koji se koriste za provjeru kakvoće gotovog lijeka, ako nisu prethodno opisani u dijelu dokumentacije o djelatnoj tvari.

3.2.2.7. Spremnik i zatvaranje gotovog lijeka

Potrebno je dostaviti opis unutarnjeg pakovanja i načina zatvaranja, uključujući popis svih materijala koji dolaze u doticaj s lijekom te njihove zahtjeve kakvoće. Zahtjevi kakvoće moraju uključivati opis i identifikaciju. Prema potrebi prilažu se opis (s validacijom) nefarmakopejskih metoda.

Za nefunkcionalne materijale vanjskog pakovanja potrebno je priložiti samo kratak opis. Za funkcionalne materijale vanjskog pakovanja, potrebno je priložiti i dodatne podatke.

3.2.2.8. Stabilnost gotovog lijeka

a) Potrebno je dostaviti sažetak provedenih vrsta ispitivanja stabilnosti, korištenih protokola te rezultata ispitivanja;

b) Detaljne rezultati ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o korištenim analitičkim postupcima i validaciju ovih postupaka trebaju biti prikazani u odgovarajućem obliku. za cjepiva treba dostaviti podatke o kumulativnom ispitivanju stabilnosti, ako je primjenjivo;

c) Potrebno je dostaviti podatke o protokolu i planiranim ispitivanjima stabilnosti nakon davanja odobrenja.

4. MODUL 4: IZVJEŠĆA O NEKLINIČKIM ISPITIVANJIMA

4.1. **Oblik i prikaz**

Opći sadržaj Modula 4. obuhvaća sljedeće dijelove:

- Sadržaj
- Izvješća o ispitivanjima
  - *Farmakologija*
    - Farmakodinamika, primarna
    - Farmakodinamika, sekundarna
    - Farmakologija sigurnosti primjene
    - Farmakodinamičke interakcije
  - *Farmakokinetika*
    - Analitičke metode i izvješća o validaciji
    - Apsorpcija
    - Raspodjela
    - Metabolizam
    - Izlučivanje
    - Farmakokinetičke interakcije (nekliničke)
    - Ostala farmakokinetička ispitivanja
  - *Toksikologija*
    - Toksičnost pojedinačne doze
    - Toksičnost ponovljenih doza
    - Genotoksičnost
      - *In vitro*
      - In vivo (uključujući potporne toksikološko-kinetičke evaluacije)
    - Kancerogenost
      - Dugotrajna ispitivanja
      - Kratkotrajna ili srednje duga ispitivanja
      - Ostala ispitivanja
    - Ispitivanja toksičnog utjecaja na reprodukciju i razvoj
      - Plodnost i rani embrionalni razvoj
      - Embrio-fetalni razvoj
      - Prenatalni i postnatalni razvoj
      - ispitivanja u kojima se potomstvo (mladunčad) dozira i/ili dodatno prati
    - Lokalna podnošljivost
  - *Ostala ispitivanja toksičnosti*
    - Antigenost
    - Imunotoksičnost
    - Mehanistička ispitivanja
    - Ovisnost
    - Metaboliti
    - Onečišćenja
    - Ostalo
    - Literaturni podaci

4.2. **Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi**

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće.

(1) Farmakološka i toksikološka ispitivanja moraju utvrditi:

a) potencijalnu toksičnost lijeka i bilo koje opasne ili neželjene toksične učinke koji mogu nastati u predloženim uvjetima primjene u ljudi; navedeno treba procijeniti u odnosu na predmetna patološka stanja;

b) farmakološka svojstva lijeka, kvalitativni i kvantitativni aspekt predložene primjene u ljudi. Svi rezultati ispitivanja moraju biti vjerodostojni i primjenjivi. Ako je prikladno, treba upotrijebiti matematičke i statističke postupke u planu eksperimentalnih metoda i u vrednovanju rezultata.

Dodatno, kliničaru je potrebno dati informaciju o terapijskom i toksikološkom potencijalu lijeka.

2. Za biološke lijekove, kao što su imunološki lijekovi i lijekovi dobiveni iz ljudske krvi i plazme, zahtjevi ovog Modula mogu biti prilagođeni pojedinačnom lijeku; stoga program potrebnih ispitivanja mora obrazložiti podnositelj.

Pri uspostavi programa ispitivanja valja uzeti u obzir sljedeće:

sva ispitivanja koja zahtijevaju opetovanu primjenu lijeka budu tako provedena, da se vodi računa o mogućoj indukciji i interferenciji antitijela;

treba voditi računa o ispitivanju reproduktivne funkcije, embrio-fetalne i perinatalne toksičnosti, te mogućnosti mutagenog i kancerogenog djelovanja. Kada su ostale tvari koje nisu djelatne tvari razlog neželjenih pojava, validacija njihovog uklanjanja može zamijeniti druga ispitivanja.

3. Toksikologija i farmakokinetika pomoćne tvari koja se prvi put primjenjuje u farmaceutici mora biti ispitana.

4. Kada postoji mogućnost značajne razgradnje tijekom čuvanja lijeka, mora se razmotriti toksikologija razgradnih produkata.

4.2.1. *Farmakologija*

Farmakološka ispitivanja moraju slijediti dva različita pristupa.

— Prvo, postupke koji se odnose na predloženu terapijsku uporabu treba primjereno istražiti i opisati. Ako je moguće, treba izvoditi priznata i validirana in vivo i in vitro određivanja sadržaja. Nove eksperimentalne tehnike moraju biti opisane do takvih pojedinosti koje omogućuju njihovo ponavljanje. Rezultate treba izraziti kvantitativno, koristeći npr., krivulja doza-učinak, krivulja vrijeme-učinak itd. Dobivene rezultate, kada je moguće, potrebno je usporediti s podacima koji se odnose na tvar ili tvari sa sličnim terapijskom djelovanjem.

— Drugo, treba ispitati moguće neželjene farmakodinamičke učinke tvari na fiziološke funkcije. Ispitivanja trebaju biti izvedena u predviđenom terapijskom rasponu i iznad njega. Eksperimentalne tehnike, osim ako su dio standardne procedure, moraju biti opisane do takvih detalja da se mogu ponoviti, a ispitivač mora utvrditi njihovu valjanost. Svaku sumnju na promijenjeni odgovor koji rezultira iz ponovljene primjene tvari treba istražiti.

Za farmakodinamičku interakciju lijekova, ispitivanja kombinacija djelatnih tvari mogu biti potaknuta farmakološkom pretpostavkom ili znacima terapijskog učinka. U prvom slučaju farmakodinamička ispitivanja trebaju pokazati interakcije koje u terapijskoj primjeni mogu biti korisne. U drugom slučaju gdje je znanstveno opravdanje za kombinaciju traženo kroz terapijsko eksperimentiranje, ispitivanje će odrediti da li se očekivani učinci kombinacija mogu dokazati na životinjama, a značaj bilo kojeg od sporednih učinaka potrebno je istražiti.

4.2.2. *Farmakokinetika*

Farmakokinetičkim ispitivanjima prati se put djelatne tvari i njenih metabolita u organizmu, a podrazumijeva ispitivanja apsorpcije, raspodjele, metabolizma (biotransformacije) i izlučivanja navedene tvari.

Ispitivanja ovih različitih faza mogu biti provedena fizikalnim, kemijskim ili biološkim metodama, kao i promatranjem stvarne farmakodinamičke aktivnosti same tvari.

Podaci o raspodjeli i izlučivanju neophodni su u svim slučajevima kada su takvi podaci prijeko potrebni za utvrđivanje doze za ljude, te za kemoterapijske tvari (antibiotike itd.) i tvari čija uporaba ovisi o njihovim nefarmakodinamičkim učincima (npr. brojna dijagnostička sredstva itd.).

In vitro ispitivanja mogu se provoditi s prednošću uporabe humanog materijala u usporedbi s materijalom životinjskog podrijetla (tj. vezanje proteina, metabolizam, interakcija lijek-lijek).

Nužna su farmakokinetička ispitivanja svih farmakološki djelatnih tvari. U slučaju novih kombinacija poznatih tvari, koje su ispitane u skladu s odredbama ove Direktive, farmakokinetička ispitivanja možda nisu potrebna ako ispitivanja toksičnosti i terapijskih učinaka opravdavaju njihovo izostavljanje.

Farmakokinetički program mora biti izrađen na način koji će omogućiti usporedbu i ekstrapolaciju podataka dobivenih ispitivanjima životinja i ljudi.

4.2.3. *Toksikologija*

a) Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanje toksičnosti pojedinačne doze podrazumijeva kvalitativno i kvantitativno ispitivanje toksičnih reakcija, koje mogu biti rezultat primjene pojedinačne doze djelatne tvari ili više tvari koje se nalaze u lijeku, u omjerima i fizičko-kemijskom stanju u kojima su nazočni u lijeku.

Ispitivanje akutne toksičnosti mora se provesti u skladu s odgovarajućim smjernicama koje objavljuje Agencija.

b) Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti nakon ponovljene doze trebaju otkriti fiziološke i/ili anatomsko-patološke promjene izazvane opetovanom primjenom ispitivane djelatne tvari ili kombinacije djelatnih tvari te odrediti povezanost promjena s doziranjem.

Općenito je potrebno obaviti dva ispitivanja: jedno kratkotrajno koje traje dva do četiri tjedna, i drugo dugotrajano ispitivanje. Trajanje dugotrajnog ispitivanja ovisit će o uvjetima kliničke primjene. Njegova svrha je opisati moguće nuspojave na koje treba obratiti pozornost u kliničkim ispitivanjima. Trajanje je određeno u odgovarajućim smjernicama koje objavljuje Agencija.

c) Genotoksičnost

Svrha ispitivanja mutagenog i klastogenog potencijala jest otkrivanje promjena koje neka tvar može prouzročiti u genetskom materijalu pojedinaca ili stanica. Mutagene tvari mogu predstavljati opasnost za zdravlje jer izlaganje mutagenu može izazvati germinativne mutacije, s mogućnošću nasljednih poremećaja, i s rizikom pojave somatskih mutacija uključujući one koje dovode do karcinoma. Ova ispitivanja obvezatna su za svaku novu tvar.

d) Karcinogenost

Ispitivanja za otkrivanje karcinogenih učinaka obično su obvezatna:

1. Ta ispitivanja obavljaju se za svaki lijek čija medicinska uporaba očekivano traje kroz dulje razdoblje pacijentova života, bilo neprekidno, ili s povremenim prekidima.

2. Ova ispitivanja preporučuju se za neke lijekove ako postoje razlozi za zabrinutost u vezi njihove moguće karcinogenosti, npr. zbog proizvoda iz iste kategorije ili slične strukture, ili na temelju dokaza iz istraživanja toksičnosti ponovljenih doza.

3. Ispitivanja spojeva kojima je dokazana genotoksičnost nisu potrebna, jer postojeća karcinogenost za više vrsta sugerira opasnost i za ljude. Ako se takav lijek namjerava dugoročno primjenjivati u ljudi, dugotrajna ispitivanja mogu biti potrebna za otkrivanje ranog tumorskog učinka.

e) Reproduktivna i razvojna toksičnost

Istraživanje mogućeg narušavanja muških i ženskih reproduktivnih funkcija kao i štetnih učinaka na potomstvo provodi se putem odgovarajućih ispitivanja.

Ova ispitivanja obuhvaćaju ispitivanje učinaka na mušku ili žensku reproduktivnu funkciju, ispitivanje toksičnih i teratogenih učinaka u svim stadijima razvoja, od začeća do spolne zrelosti kao i prikrivene učinke, ako je lijek koji se ispituje primijenjen na žensku osobu tijekom trudnoće.

Izostavljanje ovih ispitivanja mora biti odgovarajuće opravdano.

Ovisno o indikaciji lijeka, ponekad mogu biti opravdana i dodatna ispitivanja koja se odnose na razvoj ploda tijekom primjene lijeka.

Ispitivanja embrio/fetalne toksičnosti obično se provode na dvije vrste sisavaca, od kojih jedna ne može biti iz roda glodavaca. Perinatalna i postnatalna ispitivanja provode se na najmanje jednoj vrsti. Ako je metabolizam lijeka u određene vrste poznat i sličan onom u ljudi, poželjno je uključiti tu vrstu. Također je poželjno da je jedna od vrsta ista kao ona u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze.

Prilikom određivanja plana ispitivanja valja uzeti u obzir razinu znanstvenih spoznaja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

f) Lokalna podnošljivost

Svrha ispitivanja lokalne podnošljivosti je utvrditi da li su lijekovi (i djelatna tvar i pomoćne tvari) podnošljivi na dijelovima tijela, koji mogu doći u kontakt s lijekom kao rezultat njegove primjene u kliničkoj uporabi. Program ispitivanja treba biti takav da se bilo koji mehanički učinak primjene ili samo fizičko-kemijsko djelovanje lijeka može razlikovati od toksikoloških ili farmakodinamičkih učinaka.

Ispitivanje lokalne podnošljivosti potrebno je provoditi s lijekom koji je namijenjen za ljudsku uporabu, primjenjujući iste sastojke i/ili pomoćne tvari u kontrolnoj/kontrolnim skupini/skupinama. Ako je potrebno trebaju se uključiti kontrolne skupine s pozitivnom kontrolom.

Plan ispitivanja lokalne podnošljivosti (izbor vrsta, trajanje, učestalost i način primjene, doze) ovisit će o predmetu istraživanja i predloženim uvjetima primjene u kliničkoj uporabi. Ispitivanje reverzibilnosti lokalnih oštećenja treba provesti u slučaju potrebe.

Ispitivanja na životinjama mogu biti zamijenjena validiranim ispitivanjima u in vitro uvjetima čiji su rezultati usporedive kvalitete i primjenjivosti u svrhu procjene sigurnosti.

Za kemijske tvari koje se primjenjuju na kožu (npr. dermalno, rektalno, vaginalno), treba se procijeniti senzibilizirajući potencijal najmanje jednim od raspoloživih testova (određivanje na zamorcima ili na lokalnim limfnim čvorovima).

5. MODUL 5: IZVJEŠĆA O KLINIČKIM ISPITIVANJIMA

5.1. **Oblik i prikaz**

Opći sadržaj Modula 5. obuhvaća sljedeće dijelove:

— Sadržaj izvješća o kliničkim ispitivanjima

— Tablični popis svih kliničkih studija

— Izvješća o kliničkim ispitivanjima

  — *Izvješća o bio-farmaceutskim ispitivanjima*

    — Izvješća o ispitivanju bioraspoloživosti

    — Izvješća o usporednom ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije

    — Izvješće o ispitivanju in vitro – in vivo korelacije

    — Izvješća o bioanalitičkim i analitičkim metodama

— *Izvješća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu*

  — Izvješća o ispitivanju vezanja za proteine plazme

  — Izvješća o ispitivanjima metabolizma u jetri i ispitivanjima interakcija

  — Izvješća o ispitivanjima u kojima su korišteni drugi humani biomaterijali

— *Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima*

  — Izvješća o ispitivanju farmakokinetike i inicijalne podnošljivosti na zdravim ispitanicima

  — Izvješća o ispitivanju farmakokinetike i inicijalne podnošljivosti na bolesnicima

  — Izvješća o farmakokinetičkom ispitivanju intrinzičkog čimbenika

  — Izvješća o farmakokinetičkom ispitivanju ekstrinzičkog čimbenika

  — Izvješća o farmakokinetičkom ispitivanju populacije

— *Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima*

  — Izvješća o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim ispitivanjima na zdravim ispitanicima

  — Izvješća o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim ispitivanjima na bolesnicima

— *Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti primjene*

  — Izvješća o kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju

  — Izvješća o nekontroliranim kliničkim ispitivanjima

  — Izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja, uključujući bilo koje formalno integrirane analize, meta-analize i vezane analize

  — Ostala izvješća o ispitivanjima

— *Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet*

  — Literaturni podaci

5.2. **Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi**

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće.

a) Klinički podaci koji se navode prema članku 8. stavku 3. točki i. i članku 10. stavku 1. moraju omogućiti donošenje zadovoljavajuće osnovanog i znanstveno valjanog mišljenja o tome udovoljava li lijek kriterije za davanja odobrenja za stavljanje u promet. Posljedično, osnovni zahtjev je da treba dostaviti rezultate svih kliničkih ispitivanja, što znači i povoljne i nepovoljne.

b) Kliničkim ispitivanjima uvijek moraju prethoditi odgovarajuća farmakološka i toksikološka testiranja koja se provode na životinjama u skladu s uvjetima Modula 4 ovog Priloga. Ispitivač se mora upoznati sa zaključcima proizašlim iz farmakoloških i toksikoloških ispitivanja te mu stoga podnositelj zahtjeva mora osigurati barem upute za ispitivača koje sadrže sve bitne podatke poznate prije započinjanja kliničkih pokusa uključujući kemijske, farmaceutske i biološke podatke, toksikološke, farmakokinetske i farmakodinamske podatke kod životinja i rezultate ranijih kliničkih ispitivanja, s dostatnim podacima kojima se može opravdati priroda, opseg i duljina trajanja predloženog ispitivanja; cjelokupna farmakološka i toksikološka izvješća dostavljaju se na zahtjev. Sve dostupne karakteristike materijala humanog i životinjskog porijekla trebaju se istražiti prije početka ispitivanja kako bi se osiguralo da se ne dogodi prijenos infektivnih agensa.

c) Nositelji odobrenja moraju se pobrinuti da vlasnici podataka iz ključnih dokumenata o kliničkim pokusima (uključujući test liste), osim medicinskih dosjea ispitanika, iste čuvaju:

  — najmanje 15 godina nakon završetka ili prekida ispitivanja,

  — ili najmanje dvije godine nakon davanja posljednjeg odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Europskoj zajednici i kada u Europskoj zajednici više nema očekivanih ili planiranih zahtjeva za davanje takvog odobrenja,

  — ili najmanje dvije godine nakon formalnog prekida kliničkog razvoja ispitivanog proizvoda.

