P9_TA(2024)0220

Unijny kodeks odnoszący się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi

Rezolucja ustawodawcza Parlamentu Europejskiego z dnia 10 kwietnia 2024 r. w sprawie wniosku dotyczącego dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie unijnego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylającej dyrektywę 2001/83/WE i dyrektywę 2009/35/WE (COM(2023) 0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))

(Zwykła procedura ustawodawcza: pierwsze czytanie)

(C/2025/1328)

Parlament Europejski,

— uwzględniając wniosek Komisji przedstawiony Parlamentowi Europejskiemu i Radzie (COM(2023)0192),

— uwzględniając art. 294 ust. 2, art. 114 ust. 1 oraz art. 168 ust. 4 lit. c) Traktatu o funkcjonowaniu Unii Europejskiej, zgodnie z którymi wniosek został przedstawiony Parlamentowi przez Komisję (C9-0143/2023),

— uwzględniając art. 294 ust. 3 Traktatu o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

— uwzględniając opinię Europejskiego Komitetu Ekonomiczno-Społecznego z 25 października 2023 r. ([1]),

— po konsultacji z Komitetem Regionów,

— uwzględniając art. 59 Regulaminu,

— uwzględniając opinię przedstawioną przez Komisję Przemysłu, Badań Naukowych i Energii,

— uwzględniając pismo Komisji Prawnej,

— uwzględniając sprawozdanie Komisji Ochrony Środowiska Naturalnego, Zdrowia Publicznego i Bezpieczeństwa Żywności (A9-0140/2024),

1. przyjmuje poniższe stanowisko w pierwszym czytaniu;

2. zwraca się do Komisji o ponowne przekazanie mu sprawy, jeśli zastąpi ona pierwotny wniosek, wprowadzi w nim istotne zmiany lub planuje ich wprowadzenie;

3. zobowiązuje swoją przewodniczącą do przekazania stanowiska Parlamentu Radzie i Komisji oraz parlamentom narodowym.

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

P9_TC1-COD(2023)0132

Stanowisko Parlamentu Europejskiego przyjęte w pierwszym czytaniu w dniu 10 kwietnia 2024 r. w celu przyjęcia dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/... w sprawie unijnego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylającej dyrektywę 2001/83/WE i dyrektywę 2009/35/WE

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

PARLAMENT EUROPEJSKI I RADA UNII EUROPEJSKIEJ,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej, w szczególności jego art. 114 ust. 1 i art. 168 ust. 4 lit. c),

uwzględniając wniosek Komisji Europejskiej,

po przekazaniu projektu aktu ustawodawczego parlamentom narodowym,

uwzględniając opinię Europejskiego Komitetu Ekonomiczno-Społecznego,

uwzględniając opinię Komitetu Regionów,

stanowiąc zgodnie ze zwykłą procedurą ustawodawczą,

a także mając na uwadze, co następuje:

(1) Ogólne prawodawstwo farmaceutyczne Unii ustanowiono w 1965 r. w podwójnym celu – ochrony zdrowia publicznego i ujednolicenia rynku wewnętrznego leków. Od tamtego czasu znacznie się ono rozwinęło, ale wszystkim rewizjom przyświecały te nadrzędne cele. Prawodawstwo to reguluje przyznawanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wszelkich leków stosowanych u ludzi dzięki określeniu warunków i procedur związanych z wejściem na rynek i pozostaniem w obrocie. Podstawową zasadą jest przyznawanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wyłącznie w odniesieniu do leków, w przypadku których stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny, po przeprowadzeniu oceny ich jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.

(2) Ostatnia kompleksowa rewizja miała miejsce w latach 2001–2004, natomiast w późniejszym terminie przyjęto ukierunkowane rewizje dotyczące monitorowania po wydaniu pozwolenia (nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii) oraz sfałszowanych produktów leczniczych. W ciągu niemal 20 lat od ostatniej kompleksowej rewizji sektor farmaceutyczny zmienił się i stał się bardziej zglobalizowany, zarówno pod względem opracowywania, jak i produkcji. Ponadto nauka i technologia rozwijają się w szybkim tempie. Nadal występują jednak niezaspokojone potrzeby zdrowotne, tj. choroby, w przypadku których metody leczenia nie istnieją lub są nieoptymalne***, są nieodpowiednie lub skutkują znacznym obciążeniem albo których leczenie jest ukierunkowane jedynie na podgrupy danej choroby***. Co więcej, niektórzy pacjenci nie mogą czerpać korzyści z innowacji, ponieważ leki są nieprzystępne cenowo lub nie zostały wprowadzone do obrotu w danym państwie członkowskim. Istnieje także większa świadomość na temat wpływu leków na środowisko. W ostatnim czasie za sprawą pandemii COVID-19 odnośne ramy przeszły test warunków skrajnych. **[Popr. 1]**

(2a) Niniejsza dyrektywa powinna ułatwić wdrażanie podejścia „Jedno zdrowie" przez podkreślanie dobrze ugruntowanego wzajemnego powiązania między zdrowiem ludzi, zwierząt i ekosystemów oraz potrzeby uwzględnienia tych trzech wymiarów podczas likwidowania zagrożeń dla zdrowia publicznego. Stres środowiskowy i degradacja środowiska, w tym utrata różnorodności biologicznej, ułatwiają przenoszenie chorób między ludźmi i zwierzętami oraz obciążają ich zdrowie. Ponadto zanieczyszczenie farmaceutycznymi składnikami czynnymi negatywnie wpływa na jakość wód i ekosystemów i stwarza zagrożenie dla zdrowia publicznego na całym świecie. **[Popr. 2]**

(3) Niniejsza rewizja stanowi część wdrażania strategii farmaceutycznej dla Europy i ma na celu propagowanie innowacji, w szczególności w odniesieniu do niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych, przy jednoczesnym zmniejszeniu obciążenia regulacyjnego i wpływu leków na środowisko; ***stworzenie sprzyjającej atmosfery dla badań, rozwoju i produkcji leków w Unii;*** zapewnienie pacjentom dostępu do ***przystępnych cenowo*** leków innowacyjnych i leków o ugruntowanym zastosowaniu, ze szczególnym naciskiem na wzmocnienie bezpieczeństwa dostaw i przeciwdziałanie ryzyku niedoborów, z uwzględnieniem wyzwań związanych z mniejszymi rynkami Unii; oraz utworzenie zrównoważonego i konkurencyjnego systemu, który utrzymuje przystępność cenową leków dla systemów opieki zdrowotnej ***i pacjentów*** przy jednoczesnym nagradzaniu innowacji. **[Popr. 3]**

(3a) Równolegle do rewizji Unia powinna obrać za cel wzmocnienie europejskiego ekosystemu farmaceutycznego, aby przyspieszyć badania i rozwój nowych produktów leczniczych oraz wspierać innowacje w drodze ustanowienia partnerstw publiczno-prywatnych oraz zwiększenia liczby klinik uniwersyteckich, centrów doskonałości i bioklastrów. **[Popr. 4]**

(3b) Do finansowania farmaceutycznych projektów badawczych można wykorzystać szereg programów unijnych, takich jak „Horyzont Europa", InvestEU, Program UE dla zdrowia, polityka spójności i program „Cyfrowa Europa". W swoim programie badawczym Unia powinna również priorytetowo traktować współpracę między państwami, co umożliwi transnarodowe badania w celu zaspokojenia potrzeb w zakresie zdrowia publicznego. **[Popr. 5]**

(4) Niniejsza rewizja dotyczy głównie przepisów istotnych dla osiągnięcia jej celów szczegółowych; obejmuje zatem wszystkie przepisy poza przepisami dotyczącymi sfałszowanych produktów leczniczych, homeopatycznych produktów leczniczych oraz tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych. W celu zapewnienia jasności niezbędne jest jednak zastąpienie dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ([1]) nową dyrektywą. Przepisy dotyczące sfałszowanych produktów leczniczych, produktów ~~leczniczych~~***homeopatycznych*** i tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych zostają zatem utrzymane w niniejszej dyrektywie bez zmian ich treści w porównaniu z poprzednimi harmonizacjami. W świetle zmian w sposobie zarządzania Agencją Komitet ds. Roślinnych Produktów Leczniczych zostaje jednak zastąpiony grupą roboczą. **[Popr. 6]**

(5) Ochrona zdrowia publicznego musi być podstawowym celem wszelkich zasad regulujących udzielanie pozwoleń w odniesieniu do produktów leczniczych, produkcję tych produktów, nadzór nad nimi, ich dystrybucję i stosowanie. Przepisy takie powinny również zapewniać swobodny przepływ produktów leczniczych oraz usuwanie przeszkód w handlu produktami leczniczymi dla wszystkich pacjentów w Unii.

(6) Ramy regulacyjne dotyczące stosowania produktów leczniczych ***u ludzi*** powinny również uwzględniać potrzeby przedsiębiorstw z sektora farmaceutycznego oraz handlu produktami leczniczymi w obrębie Unii, bez utraty jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych. **[Popr. 7]**

(7) UE i wszystkie państwa członkowskie jako strony Konwencji ONZ o prawach osób niepełnosprawnych są związane jej postanowieniami w zakresie swoich kompetencji. Obejmuje to prawo dostępu do informacji określone w art. 21 oraz prawo do osiągnięcia najwyższego możliwego poziomu stanu zdrowia, bez dyskryminacji ze względu na niepełnosprawność, określone w art. 25.

(8) Niniejsza rewizja utrzymuje osiągnięty poziom harmonizacji. W stosownych przypadkach i w razie potrzeby przewiduje ona dalsze ograniczenie utrzymujących się różnic dzięki ustanowieniu zasad dotyczących nadzoru i kontroli nad produktami leczniczymi oraz praw i obowiązków spoczywających na właściwych organach państw członkowskich w celu zapewnienia zgodności z wymogami prawnymi. W świetle doświadczenia zdobytego w zakresie stosowania unijnego prawodawstwa farmaceutycznego oraz oceny jego funkcjonowania należy dostosować ramy regulacyjne do postępu naukowego i technologicznego, obecnych warunków rynkowych oraz rzeczywistej sytuacji gospodarczej w Unii. Osiągnięcia naukowe i technologiczne napędzają innowacje i opracowywanie produktów leczniczych, między innymi w obszarach terapeutycznych, w których nadal występują niezaspokojone potrzeby zdrowotne. W celu wykorzystania tych osiągnięć należy dostosować unijne ramy farmaceutyczne, tak aby odpowiadały one osiągnięciom naukowym takim jak genomika, uwzględniały najnowocześniejsze produkty lecznicze, np. spersonalizowane produkty lecznicze ***oraz nowatorskie terapie***, i transformację technologiczną, między innymi analizę danych, narzędzia cyfrowe i wykorzystanie sztucznej inteligencji. Dostosowania te przyczyniają się również do konkurencyjności unijnego przemysłu farmaceutycznego. **[Popr. 8]**

(8a) Niniejsza dyrektywa powinna mieć na celu zwiększenie otwartej strategicznej autonomii Unii w odniesieniu do jej celów w zakresie zdrowia publicznego. Większa liczba badań klinicznych prowadzonych w UE i wzrost lokalnej produkcji farmaceutycznych składników czynnych spowoduje wzrost odporności i równowagi europejskiego ekosystemu zdrowotnego. **[Popr. 9]**

(9) Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich i w pediatrii powinny podlegać takim samym warunkom jak wszystkie inne produkty lecznicze w odniesieniu do ich jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, na przykład odnośnie do procedur wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, jakości i wymogów dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Stosuje się jednak do nich także wymogi szczególne, biorąc pod uwagę ich unikalne cechy. Wymogi te, które są obecnie określone w odrębnych aktach ustawodawczych, należy włączyć do ogólnych ram prawnych dotyczących produktów farmaceutycznych, aby zapewnić przejrzystość i spójność wszystkich środków mających zastosowanie do wspomnianych produktów leczniczych. Ponadto do niniejszej dyrektywy należy włączyć przepisy szczegółowe, ponieważ niektóre produkty lecznicze dopuszczone do

([1]) Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67).

stosowania w pediatrii są dopuszczone do obrotu przez państwa członkowskie. ***Należy dołożyć starań, aby rozwiązać problemy dotyczące produktów leczniczych dla dzieci, takie jak brak terminowego ukończenia pediatrycznych badań klinicznych, co skutkuje brakiem danych wymaganych do uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i opóźnieniem – w porównaniu z produktami dla dorosłych – w zatwierdzaniu produktów leczniczych przeznaczonych dla dzieci.*** **[Popr. 10]**

(10) Należy zachować system dyrektywy i rozporządzenia w odniesieniu do ogólnego prawodawstwa farmaceutycznego, aby uniknąć fragmentacji krajowego prawodawstwa w zakresie produktów leczniczych stosowanych u ludzi, biorąc pod uwagę, że prawodawstwo to opiera się na systemie krajowych (wydawanych przez państwa członkowskie) i unijnych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Podstawę przyznawania krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich oraz zarządzania nimi stanowią krajowe przepisy wdrażające prawo farmaceutyczne Unii. Podczas oceny ogólnego prawodawstwa farmaceutycznego nie stwierdzono, aby wybór instrumentu prawnego spowodował szczególne problemy lub doprowadził do braku harmonizacji. Ponadto z opinii platformy REFIT ([2]) z 2019 r. wynika, że pomysł przekształcenia dyrektywy 2001/83/WE w rozporządzenie nie znalazł poparcia wśród państw członkowskich.

(11) Przepisy dyrektywy powinny pozostawać w synergii z przepisami rozporządzenia, aby umożliwić innowacje i propagować konkurencyjność unijnego przemysłu farmaceutycznego, w szczególności MŚP. W tym zakresie proponuje się zrównoważony system zachęt, w ramach którego wynagradza się innowacje, zwłaszcza w obszarze niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych, ~~oraz~~ innowacje, które docierają do pacjentów i usprawniają dostęp w całej ***Unii, oraz innowacje, które wynikają z rozwoju badań prowadzonych w*** Unii. Aby ramy regulacyjne stały się skuteczniejsze i bardziej przyjazne innowacjom, celem dyrektywy jest również zmniejszenie obciążenia administracyjnego i uproszczenie procedur dla przedsiębiorstw. **[Popr. 11]**

(11a) Niniejsza dyrektywa powinna być spójna z celami Unii w zakresie wspierania badań naukowych, innowacji, cyfryzacji, handlu, rozwoju międzynarodowego i konkurencyjności przemysłowej. **[Popr. 12]**

(12) Definicje przewidziane w dyrektywie 2001/83/WE i jej zakres należy doprecyzować w celu osiągnięcia wysokich standardów jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych oraz wyeliminowania potencjalnych luk regulacyjnych, bez zmiany ogólnego zakresu ***ani wkraczania w kompetencje krajowe w tej dziedzinie***, ze względu na rozwój naukowy i technologiczny, np. produkty niskonakładowe, produkcję przyłóżkową lub spersonalizowane produkty lecznicze, które nie obejmują przemysłowego procesu wytwarzania. **[Popr. 13]**

(13) Aby uniknąć powielania wymogów dotyczących produktów leczniczych w niniejszej dyrektywie i w rozporządzeniu, ogólne normy dotyczące jakości, bezpieczeństwa ~~i~~***,*** skuteczności ***i ryzyka środowiskowego*** produktów leczniczych określone w niniejszej dyrektywie mają zastosowanie do produktów leczniczych objętych krajowym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, a także do produktów leczniczych objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej. W związku z tym wymogi dotyczące wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego obowiązują w obu przypadkach, przy czym przepisy dotyczące statusu produktów leczniczych pod względem ich wydawania na receptę, druku informacyjnego, ochrony prawnej oraz przepisy dotyczące wytwarzania, dostaw, reklamy, nadzoru i inne wymogi krajowe mają zastosowanie do produktów leczniczych objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej. **[Popr. 14]**

(14) To, czy produkt jest objęty definicją produktu leczniczego, należy ustalać indywidualnie dla każdego przypadku, z uwzględnieniem czynników określonych w niniejszej dyrektywie, takich jak prezentacja produktu lub jego właściwości farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne.

(15) Aby uwzględnić zarówno pojawienie się nowych metod leczenia, jak i rosnącą liczbę tak zwanych produktów „z pogranicza" sektora produktów leczniczych i innych sektorów, należy zmienić niektóre definicje i odstępstwa, aby uniknąć wszelkich wątpliwości co do mającego zastosowanie prawodawstwa. ***Jeżeli brakuje jasności co do statusu prawnego produktu, właściwe organy lub Agencja oraz odpowiednie organy doradcze odpowiedzialne za inne ramy regulacyjne, a mianowicie dotyczące wyrobów medycznych i substancji pochodzenia ludzkiego, powinny podjąć konsultacje. W takich przypadkach należy, gdzie jest to stosowne, sprawdzić kompendium, o którym mowa w rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/1938*** ([3]) ***[rozporządzenie w sprawie SoHO]. Jeżeli po sprawdzeniu w kompendium nadal istnieją wątpliwości co do statusu prawnego, właściwe organy powinny przeprowadzić dalsze konsultacje w celu określenia statusu prawnego. Komisja i państwa członkowskie powinny ułatwiać współpracę między Agencją, właściwymi organami krajowymi i organami doradczymi ustanowionymi na mocy innych przepisów Unii. Opinie i zalecenia Agencji oraz odpowiednich organów doradczych dotyczące statusu prawnego produktu powinny być podawane do wiadomości publicznej po przeprowadzeniu konsultacji.W*** ~~W~~ tym samym celu, jakim jest wyjaśnienie sytuacji, w których produkt w pełni wchodzi w zakres definicji produktu leczniczego, a także odpowiada definicji innych produktów regulowanych, stosuje się zasady dotyczące produktów leczniczych przewidziane w niniejszej

([2]) Działania UE na rzecz uproszczenia prawodawstwa – coroczne badanie obciążenia z 2019 r., https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

([3]) ***Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/1938 z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie norm jakości i bezpieczeństwa substancji pochodzenia ludzkiego przeznaczonych do zastosowania u ludzi oraz uchylające dyrektywy 2002/98/WE i 2004/23/WE (Dz.U. L 2024/1938, 17.7.2024, ELI:http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj).***

dyrektywie. Ponadto, aby zapewnić jasność obowiązujących przepisów, należy również poprawić spójność terminologii prawodawstwa farmaceutycznego i wyraźnie wskazać produkty wyłączone z zakresu niniejszej dyrektywy. **[Popr. 15]**

(16) Nowa definicja substancji pochodzenia ludzkiego (SOHO) określona w [rozporządzeniu SoHO] obejmuje każdą substancję pobraną z ciała ludzkiego w dowolny sposób, niezależnie od tego, czy zawiera komórki i czy mieści się w definicji pojęcia „krwi", „tkanki" lub „komórki", na przykład mleko matki, mikrobiotę jelitową i wszelkie inne SoHO, które mogą być stosowane u ludzi w przyszłości. Takie substancje pochodzenia ludzkiego, inne niż tkanki i komórki, mogą stać się produktami leczniczymi otrzymywanymi z SoHO, innymi niż produkty lecznicze terapii zaawansowanej, jeżeli SoHO podlegają procesowi przemysłowemu obejmującemu systematyzację, odtwarzalność i operacje wykonywane rutynowo lub seryjnie, w wyniku czego powstaje produkt o znormalizowanej konsystencji. Jeżeli proces dotyczy ekstrakcji aktywnego składnika z SoHO innych niż tkanki i komórki lub transformacji SoHO innych niż tkanki i komórki, poprzez zmianę ich stałych właściwości, należy je również uznać za produkt leczniczy otrzymywany z SoHO. Jeżeli proces dotyczy zagęszczania, oddzielania lub izolowania elementów w preparatyce składników krwi, nie należy tego uważać za zmianę ich stałych właściwości.