Medicinsku dokumentaciju ispitanika čuva se u skladu s važećim propisima i najduljim mogućim razdobljem koje dopušta bolnica, ustanova ili privatna praksa.

Dokumenti se mogu čuvati i dulje, ako pak tako zahtijevaju važeći propisi ili sporazum sa naručiteljem kliničkog ispitivanja. Naručitelj kliničkog ispitivanja obavješćuje bolnicu, ustanovu odnosno privatnu praksu o tome da dokumente više nije potrebno čuvati.

Naručitelj kliničkog ispitivanja ili drugi vlasnik podataka treba čuvati i svu ostalu dokumentaciju koja pripada ispitivanju toliko dugo koliko lijek ima odobrenje za stavljanje u promet. Dokumentacija sadržava: protokol, uključujući obrazloženje, ciljeve i statistički plan i metodologiju ispitivanja, s uvjetima pod kojima je ono provedeno i vođeno, te pojedinosti o korištenom ispitivanom lijeku, referentnom lijeku i/ili placebu; standardne operativne postupke; sva pisana mišljenja o planu i procedurama; uputu za ispitivača; test liste za svakog sudionika ispitivanja; završno izvješće; potvrdi/ama o nadzoru, ako postoje, Završno izvješće zadržava naručitelj kliničkog ispitivanja ili naknadni vlasnik pet godina nakon isteka valjanosti odobrenja za promet predmetnog lijeka.

Uz to, za ispitivanja koja se provode unutar Europske zajednice, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dužan se pobrinuti za arhiviranje dokumentacije u skladu s odredbama Direktive 2001/20/EZ i primjenu detaljnih smjernica.

Svaka promjena vlasništva nad podacima bilježi se.

Pristup nadležnih tijela svim podacima i dokumentima moguć je na zahtjev.

d) Podaci o svakom kliničkom ispitivanju moraju biti dovoljno iscrpni da bi se na temelju njih moglo objektivno prosuditi o:

   — planu kliničkog ispitivanja, uključujući glavne razloge, ciljeve i statistički plan i metodologiju kliničkog ispitivanja, s uvjetima pod kojima je isto provedeno i vođeno, pojedinosti o primijenjenom ispitivanom lijeku,

   — potvrdi/ama o nadzoru, ako postoje,

   — popisu ispitivača, gdje svaki od njih navodi svoje ime, adresu, položaj, kvalifikacije i klinička zaduženja, mjesto provođenja ispitivanja te informacije o svakom pojedinačnom bolesniku, uključujući test liste za svakog sudionika ispitivanja,

   — završno izvješće s potpisom ispitivača, a za multicentrična ispitivanja, potpise svih ispitivača ili koordinatora (glavnog) ispitivača.

e) Gore navedene pojedinosti kliničkih ispitivanja dostavljaju se nadležnim tijelima. Ipak, u dogovoru s nadležnim tijelima, podnositelj zahtjeva može izostaviti dio ovih podataka. Cjelovita se dokumentacija u tom slučaju dostavlja na zahtjev.

   Ispitivač u svojim zaključcima na temelju eksperimentalnih dokaza iskazuje svoje mišljenje o sigurnosti primjene lijeka u uobičajenim uvjetima korištenja, njegovu podnošljivosti, djelotvornost i sve korisne informacije vezane uz indikacije i kontraindikacije, doziranje i prosječno trajanje liječenja kao i posebne mjere opreza koje treba primjenjivati tijekom liječenja te klinički simptomi predoziranja. Kod izvješćivanja o rezultatima multicentričnog ispitivanja, glavni ispitivač u zaključcima iskazuje svoje mišljenje o sigurnosti primjene i djelotvornosti ispitivanog lijeka u ime svih centara.

f) Klinička zapažanja iz svakog ispitivanja trebaju biti sažeta tako da ukazuju na:

   1) broj i spol liječenih ispitanika;

   2) odabir i dobnu raspodjelu po skupinama bolesnika koji su ispitivani te usporednim test skupinama;

   3) broj bolesnika preuranjeno isključenih iz ispitivanja te razlozi za takvo isključenje;

   4) ako su provedena kontrolirana ispitivanja pod gore navedenim uvjetima, je li kontrolna skupina:

      — nije primala terapiju,

      — primala placebo,

— primala drugi lijek poznatog učinka,

— primala drugu terapiju;

5) učestalost uočenih nuspojava;

6) detalje koji se odnose na bolesnike koji mogu imati povećani rizik, npr. starije osobe, djeca, trudnice ili žene s menstruacijom, ili one čije fiziološko ili patološko stanje zahtijeva posebno postupanje;

7) parametre ili kriterije ocjene djelotvornosti i rezultate pod uvjetima tih parametara;

8) statističku ocjenu rezultata kada to proizlazi iz dizajna ispitivanja i uključenih promjenjivih čimbenika.

g) Uz to, ispitivač uvijek navodi svoja opažanja o:

1) bilo kojem znaku navikavanja, ovisnosti ili poteškoća pri prestanku liječenja kod bolesnika;

2) bilo kojoj interakciji koja je bila opažena s drugim lijekom istodobno primijenjenim;

3) kriterijima koji određuju isključivanje određenih bolesnika iz ispitivanja;

4) bilo kojem smrtnom ishodu koji nastupi tijekom ispitivanja ili unutar razdoblja praćenja.

h) Podaci koji se odnose na novu kombinaciju djelatnih tvari moraju biti istovjetni onima potrebnim za nove lijekove i moraju biti potkrijepljeni dokazima o sigurnosti primjene i djelotvornosti kombinacije.

i) Potpuno ili djelomično izostavljanje podataka mora biti obrazloženo. Ako se pojave neočekivani rezultati tijekom provođenja ispitivanja, moraju se započeti neklinička toksikološka i farmakološka ispitivanja i postojeća revidirati.

j) Ako je lijek namijenjen dugotrajnoj primjeni, trebaju biti priloženi detaljni podaci o bilo kakvoj promjeni farmakološkog djelovanja nakon ponovljenog davanja, kao i utemeljenje dugotrajnog doziranja.

5.2.1. *Izvješća o bio-farmaceutskim ispitivanjima*

Treba priložiti izvješća o ispitivanju bioraspoloživosti, izvješća o usporednom ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije, izvješća o in vitro i in vivo korelacijskom ispitivanju te bioanalitičke i metode analize.

Dodatno, ocjenu bioraspoloživosti treba provesti kada je neophodno prikazati bioekvivalenciju lijeka prema članku 10. stavku 1. točki (a).

5.2.2. *Izvješća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu*

U smislu ovog Priloga, humani biomaterijal jesu proteini, stanice, tkiva i pripadajući materijali dobiveni iz humanih izvora koji se upotrebljavaju in vitro ili ex vivo za ocjenu farmakokinetičkih značajki djelatne tvari.

U tom smislu, prilažu se izvješća o ispitivanju vezanja za proteine plazme, ispitivanjima metabolizma u jetri i ispitivanjima interakcija djelatne tvari te ispitivanjima u kojima su korišteni drugi humani biomaterijali.

5.2.3. *Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima*

a) Opisuju se sljedeća farmakokinetička svojstva:

— apsorpcija (brzina i opseg),

— raspodjela,

— metabolizam,

— izlučivanje.

Opisuju se klinički bitne značajke, uključujući utjecaj kinetičkih podataka na režim doziranja posebno kod bolesnika koji imaju povećani rizik, te razlike između ljudi i životinjskih vrsta korištenih u nekliničkim ispitivanjima.

Kao dodatak standardnim farmakokinetičkim ispitivanjima višestrukih uzoraka, populacijske farmakokinetičke analize temeljene na rijetkim uzorcima tijekom kliničkog ispitivanja mogu također upućivati na pitanja o doprinosima unutarnjih i vanjskih čimbenika na raspoloživost u odnosu doza-farmakokinetički odgovor. Izvješća o farmakokinetičkim i inicijalnim ispitivanjima podnošljivosti na zdravim ispitanicima i bolesnicima, izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima kojima se ocjenjuje učinak intrinzičkih i ekstrinzičkih čimbenika te izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na populaciji trebaju biti dani.

b) Ako se lijek uobičajeno primjenjuje istodobno s drugim lijekovima, treba navesti podatke o provedenim ispitivanjima zajedničke primjene kako bi se dokazale moguće promjene farmakološkog učinka.

Potrebno je ispitati farmakokinetičke interakcije djelatne tvari i drugih lijekova ili tvari.

5.2.4. *Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima*

a) Treba biti prikazan farmakodinamički učinak u korelaciji s djelotvornošću uključujući:

— odnos doze i odgovora i njegov vremenski tijek,

— opravdanost doziranja i uvjete primjene,

— mehanizam učinka, ako je moguće.

Treba opisati i farmakodinamički učinak koji nije povezan s djelotvornošću.

Opis farmakodinamičkih učinaka kod ljudi nije sam po sebi dovoljan za opravdanje zaključaka koji se odnose na bilo koji posebni potencijalni terapeutski učinak.

b) Ako se lijek uobičajeno primjenjuje istodobno s drugim lijekovima, treba navesti podatke o provedenim ispitivanjima zajedničke primjene kako bi se dokazale moguće promjene farmakološkog učinka.

Potrebno je ispitati farmakodinamičke interakcije djelatne tvari i drugih lijekova ili tvari.

5.2.5. *Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti*

5.2.5.1. Izvješća o kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju

Općenito, klinička ispitivanja treba provesti kao „kontrolirana klinička ispitivanja” ako je moguće, randomizirana i ako je prikladno, u usporedbi s placebom i u usporedbi s lijekom s utvrđenom primjenom i dokazanom terapijskom vrijednošću; bilo koji drugi dizajn treba biti opravdan. Tretiranje kontrolnih skupina će se razlikovati od slučaja do slučaja i, također, će ovisiti o etičkim okolnostima i terapijskom području; prema tome, u nekim slučajevima, može biti primjerenije usporediti djelotvornost novog lijeka s lijekom s utvrđenom primjenom i dokazanom terapijskom vrijednošću, nego s učinkom placeba.

(1) Što je više moguće, posebno u ispitivanjima u kojima se učinak lijeka ne može objektivno izmjeriti, treba poduzeti korake kako bi se izbjegla pristranost, uključujući metode slučajnog odabira i maskiranja.

(2) Plan ispitivanja mora sadržavati temeljit opis statističkih metoda koje će se koristiti, broj i razloge za uključivanje bolesnika (uključujući proračune vrijednosti ispitivanja), stupanj važnosti, koji će se koristiti, te opis statističke jedinice. Mjere poduzete kako bi se izbjegla pristranost, posebno metode slučajnog odabira, trebaju biti dokumentirane. Uključivanje velikog broja ispitanika u ispitivanje ne smije se smatrati adekvatnom zamjenom za primjereno kontrolirano ispitivanje.

Podaci o sigurnosti primjene trebaju biti ocijenjeni vodeći računa o smjernicama Komisije, s osobitim osvrtom na događaje koji su doveli do promjene doze ili potrebe za istovremenom primjenom drugog lijeka, ozbiljnim štetnim događajima, događajima koji rezultiraju izuzećem ispitanika i smrtnim ishodima. Svaki bolesnik ili skupina bolesnika s povećanim rizikom trebaju biti identificirani i posebnu pažnju treba obratiti potencijalno osjetljivim bolesnicima koji mogu biti prisutni u malom broju, npr. djeca, trudnice, krhke starije osobe, populacija s poznatim abnormalnostima metabolizma ili izlučivanja itd. Implikacija evaluacije sigurnosti primjene za moguću primjenu lijeka treba biti opisana.

5.2.5.2. Izvješća o nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja i ostala izvješća o kliničkim ispitivanjima

Treba priložiti ova izvješća.

5.2.6. *Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet*

Ako lijek već ima odobrenje za stavljanje u promet u trećim zemljama, trebaju biti priloženi podaci vezani za nuspojave predmetnog lijeka i lijekova koji sadrže istu djelatnu tvar(i), ako je moguće u odnosu na potrošnju lijeka.

5.2.7. *Test liste i popis podataka o pojedinim bolesnicima*

Pri podnošenju zahtjeva u skladu s odgovarajućim smjernicama koje objavljuje Agencija, test liste i pojedinačni popisi podataka o bolesnicima slažu se prema istom redoslijedu kao i izvješća iz kliničkih ispitivanja te se označuju prema ispitivanju.

DIO II.

POSEBNI ZAHTJEVI I DOKUMENTACIJA ZA DAVANJE ODOBRENJA

Neki lijekovi pokazuju posebna svojstva koja zahtijevaju prilagodbu svih uvjeta iz zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje u promet navedenih u dijelu I. ovog Priloga. Kako bi se uzele u obzir ove posebne situacije, podnositelji zahtjeva trebaju slijediti odgovarajući i prilagođeni oblik dokumentacije za davanje odobrenja.

1. PROVJERENA MEDICINSKA UPORABA

Na lijekove čija(-e) djelatna(-e) tvar(i) ima(ju) „provjerenu medicinsku uporabu” prema članku 10. stavku 1. točki (a) podtočki ii., poznatu djelotvornost i prihvatljivu razinu sigurnosti primjene, primjenjuju se sljedeća posebna pravila.

Podnositelj zahtjeva prilaže module 1, 2 i 3 kako opisuje dio I. ovog Priloga.

Za Module 4 i 5 iscrpni znanstveni literaturni podaci obuhvaćaju nekliničke i kliničke značajke.

Za dokazivanje provjerene medicinske uporabe primjenjuju se sljedeća posebna pravila:

a) Čimbenici koje treba uzeti u obzir kako bi se potvrdila provjerena medicinska uporaba sastojaka lijeka su:

— trajanje razdoblja u kojem se tvar već koristi,

— količina tvari koja se koristi,

— stupanj znanstvenog zanimanja za primjenu tvari (koji se odražava u objavljenim znanstvenim radovima), i

— usklađenost znanstvenih ocjena.

Stoga za uspostavu provjerene medicinske uporabe za različite tvari mogu biti potrebna različita vremenska razdoblja. U svakom slučaju, pak, razdoblje potrebno za uspostavu provjerene medicinske uporabe sastojaka lijeka ne smije biti kraće od jednog desetljeća od prve sustavne i dokumentirane uporabe te tvari kao lijeka u Zajednici.

b) Dokumentacija koju dostavlja podnositelj zahtjeva treba obuhvaćati sve aspekte ocjene sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti, te referentnu literaturu ili upućivanje na istu, vodeći računa o ispitivanjima prije i nakon stavljanja lijeka u promet i objavljene znanstvene radove o iskustvima u epidemiološkim ispitivanjima, a posebno u komparativnim epidemiološkim ispitivanjima. Sva dokumentacija, i povoljna i nepovoljna za lijek, mora biti priložena. U smislu odredbi o „provjerenoj medicinskoj uporabi” posebno je nužno razjasniti da i „literaturne reference” na druge izvore dokaza (ispitivanja nakon stavljanja u promet, epidemiološka ispitivanja itd.), a ne samo podaci vezani uz ispitivanja i pokuse, mogu poslužiti kao valjani dokaz sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka ako se u zahtjevu na zadovoljavajući način objašnjava i obrazlaže korištenje tih izvora informacija.

c) Osobitu pažnju treba posvetiti svim izostavljenim podacima te priložiti obrazloženje kojim se dokazuje prihvatljiva razina sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti iako neka ispitivanja nedostaju.

d) Izvješća stručnjaka o nekliničkoj i/ili kliničkoj dokumentaciji moraju objasniti važnost svih priloženih podataka koji se odnose na lijek drugačiji od onog za koji se traži odobrenje. Mora se prosuditi može li se ispitivani lijek smatrati sličnim lijeku za koji je dano odobrenje za stavljanje u promet usprkos razlikama koje postoje.

e) Iskustva nakon stavljanja u promet s drugim lijekovima koji sadrže iste sastojke posebno su važna i podnositelj zahtjeva treba staviti poseban naglasak na ove izvore.

2. ISTOVRSNI LIJEKOVI

a) Zahtjevi koji se temelje na članku 10. stavku 1. točki (a) podtočki i. (istovrsni lijekovi) sadrže podatke opisane u modulima 1, 2 i 3 dijela I. ovog Priloga, pod uvjetom da je podnositelj zahtjeva dobio suglasnost nositelja izvornog odobrenja za stavljanje u promet, za pozivanje na sadržaj njegovih Modula 4 i 5.

b) Zahtjevi koji se temelje na članku 10. stavku 1. točki (a) podtočki iii. (istovrsni, tj. generički lijekovi) sadrže podatke opisane u modulima 1, 2 i 3 dijela I. ovog Priloga zajedno s podacima koji dokazuju bioraspoloživost i bioekvivalenciju s izvornim lijekom, pod uvjetom da ovaj potonji nije biološki lijek (vidjeti dio II., 4. Slični biološki lijekovi).

Neklinička/klinička izvješća/sažeci za ove lijekove posebno su usmjereni na sljedeće elemente:

— utemeljenost tvrdnje o istovrsnosti,

— sažetak o onečišćenjima u serijama djelatne(-ih) tvari, kao i onih u gotovom lijeku (a gdje je prikladno i razgradni produkti koji nastaju tijekom skladištenja) predloženih za uporabu u lijeku koji bi se stavljao u promet, zajedno s ocjenom tih onečišćenja,

— ocjenu ispitivanja bioekvivalencije ili obrazloženje o izostavljanju ispitivanja u skladu sa smjernicom o „ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije”,

— najnoviji pregled objavljenih radova bitnih za dotičnu tvar i za predmetni zahtjev. Uz članke u stručnim časopisima trebalo bi dodati komentar za ovu svrhu,

— svaku tvrdnju u sažetku opisa svojstava lijeka koja nije poznata ili izvedena iz svojstava lijeka i/ili njegove terapijske skupine treba razmotriti u nekliničkim/kliničkim izvješćima/sažecima i potkrijepiti objavljenim radovima i/ili dodatnim ispitivanjima,

— kada je primjenjivo, podnositelj zahtjeva treba dostaviti dodatne podatke koji dokazuju jednakovrijednost svojstava sigurnosti primjene i djelotvornosti različitih soli, estera ili derivata odobrene djelatne tvari uz tvrdnje o istovrsnosti.

3. DODATNI PODACI TRAŽENI U POSEBNIM SITUACIJAMA

Ako djelatna tvar istovrsnog lijeka sadrži isti djelatni dio molekule kao i izvorni odobreni lijek u obliku druge soli/estera kompleksa/derivata, potrebno je dokazati da nema promjene u farmakokinetici, farmakodinamici i/ili toksičnosti molekule koje bi mogle izmijeniti profil sigurnosti/djelotvornosti. Ako to nije slučaj, ovaj spoj smatra se novom djelatnom tvari.

Ako je lijek namijenjen za drugu terapijsku primjenu ili je u drugom farmaceutskom obliku ili je put primjene drugačiji ili je u drugim dozama ili se drukčije dozira, treba priložiti rezultate odgovarajućih toksikoloških i farmakoloških ispitivanja i/ili kliničkih ispitivanja.

4. SLIČAN BIOLOŠKI LIJEK

Odredbe članka 10. stavka 1. točke (a) podtočke iii. ne moraju biti dostatne u slučaju bioloških lijekova. Ako podaci koji se traže u slučaju istovrsnih (generičkih) lijekova nisu dostatni za dokazivanje sličnosti dvaju bioloških lijekova, dostavljaju se dodatni podaci, a posebno toksikološki i klinički profil.

Kada zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet biološkog lijeka definiranog u dijelu I. stavku 3.2. ovog Priloga, koji se referira na izvorni lijek kojem je dano odobrenje za stavljanje u promet u Zajednici, neovisni podnositelj podnese nakon isteka razdoblja zaštite podataka, primjenjuje se sljedeći pristup.

— Podaci koje se dostavljaju nisu ograničeni na module 1, 2 i 3 (farmaceutski, kemijski i biološki podaci), nadopunjeni podacima o bioekvivalenciji i bioraspoloživosti. Vrsta i količina dodatnih podataka (tj. toksikoloških i ostalih nekliničkih i odgovarajućih kliničkih podataka) određuje se od slučaja do slučaja u skladu s odgovarajućim znanstvenim smjernicama.

— Zbog različitosti bioloških lijekova, nadležna tijela određuju potrebna ispitivanjima predviđena u Modulima 4 i 5, vodeći računa o posebnim značajkama svakog pojedinog lijeka.

Opća načela koja se primjenjuju obrađena su u smjernici koju objavljuje Agencija, vodeći računa o značajkama predmetnog biološkog lijeka. U slučaju da izvorno odobreni lijek ima više od jedne indikacije, djelotvornost i sigurnost primjene lijeka za koji se tvrdi da mu je sličan mora se opravdati ili, ako je potrebno, posebno dokazati za svaku traženu indikaciju.

5. LIJEKOVI S NOVOM KOMBINACIJOM DJELATNIH TVARI

Zahtjevi na temelju članka 10. stavka 1. točke (b) odnose se na nove lijekove koji sadrže najmanje dvije djelatne tvari koje prethodno nisu odobrene u toj kombinaciji.

Uz zahtjev za novu kombinaciju djelatnih tvari podnosi se cjelokupna dokumentacija (moduli 1 do 5). Kada je primjenjivo, navode se i podaci o mjestima proizvodnje i ocjeni sigurnosti kontaminacije slučajnim agensima.

6. DOKUMENTACIJA ZA DAVANJE ODOBRENJA U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Ako, prema članku 22., podnositelj zahtjeva može dokazati da nije u mogućnosti dostaviti opsežne podatke o djelotvornosti i sigurnosti primjene u uobičajenim uvjetima uporabe, jer:

— indikacije kojima je namijenjen predmetni lijek su tako rijetke da se od podnositelja ne može razumno očekivati prikupljanje opsežnih dokaza, ili

— uz sadašnju razinu znanstvene spoznaje, nije moguće osigurati opsežne podatke, ili

— prikupljanje takvih podataka bilo bi suprotno općenito prihvaćenim načelima medicinske etike,

odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se izdati, uz određivanje nekih posebnih obveza.

Te obveze mogu obuhvaćati sljedeće:

— podnositelj zahtjeva dužan je dovršiti ispitivanja utvrđena planom u roku koji odredi nadležno tijelo, a čiji rezultati su temelj za ponovnu procjenu omjera koristi/rizika,

— predmetni lijek izdaje se samo na liječnički recept i u određenim slučajevima daje se samo uz strogi liječnički nadzor, po mogućnosti u bolnici, a u slučaju radiofarmaceutika daje ga ovlaštena osoba,

— uputa o lijeku i sve medicinske informacije upućuju liječnika na činjenicu da su raspoloživi podaci o predmetnom lijeku u određenom smislu za sada nedostatni.

7. MJEŠOVITI ZAHTJEVI ZA DAVANJE ODOBRENJA

Mješoviti zahtjevi za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet su oni zahtjevi gdje se dokumentacija Modula 4 i/ili 5 sastoji od kombinacije izvješća ograničenih nekliničkih i/ili kliničkih ispitivanja koje je proveo podnositelj zahtjeva i literaturnih podataka. Svi ostali Moduli u skladu su sa strukturom opisanom u dijelu I. ovog Priloga. Nadležno tijelo odlučuje o prihvaćanju predloženog oblika zahtjeva od slučaja do slučaja.

DIO III.

POSEBNE GRUPE LIJEKOVA

Ovaj Dio navodi posebne uvjete vezane uz svojstva određenih lijekova.

1. BIOLOŠKI LIJEKOVI

1.1. **Lijekovi iz krvne plazme**

Za lijekove iz ljudske krvi ili plazme i iznimno od odredbi Modula 3, dokumentacija navedena u „Podacima vezanim uz polazne materijale i sirovine" za polazne materijale iz ljudske krvi/plazme, može se nadomjestiti Glavnom dokumentacijom o plazmi ovjerenom u skladu s ovim dijelom.

a) Načela

U smislu ovog priloga:

— Glavna dokumentacija o plazmi označava zasebnu dokumentaciju, odvojenu od zahtjeva za davanje odobrenja, koja sadrži sve bitne, detaljne podatke o karakteristikama cjelovite ljudske plazme korištene kao polazni materijal i/ili sirovina za proizvodnju podfrakcija ili međufrakcija, sastavnih dijelova pomoćnih tvari i djelatne/ih tvari, koji su sastavni dio lijeka ili medicinskih proizvoda koji se navode u Direktivi 2000/70/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 16. studenoga 2000. o izmjeni Direktive Vijeća 93/42/EZ u pogledu medicinskih proizvoda koji sadrže postojane derivate ljudske krvi ili ljudske plazme ([12]).

— Svaki centar ili ustanova za frakcioniranje/obradu krvne plazme priprema i obnavlja detaljne bitne podatke iz Glavne dokumentacije o plazmi.

— Podnositelj zahtjeva za stavljanje lijeka u promet ili nositelj odobrenja predaje Glavnu dokumentaciju o plazmi Agenciji ili nadležnom tijelu. Ako podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja nije i vlasnik Glavne dokumentacije o plazmi, Glavna dokumentacija o plazmi treba biti dostupna podnositelju zahtjeva odnosno nositelju odobrenja, kako bi ju predao nadležnom tijelu. U svakom slučaju, podnositelj zahtjeva odnosno nositelj odobrenja preuzima odgovornost za lijek.

— Nadležno tijelo koje ocjenjuje dokumentaciju za davanje odobrenja ne odlučuje o zahtjevu prije nego Agencija izda ovjernicu.

— Dokumentacija za davanje odobrenja, koja sadrži derivate dobivene iz krvne plazme mora se referirati na Glavnu dokumentaciju o plazmi koja se odnosi na plazmu koja se koristi kao polazni materijal/sirovina.

b) Sadržaj

U skladu s odredbama članka 109., izmijenjenima Direktivom 2002/98/EZ, koja se odnosi na zahtjeve za darovatelje i ispitivanje darovanog materijala, Glavna dokumentacija o plazmi uključuje podatke o plazmi koja se koristi kao polazni materijal/sirovina, a posebno:

1. Porijeklo plazme

   i. i. podatke o centrima ili ustanovama u kojima se obavlja prikupljanje krvi i plazme, uključujući provjeru i odobravanje i epidemiološke podatke o infekcijama koje se prenose krvlju;

   ii. podatke o centrima ili ustanovama u kojima se obavlja ispitivanje darovane plazme i priprema pool-ova plazme, uključujući provjeru i odobravanje;

   iii. kriterije odabira/isključenja darovatelja krvi/plazme;

   (iv) postojanje sustava koji omogućuje sljedljivost svakog darovanog materijala od ustanove za prikupljanje krvi/plazme do gotovih lijekova i obrnuto.

([12]) SL L 313, 13.12.2000., str. 22.

(2) Kakvoća i sigurnost plazme

i. i. usklađenost s monografijama Europske farmakopeje;

ii. ispitivanje darovane krvi/plazme i zaliha na uzročnike zaraze, uključujući podatke o metodama ispitivanja i, u slučaju pool-ova plazme, podatke o validaciji korištenih metoda;

iii. tehničke karakteristike vrećica za krv i plazmu, uključujući podatke o korištenim otopinama antikoagulansa;

iv. uvjeti skladištenja i transporta plazme;

v. v. postupci za inventarizaciju i/ili razdoblje držanja u karanteni;

vi. karakterizacija pool-ova plazme.

(3) Postojanje sustava između proizvođača lijekova dobivenih iz plazme i/ili ustanova za frakcioniranje/obradu plazme s jedne strane, i centara ili ustanova za prikupljanje i ispitivanje krvi/plazme s druge strane koji određuje uvjete njihove suradnje i njihovih dogovorenih zahtjeva.

Osim toga, Glavna dokumentacija o plazmi sadrži popis lijekova za koje vrijedi taj dokument, bilo da su lijekovi dobili odobrenja za stavljanje u promet ili su u postupku dobivanja takvog odobrenja, uključujući lijekove koji se spominju u članku 2. Direktive 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća u vezi primjene dobre kliničke prakse u izvođenju kliničkih pokusa na lijekovima namijenjenim ljudskoj uporabi.

c) Ocjena i ovjeravanje

— Što se tiče lijekova koji još nisu odobreni, podnositelj zahtjeva za davanje odobrenja predaje potpunu dokumentaciju nadležnom tijelu, uz koju prilaže Glavnu dokumentaciju o plazmi ako ista još ne postoji.

— Glavna dokumentacija o plazmi podliježe znanstvenoj i tehničkoj ocjeni, koju obavlja Agencija. Pozitivna ocjena rezultirat će potvrdom o sukladnosti sa zakonodavstvom Zajednice za Glavnu dokumentaciju o plazmi, uz koju se izdaje izvješće o ocjeni. Izdana ovjernica vrijedi na čitavom području Zajednice.

— Glavna dokumentacija o plazmi dopunjuje se i ponovno ovjerava jednom godišnje.

— Naknadno uvedene promjene Glavne dokumentacije o plazmi moraju slijediti postupak ocjene propisan Uredbom Komisije (EZ) br. 542/95 ([13]) o ispitivanju izmjena uvjeta za davanje odobrenja koje je predmet Uredbe Vijeća (EEZ) br. 2309/93 od 22. srpnja 1993. o utvrđivanju postupaka Zajednice za odobravanje i nadzor lijekova za ljudsku i veterinarsku uporabu i o osnivanju Europske agencije za ocjenu lijekova ([14]). Uvjeti za ocjenu ovih izmjena utvrđeni su Uredbom (EZ) br. 1085/2003.

— Kao drugi korak u odnosu na odredbe iz prve, druge, treće i četvrte alineje, nadležno tijelo koje izdaje ili je izdalo odobrenje za stavljanje u promet uzima u obzir ovjernicu, obnovljenu ovjernicu ili izmjene Glavne dokumentacije o plazmi za predmetni lijek(ove).

— Iznimno od odredbi druge alineje ove točke (ocjena i ovjeravanje), ako Glavna dokumentacija o plazmi odgovara samo lijekovima iz krvi/plazme čije je odobrenje za stavljanje u promet ograničeno na pojedine države članice, znanstvenu i tehničku ocjenu spomenute Glavne dokumentacije o plazmi obavlja nadležno tijelo te države članice.

([13]) SL L 55, 11.3.1995., str. 15.
([14]) SL L 214, 24.8.1993., str. 1.

1.2. **Cjepiva**

Kada se cjepiva koja se primjenjuju kod ljudi, i iznimno od odredbi Modula 3 o djelatnim tvarima, temelje na sustavu Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva, primjenjuju se sljedeći uvjeti.

Dokumentacija za davanje odobrenja za sva cjepiva osim onog protiv ljudske gripe obvezno uključuje Glavnu dokumentaciju o antigenu cjepiva za svako antigensko cjepivo koje je djelatna tvar toga cjepiva.

a) Načela

U smislu ovog priloga:

— Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva označava zasebni dio dokumentacije za davanje odobrenja za stavljanje u promet cjepiva, koji sadrži sve bitne podatke biološke, farmaceutske i kemijske prirode za svaku djelatnu tvar koja je dio ovog lijeka. Ovaj zasebni dio može biti zajednički jednom ili više monovalentnih i/ili kombiniranih cjepiva koje prilaže isti podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet.

— Cjepivo može sadržavati jedan ili više antigena. U cjepivu ima jednak broj djelatnih tvari i antigena.

— Kombinirano cjepivo sadrži najmanje dva različita antigena, koja su namijenjena sprječavanju jedne ili nekoliko zaraznih bolesti.

— Monovalentno cjepivo je cjepivo koje sadrži jedan antigen namijenjen sprječavanju samo jedne zarazne bolesti.

b) Sadržaj

Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva uključuje sljedeće podatke izvučene iz odgovarajućeg dijela (Djelatna tvar) Modula 3 o podacima o kakvoći, kao što je navedeno u dijelu I. ovog Priloga:

Djelatna tvar

1. Opći podaci, uključujući usklađenost s odgovarajućim monografijama Europske farmakopeje.

2. Podaci o proizvodnji djelatne tvari: ovaj naslov mora obuhvaćati proizvodni postupak, podatke o polaznim materijalima i sirovinama, posebnim mjerama za TSE, te ocjenu sigurnosti kontaminacije stranim tvarima, prostore i opremu.