(17) W celu uniknięcia wszelkich wątpliwości bezpieczeństwo i jakość narządów ludzkich przeznaczonych do przeszczepienia reguluje wyłącznie dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/53/UE ([4]), natomiast bezpieczeństwo i jakość substancji pochodzenia ludzkiego przeznaczonych do medycznie wspomaganej prokreacji reguluje wyłącznie [rozporządzenie SoHO lub, jeśli nie obowiązuje, dyrektywa 2004/23/WE].

(18) Produkty lecznicze terapii zaawansowanej, które są przygotowywane w sposób niesystematyczny zgodnie ze szczegółowymi normami jakości i wykorzystywane w tym samym państwie członkowskim w szpitalu, na wyłączną odpowiedzialność zawodową lekarza ***i farmaceuty szpitalnego***, w celu realizacji indywidualnej recepty lekarskiej na produkt wykonany na zamówienie dla konkretnego pacjenta powinny być wyłączone z zakresu niniejszej dyrektywy, przy jednoczesnym zapewnieniu niepodważalności odpowiednich przepisów unijnych dotyczących jakości i bezpieczeństwa („zwolnienie dotyczące szpitali"). Doświadczenie wykazało, że istnieją duże różnice w stosowaniu zwolnienia dotyczącego szpitali w poszczególnych państwach członkowskich. Aby usprawnić ***i ujednolicić*** stosowanie zwolnienia dotyczącego szpitali, w niniejszej dyrektywie wprowadzono środki dotyczące gromadzenia, zgłaszania danych, jak również corocznego przeglądu tych danych przez właściwe organy oraz ich publikacji przez Agencję w repozytorium. Ponadto Agencja powinna przedstawić sprawozdanie na temat wdrożenia zwolnienia dotyczącego szpitali w oparciu o wkład państw członkowskich celem zbadania, czy należy ustanowić dostosowane ramy dla niektórych mniej złożonych produktów leczniczych terapii zaawansowanej~~, które zostały opracowane i są stosowane w ramach zwolnienia dotyczącego szpitali~~. W przypadku uchylenia ze względów bezpieczeństwa pozwolenia na wytwarzanie i stosowanie produktów leczniczych terapii zaawansowanej w ramach zwolnienia dotyczącego szpitali odpowiednie właściwe organy informują o tym właściwe organy innych państw członkowskich. ***Właściwe organy powinny wspierać instytucje akademickie i inne podmioty nienastawione na zysk za pomocą wymogów klauzuli zwolnienia dotyczącego szpitali.*** **[Popr. 16]**

(18a) Agencja powinna ustanowić program, którego celem będzie pokierowanie podmiotami akademickimi i innymi podmiotami nienastawionymi na zysk przez scentralizowaną procedurę wydawania pozwoleń na wprowadzenie do obrotu. Program ten powinien być w stanie korzystać z wyników pilotażowego programu Agencji dotyczącego zwiększonego wsparcia dla akademickich i nienastawionych na zysk podmiotów opracowujących produkty lecznicze terapii zaawansowanej, rozpoczętego we wrześniu 2022 r. **[Popr. 17]**

(19) Niniejsza dyrektywa powinna pozostawać bez uszczerbku dla przepisów dyrektywy Rady 2013/59/Euratom ([5]), w tym w odniesieniu do uzasadnienia i optymalizacji ochrony pacjentów i innych osób poddawanych narażeniu medycznemu na działanie promieniowania jonizującego. W odniesieniu do produktów radiofarmaceutycznych stosowanych do celów terapeutycznych pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zasady dotyczące sposobu dawkowania i podawania muszą w szczególności spełniać wymogi wspomnianej dyrektywy, zgodnie z którymi

([4]) Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/45/UE z dnia 7 lipca 2010 r. w sprawie norm jakości i bezpieczeństwa narządów ludzkich przeznaczonych do przeszczepienia (Dz.U. L 207 z 6.8.2010, s. 14).

([5]) Dyrektywa Rady 2013/59/Euratom z dnia 5 grudnia 2013 r. ustanawiająca podstawowe normy bezpieczeństwa w celu ochrony przed zagrożeniami wynikającymi z narażenia na działanie promieniowania jonizującego oraz uchylająca dyrektywy 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom i 2003/122/Euratom (Dz.U. L 13 z 17.1.2014, s. 1).

dawka w objętości tarczowej jest planowana indywidualnie, a jej podanie jest odpowiednio weryfikowane, przy uwzględnieniu, że dawki dla obszarów krytycznych i tkanek prawidłowych są tak niskie, jak jest to racjonalnie osiągalne, oraz zgodne z zamierzonymi terapeutycznymi celami narażenia.

(20) W interesie zdrowia publicznego produkt leczniczy powinien zostać dopuszczony do obrotu w Unii wyłącznie po wydaniu pozwolenia na jego dopuszczenie do obrotu oraz wykazaniu jego jakości, bezpieczeństwa ~~i~~**,** skuteczności ***i ocenie ryzyka środowiskowego***. Należy jednak przewidzieć wyjątki od tego wymogu w sytuacjach charakteryzujących się pilną potrzebą podania produktu leczniczego w celu zaspokojenia szczególnych potrzeb pacjenta bądź w reakcji na potwierdzone rozprzestrzenianie się czynników chorobotwórczych, toksyn, czynników chemicznych lub promieniowania jonizującego, z których każdy może powodować szkodę. W szczególności, aby zaspokoić specjalne potrzeby, państwa członkowskie powinny mieć możliwość wyłączenia z zakresu stosowania przepisów niniejszej dyrektywy produktów leczniczych dostarczanych na złożone w dobrej wierze, niewywołane zamówienie, sporządzone zgodnie ze specyfikacją upoważnionego pracownika służby zdrowia oraz do celów stosowania przez indywidualnego pacjenta na jego bezpośrednią osobistą odpowiedzialność. Państwom członkowskim należy również umożliwić wydawanie tymczasowych zezwoleń na dystrybucję nieobjętego pozwoleniem produktu leczniczego w reakcji na podejrzewane lub potwierdzone rozprzestrzenianie się czynników chorobotwórczych, toksyn, czynników chemicznych lub promieniowania jonizującego, z których każdy może powodować szkodę. **[Popr. 18]**

(21) Decyzje w sprawie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu powinny być podejmowane na podstawie obiektywnych kryteriów naukowych odnoszących się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności danego produktu leczniczego, z wyłączeniem względów ekonomicznych lub wszelkich innych względów. Państwa członkowskie powinny jednak, w wyjątkowych wypadkach, mieć możliwość wprowadzenia zakazu stosowania na swoim terytorium produktów leczniczych.

(22) Dane szczegółowe i dokumentacja, które należy dołączyć do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, wykazują, że terapeutyczna skuteczność produktu przewyższa potencjalne ryzyko. Stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do wszystkich produktów leczniczych zostanie oceniony wtedy, gdy produkty te będą wprowadzane do obrotu, lub w innym terminie, jaki właściwy organ uzna za odpowiedni.

(22a) Należy zwracać szczególną uwagę, aby wśród uczestników badań klinicznych zagwarantować parytet płci i wszechstronność danych klinicznych. **[Popr. 19]**

(23) Ponieważ same mechanizmy rynkowe okazały się niewystarczające do stymulacji odpowiednich badań, opracowywania i dopuszczania do obrotu produktów leczniczych stosowanych u populacji pediatrycznej, ustanowiono system zarówno obowiązków, jak i premii oraz zachęt.

(24) Niezbędne jest zatem wprowadzenie wymogu przedstawiania wyników badań na populacji pediatrycznej zgodnie z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej w przypadku nowych produktów leczniczych lub w przypadku opracowywania wskazań pediatrycznych dla produktów leczniczych już dopuszczonych do obrotu, chronionych patentem lub dodatkowym świadectwem ochronnym, albo dowodu uzyskania zwolnienia lub odroczenia w momencie składania wniosku o dopuszczenie do obrotu lub wniosku o nowe wskazanie terapeutyczne, nową postać farmaceutyczną lub nową drogę podania. Aby jednak uniknąć narażania dzieci na niepotrzebne badania kliniczne lub ze względu na charakter produktów leczniczych, wymóg ten nie powinien mieć zastosowania do leków generycznych lub podobnych biologicznych produktów leczniczych i produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedury ugruntowanego zastosowania medycznego ani do ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~ i tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach uproszczonych procedur rejestracji określonych w niniejszej dyrektywie. **[Popr. 20]**

(25) W celu zapewnienia prawidłowości danych potwierdzających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dotyczących stosowania produktu u dzieci, który ma zostać dopuszczony do obrotu na podstawie tego rozporządzenia, właściwe organy powinny, na etapie walidacji wniosków o dopuszczenie do obrotu, sprawdzić zgodność z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej oraz wszelkimi zwolnieniami i odroczeniami.

(26) Aby nagrodzić zgodność ze wszystkimi środkami uwzględnionymi w zatwierdzonym planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, w odniesieniu do produktów objętych dodatkowym świadectwem ochronnym – jeżeli stosowne informacje na temat wyników przeprowadzonych badań umieszczono w druku informacyjnym – należy przyznać premię w postaci sześciomiesięcznego przedłużenia dodatkowego świadectwa ochronnego ustanowionego [rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 469/2009 ([6]) – Urząd Publikacji: proszę zastąpić odniesienie nowym instrumentem po jego przyjęciu].

([6]) Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 469/2009 z dnia 6 maja 2009 r. dotyczące dodatkowego świadectwa ochronnego dla produktów leczniczych (Dz.U. L 152 z 16.6.2009, s. 10).

(27) Nie należy wymagać niektórych danych szczegółowych ani dokumentacji składanych zwykle wraz z wnioskiem o dopuszczenie do obrotu, jeżeli produkt leczniczy jest generycznym produktem leczniczym lub podobnym biologicznym produktem leczniczym (biopodobnym), który jest dopuszczony do obrotu lub został dopuszczony do obrotu w Unii. Zarówno leki generyczne, jak i biopodobne są istotne dla zapewnienia większej grupie pacjentów dostępu do produktów leczniczych ***po bardziej przystępnych cenach*** i stworzenia konkurencyjnego rynku wewnętrznego. We wspólnym oświadczeniu władze państw członkowskich potwierdziły, że doświadczenia zdobyte w zakresie zatwierdzonych biopodobnych produktów leczniczych w ciągu ostatnich 15 lat wykazały, iż pod względem skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności są one porównywalne z ich referencyjnym produktem leczniczym, a zatem są wymienialne i mogą być stosowane zamiast produktu referencyjnego (lub odwrotnie) lub zastąpione innym produktem biopodobnym do tego samego produktu referencyjnego. **[Popr. 21]**

(28) Doświadczenie pokazuje, że wskazane jest dokładne określenie przypadków, w których nie ma konieczności dostarczania wyników badań toksykologicznych i farmakologicznych czy też badań biomedycznych w celu uzyskania pozwolenia dla produktu leczniczego, który jest zasadniczo podobny do produktu, na który otrzymano pozwolenie, przy jednoczesnym zapewnieniu, by innowacyjne przedsiębiorstwa nie były dyskryminowane. W przypadku tych określonych kategorii produktów leczniczych procedura skrócona pozwala wnioskodawcom na opieranie się na danych przedłożonych przez poprzednich wnioskodawców, a zatem umożliwia przedkładanie tylko niektórych szczególnych dokumentów.

(29) W przypadku generycznych produktów leczniczych należy jedynie wykazać równoważność generycznego produktu leczniczego z referencyjnym produktem leczniczym. W odniesieniu do biologicznych produktów leczniczych właściwym organom przekazuje się wyniki odpowiednich testów i badań porównywalności. W odniesieniu do hybrydowych produktów leczniczych, tj. w przypadku gdy produkt leczniczy nie wchodzi w zakres definicji generycznego produktu leczniczego lub wykazuje zmiany pod względem mocy, postaci farmaceutycznej, drogi podania lub wskazań terapeutycznych w porównaniu z referencyjnym produktem leczniczym, przedstawia się wyniki odpowiednich badań nieklinicznych lub badań biomedycznych w zakresie niezbędnym do stworzenia naukowego powiązania z danymi, na których opiera się pozwolenie na dopuszczenie do obrotu referencyjnego produktu leczniczego. To samo dotyczy biohybryd, tj. w przypadku gdy biopodobny produkt leczniczy wykazuje zmiany pod względem mocy, postaci farmaceutycznej, drogi podania lub wskazań terapeutycznych w porównaniu z referencyjnym biologicznym produktem leczniczym. W dwóch ostatnich przypadkach powiązanie naukowe wykazuje, że substancja czynna produktu hybrydowego nie różni się znacząco pod względem właściwości w odniesieniu do bezpieczeństwa lub skuteczności. Jeśli różni się ona znacząco pod względem tych właściwości, wnioskodawca musi złożyć pełny wniosek.

(30) Podejmowanie decyzji regulujących dotyczących opracowywania leków, udzielania na nie pozwoleń oraz nadzoru nad nimi może być poparte dostępem do danych dotyczących zdrowia i ich analizą, w tym, w stosownych przypadkach, danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. danych dotyczących zdrowia uzyskanych poza badaniami biomedycznymi. Właściwe organy powinny mieć możliwość wykorzystywania takich danych, w tym w ramach interoperacyjnej infrastruktury europejskiej przestrzeni danych dotyczących zdrowia. ***Dane generowane za pomocą metod in silico, takich jak modelowanie obliczeniowe i symulacja, modelowanie molekularne, modelowanie mechanistyczne, cyfrowy bliźniak i sztuczna inteligencja mogą być w stosownych przypadkach również wykorzystywane do wspierania procesu podejmowania decyzji regulacyjnych.*** **[Popr. 22]**

(31) W dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/63/UE ([7]) ustanowiono przepisy dotyczące ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych oparte na zasadach zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia. Wszystkie badania wykorzystujące zwierzęta, z których czerpie się istotne informacje dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego, powinny uwzględniać te zasady zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia, gdy dotyczą one opieki nad żywymi zwierzętami i wykorzystywania tych zwierząt do celów naukowych, oraz ***oraz*** powinny ***być stosowane w razie konieczności i*** zostać zoptymalizowane, aby dawały najbardziej zadowalające rezultaty przy wykorzystaniu minimalnej liczby zwierząt**. *Wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie powinien prowadzić badań na zwierzętach, jeżeli dostępne są zadowalające pod względem naukowym metody badawcze bez ich udziału. Jeżeli nie ma zadowalających pod względem naukowym metod badań bez udziału zwierząt, wnioskodawcy, którzy wykorzystują zwierzęta w badaniach, powinni dopilnować, aby stosowano zasady zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia badań na zwierzętach do celów naukowych w odniesieniu do każdego badania na zwierzętach przeprowadzonego w celu poparcia wniosku*.** Procedury takich badań powinny zostać opracowane w taki sposób, by unikać powodowania bólu, cierpienia, stresu lub trwałego uszkodzenia u zwierząt, oraz powinno się w nich uwzględniać dostępne wytyczne EMA i ICH. W szczególności wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinni mieć na uwadze zasady określone w dyrektywie 2010/63/UE, łącznie ze stosowaniem, w miarę możliwości, metod nowego podejścia zamiast badań na zwierzętach. Takie metody mogą obejmować między innymi: modele in vitro, na przykład systemy mikrofizjologiczne, w tym technologię „narząd na chipie", modele kultury komórkowej (2D i 3D), organoidy i modele bazujące na ludzkich komórkach macierzystych; narzędzia in silico lub podejścia przekrojowe ***i grupujące, modele jaja wodnego, a także gatunki bezkręgowe***. **[Popr. 23]**

([7]) Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/63/UE z dnia 22 września 2010 r. w sprawie ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych (Dz.U. L 276 z 20.10.2010, s. 33).

(32) W miarę możliwości należy wprowadzić procedury ułatwiające wspólne badania na zwierzętach, aby uniknąć ~~niepotrzebnego powielania~~***niepotrzebnych*** badań z wykorzystaniem żywych zwierząt~~,~~ objętych dyrektywą 2010/63/UE. Wnioskodawcy ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinni dołożyć wszelkich starań, aby ponownie wykorzystywać wyniki badań na zwierzętach oraz podawać do wiadomości publicznej uzyskane wyniki badań na zwierzętach. Przy składaniu skróconych wniosków wnioskodawcy ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinni odnieść się do właściwych badań przeprowadzonych na potrzeby referencyjnego produktu leczniczego. **[Popr. 24]**

(33) W odniesieniu do badań klinicznych, w szczególności tych przeprowadzanych poza Unią, na produktach leczniczych przeznaczonych do dopuszczenia do obrotu w Unii, w czasie oceny wniosku o dopuszczenie do obrotu należy zweryfikować, czy badania te zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej i wymogami etycznymi równoważnymi przepisom rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 ([8]).