3. Karakterizacija djelatne tvari.

4. Provjera kakvoće djelatne tvari.

5. Poredbeni standardi i tvari.

6. Primarno pakovanje djelatne tvari.

7. Stabilnoat djelatne tvari.

c) Ocjena i ovjeravanje

— Za nova cjepiva, koja sadrže novo antigensko cjepivo, podnositelj zahtjeva nadležnom tijelu predaje potpunu dokumentaciju za davanje odobrenja za stavljanje u promet uključujući sve Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva koje odgovaraju svakom pojedinom antigenskom cjepivu koje je dio novog cjepiva, gdje već ne postoji glavna dokumentacija za pojedino antigensko cjepivo. Agencija obavlja znanstvenu i tehničku ocjenu svake Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva. Pozitivna ocjena rezultira ovjernicom o usklađenosti s europskim zakonodavstvom za svaku Glavnu dokumentaciju o antigenu cjepiva, uz koju se izdaje izvješće o ocjeni. Ovjernica vrijedi na čitavom području Zajednice.

— Odredbe prve alineje primjenjuju se i na svako cjepivo koje se sastoji od nove kombinacije antigenskih cjepiva, bez obzira na to je li jedno ili više ovih antigenskih cjepiva dio cjepiva koja su već odobrena u Zajednici ili ne.

— Izmjene sadržaja Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva za cjepivo odobreno u Zajednici podliježu znanstvenoj i tehničkoj ocjeni koju obavlja Agencija u skladu s postupkom koji utvrđuje Uredba Komisije (EZ) br. 1085/2003. U slučaju pozitivne ocjene, Agencija izdaje ovjernicu o usklađenosti sa zakonodavstvom Zajednice za Glavnu dokumentaciju o antigenu cjepiva. Izdana ovjernica vrijedi na čitavom području Zajednice.

— Iznimno od odredbi prve, druge i treće alineje ove točke (ocjena i ovjeravanje), ako Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva odgovara samo cjepivu koje je predmet davanja odobrenja za stavljanje u promet koje nije/neće biti izdano u skladu s postupkom Zajednice i pod uvjetom da odobreno cjepivo uključuje antigenska cjepiva koja nisu bila ocijenjena prema postupku Zajednice, znanstvenu i tehničku ocjenu spomenute Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva i njenih naknadnih izmjena obavlja nacionalno nadležno tijelo koje je izdalo odobrenje za stavljanje u promet.

— Kao drugi korak u odnosu na odredbe prve, druge, treće i četvrte alineje, nadležno tijelo koje daje ili je dalo odobrenje za stavljanje u promet, dužno je uzeti u obzir ovjernicu, ponovljenu ovjernicu ili izmjenu Glavne dokumentacije o antigenucjepiva za dotični lijek/lijekove.

2. RADIOFARMACEUTICI I PREKURSORI

2.1. **Radiofarmaceutici**

U smislu ovog poglavlja, za zahtjeve za davanje odobrenja koji se temelje na članku 6. stavku 2. i članku 9. potrebno je prirediti cjelovitu dokumentaciju koja sadrži sljedeće posebne podatke:

Modul 3

a) U smislu radiofarmaceutskog kompleta, koji se radioobilježava nakon dostavljanja od proizvođača, djelatnom tvari se smatra onaj dio formulacije koji nosi ili veže radionuklid. Opis proizvodnog postupka radiofarmaceutskog kompleta uključuje pojedinosti o proizvodnji kompleta i o preporučenim završnim postupcima kojima nastaje radioaktivni lijek. Potrebni zahtjevi radionuklida opisuju se, tamo gdje je to bitno, u skladu s općom monografijom ili posebnim monografijama Europske farmakopeje. Dodatno, opisuju se i svi sastojci bitni za radioobilježavanje. Također treba opisati i strukturu radioobilježene tvari.

Za radionuklide, treba obrazložiti uključene nuklearne reakcije.

U generatoru se i „majka" i „kći" radionuklida smatraju djelatnim tvarima.

b) Potrebno je navesti pojedinosti o prirodi radionuklida, identitetu izotopa, mogućim onečišćenjima, nosaču, uporabi i specifičnoj aktivnosti.

c) Polazni materijali uključuju ciljne tvari za zračenje.

d) Treba uzeti u obzir kemijsku/radiokemijsku čistoću i njezin odnos prema bio-distribuciji.

e) Treba opisati čistoću radionuklida, radiokemijsku čistoću i specifičnu aktivnost.

f) Što se tiče generatora, traže se pojedinosti o ispitivanjima za „majku" i „kći" radionuklida. Što se tiče eluata generatora, traže se ispitivanja za „majku" radionuklida i za druge dijelove sustava generatora.

g) Zahtjev da se sadržaj djelatne tvari izrazi kao masa svih djelatnih tvari može se primijeniti samo na radiofarmaceutske komplete. Što se tiče radionuklida, radioaktivnost se izražava u Bekerelima u određeni dan i, ako je potrebno, vrijeme, s navođenjem vremenske zone. Treba navesti vrstu zračenja.

h) Što se tiče kompleta, zahtjevi kakvoće gotovog lijeka uključuju ispitivanje svojstava lijeka nakon radioobilježavanja. To uključuje odgovarajuće ispitivanje radiokemijske i radionuklidne čistoće radioobilježene tvari. Treba identificirati i odrediti sadržaj svake tvari za radioobilježavanje.

i) Treba priložiti podatke o stabilnosti za generatore radionuklida, radionuklidne komplete i radioobilježene lijekove. Treba dokumentirati stabilnost tijekom primjene radiofarmaceutskog lijeka u višedoznom spremniku.

Modul 4

Smatra se da toksičnost može biti povezana s dozom zračenja. U dijagnostici, ovo je posljedica korištenja radiofarmaceutika; u terapiji, to je željeno svojstvo. Procjena sigurnosti i djelotvornosti radiofarmaceutika stoga treba obuhvatiti zahtjeve za lijekove i s gledišta dozimetrije zračenja. Treba dokumentirati izloženost organa/tkiva zračenju. Procjena apsorbiranih doza zračenja izračunava se prema specifičnom međunarodno priznatom sustavu kod pojedinog puta primjene.

Modul 5

Treba navesti rezultate kliničkih ispitivanja, gdje je primjenjivo, ili pak u kliničkim sažecima opravdati njihovo izostavljanje.

2.2. **Radiofarmaceutski prekursori za potrebe radioobilježavanja**

U posebnom slučaju radiofarmaceutskih prekursora namijenjenih isključivo za potrebe radioobilježavanja, osnovna je svrha priložiti podatke koje bi upućivale na moguće posljedice zbog nedovoljne učinkovitosti radioobilježavanja ili in vivo disocijacije radioobilježenog konjugata, tj. pitanja vezana uz djelovanje nastalo u pacijenta zbog slobodnog radionuklida. Nadalje, također je potrebno prikazati značajne podatke koji se odnose na profesionalne rizike, tj. izloženost bolničkog osoblja i okoliša zračenju.

Osobito, potrebno je navesti sljedeće podatke, gdje je to izvedivo:

Modul 3

Odredbe Modula 3 odnose se na registraciju radiofarmaceutskih prekursora, kao što je već spomenuto (alineje (a) do (i)), gdje je to izvedivo.

Modul 4

U svezi toksičnosti pojedinačne i ponovljene doze, navode se rezultati ispitivanja provedenih u skladu s odredbama vezanim uz dobru laboratorijsku praksu utvrđenu direktivama Vijeća 87/18/EEZ i 88/320/EEZ, osim ako je obrazloženo drukčije.

Ispitivanja mutanogenosti radionuklida u ovome konkretnom slučaju ne smatraju se korisnima.

Treba prikazati podatke koji se odnose na kemijsku toksičnost i dispoziciju odgovarajućeg „hladnog" nuklida.

Modul 5

Klinički podaci dobiveni kliničkim ispitivanjima pomoću samih prekursora ne smatraju se značajnima u specifičnim slučajevima radiofarmaceutskog prekursora namijenjenog isključivo za svrhu radioobilježavanja.

Međutim, treba prikazati podatke koji dokazuju kliničku korisnost radiofarmaceutskog prekursora kada je vezan na odgovarajuće molekule nosače.

3. HOMEOPATSKI LIJEKOVI

Ovaj odjeljak utvrđuje posebne odredbe o primjeni modula 3 i 4 na homeopatske lijekove, u smislu članka 1. stavka 5.

Modul 3

Odredbe Modula 3. odnose se na dokumente podnijete u skladu s člankom 15. za pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova iz članka 14. stavka 1., kao i na dokumente za davanje odobrenja za ostale homeopatske lijekova iz članka 16. stavka 1., sa sljedećim izmjenama.

a) Nazivlje

Latinski naziv homeopatskog izvora naveden u dokumentaciji uz zahtjev za davanje odobrenja mora biti usklađen s latinskim nazivom iz Europske farmakopeje ili, ako takav ne postoji, sa službenom farmakopejom države članice. Gdje je to bitno, daju se tradicionalni nazivi koji se koriste u svakoj državi članici.

b) Provjera polaznih materijala

Podaci i dokumenti o polaznim materijalima, tj. o svim korištenim materijalima uključujući sirovine i poluproizvode sve do konačnog razrjeđenja, koji se ugrađuje u gotov lijek, koji se prilažu uz zahtjev, dopunjuju se dodatnim podacima o homeopatskom izvoru.

Opće zahtjeve kakvoće potrebno je primijeniti na sve polazne materijale i sirovine kao i na međukorake proizvodnog postupka sve do konačnog razrjeđenja, koje se ugrađuje u gotov lijek. Ako je moguće, potrebno je provesti određivanje sadržaja ako su prisutne toksične sastavnice i ako se kakvoća ne može provjeriti na konačnom razrjeđenju, zbog visokog stupnja razrijeđenja. Svaki korak proizvodnog postupka, od polaznih materijala sve do konačnog razrjeđivanja koje se ugrađuje u gotov lijek, mora biti iscrpno opisan.

U slučaju da se obavlja razrjeđivanje, ovi koraci trebaju se provoditi u skladu s metodama homeopatske proizvodnje, propisanim u odgovarajućoj monografiji Europske farmakopeje ili, ako takva ne postoji, službenoj farmakopeji države članice.

c) Provjera kakvoće na gotovom lijeku

Opće zahtjeve kakvoće potrebno je primijeniti na homeopatski proizvod, dok svako izuzeće treba biti dobro opravdano od strane podnositelja.

Potrebno je provesti identifikaciju i određivanje sadržaja sastavnica od toksikološkog značaja. Ako se može opravdati da identifikacija i/ili određivanje sadržaja sastavnica od toksikološkog značaja nije moguće provestizbog njihovog razrjeđenja u gotovom lijeku, kakvoću treba potvrditi kroz cjelovitu validaciju postupaka proizvodnje i razrjeđivanja.

d) Ispitivanje stabilnosti

Potrebno je dokazati stabilnost gotovog lijeka. Podaci o stabilnosti homeopatskih izvora općenito se odnose i na njihova razrijeđenja/triturate. Ako zbog stupnja razrjeđenja nije moguće provesti identifikaciju i određivanje sadržaja djelatnih tvari, mogu se uzeti u obzir podaci o stabilnosti farmaceutskog oblika.

Modul 4

Odredbe Modula 4 odnose se na pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova iz članka 14. stavka 1., sa sljedećim posebnostima.

Svako izostavljanje podataka mora biti obrazloženo, tj. valja navesti obrazloženje zašto se može prihvatiti dokaz prihvatljive razine sigurne primjene unatoč tome što neka ispitivanja nedostaju.

4. BILJNI LIJEKOVI

Zahtjevi za davanje odobrenja za biljne lijekove trebaju sadržavati potpunu dokumentaciju s uključenim sljedećim posebnostima.

Modul 3

Odredbe Modula 3, uključujući usklađenost s monografijom/monografijama Europske farmakopeje, primjenjuju se kod odobravanja biljnih lijekova. Također se uzimaju u obzir najnovije znanstvene spoznaje važeće u vrijeme podnošenja zahtjeva.

U obzir se uzimaju sljedeći aspekti specifični za biljne lijekove:

(1) Biljne tvari i biljni pripravci

U smislu ovog Priloga, pojmovi „biljne tvari i pripravci" smatraju se istoznačnim izrazima kao i „biljne droge ili pripravci biljnih droga", u skladu s definicijom Europske farmakopeje.

Što se tiče nazivlja biljne tvari, navodi se binomni znanstveni naziv biljke (rod, vrsta, podvrsta i autor) i kemotip (gdje je primjenjivo), dijelovi biljaka, definicija biljne tvari, ostali nazivi (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijska oznaka.

Što se tiče nazivlja biljnog pripravka, navodi se binomni znanstveni naziv biljke (rod, vrsta, podvrsta i autor) i kemotip (gdje je primjenjivo), dijelovi biljaka, definicija biljnog pripravka, omjer biljne tvari i biljnog pripravka, ekstrakcijsko otapalo(-a), ostali nazivi (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijska oznaka.

Za prikaz dijela o građi biljnih droga i pripravaka treba priložiti, gdje je primjenjivo fizički oblik, opis sastavnica poznatog terapijskog djelovanja ili markera (molekulska formula, relativna molekulska masa, strukturna formula uključujući relativnu i apsolutnu stereokemiju,), kao i druge sastavnice.

Za prikaz dijela o proizvodnji biljne tvari treba priložiti, tamo gdje je prikladno, naziv, adresa i odgovornost svakog dobavljača, uključujući ugovorne dobavljače, te svaku predloženu lokaciju ili objekt uključen u proizvodnju/prikupljanje i ispitivanje biljne tvari.

Za prikaz dijela o proizvodnji biljnog pripravka, tamo gdje je prikladno, navodi se naziv, adresa i odgovornost svakog proizvođača, uključujući ugovorne proizvođače, te svaku predloženu proizvodnu lokaciju ili objekt uključen u proizvodnju i ispitivanje biljnog pripravka.

Što se tiče opisa proizvodnog postupka i procesne kontrole za biljnu tvar, navode se podaci koji na odgovarajući način opisuju mjesto proizvodnje i skupljanja biljaka, uključujući zemljopisno porijeklo ljekovite biljke i uvjete uzgoja, žetve, sušenja i skladištenja.

Što se tiče opisa proizvodnog postupka i procesne kontrole za biljni pripravak, navode se podaci koji na odgovarajući način opisuju proizvodnju biljnog pripravka, uključujući opis proizvodnog postupka, otapala i reagense, faze pročišćavanja i standardizacije.

Što se tiče razvoja proizvodnog postupka, tamo gdje je to prikladno, prilaže se sažetak koji opisuje razvoj biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka, uzimajući u obzir predloženi način i put primjene. Obradit će se rezultati koji uspoređuju fito-kemijski sadržaj biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka, gdje je to izvedivo, korišteni u potpornim literaturnim podacima, kao i biljne tvari i biljni pripravci, gdje je to izvedivo, sadržani kao djelatna tvar/tvari u biljnim lijekovima za koje je podnijet zahtjev.

Što se tiče razjašnjenja strukture i drugih osobina biljne tvari, treba priložiti podatke o botaničkoj, makroskopskoj, mikroskopskoj i fitokemijskoj karakterizaciji te, ako je potrebno, i o biološkoj aktivnosti.

Što se tiče razjašnjenja strukture i drugih osobina biljnog pripravka, treba priložiti podatke o fitokemijskoj i fizikalno-kemijskoj karakterizaciji te, ako je potrebno, i o biološkoj aktivnosti.

Gdje je primjenjivo, navode se zahtjevi kakvoće za biljnu tvar/tvari i biljni pripravak/pripravke.

Gdje je primjenjivo, navode se analitički postupci korišteni u ispitivanju biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

Što se tiče validacije analitičkih postupaka, gdje je primjenjivo navode se podaci o validaciji analitičkih postupaka, uključujući eksperimentalne podatke o analitičkim postupcima korištenima pri ispitivanju biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

Što se tiče rezultata analize serija, gdje je primjenjivo navodi se opis serija i rezultati analize serija biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka, uključujući i za farmakopejske tvari.

Gdje je primjenjivo, navodi se obrazloženje zahtjeva kakvoće biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

Gdje je primjenjivo, navode se podaci o poredbenim tvarima ili materijalima korištenima u ispitivanju biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

U slučajevima gdje je biljna tvar ili biljni pripravak propisan monografijom, podnositelj zahtjeva može zatražiti ovjernicu o prikladnosti koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova.

(2) Biljni lijekovi

Što se tiče razvoja formulacije, prilaže se kratki sažetak koji opisuje razvoj biljnog lijeka, uzimajući u obzir predloženi način i put primjene. Gdje je primjenjivo, obrađuju se rezultati usporedbe fitokemijskog sastava proizvoda navedenih u pomoćnim literaturnim podacima i biljnog lijeka za koji je podnesen zahtjev.

5. LIJEKOVI ZA LIJEČENJE TEŠKIH I RIJETKIH BOLESTI („ORPHAN" LIJEKOVI)

— U slučaju lijeka za liječenje teških i rijetkih bolesti, a u smislu Uredbe (EZ) br. 141/2000, mogu se primijeniti opće odredbe dijela II-6 (iznimne okolnosti). Podnositelj zahtjeva dužan je tada u nekliničkim i kliničkim sažecima navesti razloge zbog kojih nije moguće dostaviti potpune podatke te dati obrazloženje odnosa koristi/rizika za predmetne lijekove za liječenje teških i rijetkih bolesti.