(34) W określonych okolicznościach można wydawać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, z zastrzeżeniem spełnienia określonych obowiązków lub warunków – warunkowo lub w wyjątkowych okolicznościach. W podobnych okolicznościach przepisy powinny zezwalać na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych objętych standardowym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu na potrzeby nowych wskazań terapeutycznych – warunkowo lub w wyjątkowych okolicznościach. Produkty dopuszczone do obrotu warunkowo lub w wyjątkowych okolicznościach powinny co do zasady spełniać wymogi dotyczące standardowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, z wyjątkiem określonych odstępstw lub warunków wskazanych we właściwym warunkowym lub wyjątkowym pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, oraz powinny podlegać szczegółowemu przeglądowi pod kątem spełnienia nałożonych określonych warunków lub obowiązków. W takich przypadkach należy stosować odpowiednio podstawy odmowy udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

(34a) Jeżeli ocena ryzyka dla środowiska naturalnego danego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu przed 30 października 2005 r. jest niekompletna lub niewystarczająco uzasadniona, powinna istnieć możliwość cofnięcia krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Jednak przed podjęciem decyzji w sprawie cofnięcia pozwolenia należy zadbać o to, aby nie ograniczano pacjentom dostępu do takich produktów leczniczych. **[Popr. 25]**

(35) Z wyjątkiem tych produktów leczniczych, które podlegają scentralizowanej procedurze wydawania pozwoleń ustanowionej w [zmienionym rozporządzeniu (UE) nr 726/2004], pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego powinno zostać wydane przez właściwy organ w jednym państwie członkowskim. Aby uniknąć niepotrzebnych obciążeń administracyjnych i finansowych dla wnioskodawców i właściwych organów, pełną szczegółową ocenę wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego należy przeprowadzić tylko raz. Właściwe jest zatem ustanowienie szczególnych procedur w odniesieniu do wzajemnego uznawania krajowych pozwoleń. Ponadto powinna istnieć możliwość równoległego złożenia tego samego wniosku w kilku państwach członkowskich w celu dokonania wspólnej oceny pod przewodnictwem jednego z zainteresowanych państw członkowskich.

(36) Należy ponadto ustanowić zasady w ramach tych procedur w celu rozwiązywania bez zbędnej zwłoki wszelkich nieporozumień między właściwymi organami w grupie koordynacyjnej do spraw procedury wzajemnego uznawania i zdecentralizowanej procedury w odniesieniu do produktów leczniczych („grupa koordynacyjna"). W przypadku różnicy zdań między państwami członkowskimi odnośnie do jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności produktu leczniczego należy przeprowadzić naukową ocenę zagadnienia zgodnie z normą unijną, w wyniku której zapadnie w tej sprawie jedna decyzja wiążąca dla zainteresowanych państw członkowskich. Decyzja ta powinna być przyjęta w drodze szybkiej procedury zapewniającej ścisłą współpracę między Komisją a państwami członkowskimi.

(37) W niektórych przypadkach poważnych nieporozumień, których nie można rozwiązać, sprawa powinna zostać przekazana na wyższy szczebel i powinna być przedmiotem opinii naukowej Agencji, wdrażanej następnie w drodze decyzji Komisji.

(38) Aby lepiej chronić zdrowie publiczne i uniknąć niepotrzebnego powielania starań podczas rozpatrywania wniosku o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, państwa członkowskie powinny systematycznie sporządzać sprawozdania oceniające w odniesieniu do każdego produktu leczniczego, który uzyskuje od nich pozwolenie, oraz na wniosek wymieniać te sprawozdania. Państwo członkowskie powinno ponadto być zdolne do zawieszenia rozpatrywania wniosku dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, który jest w danej chwili aktywnie rozpatrywany w innym państwie członkowskim, z zamiarem uznania decyzji podjętej przez to ostatnie państwo członkowskie.

([8]) Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE (Dz.U. L 158 z 27.5.2014, s. 1).

(39) W interesie zapewnienia możliwie najszerszego dostępu do produktów leczniczych państwo członkowskie, które jest zainteresowane uzyskaniem dostępu do konkretnego produktu leczniczego będącego przedmiotem procesu wydawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury zdecentralizowanej i procedury wzajemnego uznawania, powinno mieć możliwość przystąpienia do tej procedury.

(40) W celu poprawy dostępności produktów leczniczych, w szczególności na mniejszych rynkach, w przypadkach gdy wnioskodawca nie występuje o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w ramach procedury wzajemnego uznawania w danym państwie członkowskim, należy umożliwić temu państwu członkowskiemu, z powodów uzasadnionych względami ochrony zdrowia publicznego, wydanie pozwolenia na wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego.

(41) W przypadku generycznych produktów leczniczych, spośród których w odniesieniu do referencyjnego produktu leczniczego przyznano na podstawie procedury scentralizowanej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wnioskodawcom występującym o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu należy zapewnić, na określonych warunkach, możliwość wyboru jednej spośród dwóch procedur. Podobnie procedura wzajemnego uznawania lub procedura zdecentralizowana powinny pozostać dostępne do wyboru w odniesieniu do niektórych produktów leczniczych, nawet jeśli stanowią one innowację w leczeniu lub stanowią korzyść dla społeczeństwa lub pacjentów. Ponieważ leki generyczne stanowią znaczną część rynku produktów leczniczych, ich dostęp do rynku unijnego należy ułatwić w świetle zdobytych doświadczeń, a proces włączania innych zainteresowanych państw członkowskich do takiej procedury należy jeszcze bardziej uprościć.

(42) Uproszczenie procedur nie powinno wpływać na normy ani na jakość oceny naukowej służącej zagwarantowaniu jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych, a zatem okres oceny naukowej powinien pozostać niezmieniony. Przewiduje się jednak skrócenie ogólnego czasu trwania procedury wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu z 210 do 180 dni.

(43) Państwa członkowskie powinny zapewnić odpowiednie finansowanie właściwych organów w celu umożliwienia im wykonywania ich zadań wynikających z niniejszej dyrektywy i [zmienionego rozporządzenia (UE) nr 726/2004]. Ponadto państwa członkowskie powinny zapewnić, aby właściwe organy przydzielały odpowiednie środki na potrzeby wnoszenia przez nie wkładu w prace Agencji, z uwzględnieniem wynagrodzenia opartego na kosztach otrzymywanego od Agencji.

(44) Jeśli chodzi o dostęp do produktów leczniczych, w poprzednich zmianach w unijnym prawodawstwie farmaceutycznym uwzględniono tę kwestię, przewidując przyspieszoną ocenę wniosków o dopuszczenie do obrotu lub zezwalając na warunkowe dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych w przypadku niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych. Chociaż środki te pomogły przyspieszyć wydawanie pozwoleń na innowacyjne i obiecujące terapie ***w niektórych obszarach, niektóre priorytety w dziedzinie zdrowia publicznego nadal nie zostały zrealizowane i***~~**,**~~ ~~**te**~~ produkty lecznicze nie zawsze docierają do pacjenta, a dostęp pacjentów w Unii do produktów leczniczych jest wciąż zróżnicowany. Dostęp pacjentów do produktów leczniczych zależy od wielu czynników. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie są zobowiązani do wprowadzenia produktu leczniczego do obrotu we wszystkich państwach członkowskich; mogą podjąć decyzję o niewprowadzaniu swoich produktów leczniczych do obrotu w jednym państwie członkowskim lub ich większej liczbie lub o ich wycofaniu z jednego państwa członkowskiego lub ich większej liczby***, często ze względów komercyjnych***. Innymi czynnikami wpływającymi na wprowadzenie na rynek i dostęp pacjentów są krajowe polityki w zakresie ustalania cen i refundacji, wielkość populacji, organizacja systemów opieki zdrowotnej i krajowe procedury administracyjne. ***Ponadto złożone środowisko regulacyjne i powiązane obciążenie administracyjne mogą uniemożliwiać MŚP, instytucjom badawczym i instytucjom naukowym opracowującym obiecujące terapie innowacyjne składanie wniosku o warunkowe dopuszczenie do obrotu.*** **[Popr. 26]**

(44a) Aby zwiększyć dostępność leków i zmniejszyć nierówności w dostępie w Unii, posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych powinni złożyć wniosek o ustalenie cen i refundację w państwie członkowskim na żądanie. **[Popr. 27]**

(45) Rozwiązanie problemu nierównego dostępu pacjentów do produktów leczniczych i braku przystępności cenowej tych produktów stało się jednym z kluczowych priorytetów strategii farmaceutycznej dla Europy, co podkreślono również w konkluzjach Rady ([9]) i rezolucji Parlamentu Europejskiego ([10]). Państwa członkowskie zaapelowały o dostosowanie zmienionych mechanizmów i zachęt na rzecz opracowywania produktów leczniczych do poziomu niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych, przy jednoczesnym zapewnieniu stabilności systemu opieki zdrowotnej oraz dostępu pacjentów do przystępnych cenowo produktów leczniczych i ich dostępności we wszystkich państwach członkowskich. ***Monitorowanie i ocena dostępu do produktów leczniczych na szczeblu Unii ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia wyników osiągniętych dzięki zachętom.*** **[Popr. 28]**

([9]) Konkluzje Rady w sprawie wzmocnienia równowagi w systemach farmaceutycznych w Unii Europejskiej i jej państwach członkowskich (Dz.U. C 269 z 23.7.2016, s. 31). Konkluzje Rady w sprawie dostępu do leków i wyrobów medycznych z myślą o silniejszej i odpornej UE (2021/C 269 I/02).

([10]) Rezolucja Parlamentu Europejskiego z dnia 2 marca 2017 r. w sprawie unijnych możliwości zwiększenia dostępu do leków (2016/2057(INI)), Brak leków 2020/2071(INI).

(46) Dostęp obejmuje również przystępność cenową. W tym względzie unijne prawodawstwo farmaceutyczne nie narusza kompetencji państw członkowskich w zakresie ustalania cen i refundacji. Celem jest wywarcie, w komplementarny sposób, pozytywnego wpływu na przystępność cenową i stabilność systemów opieki zdrowotnej dzięki środkom wspierającym konkurencję ze strony leków generycznych i biopodobnych. Konkurencja ze strony leków generycznych i biopodobnych powinna z kolei przyczynić się do poprawy dostępu pacjentów do produktów leczniczych.

(46a) Państwa członkowskie stosują zróżnicowane procedury i środki w zakresie ustalania cen i refundacji produktów leczniczych. Te procedury i środki mają duży wpływ na dostęp do produktów leczniczych, w szczególności w odniesieniu do tempa, w jakim są udostępniane. Państwa członkowskie stosują też szczególne procedury i środki, aby wspierać konkurencję ze strony generycznych i biopodobnych produktów leczniczych. Uwzględniając kompetencje państw członkowskich i dostrzegając różnice, jakie można zaobserwować w dostępie do produktów leczniczych w całej Unii, należy nadać wyższy priorytet wymianie najlepszych praktyk między właściwymi organami krajowymi w tej dziedzinie. W tym względzie Komisja powinna odgrywać szczególną rolę w ułatwianiu takiej wymiany najlepszych praktyk. **[Popr. 29]**

(47) Aby zapewnić dialog między wszystkimi podmiotami w cyklu życia leków, na forum Komitetu Farmaceutycznego prowadzi się dyskusje na temat kwestii politycznych związanych ze stosowaniem przepisów dotyczących przedłużenia okresu ochrony prawnej danych ~~na potrzeby wprowadzenia na rynek~~. Komisja może zaprosić organy odpowiedzialne za ocenę technologii medycznych, o których mowa w rozporządzeniu (UE) 2021/2282, lub krajowe organy odpowiedzialne za ustalanie cen i refundację – w razie potrzeby – do wzięcia udziału w obradach Komitetu Farmaceutycznego. **[Popr. 30]**

(48) Chociaż podejmowanie decyzji dotyczących ustalania cen i refundacji należy do kompetencji państw członkowskich, w strategii farmaceutycznej dla Europy zapowiedziano działania wspierające współpracę państw członkowskich, aby poprawić przystępność cenową***. Podczas gdy cena płacona w danym państwie członkowskim odzwierciedla preferencje krajowego systemu opieki zdrowotnej, lepsza koordynacja ustalania cen i zamówień publicznych mogłaby przyczynić się do bardziej równego i terminowego dostępu do produktów leczniczych, w tym w państwach członkowskich o mniejszej sile nabywczej. Komisja może wspierać inicjatywy takie jak inicjatywa Beneluxa w sprawie polityki farmaceutycznej i deklaracja z Valletty***. Komisja przekształciła grupę właściwych organów krajowych ds. ustalania cen i refundacji oraz publicznych płatników opieki zdrowotnej (NCAPR) z doraźnego forum w platformę stałej dobrowolnej współpracy mającą na celu wymianę informacji i najlepszych praktyk w zakresie polityki ustalania cen, płatności i udzielania zamówień publicznych, aby poprawić przystępność cenową i opłacalność leków oraz stabilność systemu opieki zdrowotnej. Komisja jest zobowiązana do zacieśnienia tej współpracy i dalszego wspierania wymiany informacji między organami krajowymi, w tym w zakresie zamówień publicznych na leki, przy jednoczesnym pełnym poszanowaniu kompetencji państw członkowskich w tej dziedzinie. Komisja ***powinna przygotować wytyczne dotyczące najlepszego sposobu wdrażania „kryteriów oferty najkorzystniejszej ekonomicznie" w zamówieniach publicznych, których celem jest zapewnienie najlepszego stosunku jakości do ceny, a nie tylko kryterium najniższej ceny. Komisja*** może również zaprosić członków NCAPR do wzięcia udziału w obradach Komitetu Farmaceutycznego dotyczących zagadnień, które mogą mieć wpływ na polityki w zakresie ustalania cen lub refundacji, takich jak zachęty do wprowadzania produktów na rynek. ***Wspólne udzielanie zamówień nie powinno mieć na celu wywarcia szkodliwego wpływu na dostęp do produktów leczniczych w państwach, które nie biorą udziału w zamówieniach.*** **[Popr. 31]**

(49) Wspólne udzielanie zamówień zarówno w obrębie danego państwa, jak i na poziomie międzynarodowym, może poprawić dostęp, przystępność cenową i bezpieczeństwo dostaw leków, zwłaszcza w przypadku mniejszych państw. Państwa członkowskie zainteresowane wspólnym udzielaniem zamówień na leki mają do dyspozycji dyrektywę 2014/24/UE ([11]), w której określono procedury zakupów dla nabywców publicznych, umowę dotyczącą wspólnego udzielania zamówień ([12]) i proponowane zmienione rozporządzenie finansowe ([13]). Na wniosek państw członkowskich Komisja może wspierać zainteresowane państwa członkowskie poprzez ułatwianie koordynacji z myślą o umożliwieniu pacjentom w Unii dostępu do leków, a także wymiany informacji, w szczególności

([11]) Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2014/24/UE z dnia 26 lutego 2014 r. w sprawie zamówień publicznych, uchylająca dyrektywę 2004/18/WE (Dz.U. L 94 z 28.3.2014, s. 65).

([12]) Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/2371 z dnia 23 listopada 2022 r. w sprawie poważnych transgranicznych zagrożeń zdrowia oraz uchylenia decyzji nr 1082/2013/UE.

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

w odniesieniu do leków stosowanych w leczeniu chorób rzadkich i przewlekłych. ***W przypadku wspólnego zamawiania produktów leczniczych, które jest medycznym środkiem przeciwdziałania w przypadku poważnego transgranicznego zagrożenia zdrowia, zastosowanie ma rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/2371*** [14]**. [Popr. 32]**

(50) Ustanowienie opartej na kryteriach definicji „niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej" jest konieczne, aby zachęcić do opracowywania produktów leczniczych w obszarach terapeutycznych, w których występuje obecnie niedobór świadczeń. W celu zapewnienia, aby pojęcie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej odzwierciedlało rozwój naukowy i technologiczny oraz aktualny stan wiedzy w zakresie chorób, w przypadku których metody leczenia są niewystarczające, ***i zapobiegało rozszerzaniu ochrony danych w sposób utrudniający osiągnięcie celu z powodu niejasnej interpretacji „niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej",*** Komisja powinna określić ~~i zaktualizować, w drodze aktów wykonawczych,~~ kryteria dotyczące zadowalającej metody diagnozowania, zapobiegania lub leczenia, „utrzymującej się wysokiej zachorowalności lub umieralności", „odpowiedniej populacji pacjentów" po przeprowadzeniu oceny naukowej przez Agencję. Agencja będzie dążyć do uzyskania wkładu od szerokiego grona organów lub podmiotów działających w całym cyklu życia produktów leczniczych w ramach procesu konsultacji ustanowionego na mocy [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004], a także uwzględni inicjatywy naukowe na szczeblu unijnym lub między państwami członkowskimi związane z analizą niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych, obciążeniem chorobami i ustalaniem priorytetów w zakresie badań i rozwoju. ***Agencja powinna również zasięgać opinii innych odpowiednich zainteresowanych stron, w tym odpowiednich populacji pacjentów.*** Kryteria dotyczące „niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej" mogą następnie zostać wykorzystane przez państwa członkowskie do określenia konkretnych obszarów terapeutycznych będących przedmiotem zainteresowania***, ale nie muszą mieć automatycznego wpływu na decyzje państw członkowskich w zakresie cen i refundacji produktów leczniczych, które powinny uwzględniać czynniki, w szczególności ocenę technologii medycznych, inne niż definicja ustanowiona w niniejszej dyrektywie***. **[Popr. 33]**

(50a) Pojęcie zachorowalności w definicji „niezaspokojonych potrzeb medycznych" powinno uwzględniać wiele czynników. Zachorowalność należy rozumieć jako obejmującą aspekty jakości życia pacjentów, dużą uciążliwość choroby i leczenia oraz niezdolność do wykonywania codziennych czynności. Ocena „niezaspokojonych potrzeb medycznych" powinna zatem uwzględniać odpowiednie dane pochodzące od pacjentów. **[Popr. 34]**

(51) Dodanie nowych wskazań terapeutycznych dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu przyczynia się do zapewniania pacjentom dostępu do dodatkowych możliwości leczenia, w związku z czym należy do tego zachęcać.

(51a) Należy także popierać repozycjonowanie produktów leczniczych niechronionych patentem w celu rozwoju nowych opcji leczenia, gdyż może ono ułatwiać dostęp po przystępnej cenie i zapewniać istotne korzyści pacjentom. **[Popr. 35]**

(52) W przypadku wniosku o ~~pierwotne~~ dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających nową substancję czynną należy zachęcać do przedkładania wyników badań klinicznych, które obejmują jako komparator istniejącą terapię opartą na dowodach, aby wesprzeć generowanie porównawczych dowodów klinicznych, które są istotne i mogą odpowiednio uzupełniać późniejsze oceny technologii medycznych oraz decyzje w sprawie ustalania cen i refundacji przez państwa członkowskie. ***Właściwe organy krajowe i Agencja powinny promować, w razie możliwości, wykorzystywanie badań porównawczych, które porównują nowe substancje czynne z dotychczasowym leczeniem, zapewniając doradztwo regulacyjne przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych.*** **[Popr. 36]**

(53) Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien***, w ramach swoich obowiązków,*** zapewnić odpowiednie i nieprzerwane dostawy produktu leczniczego przez cały okres jego ~~życia, niezależnie od tego, czy dany produkt leczniczy jest objęty zachętą dotyczącą dostaw~~***eksploatacji***. **[Popr. 37]**

(54) Mikroprzedsiębiorstwa oraz małe i średnie przedsiębiorstwa („MŚP"), podmioty nienastawione na zysk lub podmioty o ograniczonym doświadczeniu w systemie unijnym powinny wykorzystywać dodatkowy czas na ~~wprowadzenie~~***złożenie wniosku o ustalenie cen i refundację w odniesieniu do*** produktu leczniczego ~~do obrotu~~ w państwach członkowskich, w których pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne, ~~w celu uzyskania dodatkowej ochrony prawnej danych~~***oraz jeżeli państwo członkowskie tego zażądało***. **[Popr. 38]**

(55) ~~Stosując przepisy dotyczące zachęt do wprowadzania na rynek,~~ Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i państwa członkowskie powinny dołożyć wszelkich starań, aby osiągnąć wzajemnie uzgodnione dostawy produktów leczniczych zgodnie z potrzebami danego państwa członkowskiego, bez nieuzasadnionego opóźniania lub utrudniania drugiej stronie korzystania z jej praw wynikających z niniejszej dyrektywy. **[Popr. 39]**

---

[14] ***Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/2371 z dnia 23 listopada 2022 r. w sprawie poważnych transgranicznych zagrożeń zdrowia oraz uchylenia decyzji nr 1082/2013/UE (Dz.U. L 314 z 6.12.2022, s. 26).***

~~(56) Państwa członkowskie mają możliwość odstąpienia od warunku wejścia na rynek na ich terytorium w celu uzyskania przedłużenia ochrony danych na potrzeby wprowadzenia na rynek. Można tego dokonać poprzez złożenie oświadczenia o braku sprzeciwu wobec przedłużenia okresu ochrony prawnej danych. Oczekuje się, że będzie to mieć miejsce szczególnie w sytuacjach, w których wejście na rynek konkretnego państwa członkowskiego jest fizycznie niemożliwe, lub w przypadku gdy istnieją szczególne powody, dla których państwo członkowskie pragnie, by takie wejście na rynek odbyło się w późniejszym terminie.~~ **[Popr. 40]**

(57) ~~Wydawanie dokumentacji przez państwa członkowskie w odniesieniu do przedłużenia okresu ochrony danych do celów dostarczania produktów leczniczych we wszystkich~~***Wniosek o ustalenie cen i refundację w*** państwach członkowskich~~, w których pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne, w szczególności zwolnienie z warunków takiego przedłużenia, w żadnym momencie~~ nie wpływa na uprawnienia państw członkowskich w zakresie dostarczania, ustalania cen produktów leczniczych lub włączania ich w zakres krajowych schematów ubezpieczenia zdrowotnego. ~~Państwa członkowskie nie zrzekają się możliwości zwracania się o wydanie lub dostarczenie danego produktu w dowolnym momencie przed przedłużeniem okresu ochrony danych, w jego trakcie lub po jego zakończeniu.~~ **[Popr. 41]**

(58) Alternatywny sposób wykazania dostaw odnosi się do włączenia produktów leczniczych do wykazu pozytywnego produktów leczniczych wchodzących w zakres krajowego systemu ubezpieczeń zdrowotnych zgodnie z dyrektywą ***Rady*** 89/105/EWG ([15]). Związane z tym negocjacje między przedsiębiorstwami a państwem członkowskim powinny być prowadzone w dobrej wierze***, a wszystkie strony powinny przestrzegać terminów określonych w dyrektywie 89/105/EWG***. **[Popr. 42]**

(58a) Transgraniczna opieka zdrowotna jest dla pacjentów ważną drogą dostępu do produktów leczniczych, które w przeciwnym razie mogłyby nie być im dostępne. Aby ułatwić dostęp do produktów leczniczych, w szczególności w przypadku małych populacji pacjentów, jak dzieci lub pacjenci z rzadkimi chorobami, których dostęp do produktów leczniczych jest często utrudniony, lub gdy podawanie leku wymaga szczególnych kompetencji lub infrastruktury, należy wspierać pełne wdrożenie dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/24/UE ([16])***. W tym względzie należy rozważyć wszystkie alternatywne sposoby udostępniania pacjentom produktów leczniczych. Właściwe organy państw członkowskich powinny zatem wykorzystywać NCAPR do dzielenia się najlepszymi praktykami w zakresie wdrażania transgranicznych umów o dostępie oraz negocjacji.*** **[Popr. 43]**

~~(59) Państwo członkowskie, które uważa, że warunki dostawy nie zostały spełnione na jego terytorium, powinno przedstawić uzasadnione oświadczenie o niezgodności najpóźniej w ramach procedury Stałego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi dotyczącej zmiany związanej z zapewnieniem odpowiedniej zachęty.~~ **[Popr. 44]**

(60) Komisja i państwa członkowskie stale monitorują wszelkie dane i wnioski ze stosowania systemu zachęt w celu poprawy, w tym poprzez akty wykonawcze, sposobu stosowania tych przepisów. W tym zakresie Komisja ustanawia wykaz krajowych punktów kontaktowych.

(61) W przypadku gdy odpowiedni organ w Unii wydał licencję przymusową ~~w celu zareagowania na stan zagrożenia zdrowia publicznego~~***na warunkach określonych w prawie Unii i zgodnie z umowami międzynarodowymi,***„ ochrona prawna danych może – jeśli nadal obowiązuje – uniemożliwić skuteczne korzystanie z tej licencji przymusowej, ponieważ utrudnia dopuszczenie do obrotu generycznych produktów leczniczych, a tym samym dostęp do produktów leczniczych niezbędnych do zażegnania kryzysu. Z tego powodu ochrona danych i obrotu powinna zostać zawieszona~~, jeżeli wydano licencję przymusową w celu zareagowania na stan zagrożenia zdrowia publicznego~~. Takie zawieszenie ochrony prawnej danych powinno być dozwolone wyłącznie w odniesieniu do udzielonej licencji przymusowej i jej beneficjenta. Zawieszenie to musi być zgodne z celem, zakresem terytorialnym, czasem trwania i przedmiotem udzielonej licencji przymusowej. **[Popr. 45]**

(62) Zawieszenie ochrony prawnej danych powinno zostać przyznane wyłącznie na czas trwania licencji przymusowej ***w państwach członkowskich, w których przyznano licencję przymusową***. „Zawieszenie" ochrony danych i obrotu ***zgodnie z warunkami licencji przymusowej przyznanej przez odpowiedni urząd w Unii na warunkach określonych w prawie unijnym i zgodnie z umowami międzynarodowymi***~~w przypadku stanu zagrożenia zdrowia publicznego~~ oznacza, że ochrona danych i obrotu nie wywołuje żadnych skutków w odniesieniu do konkretnego

([15]) ***Dyrektywa Rady 89/105/EWG z dnia 21 grudnia 1988 r. dotycząca przejrzystości środków regulujących ustalanie cen na produkty lecznicze przeznaczone do użytku przez człowieka oraz włączenia ich w zakres krajowego systemu ubezpieczeń zdrowotnych (Dz.U. L 40 z 11.2.1989, s. 8).***

([16]) ***Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/24/UE z dnia 9 marca 2011 r. w sprawie stosowania praw pacjentów w transgranicznej opiece zdrowotnej (Dz.U. L 88 z 4.4.2011, s. 45).***

licencjobiorcy licencji przymusowej w czasie jej obowiązywania. Po wygaśnięciu licencji przymusowej ochrona danych i obrotu zostaje wznowiona. Zawieszenie nie powinno skutkować przedłużeniem pierwotnego czasu trwania tej ochrony. **[Popr. 46]**

(63) Wnioskodawcy ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu generycznych, biopodobnych, hybrydowych lub biohybrydowych produktów leczniczych mogą obecnie przeprowadzać badania, testy oraz spełniać późniejsze wymogi praktyczne niezbędne do uzyskania zezwoleń regulacyjnych dla tych produktów leczniczych w okresie ochrony referencyjnego produktu leczniczego na podstawie patentu lub dodatkowego świadectwa ochronnego (SPC), bez uznania tego za naruszenie patentu lub SPC. Stosowanie tego ograniczonego odstępstwa jest jednak fragmentaryczne w całej Unii i w celu ułatwienia wejścia na rynek generycznych, biopodobnych, hybrydowych i biohybrydowych produktów leczniczych, które opierają się na referencyjnym produkcie leczniczym, uważa się za konieczne uściślenie zakresu tego odstępstwa, aby zapewnić zharmonizowane stosowanie we wszystkich państwach członkowskich, zarówno pod względem beneficjentów, jak i objętych działań. Odstępstwo to musi być ograniczone do prowadzenia badań i testów oraz innych działań niezbędnych do celów procesu zatwierdzania przez organy regulacyjne, oceny technologii medycznych i wniosku o refundację, nawet jeśli może to wymagać szeroko zakrojonej produkcji próbnej w celu wykazania niezawodności produkcji. W czasie trwania ochrony referencyjnego produktu leczniczego na podstawie patentu lub SPC nie można wykorzystywać do celów komercyjnych uzyskanych w ten sposób końcowych produktów leczniczych na potrzeby otrzymania zatwierdzenia przez organy regulacyjne.

(64) Umożliwi to ***podjęcie wszystkich niezbędnych kroków, aby ułatwić terminowy dostęp do generycznych produktów leczniczych,*** m.in. prowadzenie badań w celu wsparcia procesu ustalania cen i refundacji, a także wytwarzania lub zakupu chronionych patentem substancji czynnych w celu ubiegania się o pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w tym okresie, co ~~przyczyni się do wejścia~~***przyspieszy wchodzenie na rynek produktów leczniczych, a zwłaszcza wejście*** na rynek leków generycznych i biopodobnych w dniu utraty ochrony na podstawie patentu lub SPC. **[Popr. 47]**

(65) ***Terminowy dostęp do generycznych i biopodobnych produktów leczniczych uznano za priorytet w konkluzjach Rady w sprawie wzmocnienia równowagi w systemach farmaceutycznych w Unii Europejskiej i jej państwach członkowskich*** [17]***, w konkluzjach Rady w sprawie dostępu do leków i wyrobów medycznych na rzecz silniejszej i odpornej UE*** [18] ***oraz w rezolucji Parlamentu Europejskiego z 2 marca 2017 r. w sprawie unijnych możliwości zwiększenia dostępu do leków*** [19]**.** Właściwe organy powinny odmawiać walidacji wniosku o dopuszczenie do obrotu odnoszącego się do danych referencyjnego produktu leczniczego wyłącznie na podstawie względów określonych w niniejszej dyrektywie. Ta sama zasada dotyczy każdej decyzji dotyczącej wydania, zmiany, zawieszenia, ograniczenia lub uchylenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Właściwe organy nie mogą opierać swojej decyzji na żadnych innych względach. W szczególności decyzje te nie mogą opierać się na tym, że referencyjny produkt leczniczy jest objęty patentem lub SPC. ***Należy zatem wyraźnie zakazać tej praktyki.*** **[Popr. 48]**

(65a) Podejście „Jedno zdrowie" pomaga rozwiązać problem oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, która jest jednym z najpoważniejszych obecnie zagrożeń dla zdrowia. Szacuje się, że ponad 35 tys. osób w Unii/na Europejskim Obszarze Gospodarczym i ponad 1,2 mln osób na całym świecie umiera każdego roku bezpośrednio z powodu zakażenia bakteriami opornymi na antybiotyki [20]***. Wymagane są wysokie poziomy współpracy między różnymi sektorami i na całym świecie. Dzięki niniejszej dyrektywie skoordynowano działania w celu zapobiegania ryzyku środowiskowemu i minimalizowania go w całym łańcuchu dostaw, używania i wyrzucania, w celu zwiększania świadomości pacjentów, konsumentów i pracowników służby zdrowia oraz aby propagować ostrożne i odpowiedzialne stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych.*** **[Popr. 49]**

(66) Aby sprostać wyzwaniu, jakim jest oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe, środki przeciwdrobnoustrojowe należy pakować w ilościach odpowiadających cyklowi terapeutycznemu danego produktu, ***w miarę możliwości w pojedynczych dawkach,*** zaś przepisy krajowe dotyczące środków przeciwdrobnoustrojowych wydawanych na receptę powinny zapewniać wydawanie ich w ilościach odpowiadających ilościom wskazanym na receptach. ***Wydawanie dokładnej liczby wymaganych dawek mogłoby zmniejszyć oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe, a także wpływ na środowisko.*** **[Popr. 50]**

---

[17] ***Dz.U. C 269 z 23.7.2016, s. 31.***

[18] ***Dz.U. C 269 I z 7.7.2021, s. 3.***

[19] ***Dz.U. C 263 z 25.7.2018, s. 4.***

[20] ***Murray C.J.L., Ikuta K.S., Sharara F. i in. „Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis" [Globalne obciążenie opornością bakterii na środki przeciwdrobnoustrojowe w 2019 r.: analiza systematyczna], Lancet, tom 399, nr 10325, s. 629–655.***

(67) Dostarczanie pracownikom służby zdrowia i pacjentom informacji na temat właściwego stosowania, przechowywania i usuwania środków przeciwdrobnoustrojowych jest wspólnym obowiązkiem posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i państw członkowskich~~, których zadaniem powinno być zapewnienie odpowiedniego systemu~~. ***Państwa członkowskie powinny zadbać o odpowiedni system*** gromadzenia ~~w odniesieniu do wszystkich~~***i usuwania*** produktów leczniczych. **[Popr. 51]**

(67a) Farmaceuci i inni pracownicy służby zdrowia powinni odgrywać rolę w zarządzaniu środkami przeciwdrobnoustrojowymi, w tym doradzać w zakresie rozważnego stosowania antybiotyków i innych środków przeciwdrobnoustrojowych, a także ich prawidłowego usuwania. **[Popr. 52]**

(68) Chociaż w niniejszej dyrektywie ogranicza się stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych poprzez objęcie ~~niektórych kategorii~~***antybiotyków i*** środków przeciwdrobnoustrojowych statusem środków wydawanych na receptę, ze względu na rosnącą oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe w Unii właściwe organy państw członkowskich powinny rozważyć ~~dalsze działania, na przykład~~***szereg dalszych działań, w tym*** rozszerzenie zakresu środków przeciwdrobnoustrojowych wydawanych wyłącznie na receptę***, ograniczenie stosowania niektórych z nich do szpitali, obowiązkowe szkolenia pracowników służby zdrowia na temat wpływu stosowania leków na środowisko i zarządzania stosowaniem środków przeciwdrobnoustrojowych*** lub obowiązkowe stosowanie testów diagnostycznych przed przepisaniem. ***Państwa członkowskie powinny również zadbać o wprowadzenie środków, które uchronią wypisywanie recept na antybiotyki przed wpływem zachęt ekonomicznych skierowanych bezpośrednio lub pośrednio do osób przepisujących produkty lecznicze, biorąc pod uwagę ryzyko związane z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe, oraz w celu uniknięcia ryzyka dla środowiska, zgodnie ze strategicznym podejściem Unii Europejskiej do substancji farmaceutycznych w środowisku. Ponadto jednoczesne stosowanie kilku czynnych substancji przeciwdrobnoustrojowych może stwarzać szczególne ryzyko wystąpienia oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Takie jednoczesne stosowanie powinno być w związku z tym zalecane tylko w wyjątkowych przypadkach, w których stosunek korzyści do ryzyka jest dodatni.*** Właściwe organy państw członkowskich powinny ***zadbać o dostępność szybkich testów diagnostycznych w państwach członkowskich i*** rozważyć przyjęcie ~~takich dalszych~~***podobnych*** środków w zależności od poziomu oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe na ich terytorium i ***od*** potrzeb pacjentów. **[Popr. 53]**

(69) Zanieczyszczenie wód i gleb pozostałościami farmaceutycznymi stanowi coraz większy problem dla środowiska, a dowody naukowe potwierdzają, że obecność tych substancji w środowisku spowodowana ich wytwarzaniem, stosowaniem i usuwaniem stanowi zagrożenie dla środowiska i zdrowia publicznego. Ocena prawodawstwa wykazała, że konieczne jest wzmocnienie istniejących środków, aby ograniczyć wpływ cyklu życia produktów leczniczych na środowisko i zdrowie publiczne. Środki przewidziane w ~~tym rozporządzeniu~~***tej dyrektywie*** uzupełniają główne przepisy dotyczące ochrony środowiska, w szczególności ramową dyrektywę wodną (2000/60/WE ([21])), dyrektywę w sprawie środowiskowych norm jakości (2008/105/WE ([22])), dyrektywę w sprawie wód podziemnych (2006/118/WE ([23])), dyrektywę dotyczącą oczyszczania ścieków komunalnych (91/271/EWG ([24])), dyrektywę w sprawie wody pitnej (2020/2184 ([25])) ~~oraz~~***,*** dyrektywę w sprawie emisji przemysłowych (2010/75/UE ([26])) ***oraz dyrektywę ramową w sprawie odpadów (2008/98/UE*** ([27])**).** **[Popr. 54]**

(69a) Emisje substancji czynnych podczas produkcji stanowią zagrożenie dla środowiska i zdrowia publicznego. W związku z tym ryzyko środowiskowe należy oceniać i uwzględniać w całym cyklu eksploatacji produktów leczniczych, począwszy od produkcji, przez stosowanie, aż po usuwanie. **[Popr. 55]**

(69b) Jednostkowe opakowania produktów leczniczych, w szczególności w aptekach szpitalnych, gdzie takie produkty są pakowane i dystrybuowane luzem, mogłyby skutkować zmniejszeniem ilości opakowań, a tym samym przyczynić się do zmniejszenia śladu środowiskowego produktów leczniczych, w tym odpadów. Mogą również przyczynić się do ograniczenia niedoborów leków i oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. W środowisku szpitalnym opakowanie z pojedynczą dawką, zawierające wszystkie użyteczne informacje, mogłoby stanowić usprawnienie minimalizujące ryzyko błędów medycznych, a tym samym zwiększać ochronę pacjentów. Państwa

([21]) Dyrektywa 2000/60/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 23 października 2000 r. ustanawiająca ramy wspólnotowego działania w dziedzinie polityki wodnej (Dz.U. L 327 z 22.12.2000, s. 1).