— Ako se podnositelj zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova za liječenje teških i rijetkih bolesti poziva na odredbe članka 10. stavka 1. točke (a) podtočke ii. i dijela II-1 ovog Priloga (provjerena medicinska uporaba), sustavna i dokumentirana uporaba predmetne tvari može se odnositi – iznimno – na uporabu te tvari u skladu s odredbama članka 5. ove Direktive.

DIO IV.

LIJKOVI ZA NAPREDNU TERAPIJU

1. UVOD

Zahtjevi za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova za naprednu terapiju kako je utvrđeno u točki (a) članka 2. stavka 1. Uredbe (EZ) br. 1394/2007 trebaju slijediti zahtjeve za oblik dokumentacije (moduli 1., 2., 3., 4. i 5.) kako je navedeno u dijelu I. ovog Priloga.

Primjenjuju se tehnički zahtjevi za module 3., 4. i 5. za biološke lijekove kako je navedeno u dijelu I. ovog Priloga. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju navedeni u odjeljcima 3., 4. i 5. ovog dijela obrazlažu kako se zahtjevi iz dijela I. primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju. Pored toga, prema potrebi, uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za naprednu terapiju utvrđeni su dodatni zahtjevi.

Zbog specifične prirode lijekova za naprednu terapiju može se primijeniti pristup temeljen na riziku kako bi se utvrdio opseg kvalitete nekliničkih ili kliničkih podataka koji se trebaju uvrstiti u zahtjev za dobivanje odobrenja za stavljanje u promet, u skladu sa znanstvenim smjernicama o kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijekova iz točke 4.„Uvod i opća načela".

Analiza rizika može se odnositi na cijeli razvoj. Čimbenici rizika koji se mogu razmatrati uključuju: podrijetlo stanica (autologno, alogeno, ksenogeno), sposobnost proliferacije i/ili diferencijacije te pokretanja imunološke reakcije, razinu manipulacije stanica, kombinaciju stanica s bioaktivnim molekulama ili strukturnim materijalima, prirodu lijekova za gensku terapiju, opseg replikacijske sposobnosti virusa ili mikroorganizama koji se koriste *in vivo*, razina integracije sljedova nukleinske kiseline ili gena u genomu, dugoročna učinkovitost, rizik stvaranja tumora i način primjene ili korištenja.

Pri analizi rizika mogu se također uzeti u obzir relevantni raspoloživi neklinički i klinički podaci ili iskustvo s drugim srodnim lijekovima za naprednu terapiju.

Svako odstupanje od zahtjeva ovog Priloga treba biti znanstveno opravdano u modulu 2. dokumentacije zahtjeva. Gore spomenutu analizu rizika, kada bude primijenjena, treba uključiti i opisati u modulu 2. U tom slučaju treba razmotriti metodologiju koje se treba pridržavati, narav identificiranih rizika teimplikacije koje pristup temeljen na riziku ima na razvoj i program ocjene, te opisati svako odstupanje od zahtjeva ovog Priloga koje proizlazi iz analize rizika.

2. DEFINICIJE

Za potrebe ovog Priloga, pored definicija utvrđenih Uredbom (EZ) br. 1394/2007, primjenjuju se definicije iz odjeljaka 2.1. i 2.2.

2.1. **Lijek za gensku terapiju**

Lijek za gensku terapiju znači biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:

(a) sadrži djelatnu tvar koja sadrži ili se sastoji od rekombinantne nukleinske kiseline koja se koristi ili se daje ljudima radi reguliranja, popravljanja, zamjene, dodavanja ili uklanjanje genske slijeda;

(b) njegov se terapijski, preventivan ili dijagnostički učinak izravno odnosi na slijed rekombinantne nukleinske kiseline koju sadrži ili na proizvod genske ekspresije tog slijeda.

Lijekovi za gensku terapiju ne uključuju cjepiva protiv zaraznih bolesti.

2.2. **Lijek za terapiju somatskim stanicama**

Lijek za terapiju somatskim stanicama znači biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:

(a) sadrži ili se sastoji od stanica ili tkiva koja su podvrgnuta znatnoj manipulaciji tako da su izmijenjene biološke karakteristike, fiziološke funkcije ili strukturna svojstva važna za namijenjenu kliničku uporabu, ili stanica ili tkiva koja nisu namijenjena za istu osnovnu funkciju/funkcije primatelja i davatelja;

(b) na njemu je naznačeno da sadrži svojstva za, ili se koristi za, ili se daje ljudima za liječenje, prevenciju ili dijagnosticiranje bolesti pomoću farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog djelovanja njegovih stanica ili tkiva.

Za potrebe točke (a), manipulacije navedene u Prilogu I. Uredbi (EZ) br. 1394/2007 ne smatraju se značajnim manipulacijama.

3. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSE NA MODUL 3.

3.1. **Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.**

Potrebno je opisati sustav sljedivosti koji nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava uspostaviti i održavati kako bi se pojedini lijek, njegovi polazni materijali i sirovine, uključujući sve tvari koje dolaze u dodir sa stanicama ili tkivom koje može sadržavati, mogao pratiti kroz podrijetlo, proizvodnju, pakiranje, skladištenje, prijevoz te isporuku bolnici, instituciji ili privatnoj praksi u kojoj se lijek koristi.

Sustav sljedivosti treba biti komplementaran s Direktivom 2004/23/EZ Europskog parlamenta i Vijeća [15] u pogledu ljudskih stanica i tkiva koje nisu krvne stanice i u skladu sa zahtjevima utvrđenima u njoj i s Direktivom 2002/98/EZ u pogledu ljudskih krvnih stanica.

3.2. **Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju**

3.2.1. *Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali*

3.2.1.1. Lijek za gensku terapiju koji sadrži slijed (sljedove) rekombinantne nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam (mikroorganizme) ili virus(viruse)

Gotov lijek treba sadržavati slijed(sljedove) nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam(-me), ili virus(e) formulirane u njegov primarni spremnik za predviđenu medicinsku uporabu. Gotov lijek se može kombinirati s medicinskim proizvodom ili s aktivnim medicinskim proizvodom za ugradnju.

Djelatna tvar treba sadržavati slijed(sljedove) nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam(-me) ili virus(e).

[15] SL L 102, 7.4.2004., str. 48.

3.2.1.2. Lijek za gensku terapiju koji sadrži genetski modificirane stanice

Gotov lijek treba sadržavati genetski modificirane stanice formulirane u konačni primarni spremnik za predviđenu medicinsku uporabu. Gotov lijek se može kombinirati s medicinskim proizvodom ili s aktivnim medicinskim proizvodom za ugradnju.

Djelatna tvar treba sadržavati stanice genetski modificirane jednim od proizvoda koji je opisan u gore navedenom odjeljku 3.2.1.1.

3.2.1.3. U slučaju lijeka koji se sastoje od virusa ili virusnih vektora, polazni materijali trebaju biti komponente iz kojih se dobiva virusni vektor tj. matični sjemenski virusni vektor ili plazmidi koji se koriste za transfekciju pakirnih stanica, i matična banka stanica stanične linije za pakiranje.

3.2.1.4. U slučaju proizvoda koji se sastoje od plazmida, nevirusnih vektora i genetski modificiranog mikroorganizma(-ama) koji nisu virusi ili virusni vektori, polazni materijali trebaju biti komponente koje se koriste za dobivanje proizvodne stanice, tj. plazmida, bakterije domaćina i matične banke stanica rekombinantnih mikrobnih stanica.

3.2.1.5. U slučaju genetski modificiranih stanica, polazni materijali trebaju biti komponente koje se koriste za dobivanje genetski modificiranih stanica, tj. polazni materijali za proizvodnju vektora, vektor i ljudske ili životinjske stanice. Načela dobre proizvođačke prakse trebaju se primjenjivati počevši od sustava banke koji se koristi za proizvodnju vektora pa nadalje.

3.2.2. *Posebni zahtjevi*

Uz zahtjeve navedene u odjeljcima 3.2.1. i 3.2.2., u dijelu I. ovog Priloga primjenjuju se sljedeći zahtjevi:

(a) potrebno je osigurati informacije o svim polaznim materijalima koji se koriste za proizvodnju djelatne tvari, uključujući proizvode potrebne za genetsku modifikaciju ljudskih ili životinjskih stanica i ako je potrebno, naknadnu kulturu stanica i čuvanje genetski modificiranih stanica, uzimajući u obzir moguć izostanak koraka za pročišćavanje;

(b) za proizvode koji sadrže mikroorganizam ili virus, potrebno je osigurati podatke o genetskoj modifikaciji, analizi slijeda, atenuaciji virulencije, tropizmu za posebne tipove tkiva i stanica, ovisnosti staničnog ciklusa o mikroorganizmu ili virusu, patogenosti i značajkama roditeljskog soja;

(c) onečišćenja vezana uz postupak i onečišćenja vezana uz proizvod treba opisati u odgovarajućim odjeljcima dokumentacije, a posebno onečišćenje koje uzrokuje replicirajući virus ako je vektor oblikovan tako da se ne može replicirati;

(d) za plazmide se kvantifikacija različitih plazmidnih oblika treba provoditi tijekom cjelokupnog roka valjanosti lijeka;

(e) za genetski modificirane stanice treba ispitati značajke stanica prije i nakon genetske modifikacije, kao i prije i nakon nekog naknadnog postupka smrzavanja/skladištenja.

Za genetski modificirane stanice, dodatno posebnim zahtjevima za lijekove za gensku terapiju, primjenjuju se uvjeti kakvoće za lijekove za terapiju somatskim stanicama i lijekove tkivnog inženjerstva (vidjeti odjeljak 3.3.).

3.3. **Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva**

3.3.1. *Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali*

Gotov lijek treba sadržavati djelatnu tvar formuliranu u konačni primarni spremnik za predviđenu medicinsku uporabu i u svoju konačnu kombinaciju za kombinirane lijekove za naprednu terapiju.

Djelatna tvar se sastoji od uzgojenih stanica i/ili tkiva.

Dodatne tvari (npr. potporne strukture, mediji, naprave, biomaterijali, biomolekule i/ili druge komponente) kombinirane s manipuliranim stanicama čiji su sastavni dio, smatraju se polaznim materijalima, čak i ako nisu biološkog podrijetla.

Materijali korišteni tijekom proizvodnje djelatne tvari (npr. podloge, čimbenici rasta) koji ne čine dio djelatne tvari smatraju se sirovinama.

3.3.2. *Posebni zahtjevi*

Uz zahtjeve navedene u odjeljcima 3.2.1. i 3.2.2., u dijelu I. ovog Priloga primjenjuju se sljedeći zahtjevi:

3.3.2.1. Polazni materijali

(a) Potrebno je dostaviti sažetak informacija o doniranju, prikupljanju i ispitivanju ljudskog tkiva i stanica koje se koriste kao polazni materijali i sastaviti u skladu s Direktivom 2004/23/EZ. Korištenje nezdravih stanica ili tkiva (npr. kancerogenog tkiva) kao polaznog materijala treba opravdati.

(b) Ako se objedinjuje alogena populacija stanica, potrebno je opisati strategije objedinjavanja i mjere kako bi se osigurala sljedivost.

(c) Moguća varijabilnost uvedena putem ljudskih ili životinjskih tkiva i stanica obuhvaća se u okviru validacije proizvodnog procesa, karakterizacije djelatne tvari i gotovog proizvoda, razvoja ispitivanja, određivanja zahtjeva kakvoće i stabilnosti.

(d) Za ksenogene proizvode koji se temelje na stanicama potrebno je osigurati informacije o podrijetlu životinja (kao npr. zemljopisnom podrijetlu, brizi o životinjama, dobi), posebne kriterije odobravanja, mjere za sprečavanje i praćenje infekcija kod izvornih životinja/životinja davatelja, ispitivanje životinja na zarazneagense, uključujući vertikalno prenosive mikroorganizme i viruse i dokaz o prikladnosti prostora i opreme za životinje.

(e) Za proizvode koji se temelje na stanicama dobivenim od genetski modificiranih životinja treba opisati posebne značajke stanica povezane s genetskom modifikacijom. Potrebno je osigurati detaljan opis metode stvaranja i značajki transgeničkih životinja.

(f) Za genetsku modifikaciju stanica primjenjuju se tehnički zahtjevi navedeni u odjeljku 3.2.

(g) Potrebno je opisati i opravdati režim ispitivanja nekih dodatnih tvari (potpornih struktura, medija, naprava, biomaterijala, biomolekula ili drugih komponenata) koje se kombiniraju s uzgojenim stanicama čiji su sastavni dio.

(h) Za potporne strukture, medije i naprave koje odgovaraju definiciji medicinskog proizvoda ili aktivnog medicinskog proizvoda za ugradnju potrebno je osigurati informacije propisane u odjeljku 3.4. o ocjeni kombiniranog lijeka za naprednu terapiju.

3.3.2.2. Proizvodni proces

(a) Potrebno je validirati proizvodni proces kako bi se osigurala dosljednost serija i procesa, funkcionalna cjelovitost stanica tijekom proizvodnje i prijevoza, sve do trenutka primjene i korištenja, te ispravno stanje diferencijacije.

(b) Ako se stanice uzgajaju izravno u ili na mediju, potpornoj strukturi ili napravi potrebno je osigurati informacije o validaciji procesa stanične kulture u vezi s rastom stanica, funkcijom i cjelovitošću kombinacije.

3.3.2.3. Karakterizacija i strategija za kontrolu

(a) Potrebno je osigurati relevantne informacije o karakterizaciji stanične populacije ili stanične mješavine obzirom na identitet, čistoću (slučajni mikrobni agensi i stanične kontaminante), vijabilnost, potentnost, kariologiju, tumorogenost i prikladnost za namjeravanu medicinsku uporabu. Genetska stabilnost stanice treba biti dokazana.

(b) Potrebno je osigurati kvalitativne i, ako je moguće, kvantitativne informacije o onečišćenjima koja su povezana s proizvodom ili postupkom, kao i informacije o svim materijalima koji mogu unijeti razgradne produkte tijekom proizvodnje. Treba opravdati opseg određivanja onečišćenja.

(c) Ako se određena ispitivanja ne mogu provesti na djelatnoj tvari ili gotovom proizvodu pri puštanju, nego samo na ključnim međuproizvodima i/ili kao ispitivanje tijekom procesa, to je potrebno opravdati.

(d) Kada su biološki aktivne molekule (kao npr. čimbenici rasta, citokini) prisutne kao komponente proizvoda koji se temelji na stanicama, potrebno je odrediti njihov učinak i međudjelovanje s drugim komponentama djelatne tvari.

(e) Kada je trodimenzionalna struktura dio predviđene funkcije, stanje diferencijacije, strukturna i funkcionalna organizacija stanica i, prema potrebi, generirani izvanstanični matriks, trebaju biti uključeni u karakterizaciju tih proizvoda koji se temelje na stanicama. Prema potrebi, fizikalno-kemijsku karakterizaciju treba nadopuniti nekliničkim istraživanjima.

3.3.2.4. Pomoćne tvari

Za pomoćne tvari korištene u lijekovima koji se temelje na stanicama ili tkivu (npr. komponente transportnog medija), primjenjuju se zahtjevi vezani uz nove pomoćne tvari, kako je predviđeno u dijelu I. ovog Priloga, osim ako ne postoje podaci o interakciji između stanica ili tkiva i pomoćnih tvari.

3.3.2.5. Razvojna istraživanja

Opis razvojnog programa treba obuhvatiti izbor materijala i procese. Posebno treba razmotriti cjelovitost stanične populacije kakva je u konačnoj formulaciji.

3.3.2.6. Referentni materijali

Treba dokumentirati i odrediti značajke referentnog standarda koje su relevantne i specifične za djelatnu tvar i/ili gotov proizvod.

3.4. **Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode**

3.4.1. *Lijekovi za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode kako je predviđeno u članku 7. Uredbe (EZ) br. 1394/2007*

Potrebno je opisati fizičke značajke i učinkovitost proizvoda te metode oblikovanja proizvoda.

Potrebno je opisati međudjelovanje i usklađenost gena, stanica i/ili tkiva te strukturne komponente.

3.4.2. *Kombinirani lijekovi za naprednu terapiju kako je utvrđeno u članku 2. stavku 1. točki (d) Uredbe (EZ) br. 1394/2007*

Za stanični ili tkivni dio kombiniranog lijeka za naprednu terapiju primjenjuju se posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva utvrđeni u odjeljku 3.3., a u slučaju genetski modificiranih stanica primjenjuju se posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju utvrđeni u odjeljku 3.2.

Medicinski proizvod ili aktivni medicinski proizvod za ugradnju može biti sastavni dio djelatne tvari. Kada se medicinski proizvod ili aktivni medicinski proizvod za ugradnju kombinira sa stanicama u trenutku proizvodnje ili primjene gotovog proizvoda, oni se smatraju sastavnim dijelom gotovog proizvoda.