([22]) Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2008/105/WE z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie środowiskowych norm jakości w dziedzinie polityki wodnej, zmieniająca i w następstwie uchylająca dyrektywy Rady 82/176/EWG, 83/513/EWG, 84/156/EWG, 84/491/EWG i 86/280/EWG oraz zmieniająca dyrektywę 2000/60/WE Parlamentu Europejskiego i Rady (Dz.U. L 348 z 24.12.2008, s. 84).

([23]) Dyrektywa 2006/118/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie ochrony wód podziemnych przed zanieczyszczeniem i pogorszeniem ich stanu (Dz.U. L 372 z 27.12.2006, s. 19).

([24]) Dyrektywa Rady 91/271/EWG z dnia 21 maja 1991 r. dotycząca oczyszczania ścieków komunalnych (Dz.U. L 135 z 30.5.1991, s. 40).

([25]) Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2020/2184 z dnia 16 grudnia 2020 r. w sprawie jakości wody przeznaczonej do spożycia przez ludzi (wersja przekształcona) (Dz.U. L 435 z 23.12.2020, s. 1).

([26]) Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/75/UE z dnia 24 listopada 2010 r. w sprawie emisji przemysłowych (zintegrowane zapobieganie zanieczyszczeniom i ich kontrola) (wersja przekształcona) (Dz.U. L 334 z 17.12.2010, s. 17).

([27]) ***Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2008/98/WE z dnia 19 listopada 2008 r. w sprawie odpadów oraz uchylająca niektóre dyrektywy (Dz.U. L 312 z 22.11.2008, s. 3).***

członkowskie powinny promować stosowanie wstępnie pociętych blistrów podzielonych na pojedyncze dawki w środowisku szpitalnym oraz, stopniowo i w razie konieczności, w wydających je aptekach. **[Popr. 56]**

(69c) Powszechne stosowanie substancji farmaceutycznych u ludzi i w weterynaryjnych produktach leczniczych, w tym środków przeciwdrobnoustrojowych, zwiększyło ich stężenie w wielu zasobach środowiskowych takich jak gleby, osady i zbiorniki wodne w ostatnich 20 latach, a ich przewidywane stężenie w środowisku ma wzrosnąć w nadchodzących latach ze względu na starzenie się społeczeństwa i wzrost populacji. Zrzuty produktów farmaceutycznych do środowiska mogą nie tylko szkodzić ekosystemom i dzikiej faunie i florze, ale również osłabić skuteczność samych produktów farmaceutycznych. Stabilność chemiczna i metaboliczna niektórych substancji farmaceutycznych oznacza, że nawet 90 % ich substancji czynnych jest uwalniana do środowiska w pierwotnej postaci po wykorzystaniu. **[Popr. 57]**

(70) Wnioski o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych w Unii powinny obejmować ocenę ryzyka dla środowiska naturalnego i środki ograniczające ryzyko. Jeśli wnioskodawca przedłoży niekompletną lub niewystarczająco uzasadnioną ocenę ryzyka środowiskowego lub jeżeli nie zaproponuje środków ograniczających ryzyko w celu odpowiedniego uwzględnienia zagrożeń zidentyfikowanych w ocenie ryzyka dla środowiska naturalnego, powinno się odmówić wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Ocenę ryzyka dla środowiska naturalnego należy aktualizować, gdy pojawią się nowe dane lub nowa wiedza na temat istotnych zagrożeń.

(70a) W wyjątkowych przypadkach, gdy ocena ryzyka dla środowiska naturalnego jest niekompletna ze względu na brakujące dane, co posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może należycie uzasadnić i udowodnić, nadal powinno być możliwe wprowadzenie produktu leczniczego do obrotu w interesie zdrowia publicznego, z określonymi warunkami i obowiązkami po wydaniu pozwolenia. W przypadku wydania pozwolenia na produkt leczniczy, gdy ocena ryzyka dla środowiska naturalnego jest niekompletna z powodu brakujących danych, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien przedłożyć kompletną ocenę ryzyka dla środowiska naturalnego w uzgodnionym terminie i wywiązać się z wszelkich innych obowiązków po wydaniu pozwolenia. **[Popr. 58]**

(71) Wnioskodawcy ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinni wziąć pod uwagę procedury oceny ryzyka dla środowiska naturalnego określone w innych ramach prawnych UE, które mogą mieć zastosowanie do chemikaliów w zależności od ich zastosowania. Oprócz tego rozporządzenia istnieją cztery inne główne ramy prawne: (i) chemikalia przemysłowe (REACH, rozporządzenie (WE) nr 1907/2006); (ii) produkty biobójcze (rozporządzenie (WE) nr 528/2012); (iii) pestycydy (rozporządzenie (WE) nr 1107/2009); oraz (iv) weterynaryjne produkty lecznicze (rozporządzenie (UE) 2019/6). W ramach Zielonego Ładu Komisja zaproponowała podejście „jedna substancja – jedna ocena" w zakresie chemikaliów ([28]), aby zwiększyć wydajność systemu rejestracji, zmniejszyć koszty i zminimalizować niepotrzebne badania na zwierzętach. ***Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego obejmuje ryzyko związane z produkcją. Zgodność z odpowiednimi przepisami Unii i państw członkowskich w zakresie ochrony środowiska na etapie produkcji należy zasadniczo uznać za odpowiedni środek ograniczający ryzyko występujące podczas procesu produkcji. Powinno to również dotyczyć produkcji w państwach trzecich, w których poziom ochrony środowiska jest równoważny poziomowi ochrony środowiska w Unii. Bardziej przyjazne dla środowiska produkty farmaceutyczne przyczyniłyby się do poprawy zdrowia ludzkiego.*** **[Popr. 59]**

(72) Emisje i zrzuty środków przeciwdrobnoustrojowych do środowiska z miejsc wytwarzania mogą prowadzić do oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe („AMR"), która jest problemem globalnym, niezależnie od miejsca emisji i zrzutów. W związku z tym należy rozszerzyć zakres oceny ryzyka dla środowiska naturalnego, tak aby objąć ryzyko selekcji AMR podczas całego cyklu życia środków przeciwdrobnoustrojowych, w tym produkcji. ***W momencie przyjęcia niniejszej dyrektywy, i do celów oceny ryzyka dla środowiska naturalnego, brak naukowo uzgodnionej metody pomiaru oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe innej niż oporność na antybiotyki. W związku z tym Komisja powinna wydać, po konsultacji z Europejską Agencją Leków (EMA), Europejskim Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) i Europejską Agencją Środowiska (EEA), wytyczne dotyczące oceny ryzyka dla środowiska naturalnego w przypadku selekcji AMR w odniesieniu do drobnoustrojów innych niż bakterie.*** **[Popr. 60]**

(73) We wniosku przewidziano również przepisy dotyczące podejścia opartego na analizie ryzyka w odniesieniu do obowiązków posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w zakresie oceny ryzyka dla środowiska naturalnego przed październikiem 2005 r. oraz ustanowienia systemu monografii dotyczących ocen ryzyka dla środowiska naturalnego odnośnie do substancji czynnych. System monografii dotyczących ocen ryzyka dla środowiska naturalnego należy udostępniać wnioskodawcom do wykorzystania podczas przeprowadzania oceny ryzyka dla środowiska naturalnego na potrzeby nowego wniosku.

([28]) Komunikat Komisji do Parlamentu Europejskiego, Rady Europejskiej, Rady, Europejskiego Komitetu Ekonomiczno-Społecznego i Komitetu Regionów, Europejski Zielony Ład, Bruksela (2019), COM(2019) 640 final.

(74) W odniesieniu do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu przed październikiem 2005 r., w przypadku których nie przeprowadzono oceny ryzyka dla środowiska naturalnego, należy wprowadzić przepisy szczegółowe w celu ustanowienia opartego na analizie ryzyka programu ustalania priorytetów w zakresie przedkładania oceny ryzyka dla środowiska naturalnego lub jej aktualizacji przez posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

(74a) Zgodnie z Konwencją z Aarhus o dostępie do informacji, udziale społeczeństwa w podejmowaniu decyzji oraz dostępie do sprawiedliwości w sprawach dotyczących środowiska [29] ***opinia publiczna ma prawo otrzymywać informacje na temat zagadnień dotyczących środowiska, w tym na temat oceny ryzyka produktu farmaceutycznego dla środowiska naturalnego.*** **[Popr. 61]**

(75) Cypr, Irlandia, Malta i Irlandia Północna są tradycyjnie uzależnione od dostaw produktów leczniczych z części Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna lub przez ich terytorium. W następstwie wystąpienia Zjednoczonego Królestwa Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej z Unii Europejskiej i Europejskiej Wspólnoty Energii Atomowej, aby zapobiec niedoborom produktów leczniczych i ostatecznie zapewnić wysoki poziom ochrony zdrowia publicznego, należy ustanowić szczególne odstępstwa od niniejszej dyrektywy dotyczące produktów leczniczych dostarczanych na Cypr, do Irlandii, na Maltę i do Irlandii Północnej z części Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna lub przez ich terytorium. W celu zapewnienia jednolitego stosowania prawa Unii w państwach członkowskich odstępstwa mające zastosowanie na Cyprze, w Irlandii i na Malcie powinny mieć jedynie tymczasowy charakter.

(76) Aby zapewnić wszystkim dzieciom w Unii dostęp do produktów dopuszczonych do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii, w przypadku gdy uzgodniony plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej doprowadził do dopuszczenia do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii produktu już wprowadzonego do obrotu z innymi wskazaniami terapeutycznymi, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien zostać zobowiązany do wprowadzenia tego produktu na te same rynki w terminie dwóch lat od dnia zatwierdzenia wskazania.

(77) W interesie zdrowia publicznego konieczne jest zapewnienie nieprzerwanej dostępności bezpiecznych i skutecznych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu ze wskazaniami pediatrycznymi. Dlatego też, jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zamierza wycofać z rynku taki produkt leczniczy, należy wprowadzić rozwiązanie umożliwiające populacji pediatrycznej dalszy dostęp do danego produktu leczniczego. Aby ułatwić osiągnięcie powyższego, należy w odpowiednim terminie każdorazowo informować o takim zamiarze Agencję, która zamiar ten powinna podać do publicznej wiadomości.

(78) Aby uniknąć niepotrzebnych obciążeń administracyjnych i finansowych zarówno dla posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, jak i właściwych organów, należy wprowadzić określone środki usprawniające, zgodnie z zasadą „domyślnej cyfrowości". Należy umożliwić elektroniczne składanie wniosków o dopuszczenie do obrotu oraz o zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

(79) W przypadku leków generycznych i biopodobnych co do zasady nie powinno już być wymagane sporządzanie i przedkładanie planów zarządzania ryzykiem, biorąc pod uwagę, że taki plan sporządzono w odniesieniu do referencyjnego produktu leczniczego, z wyjątkiem szczególnych przypadków, w których należy przedstawić plan zarządzania ryzykiem. Ponadto pozwolenia na dopuszczenie do obrotu należy zasadniczo udzielać na czas nieokreślony; w wyjątkowych przypadkach, wyłącznie z uzasadnionych powodów dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego, można jednak wydać decyzję o jednym przedłużeniu ważności pozwolenia.

(80) W przypadku zagrożenia dla zdrowia publicznego posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub właściwe organy powinni być w stanie z własnej inicjatywy wprowadzić pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa lub skuteczności. W takim przypadku, po uruchomieniu procedury wyjaśniającej, należy unikać powielania oceny.

(81) Aby zaspokoić potrzeby pacjentów, coraz większa liczba innowacyjnych produktów leczniczych jest otrzymywana z innych produktów, które mogą być wytwarzane lub testowane i regulowane na podstawie więcej niż jednych unijnych ram prawnych, lub jest łączona z takimi produktami. Podobnie te same miejsca wytwarzania są coraz częściej nadzorowane przez organy ustanowione na mocy różnych unijnych ram prawnych. Aby zapewnić bezpieczną i wydajną produkcję oraz nadzór nad takimi produktami, a także umożliwić ich odpowiednie dostarczanie pacjentom, ważne jest zapewnienie spójności. Spójność i wystarczające dostosowanie można zapewnić jedynie dzięki odpowiedniej współpracy przy opracowywaniu praktyk i zasad stosowanych w poszczególnych unijnych ramach prawnych. Odpowiednią współpracę należy zatem uwzględnić w szeregu przepisów niniejszej dyrektywy, takich jak przepisy dotyczące doradztwa w zakresie klasyfikacji, nadzoru lub opracowywania wytycznych.

[29] ***Dz.U. L 124 z 17.5.2005, s. 4.***

(82) W przypadku produktów stanowiących połączenie produktu leczniczego i wyrobu medycznego należy określić zastosowanie obydwu odpowiednich ram regulacyjnych i zapewnić odpowiednią interakcję między tymi obydwoma mającymi zastosowanie ramami regulacyjnymi. To samo powinno dotyczyć połączeń produktów medycznych i produktów innych niż wyroby medyczne.

(83) W celu zapewnienia, aby właściwe organy miały wszystkie informacje potrzebne do oceny w przypadku stałych połączeń produktu leczniczego z wyrobem medycznym lub połączeń produktu leczniczego z produktem innym niż wyrób medyczny, wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedstawia dane potwierdzające bezpieczne i skuteczne stosowanie stałego połączenia produktu leczniczego i wyrobu medycznego lub połączenia produktu leczniczego i innego produktu. Właściwy organ powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do stałego połączenia, uwzględniając zasadność stosowania produktu leczniczego wraz z wyrobem medycznym lub innym produktem.

(84) W celu zapewnienia, aby właściwe organy miały wszystkie informacje niezbędne do oceny produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania wyłącznie z wyrobem medycznym (tj. produktów leczniczych, które są prezentowane w zestawie z wyrobem medycznym lub które mają być stosowane wraz z wyrobem medycznym wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego), wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedkłada dane potwierdzające bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu leczniczego, biorąc pod uwagę jego stosowanie wraz z wyrobem medycznym. Właściwy organ powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do danego produktu leczniczego, uwzględniając również stosowanie produktu leczniczego wraz z wyrobem medycznym.

(85) W dyrektywie sprecyzowano również, że wyrób medyczny stanowiący część stałego połączenia musi spełniać ogólne wymogi dotyczące bezpieczeństwa i działania określone w załączniku I do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 ([30]). Wyrób medyczny stosowany wyłącznie z wyrobem medycznym musi spełniać wszystkie wymogi określone w rozporządzeniu (UE) 2017/745. Produkt leczniczy przeznaczony do stosowania wyłącznie z wyrobem medycznym, który nie ma charakteru pomocniczego w stosunku do wyrobu medycznego, musi spełniać wymogi określone w niniejszej dyrektywie i w [zmienionym rozporządzeniu (WE) nr 726/2004], z uwzględnieniem stosowania tego produktu wraz z wyrobem medycznym, bez uszczerbku dla szczególnych wymogów określonych w rozporządzeniu (UE) 2017/745.

(86) W przypadku wszystkich tych produktów (stałe połączenia produktu leczniczego i wyrobu medycznego, produkty lecznicze stosowane wyłącznie z wyrobami medycznymi oraz połączeń produktu leczniczego z produktem innym niż wyrób medyczny) właściwy organ powinien mieć również możliwość zwrócenia się do wnioskodawcy ubiegającego się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu o przekazanie wszelkich potrzebnych dodatkowych informacji, przy czym wnioskodawca ubiegający się o takie pozwolenie powinien być zobowiązany do przedłożenia wszelkich takich wymaganych informacji. W przypadku produktu leczniczego przeznaczonego do stosowania wyłącznie z wyrobem medycznym, który nie ma charakteru pomocniczego w stosunku do wyrobu medycznego, wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedkłada również, na wniosek właściwego organu, wszelkie dodatkowe informacje dotyczące wyrobu medycznego, uwzględniając jego stosowanie z produktem leczniczym, które to informacje są istotne dla monitorowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia, bez uszczerbku dla szczególnych wymogów określonych w [zmienionym rozporządzeniu (WE) nr 726/2004].

(87) W przypadku stałego połączenia produktu leczniczego z wyrobem medycznym oraz połączeń produktu leczniczego z produktem innym niż wyrób medyczny posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien również ponosić ogólną odpowiedzialność za cały produkt pod względem zgodności produktu leczniczego z wymogami określonymi w niniejszej dyrektywie oraz [zmienionym rozporządzeniu (WE) nr 726/2004] i powinien zapewnić koordynację przepływu informacji między sektorami podczas całej procedury oceny oraz całego cyklu życia produktu leczniczego.

(88) W celu zapewnienia jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego na wszystkich etapach wytwarzania i dystrybucji posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest odpowiedzialny, w razie konieczności, za prześledzenie pochodzenia substancji czynnej, substancji pomocniczej lub jakiejkolwiek innej substancji, której użyto do wytworzenia produktu leczniczego i która ma stanowić część produktu leczniczego lub której obecność w produkcie leczniczym jest spodziewana, na przykład zanieczyszczeń, produktów rozpadu lub substancji zanieczyszczających.

([30]) Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych, zmiany dyrektywy 2001/83/WE, rozporządzenia (WE) nr 178/2002 i rozporządzenia (WE) nr 1223/2009 oraz uchylenia dyrektyw Rady 90/385/EWG i 93/42/EWG (Dz.U. L 117 z 5.5.2017, s. 1).

(89) W interesie zdrowia publicznego posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinni być w stanie zapewnić identyfikowalność każdej substancji, którą wykorzystuje się w produkcie leczniczym, która ma być w nim obecna lub której obecność jest w nim spodziewana, na wszystkich etapach wytwarzania i dystrybucji, a także zidentyfikować każdą osobę fizyczną lub prawną, która dostarczyła im te substancje. W związku z tym należy ustanowić procedury i systemy zapewniające przekazanie tych informacji w przypadku, gdy będzie to konieczne ze względu na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktów leczniczych.

(90) Uznaje się, że opracowywanie produktów leczniczych jest obszarem, w którym ani nauka, ani technologia nie stoją w miejscu. W ostatnich dziesięcioleciach pojawiły się nowe kategorie produktów leczniczych, od biologicznych produktów leczniczych po leki biopodobne lub produkty lecznicze terapii zaawansowanej, a w przyszłości terapie fagowe. Aby w pełni uwzględnić specyficzne cechy tych kategorii produktów, w niektórych przypadkach konieczne może być dostosowanie przepisów. Z tego powodu perspektywiczne ramy prawne powinny zawierać przepisy umożliwiające wprowadzenie takich dostosowanych ram podlegających ścisłym kryteriom, zgodnie z uprawnieniami Komisji opierającymi się na wkładzie naukowym Europejskiej Agencji Leków.

(91) Dostosowania te mogą obejmować dostosowane, rozszerzone, uchylone lub odroczone wymogi w porównaniu ze standardowymi produktami leczniczymi. Mogłyby one w szczególności obejmować zmiany wymogów dotyczących dokumentacji takich produktów leczniczych, sposobu wykazywania przez wnioskodawców ich jakości, bezpieczeństwa i skuteczności lub dostosowane wymogi w zakresie kontroli wytwarzania i dobrych praktyk dotyczących wytwarzania, a także dodatkowe metody kontroli przed podawaniem i stosowaniem tych produktów leczniczych oraz w trakcie ich podawania i stosowania. Dostosowania nie powinny jednak wykraczać poza to, co jest konieczne do osiągnięcia celu, jakim jest dostosowanie do specyficznych cech.

(92) W celu zwiększenia gotowości i zdolności reagowania na zagrożenia dla zdrowia, w szczególności na pojawienie się oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, dostosowane ramy mogą być istotne dla ułatwienia szybkiej zmiany składu środków przeciwdrobnoustrojowych w celu utrzymania ich skuteczności. Wykorzystanie ustanowionych platform umożliwiłoby skuteczne i terminowe dostosowanie tych produktów leczniczych do kontekstu klinicznego.

(93) Aby zoptymalizować wykorzystanie zasobów zarówno przez wnioskodawców ubiegających się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, jak i właściwe organy, oraz aby uniknąć powielania oceny chemicznych substancji czynnych w produktach leczniczych***, co dotyczy też terapii komórkowej i genowej***, wnioskodawcy ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinny mieć możliwość polegania na certyfikacie głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej lub monografii Farmakopei Europejskiej zamiast przedkładania odpowiednich danych wymaganych zgodnie z załącznikiem II. Agencja może przyznać certyfikat głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej, jeżeli odpowiednie dane dotyczące określonej substancji czynnej nie są już objęte monografią Farmakopei Europejskiej ani innym certyfikatem głównego zbioru danych dotyczącego substancji czynnej. Komisja powinna być uprawniona do ustanowienia procedury pojedynczej oceny głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej. W celu dalszej optymalizacji wykorzystania zasobów Komisja powinna być uprawniona do zezwolenia na stosowanie systemu certyfikacji również w odniesieniu do dodatkowych głównych zbiorów danych***, w tym tych*** dotyczących jakości, tj. substancji czynnych innych niż chemiczne substancje czynne lub innych substancji obecnych lub wykorzystywanych w procesie wytwarzania produktu leczniczego, wymaganych zgodnie z załącznikiem II, np. w przypadku nowatorskich substancji pomocniczych, adiuwantów, ***surowców, wektorów wirusowych i innych materiałów wyjściowych, czynników wzrostu,*** prekursorów produktów radiofarmaceutycznych i pośrednich substancji czynnych, jeżeli produkt pośredni jest sam w sobie chemiczną substancją czynną lub jest stosowany w połączeniu z substancją biologiczną***, a także w odniesieniu do surowców i materiałów wyjściowych wykorzystywanych do wytworzenia terapii komórkowej i genowej.*** **[Popr. 62]**

(94) Z powodów związanych ze zdrowiem publicznym i spójnością prawa i mając na względzie zmniejszenie obciążenia administracyjnego i zwiększenie przewidywalności dla podmiotów gospodarczych, zmiany dotyczące wszystkich typów pozwoleń na dopuszczenie do obrotu powinny podlegać zharmonizowanym zasadom.

(95) Warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego mogą być zmieniane po jego przyznaniu. Chociaż podstawowe elementy takiej zmiany określono w niniejszej dyrektywie, Komisja powinna być uprawniona do ich uzupełnienia w drodze ustanawiania dalszych niezbędnych elementów w celu dostosowania systemu do postępu naukowego i technologicznego, w tym cyfryzacji, oraz w celu przeciwdziałania niepotrzebnym obciążeniom administracyjnym zarówno dla posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, jak i właściwych organów.

(96) Postęp naukowy i technologiczny w dziedzinie analizy danych i infrastruktury danych stanowi cenne wsparcie przy opracowywaniu produktów leczniczych, dopuszczaniu ich do obrotu i nadzoru nad nimi. Transformacja cyfrowa wpłynęła na proces podejmowania decyzji regulacyjnych, sprawiając, że stał się on w większym stopniu oparty na danych, oraz powielając możliwości organów regulacyjnych w zakresie dostępu do dowodów w całym cyklu życia produktu leczniczego. W niniejszej dyrektywie uznaje się uprawnienia właściwych organów państw członkowskich

do uzyskiwania dostępu do przedłożonych danych i przeprowadzania ich analizy niezależnie od wnioskodawcy ubiegającego się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Na tej podstawie właściwe organy państw członkowskich powinny podejmować inicjatywę aktualizacji charakterystyki produktu leczniczego w przypadku, gdy nowe dane dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa wpływają na stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego.

(97) Dostęp do danych dotyczących konkretnych pacjentów pochodzących z badań biomedycznych w usystematyzowanym formacie umożliwiającym przeprowadzenie analiz statystycznych jest cennym elementem pomagającym organom regulacyjnym zrozumieć przedstawione dowody i podejmować decyzje regulacyjne dotyczące stosunku korzyści do ryzyka produktu leczniczego. Wprowadzenie takiej możliwości do prawodawstwa jest ważne z punktu widzenia dalszego wspierania przeprowadzania opartej na danych oceny stosunku korzyści do ryzyka na wszystkich etapach cyklu życia produktu leczniczego. W niniejszej dyrektywie upoważniono zatem właściwe organy państw członkowskich do żądania takich danych w ramach oceny wstępnych wniosków o dopuszczenie do obrotu i wniosków po dopuszczeniu do obrotu. Ze względu na wrażliwy charakter danych dotyczących zdrowia właściwe organy powinny zabezpieczyć swoje operacje przetwarzania i zapewnić, by były one zgodne z zasadami ochrony danych, którymi są zgodność z prawem, rzetelność i przejrzystość, celowość, minimalizacja danych, dokładność, ograniczenie przechowywania, integralność i poufność. W przypadku gdy do celów niniejszej dyrektywy konieczne jest przetwarzanie danych osobowych, należy je przetwarzać zgodnie z prawem Unii dotyczącym ochrony danych osobowych. Wszelkie przetwarzanie danych osobowych na podstawie niniejszej dyrektywy powinno odbywać się zgodnie z rozporządzeniami Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 ([31]) i (UE) 2018/1725 ([32]).

(98) Zasady dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii są niezbędne do ochrony zdrowia publicznego w celu zapobiegania reakcjom niepożądanym wywoływanym przez produkty lecznicze wprowadzone do obrotu w Unii oraz wykrywania i oceny takich reakcji, ponieważ pełny profil bezpieczeństwa produktów leczniczych można poznać dopiero po ich wprowadzeniu do obrotu.

(99) Aby zagwarantować stałe bezpieczeństwo stosowanych produktów leczniczych, niezbędne jest zapewnienie ciągłego dostosowywania systemów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii, tak aby uwzględniały one postęp naukowo-techniczny.

(100) Należy wziąć pod uwagę zmiany wynikające z międzynarodowej harmonizacji definicji, terminologii oraz rozwoju technologicznego w obszarze nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

(101) Coraz większa rola sieci elektronicznych w przekazywaniu informacji dotyczących reakcji niepożądanych wywoływanych przez produkty lecznicze będące przedmiotem obrotu w Unii, ma na celu umożliwienie właściwym organom wymiany informacji w tym samym czasie. ***W związku z tym państwa członkowskie powinny dążyć do bezpośredniego informowania tych zainteresowanych stron, które zgłaszają działania niepożądane, jeżeli istnieje jakakolwiek aktualizacja profilu bezpieczeństwa produktów leczniczych.*** **[Popr. 63]**

(102) W interesie Unii leży zapewnienie spójności systemów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej i tych dopuszczonych do obrotu w drodze innych procedur.

(103) Posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu powinni być odpowiedzialni za bieżący nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych, które wprowadzają do obrotu.

(104) Stosowanie barwników w produktach leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktach leczniczych reguluje obecnie dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/35/WE ([33]), przy czym jest ono ograniczone do barwników dopuszczonych na mocy rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1333/2008 w sprawie dodatków do żywności ([34]), dla których specyfikacje ustanowiono w rozporządzeniu Komisji (UE)

([31]) Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz.U. L 119 z 4.5.2016, s. 1).

([32]) Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2018/1725 z dnia 23 października 2018 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych przez instytucje, organy i jednostki organizacyjne Unii i swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia rozporządzenia (WE) nr 45/2001 i decyzji nr 1247/2002/WE (Dz.U. L 295 z 21.11.2018, s. 39).

([33]) Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/35/WE z dnia 23 kwietnia 2009 r. w sprawie substancji barwiących, które mogą być dodawane do produktów leczniczych (Dz.U. L 109 z 30.4.2009, s. 10).

([34]) Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1333/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie dodatków do żywności (Dz.U. L 354 z 31.12.2008, s. 16).

nr 231/2012 ([35]). Stosowanie substancji pomocniczych innych niż barwniki w produktach leczniczych podlega unijnym przepisom dotyczącym produktów leczniczych i jest oceniane w ramach ogólnego profilu korzyści i ryzyka produktu leczniczego.

(105) Doświadczenie wykazało potrzebę utrzymania do pewnego stopnia zasady stosowania w produktach leczniczych barwników dopuszczonych jako dodatki do żywności. Należy jednak również przewidzieć specjalną ocenę stosowania barwnika w lekach w przypadku usunięcia danego dodatku do żywności z unijnego wykazu dodatków do żywności. W tym konkretnym przypadku EMA powinna zatem przeprowadzić własną ocenę stosowania barwnika w lekach, biorąc pod uwagę opinię EFSA i leżące u jej podstaw dowody naukowe, a także wszelkie dodatkowe dowody naukowe, oraz zwracając szczególną uwagę na stosowanie w lekach. EMA powinna być również odpowiedzialna za śledzenie wszelkich dowodów naukowych dotyczących barwników zachowanych wyłącznie do celów specyficznego zastosowania w lekach. Dyrektywę 2009/35/WE należy w związku z tym uchylić.

(106) Jeżeli chodzi o nadzór i inspekcje, wytwarzanie i przywóz materiałów wyjściowych lub produktów pośrednich, a także funkcjonalnych substancji pomocniczych, podlega nadzorowi ze względu na ich działanie pomocnicze w stosunku do substancji czynnej oraz ich możliwy wpływ na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktów leczniczych.

(107) Głównym celem ustanowienia jakichkolwiek regulacji w sprawie wytwarzania i dystrybucji produktów leczniczych powinna być ochrona zdrowia publicznego.

(108) Należy zapewnić, aby nadzór i kontrolę nad wytwarzaniem i dystrybucją produktów leczniczych w państwach członkowskich prowadzili oficjalni przedstawiciele właściwego organu spełniający minimalne wymogi kwalifikacyjne.

(109) Mogą wystąpić sytuacje, w których etapy wytwarzania lub testowania produktów leczniczych muszą odbywać się w miejscach wytwarzania w pobliżu pacjentów, na przykład w przypadku produktów leczniczych terapii zaawansowanej o krótkim okresie trwałości. W takich przypadkach może wystąpić potrzeba decentralizacji tych etapów wytwarzania lub testowania i ich przeprowadzania w wielu miejscach, aby dotrzeć do pacjentów w całej Unii. W przypadku decentralizacji etapów wytwarzania lub testowania należy je przeprowadzać pod nadzorem wykwalifikowanej osoby z autoryzowanego centralnego miejsca wytwarzania***. Ponadto, aby zapewnić niezakłócone funkcjonowanie zdecentralizowanych miejsc wytwarzania na podstawie tych ram z działalnością objętą innymi unijnymi ramami prawnymi, właściwe organy państw członkowskich nadzorujących zdecentralizowane miejsce wytwarzania powinny koordynować działania i zadania nadzorcze z odpowiednimi organami odpowiedzialnymi za nadzór nad wytwarzaniem lub testowaniem na podstawie innych unijnych aktów***. W przypadku zdecentralizowanych miejsc wytwarzania nie powinno się wymagać pozwolenia na wytwarzanie oddzielnego od tego przyznanego odpowiedniemu centralnemu miejscu wytwarzania, lecz takie zdecentralizowane miejsca wytwarzania powinny być rejestrowane przez właściwy organ państwa członkowskiego, w którym się znajdują. W przypadku produktów leczniczych zawierających autologiczne SoHO, składających się z nich lub z nich otrzymywanych zdecentralizowane miejsca wytwarzania muszą być zarejestrowane jako podmioty działające w obszarze SoHO – zgodnie z definicją zawartą w [rozporządzeniu SoHO] i na podstawie tego rozporządzenia – w zakresie działań związanych z przeglądem dawców i oceną ich kwalifikowalności, badaniem dawców i pobieraniem od nich SoHO lub – w przypadku produktów wytwarzanych w celu zastosowania autologicznego – wyłącznie w zakresie pobierania. **[Popr. 64]**

(110) Jakość produktów leczniczych wytwarzanych lub dostępnych w Unii należy zagwarantować, wprowadzając wymóg, aby stosowane w ich składzie substancje czynne były zgodne z zasadami dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do tych produktów leczniczych. Niezbędne okazało się zaostrzenie przepisów unijnych dotyczących inspekcji oraz ustanowienie unijnej bazy danych zawierającej wyniki tych inspekcji.

(111) Sprawdzanie zgodności z wymogami prawnymi dotyczącymi wytwarzania, dystrybucji i stosowania produktów leczniczych przez odpowiednie podmioty w drodze systemu nadzoru ma zasadnicze znaczenie dla zapewnienia skutecznego osiągnięcia celów niniejszej dyrektywy. W związku z tym właściwe organy państw członkowskich powinny być uprawnione – w ramach systemu nadzoru – do przeprowadzania inspekcji na miejscu lub zdalnie na wszystkich etapach wytwarzania, dystrybucji i stosowania produktów leczniczych lub substancji czynnych oraz powinny polegać na wyniku inspekcji przeprowadzanych przez właściwe organy zaufanych państw trzecich. W celu zachowania skuteczności inspekcji właściwe organy powinny mieć możliwość przeprowadzania wspólnych inspekcji, a także, w stosownych przypadkach, niezapowiedzianych inspekcji.

([35]) Rozporządzenie Komisji (UE) nr 231/2012 z dnia 9 marca 2012 r. ustanawiające specyfikacje dla dodatków do żywności wymienionych w załącznikach II i III do rozporządzenia (WE) nr 1333/2008 Parlamentu Europejskiego i Rady (Dz.U. L 83 z 22.3.2012, s. 1).

(112) Właściwe organy powinny określić częstotliwość przeprowadzania kontroli z uwzględnieniem ryzyka i poziomu zgodności stosownie do różnych sytuacji. Takie podejście powinno pozwolić tym właściwym organom przeznaczać zasoby na przypadki, w których ryzyko jest największe. W niektórych przypadkach system nadzoru należy stosować niezależnie od poziomu ryzyka lub podejrzewanego braku stosowania się do wymagań, na przykład przed wydaniem pozwoleń na wytwarzanie.

(113) W ramach procedury „Certyfikacja zgodności z monografiami Farmakopei Europejskiej" Europejska Dyrekcja ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej sprawdza w drodze inspekcji, czy określone przez Radę Europy dane przedłożone przez wnioskodawcę potwierdzają stosowność monografii na potrzeby kontroli czystości chemicznej, jakości mikrobiologicznej i ryzyka TSE (w stosownych przypadkach). Sprawdza również, czy proces wytwarzania jest zgodny z dobrą praktyką wytwarzania substancji czynnych. W zależności od wyników inspekcji Europejska Dyrekcja ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej lub państwo członkowskie uczestniczące w inspekcji wydaje certyfikat zgodności lub braku zgodności z dobrą praktyką wytwarzania.

(114) Każde przedsiębiorstwo wytwarzające produkty lecznicze lub dokonujące ich przywozu powinno ustanowić odpowiedni mechanizm zapewniający, aby wszelkie dostarczane informacje o produktach leczniczych były zgodne z zatwierdzonymi warunkami ich stosowania.

(115) Należy zharmonizować warunki regulujące dostarczanie produktów leczniczych pacjentom.

(116) W związku z powyższym osoby przemieszczające się w Unii mają prawo do posiadania przy sobie – na własny użytek – odpowiednich ilości produktów leczniczych uzyskanych zgodnie z prawem. Osoba mająca siedzibę lub miejsce zamieszkania w jednym z państw członkowskich powinna mieć również możliwość otrzymania z innego państwa członkowskiego rozsądnych ilości produktów leczniczych przeznaczonych na własny użytek.

(117) Na mocy [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004] określone produkty lecznicze są objęte warunkiem uzyskania unijnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W tym kontekście należy określić status produktów leczniczych objętych unijnym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu pod względem ich wydawania na receptę. W związku z powyższym ważne jest ustalenie kryteriów podejmowania decyzji w tym zakresie przez Unię.

(118) Właściwe jest zatem zharmonizowanie podstawowych zasad mających zastosowanie do statusu produktów leczniczych pod względem ich wydawania na receptę w Unii lub w zainteresowanym państwie członkowskim, przyjmując jako punkt wyjścia zasady już ustanowione w tej kwestii przez Radę Europy, jak również prace na rzecz harmonizacji zakończone w ramach Organizacji Narodów Zjednoczonych dotyczące substancji psychotropowych lub odurzających – Jednolitą konwencję ONZ z 1961 r. o środkach odurzających i Konwencję z 1971 r. o substancjach psychotropowych.

(119) Wiele działań związanych z dystrybucją hurtową produktów leczniczych może obejmować jednocześnie szereg państw członkowskich.

(120) Konieczne jest sprawowanie kontroli nad całą siecią dystrybucji produktów leczniczych, od ich wytworzenia lub przywozu do Unii aż do dostarczenia pacjentom, aby zapewnić odpowiednie warunki przechowywania i transportu tych produktów oraz obchodzenia się z nimi. Wymogi, które należy przyjąć w tym celu, ułatwią w znacznym stopniu wycofywanie wadliwych produktów z rynku i pozwolą na skuteczniejszą walkę ze sfałszowanymi lekami.