Potrebno je osigurati informacije vezane uz medicinski proizvod ili aktivni medicinski proizvod za ugradnju (koji je sastavni dio djelatne tvari ili gotovog proizvoda) koje su bitne za ocjenu kombiniranog lijeka za naprednu terapiju. Te informacije uključuju:

(a) informacije o izboru i predviđenoj funkciji medicinskog proizvoda ili medicinskog proizvoda za ugradnju i dokaz o njihovoj usklađenosti s drugim komponentama proizvoda;

(b) dokaz o sukladnosti dijela medicinskog proizvoda s nužnim zahtjevima navedenim u Prilogu I. Direktivi Vijeća 93/42/EEZ ([16]), ili o sukladnosti dijela aktivnog medicinskog proizvoda za ugradnju s nužnim zahtjevima navedenim u Prilogu 1. Direktivi Vijeća 90/385/EEZ ([17]);

(c) prema potrebi, dokaz o usklađenosti medicinskog proizvoda ili medicinskog proizvoda za ugradnju sa zahtjevima u vezi s BSE/TSE navedenim u Direktivi komisije 2003/32/EZC ([18]);

(d) ako postoje, rezultate svake ocjene dijela medicinskog proizvoda ili dijela medicinskog proizvoda za ugradnju koju je izvršilo prijavljeno tijelo, u skladu s Direktivom 93/42/EEZ ili Direktivom 90/385/EEZ.

Na zahtjev nadležnog tijela koje ocjenjuje zahtjev prijavljeno tijelo koje je izvršilo ocjenu iz točke (d) ovog odjeljka treba staviti na raspolaganje sve informacije vezane uz rezultate ocjene u skladu s Direktivom 93/42/EEZ ili Direktivom 90/385/EEZ. To može uključivati informacije i dokumente koji su sadržani u predmetnom zahtjevu za ocjenu sukladnosti kada je to potrebno za ocjenu kombiniranog lijeka za naprednu terapiju u cjelini.

4. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSE NA MODUL 4

4.1. **Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.**

Zahtjevi iz dijela I. modula 4 ovog Priloga o farmakološkim i toksikološkim ispitivanjima lijekova ne moraju uvijek biti prikladna zbog jedinstvenih i različitih strukturnih i bioloških svojstava lijekova za naprednu terapiju. Tehnički zahtjevi iz niže navedenih odjeljaka 4.1., 4.2. i 4.3. obrazlažu kako se zahtjevi iz dijela I. ovog Priloga primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju. Prema potrebi, uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za naprednu terapiju utvrđuju se dodatni zahtjevi.

U nekliničkom izvješću trebaju se razmotriti i obrazložiti razlozi za neklinički razvoj i kriteriji za odabir relevantnih vrsta i modela (*in vitro* i *in vivo*). Odabrani životinjski model/modeli mogu uključivati imunokompromitirane, knockout životinje, životinje s ljudskim obilježjima ili transgenične životinje. Potrebno je razmotriti korištenje homolognih modela (npr. mišjih stanica koje se analiziraju na miševima) ili modela koji oponašaju bolest, posebno za studije imunogenosti i imunotoksičnosti.

Dodatno zahtjevima iz dijela I., potrebno je osigurati sigurnost, prikladnost i biološku kompatibilnost svih strukturnih komponenti (kao što su mediji, potporne strukture i naprave) i sve dodatne tvari (kao što su stanični proizvodi, biomolekule, biomaterijali i kemijske tvari), koje su prisutne u gotovom proizvodu. Uzimaju se u obzir njihova fizička, mehanička, kemijska i biološka svojstva.

4.2. **Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju**

Kako bi se odredio opseg i tip nekliničkih ispitivanja nužnih za određivanje prikladne razine sigurnosnih podataka potrebno je uzeti u obzir dizajn i tip lijeka za gensku terapiju.

4.2.1. *Farmakologija*

(a) Potrebno je osigurati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja o aktivnostima koje se odnose na predloženu terapijsku uporabu (tj. farmakodinamička ispitivanja „o dokazu koncepta") koristeći modele i relevantne životinjske vrste koje su dizajnirane tako da prikazuju da li slijed nukleinske kiseline doseže svoj predviđeni cilj (ciljni organizam ili stanice) i da li ispunjava svoju predviđenu funkciju (razinu ekspresije i funkcionalnu aktivnost). Potrebno je odrediti trajanje funkcije slijeda nukleinske kiseline i predloženi režim doziranja u kliničkim ispitivanjima.

(b) Selektivnost cilja: kada je namjena lijeka za gensku terapiju selektivna funkcionalnost ili funkcionalnost ograničena ciljem, potrebno je osigurati ispitivanja kojima se potvrđuje specifičnost i trajanje funkcionalnosti i aktivnosti u ciljnim stanicama i tkivima.

([16]) SL L 169, 12.7.1993., str. 1.
([17]) SL L 189, 20.7.1990., str. 17.
([18]) SL L 105, 26.4.2003., str. 18.

4.2.2. *Farmakokinetika*

(a) Ispitivanja biološke raspodjele trebaju uključivati istraživanje postojanosti, klirensa i mobilizacije. Studije o biološkoj raspodjeli dodatno trebaju obrazložiti rizik transmisije linije zametnih stanica.

(b) U okviru procjene rizika za okoliš potrebno je predvidjeti ispitivanja vezana uz rasipanje i rizik prijenosa na treće strane, osim ako nije drukčije opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

4.2.3. *Toksikologija*

(a) Potrebno je ocijeniti toksičnost gotovog lijeka za gensku terapiju. Dodatno, ovisno o tipu proizvoda, uzima se u obzir individualno testiranje djelatne tvari i pomoćnih tvari, te se ocjenjuje *in vivo* učinak proizvoda povezanih s izraženim slijedom nukleinske kiseline koji nisu namijenjeni za fizioološku funkciju.

(b) Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze mogu se kombinirati sa farmakološkim i farmakokinetičkim ispitivanjima, kako bi se npr. istražila postojanost.

(c) Potrebno je predvidjeti ispitivanja toksičnosti kod ponavljane doze kada se planira višekratna primjena kod ljudi. Način i sustav primjene treba pažljivo odražavati planirano kliničko doziranje. U slučajevima u kojima jednokratno doziranje može dovesti do produljenja funkcionalnosti slijeda nukleinske kiseline kod ljudi, potrebno je razmotriti ponavljanje toksikoloških ispitivanja. Ovisno o postojanosti lijeka za gensku terapiju i očekivane potencijalne rizike, ova ispitivanja mogu trajati duže nego standardna toksikološka ispitivanja. Potrebno je obrazložiti trajanje.

(d) Potrebno je proučavati geotoksičnost. Ipak, standardna ispitivanja geotoksičnosti treba provesti samo onda kada su ona nužna za ispitivanje specifičnog onečišćenja ili komponente sustava isporuke.

(e) Potrebno je proučavati karcinogenost. Nisu potrebne standardne kancerogene studije životnog vijeka glodavaca. Ipak, ovisno o tipu proizvoda, potrebno je procijeniti mogućost stvaranje tumora kod relevantnih in vivo/in vitro modela.

(f) Reproduktivna i razvojna toksičnost: Potrebno je provesti ispitivanja o učincima na plodnost i opću reproduktivnu funkciju. Potrebno je provesti ispitivanja toksičnosti u embrio-fetalnoj i perinatalnoj fazi kao i ispitivanja transmisije linije zametnih stanica, ako nije drukčije valjano opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

(g) *Dodatna ispitivanja toksičnosti*

— Ispitivanja o integraciji: potrebno je provesti ispitivanja o integraciji za svaki lijek za gensku terapiju, osim ako neprovođenje takvih ispitivanja nije znanstveno opravdano, npr. zato što sljedovi nukleinske kiseline ne ulaze u jezgru stanice. Za lijekove za gensku terapiju za koje se ne očekuje da imaju sposobnost integracije treba provesti ispitivanja o integraciji ako podaci o biološkoj raspodjeli upućuju na rizik transmisije linije zametnih stanica.

— Imunogenost i imunotoksičnost: Potrebno je proučavati moguće imunogene i imunotoksične učinke.

4.3. **Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva**

4.3.1. *Farmakologija*

(a) Primarna farmakološka ispitivanja trebaju biti primjerena za pružanje dokaza koncepta. Potrebno je proučavati interakciju proizvoda koji se temelje na stanicama s tkivom koje ih okružuje.

(b) Potrebno je odrediti količinu proizvoda za postizanje željenog učinka/učinkovite doze, i ovisno o tipu proizvoda, učestalost doziranja.

(c) Treba uzeti u obzir sekundarna farmakološka ispitivanja kao bi se ocijenio potencijal fizioloških učinaka koji nisu povezani sa željenim terapijskim učinkom lijekova za terapiju somatskim stanicama, proizvodima tkivnog inženjerstva ili dodatnih tvari, budući da uz izlučivanje relevantnih protein(a) može doći do izlučivanja biološki aktivnih molekula ili relevantni proteini mogu biti usmjereni u neželjena ciljna područja.

4.3.2. *Farmakokinetika*

(a) Nisu potrebna konvencionalna farmakokinetička ispitivanja za istraživanje apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja. Ipak, potrebno je istražiti parametre poput održivosti, dugovječnosti, raspodjele, rasta, diferencijacije i migracije, osim ako nije drukčije valjano opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

(b) Za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva koji proizvode sistemski aktivne biomolekule potrebno je istražiti raspodjelu, trajanje i količinu ekspresije tih molekula.

4.3.3. *Toksikologija*

(a) Potrebno je ocijeniti toksičnost gotovog lijeka. Uzima se u obzir individualno ispitivanje djelatnih tvari, pomoćnih tvari, dodatnih tvari i svih onečišćenja povezanih s procesom.

(b) Promatranje može trajati duže nego u standardnim toksikološkim ispitivanjima i treba uzeti u obzir očekivani životni vijek lijeka, kao i njegov farmakodinamički i farmakokinetički profil. Potrebno je obrazložiti trajanje.

(c) Konvencionalna ispitivanja karcinogenosti i genotoksičnosti nisu potrebna, osim vezano uz potencijal proizvoda za stvaranje tumora.

(d) Potrebno je proučavati moguće imunogene i imunotoksične učinke.

(e) U slučaju proizvoda koji se temelje na stanicama a sadrže životinjske stanice potrebno je obuhvatiti povezane specifične sigurnosne interese kao što je prenošenje ksenogenih patogena ljudima.

5. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSE NA MODUL 5

5.1. **Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.**

5.1.1. Posebni zahtjevi u ovom odjeljku dijela IV. su dodatni zahtjevi onima utvrđenima u modulu 5 u dijelu I. ovog Priloga.

5.1.2. Kada klinička primjena lijekova za naprednu terapiju zahtjeva posebnu primjenu druge terapije i uključuje kirurške postupke potrebno je u cjelini istražiti i opisati terapijski postupak. Treba osigurati informacije o standardizaciji i optimizaciji tih postupaka tijekom kliničkog razvoja.

Potrebno je osigurati informacije o medicinskim proizvodima koji se koriste tijekom kirurških postupaka za primjenu, ugradnju ili davanje lijeka za naprednu terapiju i koji mogu utjecati na učinak ili sigurnost lijeka za naprednu terapiju.

Potrebno je definirati posebna stručna znanja potrebna za primjenu, ugradnju, davanje ili popratne aktivnosti. Prema potrebi, za zdravstvene radnike treba osigurati plan izobrazbe o postupcima primjene, ugradnje ili davanja ovih proizvoda.

5.1.3. S obzirom da zbog prirode lijekova za naprednu terapiju njihov proizvodni proces može biti izmijenjen tijekom kliničkog razvoja, moguća su dodatna istpitivanja kako bi se dokazala usporedivost.

5.1.4. Tijekom kliničkog razvoja potrebno je uzeti u obzir rizike koji nastaju zbog mogućih infektivnih uzročnika ili korištenja materijala dobivenim od životinjskih izvora te poduzete mjere za smanjivanje takvih rizika.

5.1.5. Odabir doza i plan uporabe treba definirati u ispitivanjimaza utvrđivanje doza.

5.1.6. Učinkovitost predloženih indikacija je potrebno potkrijepiti relevantnim rezultatima iz kliničkih ispitivanja koristeći prikladne kliničke parametre za planiranu uporabu. U određenim kliničkim uvjetima može biti potreban dokaz o dugoročnoj učinkovitost. Treba osigurati strategiju za ocjenjivanje dugoročne učinkovitosti.

5.1.7. Strategija za dugoročno praćenje sigurnosti i djelotvornosti uključuje se u plan upravljanja rizikom.

5.1.8. Za kombinirane lijekove za naprednu terapiju ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti treba napraviti za i provesti na kombiniranim proizvodima u cjelini.

5.2. **Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju**

5.2.1. *Farmakokinetička ispitivanja na ljudima*

Farmakokinetička ispitivanja na ljudima uključuju sljedeće značajke:

(a) studije rasipanja koje obuhvaćaju izlučivanje lijekova za gensku terapiju;

(b) studije o biološkoj raspodjeli;

(c) farmakokinetička ispitivanja lijekova i udjela ekspresije gena (npr. izraženi proteini ili genomski potpisi).

5.2.2. *Farmakodinamička ispitivanja na ljudima*

Farmakodinamička ispitivanja na ljudima obuhvaćaju ekspresiju i funkciju slijeda nukleinske kiseline nakon primjene lijeka za gensku terapiju.

5.2.3. *Studije o sigurnosti*

Studije o sigurnosti se bave sljedećim značajkama:

(a) pojavljivanje replicirajućeg vektora;

(b) pojavljivanje novih sojeva;

(c) preraspodjela postojećih genomskih sljedova;

(d) neoplastična proliferacija zbog insercijske mutagenosti.

5.3. **Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama**

5.3.1. *Lijekovi za terapiju somatskim stanicama u kojima je način djelovanja temeljen na proizvodnji definirane aktivne biomolekule/biomolekula*

Za lijekove za terapiju somatskim stanicama u kojima se način djelovanja temelji na proizvodnji definirane aktivne(-ih) biomolekule(-a), potrebno je, ako je moguće, uzeti u obzir farmakokinetički profil (posebno raspodjelu, trajanje i količinu ekspresije) tih molekula.

5.3.2. *Biološka raspodjela, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim stanicama*

Biološka raspodjela, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim stanicama uzima se u obzir tijekom kliničkog razvoja.

5.3.3. *Studije o sigurnosti*

Studije o sigurnosti se bave sljedećim značajkama:

(a) distribucija i usađivanje nakon davanja lijeka;

(b) ektopično usađivanje;

(c) onkogeno preoblikovanje i vjernost staničnog/tkivnog slijeda.

5.4. **Posebni zahtjevi za proizvode tkivnog inženjerstva**

5.4.1. *Farmakokinetička ispitivanja*

Kada konvencionalna farmakokinetička ispitivanja nisu relevantna za proizvode tkivnog inženjerstva, biološka raspodjela, postojanost i razgradnja proizvoda tkivnog inženjerstva uzima se u obzir tijekom kliničkog razvoja.

5.4.2. *Farmakodinamička ispitivanja*

Farmakodinamička ispitivanja treba izraditi i prilagoditi specifičnostima proizvoda tkivnog inženjerstva. Treba pružiti „dokaz koncepta" i kinetiku proizvoda da bi se postigla predviđena regeneracija, popravljanje ili zamjena. Uzimaju se u obzir prikladni farmakodinamički markeri povezani s predviđenom funkcijom/funkcijama i strukturom.

5.4.3. *Studije o sigurnosti*

Primjenjuje se odjeljak 5.3.3.

Prilog III.

UVJETI ZA KVALIFIKACIJU KVALIFICIRANE OSOBE

1. Kvalificirana osoba mora imati sveučilišnu diplomu iz jedne od sljedećih znanstvenih disciplina ili iz više njih: farmacije, medicine, veterine, kemije, farmaceutske kemije i tehnologije, biologije.

2. Kvalificirana osoba mora imati praktično iskustvo od najmanje dvije godine, stečeno na radnom mjestu s punim radnim vremenom u jednom ili više poduzeća koja su ovlašteni proizvođači, te dostatno znanje o proizvodnji, ispitivanju, lancima opskrbe, dobroj proizvođačkoj praksi i sustavima kakvoće lijekova te o regulatornim postupcima i sadržaju dokumentacije za osiguravanje kakvoće lijekova.

3. Odgovorna osoba posjeduje diplomu, uvjerenje ili drugi dokaz o stručnoj spremi stečenoj na temelju završenog sveučilišnog studija ili drugog studija koji je u državi članici izjednačen sa sveučilišnim studijem u trajanju od najmanje četiri godine teorijske i praktične nastave iz jedne od sljedećih znanstvenih disciplina: farmacije, medicine, veterine, kemije, farmaceutske kemije i tehnologije, biologije.

   Međutim, najmanje trajanje sveučilišnog studija može biti tri i pol godine ako je nakon studija slijedilo teorijsko i praktično obrazovanje u trajanju od najmanje jedne godine uključujući i pripravnički staž u trajanju od najmanje šest mjeseci koji je obavljen u ljekarni otvorenoj za stanovništvo, potkrijepljeno ispitom na sveučilišnoj razini.

   Ako istodobno postoje dva sveučilišna studija ili dva druga studija koja su u državi članici izjednačena sa sveučilišnim studijem i ako jedan od njih traje više od četiri godine a drugi više od tri godine, za trogodišnji studij nakon kojeg se izdaje diploma, uvjerenje ili drugi dokaz o stručnoj spremi stečenoj po završenom sveučilišnom studiju ili studija izjednačenog s njim, smatra se se da ispunjava uvjet propisanog trajanja navedenog u drugom podstavku ako diplome, uvjerenja ili druge dokaze o propisanoj stručnoj spremi koji se izdaju nakon završetka oba studija ta država članica priznaje kao jednakovrijedne.

   Studij treba obuhvaćati teoretsku i praktičnu nastavu iz najmanje sljedećih osnovnih predmeta:

   (a) eksperimentalna fizika,

   (b) opće i anorganske kemije,

   (c) organske kemije,

   (d) analitičke kemije,

   (e) farmaceutske kemije, uključujući analizu lijekova,

   (f) opće i primijenjene biokemije (medicinske),

   (g) fiziologije,

   (h) mikrobiologije

   (i) Farmakologija

   (j) farmaceutske tehnologije,

   (k) Toksikologija

   (l) farmakognozije (proučavanje sastava i djelovanja djelatnih tvari prirodnog biljnog i životinjskog podrijetla).

   Nastava iz ovih predmeta treba biti organizirana tako da toj osobi omogući ispunjenje uvjeta navedenih u članku 153.

   U slučaju da određene diplome, uvjerenja ili drugi dokazi o stručnoj spremi navedeni u prvom podstavku ne udovoljavaju kriterijima propisanim u ovom stavku, nadležno tijelo države članice osigurava da navedena osoba pruži dokaze o odgovarajućem znanju iz tih predmeta.

4. Kvalificirana osoba stekla je praktično iskustvo od najmanje dvije godine u jednom ili više poduzeća ili neprofitnih subjekata ovlaštenih za proizvodnju lijekova, u području kvalitativne analize lijekova, kvantitativne analize djelatnih tvari i ispitivanja nužnih za osiguravanje kakvoće lijekova.

5. Osoba koja u državi članici radi na poslovima osobe iz članka 152. u trenutku početka primjene Druge direktive Vijeća 75/319/EEZ ([1]), a da ne udovoljava odredbama ovog Priloga, može i dalje raditi na tim poslovima u Uniji.

6. Nositelj diplome, uvjerenja ili drugog dokaza o formalnim kvalifikacijama stečenima na temelju završenog sveučilišnog studija – ili drugog studija koji je u toj državi članici izjednačen sa sveučilišnim studijem – iz znanstvenog područja koje mu omogućuje obavljanje poslova osobe iz članka 48. u skladu sa zakonima te države može se – ako je započeo studij prije 21. svibnja 1975. – smatrati osposobljenim za obavljanje poslova osobe iz članka 152. u toj državi članici, pod uvjetom da je navedene poslove obavljao najmanje dvije godine prije 21. svibnja 1985. nakon priopćenja ove direktive u jednom ili više poduzeća ili neprofitnih subjekata ovlaštenih za proizvodnju: nadzor proizvodnje ili kvalitativna i kvantitativna djelatnih tvari, te potrebna ispitivanja i provjere pod izravnim nadzorom osobe iz članka 152. u svrhu osiguravanja kakvoće lijekova.

([1]) Druga direktiva Vijeća 75/319/EEC od 20. svibnja 1975. o usklađivanju odredbi utvrđenih zakonom i drugim propisima za zaštićene lijekove (SL L 147, 9.6.1975., str. 13.). Direktiva više nije na snazi.

Prilog IV.

PODACI ZA OZNAČIVANJE

Na vanjskom pakiranju lijekova odnosno ako nema vanjskog pakiranja, na unutarnjem pakiranju moraju biti sljedeći podaci:

(a) naziv lijeka, uključujući i na Brailleovom pismu, jačina i farmaceutski oblik te, ako je primjenjivo, je li lijek namijenjen dojenčadi, djeci ili odraslima; kada lijek sadrži do tri djelatne tvari, navodi se međunarodno nezaštićeno ime (INN), ***osim ako već nije dio imena lijeka,*** ili ako ono ne postoji, uobičajeno ime; **[Am. 332]**

(b) kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari, navedenih prema njihovim uobičajenim imenima, izražen po jediničnoj dozi ili ovisno o obliku primjene po danom volumenu ili težini;

(c) farmaceutski oblik i sadržaj po težini, volumenu ili broju doza lijeka;

(d) popis pomoćnih tvari koje imaju poznato da djelovanje ili učinak te koje su navedene u detaljnom vodiču objavljenim u skladu s člankom 68.;

(e) način primjene te, ako je potrebno, put primjene. Treba biti ostavljen prostor za naznaku o propisanoj dozi;

(f) posebno upozorenje da lijek treba čuvati izvan dohvata i pogleda djece;

(g) posebno upozorenje, ako je potrebno;

(ga) za antimikrobike, upozorenje da nepravilna uporaba i nesigurno odlaganje lijeka doprinose antimikrobnoj rezistenciji; **[Am. 333]**

(h) jasno naznačen istek roka valjanosti (mjesec/godina);

(i) posebne mjere čuvanja, ako ih ima;

(j) posebne mjere za zbrinjavanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka, ~~kada je potrebno,~~ kao i uputu o prikladnom sustavu prikupljanja koji se primjenjuje; **[Am. 334]**

(k) naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i, gdje je primjenjivo, naziv predstavnika nositelja odobrenja kojeg je nositelj odobrenja ovlastio da ga predstavlja;

(l) broj odobrenju za stavljanje u promet za stavljanje lijeka na tržište;

(m) broj serije;

(n) za lijekove koji se izdaju bez recepta, upute za uporabu lijeka;

(o) za lijekove osim radiofarmaka, navedene u članku 67. stavku 1., sigurnosne oznake koje omogućavaju veleprodajama i osobama ovlaštenima ili opunomoćenima za opskrbu javnosti lijekovima:

(i) da se može provjeriti autentičnost lijeka, i

(ii) da se može identificirati svako pojedinačno pakovanje,

— kao i pomagalo koje omogućava provjeru je li vanjsko pakovanje krivotvoreno.

Prilog V.

SADRŽAJ SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Sažetak opisa svojstava lijeka, mora navedenim redoslijedom, sadržavati sljedeće informacije:

(1) naziv lijeka s jačinom i farmaceutskim oblikom;

(2) kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka prema djelatnim tvarima i pomoćnim tvarima koje su bitne za pravilnu primjenu lijeka. Koristi se uobičajeno ime ili kemijski naziv;

(3) farmaceutski oblik;

(4) kliničke podatke:

(a) terapijske indikacije;

(b) doziranje i načine primjene za odrasle i ako je to potrebno, za djecu;

(c) kontraindikacije;

(d) posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi te, u slučaju imunoloških lijekova, posebna mjere opreza za pacijenta i osobe koje primjenjuju ove lijekove i njima rukuju te ih daju pacijentima;

(e) interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija;

(f) uporaba tijekom trudnoće i dojenja;

(g) utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima;

(h) neželjeni učinci;

(i) predoziranje (simptomi, postupci u hitnim stanjima, protuotrovi).

(5) farmakološka svojstva:

(a) farmakodinamička svojstva;

(b) farmakokinetička svojstva;

(c) pretklinički podaci o sigurnosti primjene.

(6) farmaceutske podatke:

(a) popis pomoćnih tvari;

(b) važnije inkompatibilnosti;

(c) rok valjanosti, kada je to potrebno i nakon rekonstitucije lijeka ili nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja;

(d) posebne mjere pri čuvanju lijeka;

(e) vrsta i sadržaj spremnika;

(f) posebne mjere za zbrinjavanje ~~neiskorištenog~~ lijeka ili otpadnih materijala koji potječe od lijeka, ~~ako je primjenjivo~~***kao i svi utvrđeni sustavi prikupljanja koji su uspostavljeni***. U slučaju antimikrobnih lijekova osim mjera opreza upozorenje da neprikladno odlaganje lijeka doprinosi antimikrobnoj rezistenciji. **[Am. 335]**

(7) nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

(8) brojevi odobrenja za stavljanje u promet.

(9) datum prvog odobrenja za stavljanje u promet ili obnove odobrenja za stavljanje u promet.

(10) datum revizije teksta sažetka.

(11) za radiofarmaceutike, potpune podatke o internoj radijacijskoj dozimetriji.

(12) za radiofarmaceutike, dodatne detaljne upute za neposrednu pripremu i provjeru kakvoće takvog pripravka i gdje je to potrebno najdulje vrijeme čuvanja tijekom kojega pripravak, kao što je eluat ili oblik spreman za primjenu odgovara specifikacijama.

Za odobrenja za stavljanje u promet izdana na temelju članaka od 9. do 12. i kasnije izmjene nije potrebno uključiti dijelove sažetka opisa svojstava referentnog lijeka koji se odnose na indikacije ili oblike doziranja koji su još uvijek pod patentnom zaštitom u vrijeme stavljanja generičkog lijeka ili biosličnog lijeka na tržište.

Prilog VI.

SADRŽAJ UPUTE O LIJEKU

Uputa o lijeku mora navedenim redoslijedom sadržavati sljedeće informacije:

(1) za identifikaciju lijeka:

(a) i. naziv lijeka s jačinom i farmaceutskim oblikom te, ako je primjenjivo, je li lijek namijenjen dojenčadi, djeci ili odraslima. Uobičajeno ime se mora navesti ako lijek sadrži samo jednu djelatnu tvar i ako je naziv lijeka novo izumljeno ime;

(b) farmakoterapijska skupina ili način djelovanja lijeka naveden na pacijentu razumljivom jeziku;

(2) terapijske indikacije;

2.a odjeljak s ključnim informacijama o rezultatima savjetovanja s organizacijama pacijenata kako bi se osiguralo da je uputa čitljiva, jasna i razumljiva za uporabu; **[Am. 336]**

(3) informacije koje je potrebno znati prije uzimanja lijeka:

(a) i. kontraindikacije;

(b) odgovarajuće mjere opreza;

(c) interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija (npr. s alkoholom, duhanom, hranom) koji mogu utjecati na djelovanje lijeka;

(d) posebna upozorenja;

(4) potrebne i uobičajene upute za ispravnu uporabu lijeka, posebno:

(a) i. doziranje;

(b) način i, ako je potrebno, put primjene ***te po potrebi opis uređaja za mjerenje ili isporuku, kao i odgovarajuće pojedinačne faze pripreme i primjene lijeka***; **[Am. 337]**

(c) učestalost primjene navodeći, ako je potrebno, odgovarajuće vrijeme u kojem se lijek može ili mora primijeniti,

— te, ako je potrebno, ovisno o prirodi lijeka:

(d) trajanje liječenja, ako liječenje treba biti ograničeno;

(e) v. postupke u slučaju predoziranja (kao što su simptomi i hitne mjere koje treba poduzeti);

(f) mjere koje treba poduzetu u slučaju izostavljanje jedne ili više doza lijeka;

(g) upozorenje, ako je potrebno, na rizik od pojave tegoba kod prestanka uzimanja lijeka;

(h) specifičnu preporuku radi savjetovanja s liječnikom ili ljekarnikom, ako je potrebno, radi pojašnjenja u vezi s primjenom lijeka;

(5) opis nuspojava koje se mogu dogoditi pri uobičajenoj uporabi lijeka i, ako je potrebno, mjere koje je potrebno donijeti u tom slučaju;

(6) upućivanje na sljedeće:

(a) datum isteka roka valjanosti naveden na oznaci uz upozorenje da se lijek ne smije upotrebljavati nakon tog datuma;

(b) posebnim uvjetima čuvanja lijeka, ako su potrebni;

(c) upozorenjem o vidljivim znakovima kvarenja lijeka, ako je potrebno;

(d) potpunim kvalitativnim sastavom (djelatnih i pomoćnih tvari) te kvantitativnim sastavom djelatnih tvari navedenih uobičajenim imenima za svaku vrstu i veličinu pakiranja lijeka;

(e) farmaceutskim oblikom i sadržajem u težini, volumenu ili doznim jedinicama za svaku vrstu i veličinu pakiranja lijeka;

(f) informacije o tome gdje je uputa dostupna u oblicima pristupačnima osobama s invaliditetom;

(g) nazivom i adresom nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i, gdje je prikladno, nazivom ovlaštenog predstavnika u državama članicama;

(h) naziv i adresa proizvođača,

(7) datum posljednje revizije upute o lijeku.

(8) za antimikrobike, upozorenje da neispravna uporaba i odlaganje lijeka doprinosi antimikrobnoj rezistenciji.

u informacijama iz točke 3.:

(a) uzima se u obzir posebno stanje određenih kategorija korisnika (djece, trudnica ili dojilja, starijih osoba, osoba s posebnim patološkim stanjima i osoba s invaliditetom);

(b) navesti, ako je prikladno, posljedice na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rada na strojevima;

(c) navode se pomoćne tvari s kojima je važno biti upoznat radi sigurne i učinkovite uporabe lijeka i koje se navode u detaljnom vodiču iz članka 77.

Uputa o lijeku može sadržavati i informacije o važnosti pridržavanja terapijskog režima te o podršci za pridržavanje dostupnoj u državi članici. **[Am. 338]**

Prilog VII.

PODRUČJA ZA PRILAGOĐENE OKVIRE IZ ČLANKA 28.

Lijekovi koji sadržavaju fage, u slučajevima kada lijek ima promjenjiv sastav ovisno o posebnom kliničkom kontekstu.

Prilog VIII.

KORELACIJSKA TABLICA

Direktiva 2001/83 (EZ)	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
članak 2. stavak 1.		članak 1. stavci 1. i 2.
članak 2. stavak 2.		članak 1. stavak 4.
članak 2. stavak 3.		članak 1. stavak 3. i članak 142. stavak 1. druga rečenica
članak 3. stavci 1., 2. i 3.		članak 1. stavak 5. točke (a), (b) i (c)
članak 3. stavak 7.		članak 2. stavci 1. i 2.
članak 4. stavak 4.		članak 1. stavak 10. točka (a)
članak 110.		članak 1. stavak 7.
članak 4. stavak 3.		članak 1. stavak 9.
članak 4. stavak 5.		članak 1. stavak 8.
članak 5. stavak 1.		članak 3. stavak 1.
članak 5. stavak 2.		članak 3. stavak 2.
članak 5. stavak 3.		članak 3. stavak 3.
članak 5. stavak 4.		članak 3. stavak 4.
članak 6. stavak 1.		članak 5.
članak 6. stavak 2.		članak 16. stavak 1.
članak 7.		članak 16. stavak 2.
članak 6. stavak 1.		članak 5. stavak 1.
članak 8. stavak 3.		članak 6. stavak 2. i Prilog I.
članak 8. stavak 3. drugi i treći podstavak		članak 6. stavci 3. i 4.
	članak 7. i članak 8.	članak 6. stavak 5.
	članak 9.	članak 6. stavak 6.
članak 12.		članak 7.
članak 10. stavak 1. prvi podstavak		članak 9. stavak 1.
članak 10. stavak 2. točka (b) treća rečenica		članak 9. stavak 3. drugi podstavak
članak 10. stavak 1. treći podstavak		članak 9. stavak 3.
članak 10. stavak 2. točka (b) druga rečenica		članak 9. stavak 4.
članak 10. stavak 3.		članak 10.
članak 10. stavak 4.		članak 11.
članak 10.a		članak 13.
članak 10.c		članak 14.
članak 17. stavak 1. prvi podstavak		članak 30.
članak 17. stavak 1. drugi podstavak		članak 33. stavci 1. i 2., članak 35.
članak 17. stavak 2.		članak 33. stavak 3.
članak 18.		članak 33. stavak 4.