(121) Każda osoba zaangażowana w dystrybucję hurtową produktów leczniczych powinna mieć specjalne pozwolenie. Farmaceuci i osoby uprawnione do dostarczania pacjentom produktów leczniczych, którzy ograniczają się jedynie do tego rodzaju działalności, powinni być zwolnieni z obowiązku uzyskania tego pozwolenia. Na potrzeby sprawowania kontroli nad całą siecią dystrybucji produktów leczniczych konieczne jest jednak, aby farmaceuci i osoby uprawnione do dostarczania pacjentom produktów leczniczych prowadzili rejestry transakcji dotyczących otrzymanych produktów.

(122) Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ma podlegać pewnym podstawowym warunkom, a zainteresowane państwo członkowskie jest odpowiedzialne za zapewnienie ich spełnienia; przy czym każde państwo członkowskie zobowiązane jest uznawać pozwolenia wydane przez inne państwa członkowskie.

(123) Niektóre państwa członkowskie nakładają pewne obowiązki użyteczności publicznej na hurtowników dostarczających produkty lecznicze farmaceutom i na osoby uprawnione do dostarczania produktów leczniczych pacjentom. Te państwa członkowskie powinny nadal mieć możliwość nakładania takich obowiązków na hurtowników mających siedzibę na ich terytorium. Państwa te powinny mieć również możliwość nakładania takich obowiązków na hurtowników w innych państwach członkowskich, pod warunkiem nienakładania żadnego

obowiązku, który byłby bardziej rygorystyczny niż te nakładane na ich własnych hurtowników, oraz pod warunkiem że obowiązki takie można uznać za uzasadnione względami ochrony zdrowia publicznego i że są one proporcjonalne do celów tej ochrony.

(123a) Farmaceuci i inni pracownicy służby zdrowia odgrywają ważną rolę w podstawowej opiece zdrowotnej, w szczególności podczas sporządzania, wydawania i sprzedaży produktow leczniczych potrzebnych pacjentom, udzielania porad na temat właściwego stosowania i możliwych skutków ubocznych oraz wspierania pacjentów cierpiących na choroby ostre i przewlekłe. W środowisku szpitalnym farmaceuci szpitalni organizują konsultacje farmaceutyczne i opracowują spersonalizowane plany farmaceutyczne we współpracy z innymi pracownikami służby zdrowia, pacjentami i opiekunami. Farmaceuci szpitalni i lokalni mogliby odegrać istotną rolę w upowszechnianiu elektronicznych ulotek dołączanych do opakowania, jak również ułatwianiu zrozumienia informacji zawartych w ulotkach drukowanych. **[Popr. 65]**

(124) Należy ustanowić zasady dotyczące prezentacji oznakowań i ulotek dołączonych do opakowania. ***Ulotka dołączana do opakowania powinna być łatwo czytelna, zrozumiała dla użytkowników, w tym zwłaszcza docelowych grup pacjentów, i nieusuwalna. Ulotki dla pacjenta należą do kategorii lektury konsultacyjnej, co oznacza, że istotne informacje można wyszukać bez konieczności czytania całej ulotki. Aby ułatwić czytelność i zrozumiałość, ulotkę opakowania można opracować z zastosowaniem hierarchii typograficznej i czytelnego kroju pisma. Podczas projektowania ulotki należy przede wszystkim zadbać o jej funkcjonalność i czytelność, a nie kryteria estetyczne.*** **[Popr. 66]**

(125) ***Kluczowe znaczenie ma dzielenie się dokładnymi informacjami ze społeczeństwem, w celu promowania zaufania do nauki i systemu regulacyjnego, a także wspierania kompetencji zdrowotnych pacjentów i konsumentów. W razie potrzeby właściwe organy powinny także dzielić się aktualnymi informacjami z pracownikami służby zdrowia, w tym farmaceutami, oraz ze społecznością naukową.*** Przepisy regulujące informacje dla użytkowników powinny ~~zapewniać~~***obejmować*** szeroki zakres ochrony konsumentów, ~~aby produkty lecznicze mogły być prawidłowo stosowane~~***dla zapewnienia prawidłowego stosowania produktów leczniczych*** na podstawie pełnych i zrozumiałych informacji. **[Popr. 67]**

(126) Nie należy zabraniać ani utrudniać z powodów związanych z oznakowaniem lub ulotkami dołączonymi do opakowania obrotu produktami leczniczymi odpowiadającymi w tym zakresie wymogom niniejszej dyrektywy.

(127) Wykorzystanie możliwości elektronicznych i technologicznych innych niż papierowe ulotki dołączone do opakowania***, które mają uzupełniający charakter względem ulotek papierowych mających zasadnicze znaczenie dla pacjentów o ograniczonych kompetencjach cyfrowych w obszarze zdrowia,*** może ułatwić dostęp do produktów leczniczych oraz dystrybucję produktów leczniczych i powinno zawsze gwarantować wszystkim pacjentom taką samą lub lepszą jakość informacji w porównaniu z drukiem informacyjnym w formie papierowej. ***Konieczne w tym względzie jest zapewnienie ochrony danych osobowych zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2016/679 oraz zakazanie identyfikacji, profilowania lub śledzenia poszczególnych osób.*** **[Popr. 68]**

(128) Między państwami członkowskimi występują różnice pod względem poziomu umiejętności cyfrowych i dostępu do internetu. Co więcej, potrzeby pacjentów i pracowników służby zdrowia mogą się różnić. Konieczne jest zatem, aby państwa członkowskie mogły swobodnie przyjmować środki umożliwiające przekazywanie druku informacyjnego drogą elektroniczną przy jednoczesnym zapewnieniu, aby żaden pacjent nie został pominięty, biorąc pod uwagę potrzeby różnych kategorii wiekowych i różne poziomy umiejętności cyfrowych w społeczeństwie, oraz aby druk informacyjny był łatwo dostępny dla wszystkich pacjentów. ~~Państwa~~***Ulotkę dołączoną do opakowania należy udostępnić w formie elektronicznej i dołączyć ją w formie papierowej, z wyjątkiem sytuacji, gdy państwo*** członkowskie ~~powinny stopniowo dopuszczać możliwość wprowadzenia elektronicznego druku informacyjnego, przy jednoczesnym zapewnieniu~~***, po konsultacji, postanowi udostępnić wyłącznie elektroniczny druk informacyjny. Elektroniczny druk informacyjny powinien być udostępniany pod warunkiem zapewnienia*** pełnej zgodności z przepisami dotyczącymi ochrony danych osobowych, i przestrzegać norm zharmonizowanych opracowanych na szczeblu UE. ***Łatwy dostęp do informacji w formacie cyfrowym należy zapewnić wszystkim pacjentom. Na podstawie wniosków ze szpitalnych programów pilotażowych stwierdzono, że obowiązek drukowania ulotki papierowej powinien zostać zniesiony w przypadku produktów leczniczych nieprzeznaczonych do samodzielnego przyjmowania przez pacjentów.*** **[Popr. 69]**

(129) W przypadku gdy państwa członkowskie zdecydują, że ulotka dołączona do opakowania powinna być zasadniczo udostępniana wyłącznie w formie elektronicznej, powinny one również zapewnić udostępnienie pacjentom na żądanie papierowej wersji ulotki bez ponoszenia przez nich dodatkowych kosztów. Powinny one również zapewnić, aby informacje w formacie cyfrowym były łatwo dostępne dla wszystkich pacjentów, na przykład umieszczając na opakowaniu zewnętrznym produktu kod kreskowy do odczytu cyfrowego, który kierowałby pacjenta do elektronicznej wersji ulotki dołączonej do opakowania. **[Popr. 70]**

(130) Stosowanie opakowań wielojęzycznych może stanowić narzędzie zapewniające dostęp do produktów leczniczych, w szczególności na małych rynkach i w stanach zagrożenia zdrowia publicznego. W przypadku wykorzystywania opakowań wielojęzycznych państwa członkowskie mogą zezwolić na stosowanie na oznakowaniu i w ulotce dołączonej do opakowania języka urzędowego Unii, który jest powszechnie zrozumiały w państwach członkowskich, w których wprowadza się do obrotu opakowania wielojęzyczne. ***Podczas gdy elektroniczne informacje o produkcie leczniczym mogą ułatwić redystrybucję opakowań między państwami członkowskimi, wymogi językowe na etykietach pozostaną wyzwaniem. Wprowadzenie odstępstwa od wymogu stosowania języka urzędowego i wprowadzenie obowiązku stosowania międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy produktów leczniczych nieprzeznaczonych do samodzielnego przyjmowania przez pacjentów, oprócz przekazywania elektronicznego druku informacyjnego, mogłoby zwiększyć dostępność produktów leczniczych i ułatwić redystrybucję między państwami członkowskimi.*** **[Popr. 71]**

(131) Aby zapewnić wysoki poziom przejrzystości wsparcia publicznego na rzecz badań i rozwoju produktów leczniczych, składanie sprawozdań dotyczących wkładu publicznego na rzecz rozwoju danego produktu leczniczego powinno być wymagane w odniesieniu do wszystkich leków. Biorąc jednak pod uwagę praktyczną trudność w ~~określeniu sposobu, w jaki pośrednie instrumenty~~***identyfikacji w krajach trzecich sposobów wykorzystania pośrednich instrumentów*** finansowania publicznego, ~~takie~~ jak korzyści podatkowe, ~~wsparły~~***aby wesprzeć*** konkretny produkt, obowiązek ~~sprawozdawczy~~***informowania o wsparciu finansowym z jednostek znajdujących się poza Unią*** powinien dotyczyć wyłącznie bezpośredniego publicznego wsparcia finansowego, takiego jak dotacje bezpośrednie lub zamówienia. W związku z tym przepisy niniejszej dyrektywy zapewniają przejrzystość – bez uszczerbku dla przepisów dotyczących ochrony danych poufnych i danych osobowych – w odniesieniu do ~~wszelkiego bezpośredniego~~ wsparcia finansowego otrzymanego od dowolnego organu publicznego lub podmiotu publicznego ***albo funduszu lub organizacji charytatywnej lub nienastawionej na zysk*** do celów prowadzenia jakichkolwiek działań w zakresie badań i rozwoju produktów leczniczych. **[Popr. 72]**

(132) Aby zapewnić rzetelność informacji udostępnianych publicznie przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgłoszone informacje muszą zostać poddane audytowi przez niezależnego audytora.

(133) W celu zapewnienia zharmonizowanej i spójnej sprawozdawczości dotyczącej publicznego wkładu w opracowanie określonego produktu leczniczego Komisja powinna mieć możliwość przyjmowania aktów wykonawczych wyjaśniających zasady i format, których powinien przestrzegać posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przy zgłaszaniu tych informacji.

(134) Niniejsza dyrektywa pozostaje bez uszczerbku dla stosowania środków przyjętych na podstawie dyrektywy 2006/114/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ([36]) lub dyrektywy 2005/29/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ([37]). W związku z tym przepisy niniejszej dyrektywy dotyczące reklamowania produktów leczniczych należy traktować, w stosownych przypadkach, jako lex specialis względem dyrektywy 2005/29/WE.

(135) Reklamowanie, nawet produktów leczniczych wydawanych bez recepty, może wpłynąć na zdrowie publiczne oraz zakłócić konkurencję. Dlatego też reklamowanie produktów leczniczych powinno spełniać określone kryteria. Osoby uprawnione do przepisywania, podawania lub dostarczania produktów leczniczych mogą – dzięki swojej wiedzy, swojemu wyszkoleniu i doświadczeniu – właściwie ocenić informacje dostępne w reklamach. Reklamowanie produktów leczniczych skierowane do osób, które nie potrafią właściwie ocenić ryzyka związanego z ich stosowaniem, może skutkować niewłaściwym stosowaniem produktu leczniczego lub przyjmowaniem go w nadmiernych ilościach, co może być szkodliwe dla zdrowia publicznego. Dlatego też skierowane do ogółu społeczeństwa reklamowanie produktów leczniczych dostępnych wyłącznie na receptę lekarską powinno być zabronione. Należy ponadto zabronić dystrybucji nieodpłatnych próbek wśród pacjentów do celów promocyjnych; zgodnie z dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/13/UE zabroniona jest także telesprzedaż produktów leczniczych ([38]). W ramach określonych warunków ograniczających powinna istnieć możliwość przekazywania nieodpłatnych próbek produktów leczniczych osobom uprawnionym do ich przepisywania lub dostarczania, aby mogły się one zapoznać z nowymi produktami i nabyć doświadczenie w zakresie obchodzenia się z nimi.

([36]) Dyrektywa 2006/114/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. dotycząca reklamy wprowadzającej w błąd i reklamy porównawczej (Dz.U. L 376 z 27.12.2006, s. 21).

([37]) Dyrektywa 2005/29/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 11 maja 2005 r. dotycząca nieuczciwych praktyk handlowych stosowanych przez przedsiębiorstwa wobec konsumentów na rynku wewnętrznym oraz zmieniająca dyrektywę Rady 84/450/EWG, dyrektywy 97/7/WE, 98/27/WE i 2002/65/WE Parlamentu Europejskiego i Rady oraz rozporządzenie (WE) nr 2006/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady („Dyrektywa o nieuczciwych praktykach handlowych") (Dz.U. L 149 z 11.6.2005, s. 22).

([38]) Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/13/UE z dnia 10 marca 2010 r. w sprawie koordynacji niektórych przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich dotyczących świadczenia audiowizualnych usług medialnych (dyrektywa o audiowizualnych usługach medialnych) (Dz.U. L 095 z 15.4.2010, s. 1).

(135a) Jasne, bezstronne i niezależne informacje przekazywane ogółowi społeczeństwa przez pracowników służby zdrowia na temat produktu leczniczego i jego prawidłowego stosowania mogą odegrać ważną rolę w informowaniu obywateli i zwalczaniu informacji wprowadzających w błąd, w szczególności w sytuacjach zagrożenia zdrowia, takich jak pandemia COVID-19. Państwa członkowskie powinny dopilnować, aby zdolność pracowników służby zdrowia do dzielenia się jasnymi, bezstronnymi i niezależnymi informacjami, zarówno podczas bezpośredniej rozmowy z pacjentem, jak i w ramach szerszej komunikacji, nie była ograniczana. **[Popr. 73]**

(136) Reklamowanie produktów leczniczych powinno mieć na celu rozpowszechnianie obiektywnych i bezstronnych informacji o tych produktach. W tym celu wyraźnie zabrania się eksponowania w negatywny sposób innego produktu leczniczego lub sugerowania, że reklamowany produkt leczniczy może być bezpieczniejszy lub skuteczniejszy niż inny produkt leczniczy. Porównywanie produktów leczniczych powinno być dozwolone wyłącznie wówczas, gdy takie informacje ***dotyczące odpowiednich wskazań i populacji pacjentów*** znajdują się w charakterystyce reklamowanego produktu leczniczego.Zakaz ten obejmuje wszelkie produkty lecznicze, w tym biopodobne, a zatem wprowadzające w błąd byłoby twierdzenie w reklamie, że biopodobny produkt leczniczy nie będzie zamienny z oryginalnym biologicznym produktem leczniczym lub innym biopodobnym produktem leczniczym podobnym do tego samego oryginalnego biologicznego produktu leczniczego. W dodatkowych rygorystycznych przepisach dotyczących negatywnej i porównawczej reklamy konkurencyjnych produktów leczniczych zabraniać się będzie twierdzeń reklamowych, które mogą wprowadzać w błąd osoby uprawnione do ich przepisywania, podawania lub dostarczania. **[Popr. 74]**

(137) Rozpowszechnianie informacji, które zachęcają do zakupu produktów leczniczych, należy uznawać za wchodzące w zakres pojęcia reklamowania produktów leczniczych, nawet jeśli informacje te nie odnoszą się do konkretnego produktu leczniczego, lecz do nieokreślonych produktów leczniczych.

(138) Reklamowanie produktów leczniczych powinno podlegać rygorystycznym warunkom i być objęte skutecznym, odpowiednim monitorowaniem. W tym zakresie należy odnieść się do mechanizmów monitorowania ustanowionych w dyrektywie 2006/114/WE.

(138a) Ze względu na globalny zasięg mediów społecznościowych pacjenci i konsumenci są coraz bardziej narażeni na praktyki promocyjne polegające na wykorzystywaniu celebrytów w reklamie produktów leczniczych. Komisja powinna ocenić zasięg i wpływ reklam i promocji farmaceutycznych w internecie, a także przyjąć szczegółowe przepisy, które uregulują takie reklamy i praktyki promocyjne. **[Popr. 75]**

(139) Przedstawiciele medyczni spełniają ważną rolę w promowaniu produktów leczniczych. W związku z tym należy na nich nałożyć pewne obowiązki, w szczególności obowiązek dostarczania odwiedzanej osobie charakterystyki produktu leczniczego.

(139a) Nawet minimalne zachęty mogą prowadzić do stronniczych decyzji lekarzy wypisujących recepty. W związku z tym, aby uniknąć konfliktu interesów, państwa członkowskie powinny prowadzić przejrzysty rejestr transferu wartości dotyczący działalności reklamowej skierowanej do osób uprawnionych do przepisywania produktów leczniczych. Komisja powinna utworzyć portal internetowy zawierający wykaz wszystkich krajowych rejestrów transferu wartości do osób uprawnionych do przepisywania produktów leczniczych. **[Popr. 76]**

(140) Innowacyjne „złożone produkty lecznicze" i inne zaawansowane produkty lecznicze są złożone pod względem ich składu i podawania. W związku z tym, oprócz osób uprawnionych do przepisywania produktów leczniczych, również osoby uprawnione do ich podawania powinny zapoznać się ze wszystkimi cechami tych produktów leczniczych, a zwłaszcza z informacjami na temat ich bezpiecznego podawania i stosowania, w tym z wyczerpującymi instrukcjami dla pacjentów. W tym celu informacje o produktach leczniczych wydawanych na receptę lekarską są również wyraźnie przeznaczone dla osób uprawnionych do ich podawania.

(141) Osoby uprawnione do przepisywania, podawania lub dostarczania produktów leczniczych powinny mieć dostęp do neutralnego, obiektywnego źródła informacji o dostępnych na rynku produktach. Decyzja o wprowadzeniu wszelkich niezbędnych w tym celu środków należy jednak do państw członkowskich w zależności od ich konkretnej sytuacji.