Direktiva 2001/83 (EZ)	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
članak 19. stavak 1.		članak 29. stavak 1. točke (a), (b) i (c)
	članak 23. stavak 1.	članak 48. stavci 1. i 2.
	članak 23. stavak 2. prvi podstavak uvodna rečenica i točke (a) i (b)	članak 48. stavak 3.
	članak 23. stavak 2. drugi podstavak	članak 48. stavak 4.
	članak 23. stavak 3. drugi podstavak	članak 48. stavak 5.
	članak 24.	članak 48. stavak 6.
	članak 28. stavak 1. drugi podstavak	članak 49. stavak 1.
	članak 28. stavak 2.	članak 49. stavak 2.
	članak 28. stavak 3 prva rečenica	članak 49. stavak 3.
	članak 29. treći podstavak	članak 49. stavak 4.
članak 20. prvi podstavak		članak 8.
članak 21.		članak 43.
članak 21.a prvi podstavak		članak 44. stavak 1. točke od (a) do (f)
članak 21.a drugi podstavak		članak 44. stavak 2.
članak 22.		članak 45. stavci 1. i 2.
članak 26. stavak 1.		članak 47. stavak 1. točke (a), (b) i (c)
članak 26. stavci 2. i 3.		članak 47. stavci 2. i 3.
članak 6. stavak 1.a		članak 56. stavak 1.
članak 23.a prvi podstavak		članak 56. stavak 2.
članak 8. stavak 2.		članak 56. stavak 6.
članak 23.a treći podstavak		članak 56. stavak 9.
članak 25.		članak 61.
članak 70.		članak 50.
članak 71. stavak 1.		članak 51. stavak 1. točke od (a) do (d)
članak 71. stavak 2.		članak 51. stavak 3.
članak 71. stavak 3.		članak 51. stavak 4.
članak 71. stavci 4. i 5.		članak 51. stavci 5. i 6.
članak 72.		članak 52.
članak 73.		članak 53.
članak 74.		članak 54.
članak 74.a		članak 55.
članak 11. prvi podstavak uvodna rečenica		članak 62. stavak 1.
članak 11. drugi podstavak		članak 62. stavak 2.
članak 11. četvrti podstavak		članak 62. stavak 3.
članak 58.		članak 63. stavak 1.
članak 63. stavak 2. prvi podstavak prva rečenica		članak 63. stavak 2.

Direktiva 2001/83 (EZ)	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
članak 58.		članak 63. stavak 4.
članak 59. stavak 1. prvi podstavak uvodna rečenica		članak 64. stavak 1.
članak 59. stavak 1. treći podstavak		članak 64. stavak 2.
članak 59. stavak 3.		članak 64. stavak 3.
članak 54. uvodna rečenica		članak 65. stavak 1.
članak 54.a		članak 67.
članak 66.		članak 68. stavci 1., 2. i 3.
članak 67.		članak 68. stavak 4.
članak 56.		članak 70.
članak 56.a		članak 71.
članak 57.		članak 72.
članak 62.		članak 73.
članak 63. stavak 1. prvi i drugi podstavak		članak 74. stavci 1. i 2.
članak 63. stavak 2. prvi podstavak druga rečenica		članak 74. stavak 3.
članak 63. stavak 3 druga rečenica		članak 74. stavak 4.
članak 63. stavak 3 prva rečenica		članak 75. uvodna rečenica i točke (a) i (b)
članak 61.		članak 76.
članak 60.		članak 78.
članak 64.		članak 79.
članak 65.		članak 77.
članak 10. stavak 5.		članak 81. stavak 2. točka (d)
članak 10. stavak 6.		članak 85.
članak 27.		članak 37.
članak 28. stavak 1.		članak 34. stavci 1. i 2., članak 36. stavci 1. i 2.
članak 28. stavak 2.		članak 36. stavci 5. i 6.
članak 28. stavak 3.		članak 34. stavak 5.
članak 28. stavci 4. i 5.		članak 34. stavci 6. i 7., članak 36. stavci 6. i 8.
članak 29. stavci 1., 2. i 3.		članak 38. stavci 1., 2. i 3.
članak 29. stavak 4 prva rečenica		članak 38. stavak 4.
članak 29. stavak 6.		članak 38. stavak 5.
članak 30. stavak 1.		članak 39.
članak 30. stavak 2.		članak 40.
članak 32. stavci 1., 2. i 3.		članak 41. stavci 1., 2. i 3.
članak 32. stavak 4. prvi podstavak uvodna rečenica i točke od (a) do (d)		članak 41. stavak 4. prvi podstavak uvodna rečenica i točke od (a) do (d)

Direktiva 2001/83 (EZ)	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
članak 32. stavak 4. drugi i treći podstavak		članak 41. stavak 4. drugi i treći podstavak
članak 32. stavak 5.		članak 41. stavak 5.
članak 33.		članak 42.
članak 81. treći podstavak		članak 56. stavak 3. drugi podstavak
	članak 33.	članak 59.
	članak 35.	članak 60.
članak 34.		članak 42.
	članak 36. stavak 1.	članak 86. stavak 1.
	članak 36. stavak 2.	članak 86. stavak 2.
	članak 36. stavak 3.	članak 86. stavak 3.
	članak 36. stavak 5.	članak 86. stavak 4.
članak 22.a prvi podstavak uvodna rečenica i točke (a) i (b)		članak 87. stavak 1. prvi podstavak uvodna rečenica i točke (a) i (b)
članak 22.a drugi podstavak		članak 87. stavak 1. drugi podstavak
članak 22.a stavci 2. i 3.		članak 87. stavci 2. i 3.
članak 22.b		članak 88.
članak 22.c		članak 89.
članak 23. stavci 1., 2. i 3.		članak 90. stavci 1., 2. i 3.
članak 23. stavak 4. prvi podstavak		članak 90. stavak 4 prva rečenica
članak 23. stavak 4. drugi podstavak		članak 90. stavak 5.
članak 23.b stavak 1.		članak 92. stavak 2.
članak 23.b stavak 2.		članak 92. stavak 3. prva i druga rečenica
članak 23.b stavak 2.a		članak 92. stavak 4. uvodna rečenica i točke (a) i (b)
članak 35.		članak 93.
	članak 45. stavak 1.	članak 94. stavak 1.
	članak 46. stavak 3.	članak 94. stavak 3.
	članak 46. stavak 4.	članak 94. stavak 4.
	članak 46. stavak 5.	članak 94. stavak 5.
članak 31. stavak 1. prvi podstavak		članak 95. stavak 1. prvi podstavak prva rečenica
		članak 95. stavak 1. prvi podstavak druga rečenica
članak 31. stavak 1. od drugog do petog podstavka		članak 95. stavak 1. od drugog do petog podstavka
članak 31. stavci 2., 3. i 4.		članak 95. stavci 2., 3. i 4.
članak 101.		članak 96.
članak 102. prvi podstavak točke od (a) do (e)		članak 97. stavak 1.

Direktiva 2001/83 (EZ)	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
članak 102. drugi podstavak		članak 97. stavak 2.
članak 103.		članak 98.
članak 104. stavci 1. i 2.		članak 99. stavci 1., 2. i 3.
članak 104. stavak 3. prvi podstavak		članak 99. stavak 4.
članak 104. stavak 3. drugi podstavak		članak 99. stavak 5.
članak 104. stavak 4.		članak 99. stavak 6.
članak 104.a		članak 100.
članak 105.		članak 101.
članak 106.		članak 102. stavak 1. uvodna rečenica i točke od (a) do (c), (e)
članak 107.l		članak 103.
članak 106.a		članak 104.
članak 107.		članak 105. stavci od 1. do 5.
članak 107.a stavak 1. prvi podstavak prva rečenica		članak 106. stavak 1. prvi podstavak prva rečenica
članak 107.a stavak 1. prvi podstavak druga rečenica		članak 106. stavak 1. prvi podstavak treća rečenica
članak 107.a stavak 1. drugi podstavak		članak 106. stavak 1. drugi podstavak
članak 107.a stavci od 2. do 6.		članak 106. stavci od 2. do 6.
članak 107.b stavak 1. prvi podstavak		članak 107. stavak 1. prvi podstavak
članak 107.b stavak 1. drugi i treći podstavak		članak 107. stavak 2.
članak 107.b stavci 2. i 3.		članak 107. stavci 3. i 4.
članak 107.c		članak 108.
članak 107.d		članak 109.
članak 107.e		članak 110.
članak 107.f		članak 111.
članak 107.g		članak 112.
članak 107.h		članak 113.
članak 107.i		članak 114.
članak 107.j		članak 115.
članak 107.k		članak 116.
članak 107.m		članak 117.
članak 107.n		članak 118.
članak 107.o		članak 119.
članak 107.p		članak 120.
članak 107.q		članak 121.
članak 108.		članak 122.
članak 108.a		članak 123.
članak 108.b		članak 124.

Direktiva 2001/83 (EZ)	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
članak 13.		članak 125.
članak 14.		članak 126.
članak 15.		članak 127.
članak 39.		članak 128.
članak 68.		članak 129.
članak 69.		članak 130.
članak 100.		članak 131.
članak 124.		članak 132.
članak 16. stavci 1. i 2.		članak 133.
članak 16. stavak 3., članci 53., 85. i 119.		članak 133. stavak 3.
članak 16.a		članak 134.
članak 16.b		članak 135.
članak 16.c		članak 136.
članak 16.d		članak 137.
članak 16.e		članak 138.
članak 16.f		članak 139.
članak 16.g		članak 140.
članak 16.h stavak 1.		članak 141. stavak 1.
članak 16.h stavak 2.		članak 141. stavak 2. prvi i drugi podstavak
članak 16.h stavak 2. peti podstavak		članak 141. stavak 2. treći podstavak
članak 16.h stavci 3. i 4.		članak 141. stavci 3. i 4.
članak 40. stavak 1.		članak 142. stavak 1.
članak 40. stavak 2. prvi podstavak		članak 142. stavak 2.
članak 40. stavak 2. drugi podstavak		članak 142. stavak 3. uvodna rečenica i točka (a)
članak 40. stavak 3.		članak 142. stavak 4.
članak 40. stavak 4.		članak 142. stavak 5.
članak 41. prvi podstavak		članak 143. stavak 1. uvodna rečenica i točke (a), (b) i (c)
članak 41. drugi podstavak		članak 143. stavak 2.
članak 42.		članak 144. stavak 1. prvi podstavak, čl.144. stavci 2. i 3.
članak 43.		članak 144. stavak 1. drugi podstavak
članak 44.		članak 145.
članak 45.		članak 146.
članak 46.		članak 147. stavci 1. i 2.
članak 47.a		članak 149.
članak 52.b stavak 1.		članak 150. stavak 1.
članak 118.b		članak 150. stavak 2.

Direktiva 2001/83 (EZ)	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
članak 52.b stavak 2.		članak 150. stavak 3.
članak 48. stavci 1. i 2.		članak 151. stavci 1. i 2.
članak 49. stavak 1.		članak 152. stavak 1.
članak 51.		članak 153. stavci 1., 2. i 3.
članak 52.		članak 154.
članak 52.a		članak 157.
članak 47. od prvog do četvrog podstavka		članak 160.
članak 47. peti podstavak		članak 161.
članak 127.		članak 155.
članak 46.a		članak 156.
članak 52.a		članak 157.
članak 46.b stavci 1., 2. i 3.		članak 158. stavci 1., 2. i 3.
članak 46.b stavak 4.		članak 158. stavak 4.
članak 111.b		članak 159.
članak 76.		članak 162.
članak 77.		članak 163.
članak 78.		članak 165. stavak 1 druga rečenica
članak 79.		članak 164.
članak 80.		članak 166. stavci od 1. do 4.
članak 81.		članak 167.
članak 82.		članak 168.
članak 83.		članak 169.
članak 85.a		članak 170.
članak 85.b stavak 1.		članak 171. stavak 1.
članak 85.b stavak 2. prvi i treći podstavak		članak 171. stavak 2.
članak 85.b stavci 3. i 4.		članak 171. stavci 3. i 4.
članak 85.c stavci 1. i 2.		članak 172. stavci 1. i 2.
članak 85.c stavak 6.		članak 172. stavak 3.
članak 85.c stavak 3.		članak 173. stavci 1. i 2.
članak 85.c stavak 4.		članak 174. stavak 1.
članak 85.c stavak 5.		članak 174. stavak 2.
članak 85.d		članak 174. stavak 3.
članak 86.		članak 175.
članak 87.		članak 176. stavci 1., 2. i 3.
članak 88.		članak 177.
članak 89.		članak 178.
članak 90.		članak 179.
članak 91.		članak 180.

Direktiva 2001/83 (EZ)	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
članak 92.		članak 181.
članak 93.		članak 182.
članak 94.		članak 183.
članak 95.		članak 184.
članak 96. stavak 1.		članak 185. stavak 1.
članak 96. stavak 2.		članak 185. stavak 3.
članak 97.		članak 186.
članak 98.		članak 187.
članak 111. stavak 1.		članak 188. stavci 1., 2. i 6.
članak 111. stavak 1.a		članak 188. stavak 3. točka (a)
članak 111. stavak 1.b prvi podstavak		članak 188. stavak 3. točka (b)
članak 111. stavak 1.b prvi podstavak točke od (a) do (e)		članak 188. stavak 5. točke (b), (d) i (f)
članak 111. stavak 1.c		članak 188. stavak 6.
članak 111. stavak 1.d		članak 188. stavak 5. točka (g)
članak 111. stavak 1.g		članak 188. stavak 7.
članak 111. stavak 1.h		članak 188. stavak 8.
članak 111. stavak 3. prvi podstavak		članak 188. stavak 9.
članak 111. stavak 3. drugi podstavak		članak 188. stavak 10.
članak 111. stavak 3. treći podstavak		članak 188. stavak 11.
članak 111. stavak 4.		članak 188. stavak 12.
članak 111. stavak 5. prvi podstavak		članak 188. stavak 13.
članak 111. stavak 6.		članak 188. stavak 15.
članak 111. stavak 7.		članak 188. stavak 16.
članak 111. stavak 8.		članak 188. stavak 17.
članak 111.a prvi podstavak		članak 190. stavak 1.
članak 111.a drugi podstavak		članak 190. stavak 2.
članak 112.		članak 191.
članak 113.		članak 192.
članak 114.		članak 193.
članak 115.		članak 194.
članak 116. prvi podstavak		članak 195. stavak 1.
članak 116. drugi i treći podstavak		članak 195. stavci 3. i 4.
članak 118. stavak 1.		članak 195. stavak 5.
članak 117. stavak 1.		članak 196. stavak 1. uvodna rečenica i točke od (a) do (e)
članak 117. stavci 2. i 3.		članak 196. stavci 2. i 3.
članak 117.a stavci od 1. do 3.		članak 197.
članak 118. stavak 2.		članak 198.

Direktiva 2001/83 (EZ)	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
članak 126.		članak 199.
članak 118.a		članak 206.
članak 118.c		članak 201. stavak 2.
članak 122.		članak 202.
članak 123.		članak 203.
članak 125.		članak 204.
članak 126.a stavci od 1. do 4.		članak 205.
članak 126.b		članak 208.
članak 127.b		članak 207.
članak 5.a		članak 209. stavak 1.
članak 8. stavak 2.a i stavak 2.b prvi podstavak		članak 209. stavak 2. prvi podstavak
članak 8. stavak 2.b drugi podstavak		članak 209. stavak 2. drugi podstavak
članak 18.a stavci 1. i 2.		članak 209. stavci 3. i 4.
članak 20. drugi podstavak		članak 209. stavak 5.
članak 40. stavak 1.a prvi podstavak		članak 209. stavak 6.
članak 40. stavak 3.a		članak 209. stavak 7.
članak 48. stavak 3.		članak 209. stavak 8.
članak 104. stavak 3. treći podstavak		članak 209. stavak 9.
članak 127.d stavak 1.		članak 209. stavak 10.
članak 111.c		članak 210.
članak 8. stavak 2.b		članak 211. stavak 1.
članak 20. drugi podstavak		članak 211. stavak 2.
članak 40. stavak 1.a		članak 211. stavak 3.
članak 40. stavak 3.a		članak 211. stavak 4.
članak 126.c		članak 211. stavak 5.
članak 127.d		članak 211. stavak 9.
članak 127.c		članak 212.
članak 120.		članak 213.
članak 121. stavak 1.		članak 214. stavak 1.
članak 121. stavak 2. prvi podstavak		članak 214. stavak 2.
članak 121. stavak 3. prvi podstavak		članak 214. stavak 3.
članak 121. stavak 4.		članak 214. stavak 4.
članak 121.a		članak 215.
članak 8. stavak 3. točke od (a) do (c)		Prilog I. točke 1., 2. i 3.
članak 8. stavak 3. točke od (d) do (i)		Prilog I. točke od 6. do 12.
članak 8. stavak 3. točke od (ia) do (m)		Prilog I. točke od 14. do 20.
članak 9.		Prilog I. točka 22.
Prilog I.		Prilog II.
članak 49. stavak 2.		Prilog IV. točka 1.

Direktiva 2001/83 (EZ)	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
članak 49. stavak 2.		Prilog IV. točka 4.
članak 49. stavak 3. prvi podstavak		Prilog IV. točka 5.
članak 50. stavak 1.		Prilog IV. točka 6.
članak 50. stavak 2. prvi podstavak		Prilog IV. točka 7.
članak 54.		članak 65; Prilog V.
članak 11.		Prilog VI.
članak 59.		Prilog VII. točke od 1. do 7.