(142) W celu zapewnienia, aby informacje dotyczące stosowania produktów leczniczych u dzieci były odpowiednio uwzględniane w momencie wydawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędne jest zatem wprowadzenie wymogu przedstawiania wyników badań na populacji pediatrycznej zgodnie z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej w przypadku nowych produktów leczniczych lub w przypadku opracowywania wskazań pediatrycznych dla produktów leczniczych już dopuszczonych do obrotu, chronionych patentem lub dodatkowym świadectwem ochronnym, albo dowodu uzyskania zwolnienia lub odroczenia w momencie składania wniosku o dopuszczenie do obrotu lub wniosku o nowe wskazanie

terapeutyczne, nową postać farmaceutyczną lub nową drogę podania. W celu zapewnienia prawidłowości danych potwierdzających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dotyczących stosowania produktu u dzieci właściwe organy odpowiedzialne za dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu powinny, na etapie walidacji wniosków o dopuszczenie do obrotu, sprawdzić zgodność z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej oraz wszelkimi zwolnieniami i odroczeniami.

(143) W celu udostępnienia pracownikom służby zdrowia oraz pacjentom informacji o bezpiecznym i skutecznym stosowaniu produktów leczniczych u populacji pediatrycznej odpowiednie informacje na temat wyników badań przeprowadzonych zgodnie z planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, niezależnie od tego, czy przemawiają one za stosowaniem produktu leczniczego u dzieci, czy też nie, powinny być zawarte w charakterystyce produktu leczniczego oraz, w stosownych przypadkach, w ulotce dołączonej do opakowania. Informacje o zwolnieniach powinny być również zawarte na druku informacyjnym. Jeśli wszystkie działania zawarte w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej wykonano zgodnie z tym planem, fakt ten należy odnotować w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu i wówczas powinien on stanowić podstawę uzyskania przez przedsiębiorstwo premii.

(144) Stosowne dane i informacje zgromadzone podczas badań biomedycznych przeprowadzonych przed wprowadzeniem w Unii rozporządzenia w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii i otrzymane przez właściwe organy należy ocenić bez zbędnej zwłoki i uwzględnić przy ewentualnej zmianie w warunkach istniejących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

(145) W celu zapewnienia jednolitych warunków wykonywania ~~niniejszego rozporządzenia~~***niniejszej dyrektywy*** należy powierzyć Komisji uprawnienia wykonawcze. Uprawnienia te powinny być wykonywane zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 182/2011 ([39]). **[Popr. 77]**

(146) Ze względu na potrzebę skrócenia ogólnego czasu zatwierdzania produktów leczniczych okres między wydaniem opinii przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) a ostateczną decyzją w sprawie jakiejkolwiek decyzji Komisji dotyczącej krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, w szczególności w przypadku procedury wyjaśniającej, należy skrócić zasadniczo do 46 dni.

(147) Komisja powinna na podstawie opinii Agencji przyjąć decyzję w sprawie procedury wyjaśniającej w drodze aktów wykonawczych. W uzasadnionych przypadkach Komisja może zwrócić opinię do dalszego zbadania lub odejść od opinii Agencji w swojej decyzji. Biorąc pod uwagę potrzebę szybkiego udostępniania pacjentom produktów leczniczych, należy uznać, że przewodniczący Stałego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi będzie korzystał z dostępnych mechanizmów określonych w rozporządzeniu 182/2011, a w szczególności z możliwości uzyskania opinii komitetu w drodze procedury pisemnej i w krótkim terminie, który co do zasady nie będzie przekraczać 10 dni kalendarzowych.

(148) Komisja powinna być upoważniona do przyjęcia wszelkich koniecznych zmian w załączniku II w celu uwzględnienia postępu naukowo-technicznego.

(149) W celu uzupełnienia lub zmiany określonych, innych niż istotne, elementów niniejszej dyrektywy należy przekazać Komisji uprawnienia do przyjmowania aktów zgodnie z art. 290 TFUE w odniesieniu do określenia procedury rozpatrywania wniosków o wydanie certyfikatu głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej, publikacji takich certyfikatów, procedury wprowadzania zmian w głównym zbiorze danych dotyczących substancji czynnej i odnośnym certyfikacie, dostępu do głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej i sprawozdania z jego oceny; wskazywania dodatkowych głównych zbiorów danych ~~dotyczących jakości~~ w celu dostarczenia informacji o elemencie produktu leczniczego, procedury rozpatrywania wniosków o wydanie certyfikatu głównego zbioru danych dotyczących jakości ***lub certyfikatu głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy***, publikacji takich certyfikatów, procedury wprowadzania zmian w głównym zbiorze danych ~~dotyczących jakości~~ i odnośnym certyfikacie, dostępu do głównego zbioru danych ~~dotyczących jakości~~ i sprawozdania z jego oceny; ustalania przypadków, w których można wymagać porejestracyjnych badań skuteczności. określania kategorii produktów leczniczych, w przypadku których można wydawać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu z zastrzeżeniem spełnienia szczególnych obowiązków oraz określania procedury i wymogów dotyczących wydawania i przedłużania ważności tego pozwolenia; określania odstępstw od zmian warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz kategorii, w których powinny być sklasyfikowane zmiany i ustanawiania procedur rozpatrywania wniosków o taką zmianę, a także określania warunków i procedur dotyczących współpracy z państwami trzecimi i organizacjami międzynarodowymi w zakresie rozpatrywania wniosków o takie zmiany. Szczególnie ważne jest, aby w czasie prac przygotowawczych Komisja prowadziła

([39]) Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 182/2011 z dnia 16 lutego 2011 r. ustanawiające przepisy i zasady ogólne dotyczące trybu kontroli przez państwa członkowskie wykonywania uprawnień wykonawczych przez Komisję (Dz.U. L 55 z 28.2.2011, s. 13).

stosowne konsultacje, w tym na poziomie ekspertów, oraz aby konsultacje te prowadzone były zgodnie z zasadami określonymi w Porozumieniu międzyinstytucjonalnym z dnia 13 kwietnia 2016 r. w sprawie lepszego stanowienia prawa ([40]). W szczególności, aby zapewnić Parlamentowi Europejskiemu i Radzie udział na równych zasadach w przygotowaniu aktów delegowanych, instytucje te otrzymują wszelkie dokumenty w tym samym czasie co eksperci państw członkowskich, a eksperci tych instytucji mogą systematycznie brać udział w posiedzeniach grup eksperckich Komisji zajmujących się przygotowaniem aktów delegowanych. **[Popr. 78]**

(150) Niniejsza dyrektywa ma na celu zapewnienie prawa dostępu do profilaktycznej opieki zdrowotnej i prawa do korzystania z leczenia na warunkach ustanowionych w ustawodawstwach i praktykach krajowych oraz zapewnienia wysokiego poziomu ochrony zdrowia ludzkiego przy określaniu i realizowaniu wszystkich polityk i działań Unii, zgodnie z art. 35 Karty praw podstawowych Unii Europejskiej.

(151) Ponieważ cele niniejszej dyrektywy, a mianowicie ustanowienie przepisów dotyczących produktów leczniczych zapewniających ochronę zdrowia publicznego, jak również funkcjonowanie rynku wewnętrznego, nie mogą zostać osiągnięte w stopniu wystarczającym przez państwa członkowskie, gdyż przepisy krajowe prowadziłyby do braku jednolitości, nierównego dostępu pacjentów do produktów leczniczych i barier na rynku wewnętrznym, natomiast ze względu na skutki działań możliwe jest ich lepsze osiągnięcie na poziomie Unii, może ona podjąć działania zgodnie z zasadą pomocniczości określoną w art. 5 Traktatu o Unii Europejskiej. Zgodnie z zasadą proporcjonalności określoną w tym artykule niniejsza dyrektywa nie wykracza poza to, co jest konieczne do osiągnięcia tych celów.

(152) Zgodnie ze wspólną deklaracją polityczną państw członkowskich i Komisji z dnia 28 września 2011 r. dotyczącą dokumentów wyjaśniających ([41]) państwa członkowskie zobowiązały się do złożenia, w uzasadnionych przypadkach, wraz z powiadomieniem o środkach transpozycji, co najmniej jednego dokumentu wyjaśniającego związki między elementami dyrektywy a odpowiadającymi im częściami krajowych instrumentów transpozycyjnych. W odniesieniu do niniejszej dyrektywy prawodawca uznaje, że przekazanie takich dokumentów jest uzasadnione,

PRZYJMUJĄ NINIEJSZĄ DYREKTYWĘ:

Rozdział I:

Przedmiot, zakres stosowania i definicje

Artykuł 1

Przedmiot i zakres stosowania

1. W niniejszej dyrektywie ustanawia się przepisy dotyczące wprowadzania do obrotu, wytwarzania, przywozu, wywozu, dostarczania, dystrybucji, nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, kontroli i stosowania produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

2. Niniejsza dyrektywa ma zastosowanie do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, przeznaczonych do wprowadzenia do obrotu ***w państwach członkowskich***. **[Popr. 79]**

3. Oprócz produktów, o których mowa w ust. 2, rozdział XI ma również zastosowanie do materiałów wyjściowych, substancji czynnych, substancji pomocniczych i produktów pośrednich.

4. Przepisy niniejszej dyrektywy mają pierwszeństwo, w przypadku gdy – uwzględniając wszystkie cechy charakterystyczne produktu leczniczego – produkt ten mieści się w zakresie definicji pojęcia „produktu leczniczego" oraz w zakresie definicji produktu podlegającego innym przepisom prawa Unii oraz gdy zachodzi konflikt między niniejszą dyrektywą a innymi przepisami prawa Unii.

Jeżeli, biorąc pod uwagę wszystkie jego cechy, pojawiają się pytania dotyczące statusu regulacyjnego substancji lub produktu, właściwy organ lub, w przypadku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej – Agencja – konsultuje się z innymi właściwymi organami doradczymi i regulacyjnymi, aby podjąć decyzję w sprawie statusu regulacyjnego danej substancji lub produktu. W każdej decyzji w takiej sprawie właściwy organ lub Agencja podają do wiadomości publicznej opinie innych organów lub podmiotów, z którymi przeprowadzono konsultacje. **[Popr. 80]**

([40]) Dz.U. L 123 z 12.5.2016, s. 1.
([41]) Dz.U. C 369 z 17.12.2011, s. 14.

5. Niniejsza dyrektywa nie ma zastosowania do:

a) produktów leczniczych przygotowywanych w aptece na podstawie recepty lekarskiej dla konkretnego pacjenta („leki recepturowe”);

b) produktów leczniczych przygotowanych w aptece na podstawie farmakopei i przeznaczonych do bezpośredniego wydania pacjentom obsługiwanym przez daną aptekę ***lub innej aptece, która zamierza dostarczyć produkt leczniczy bezpośrednio pacjentowi*** („leki apteczne”); **[Popr. 81]**

c) badanych produktów leczniczych zdefiniowanych w art. 2 pkt 5 rozporządzenia (UE) nr 536/2014.

ca) produktów leczniczych przygotowanych z wyprzedzeniem, w należycie uzasadnionych przypadkach, przez oddział farmaceutyczny szpitala („leki szpitalne”), dostarczanych na podstawie recepty jednemu lub kilku pacjentom przez oddział farmaceutyczny szpitala. **[Popr. 82]**

6. Produkty lecznicze, o których mowa w ust. 5 lit. a) ***i b)***, mogą – w należycie uzasadnionych przypadkach – być przygotowywane z wyprzedzeniem przez aptekę obsługującą szpital, na podstawie szacunkowej liczby recept lekarskich w tym szpitalu na kolejne siedem dni***, lub kiedy jest to należycie uzasadnione na podstawie stabilności produktu leczniczego w innym terminie***. **[Popr. 83]**

7. Państwa członkowskie wprowadzają niezbędne środki na rzecz rozwoju wytwarzania i stosowania produktów leczniczych otrzymywanych z substancji pochodzenia ludzkiego uzyskanych w drodze dobrowolnego nieodpłatnego ich oddawania***, zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2024/1938 [rozporządzenie SoHO].*** **[Popr. 84]**

8. Niniejsza dyrektywa i wszystkie rozporządzenia w niej przywoływane pozostają bez uszczerbku dla stosowania przepisów krajowych przewidujących zakaz lub ograniczenie stosowania określonych typów substancji pochodzenia ludzkiego lub komórek zwierzęcych lub zakaz lub ograniczenie sprzedaży, dostarczania lub stosowania produktów leczniczych zawierających takie komórki zwierzęce lub substancje pochodzenia ludzkiego, składających się z nich lub z nich otrzymywanych, z powodów innych niż przedstawione w wyżej wymienionym prawie Unii. Państwa członkowskie przekazują Komisji odnośne przepisy krajowe.

9. Przepisy niniejszej dyrektywy nie mają wpływu na zakres kompetencji organów państw członkowskich w zakresie ustalania cen produktów leczniczych bądź też włączania tych produktów w zakres krajowych schematów ubezpieczenia zdrowotnego na podstawie warunków zdrowotnych, gospodarczych i socjalnych.

10. Niniejsza dyrektywa nie wpływa na stosowanie ustawodawstwa krajowego przewidującego zakaz lub ograniczenie:

~~a) sprzedaży, dostarczania lub stosowania produktów leczniczych jako środków antykoncepcyjnych lub poronnych;~~ **[Popr. 85]**

b) stosowania jakichkolwiek szczególnych typów substancji pochodzenia ludzkiego lub komórek zwierzęcych z powodów innych niż przedstawione w wyżej wymienionym prawie Unii;

c) sprzedaży, dostarczania lub stosowania produktów leczniczych zawierających takie komórki zwierzęce lub substancje pochodzenia ludzkiego, składających się z nich lub z nich otrzymywanych, z powodów innych niż przedstawione w prawie Unii.

Artykuł 2

Produkty lecznicze terapii zaawansowanej przygotowywane w ramach zwolnienia dotyczącego szpitali

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 1 ust. 1 wyłącznie niniejszy artykuł ma zastosowanie do produktów leczniczych terapii zaawansowanej przygotowywanych w sposób niesystematyczny, zgodnie z wymogami określonymi w ust. 3, i stosowanych w tym samym państwie członkowskim w szpitalu, na wyłączną odpowiedzialność zawodową lekarza ***i, w stosownych przypadkach, farmaceuty szpitalnego. Aby spełnić kryteria niesystematyczności przygotowywania, zwolnienie to stosuje się wyłącznie*** w celu realizacji indywidualnej recepty lekarskiej na produkt wykonany na zamówienie ~~dla~~***w odpowiedzi na specjalną potrzebę*** konkretnego pacjenta („produkty lecznicze terapii zaawansowanej przygotowywane w ramach zwolnienia dotyczącego szpitali”). **[Popr. 86]**

2. Wytwarzanie produktu leczniczego terapii zaawansowanej przygotowywanego w ramach zwolnienia dotyczącego szpitali wymaga zatwierdzenia przez właściwy organ państwa członkowskiego („zatwierdzenie zwolnienia dotyczącego szpitali”). Państwa członkowskie powiadamiają Agencję o każdym takim zatwierdzeniu, jak również o jego późniejszych zmianach.

Wniosek o zatwierdzenie zwolnienia dotyczącego szpitali przedkłada się właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym znajduje się szpital. ***Wniosek ten musi zawierać dowody dotyczące jakości, bezpieczeństwa i oczekiwanej skuteczności produktów leczniczych terapii zaawansowanej przygotowanych w ramach zwolnienia dotyczącego szpitali.*** **[Popr. 87]**

3. Państwa członkowskie zapewniają, aby produkty lecznicze terapii zaawansowanej przygotowywane w ramach zwolnienia dotyczącego szpitali spełniały wymogi ~~równorzędne wymogom~~ dobrych praktyk ***przygotowywania preparatów aptecznych, które są dostosowane do procesów szpitalnych, a jednocześnie wciąż równoważne dobrym praktykom*** wytwarzania i ~~systemu~~ monitorowania w odniesieniu do produktów leczniczych terapii zaawansowanej, o których ~~to wymogach~~ mowa, odpowiednio, w art. 5 i 15 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 ***Parlamentu Europejskiego i Rady*** ([42]), oraz spełniały wymogi dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii równorzędne wymogom określonym na szczeblu Unii zgodnie ze [zmienionym rozporządzeniem (WE) nr 726/2004]. ***Obejmuje to inspekcje na miejscu, a także plany monitorowania i nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz ocenę danych przedklinicznych i klinicznych wygenerowanych przez wnioskodawcę.*** **[Popr. 88]**

4. Państwa członkowskie zapewniają, aby dane dotyczące stosowania, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego terapii zaawansowanej przygotowywanego w ramach zwolnienia dotyczącego szpitali***, a także wszelkie istotne dane z dalszej obserwacji pacjenta prowadzonej przez wystarczająco długi okres po podaniu produktu leczniczego terapii zaawansowanej,*** były gromadzone i zgłaszane przez posiadacza zatwierdzenia zwolnienia dotyczącego szpitali właściwemu organowi państwa członkowskiego co najmniej raz w roku***. Dane te muszą być gromadzone i przekazywane w uporządkowany i znormalizowany sposób umożliwiający rzetelne, wiarygodne i porównywalne wyniki i wnioski***. Właściwy organ państwa członkowskiego dokonuje przeglądu tych danych i sprawdza zgodność produktów leczniczych terapii zaawansowanej przygotowywanych w ramach zwolnienia dotyczącego szpitali z wymogami, o których mowa w ust. 3. ***Właściwe organy zapewniają doradztwo naukowe i regulacyjne dla instytucji nienastawionych na zysk i instytucji akademickich w celu zagwarantowania odpowiednich mechanizmów sprawozdawczości.*** **[Popr. 89]**

5. W przypadku cofnięcia zatwierdzenia zwolnienia dotyczącego szpitali z powodu obaw dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności właściwy organ państwa członkowskiego, który zatwierdził zwolnienie dotyczące szpitali, informuje o tym Agencję i właściwe organy pozostałych państw członkowskich.

6. Właściwy organ państwa członkowskiego przekazuje co roku Agencji dane dotyczące stosowania, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego terapii zaawansowanej przygotowywanego w ramach zatwierdzenia zwolnienia dotyczącego szpitali. Agencja we współpracy z właściwymi organami państw członkowskich i Komisją ustanawia i prowadzi – ***poprzez regularne aktualizacje*** – repozytorium tych danych ***oraz informacji na temat zatwierdzeń zwolnień dotyczących szpitali, ich zawieszenia lub cofnięcia, które są regularnie aktualizowane***. ***Repozytorium jest publicznie dostępne, z wyjątkiem danych osobowych i poufnych informacji handlowych.*** **[Popr. 90]**

7. Komisja przyjmuje akty wykonawcze w celu określenia:

~~a) szczegółowych informacji dotyczących wniosku o zatwierdzenie zwolnienia dotyczącego szpitali, o którym mowa w ust. 1 akapit drugi, w tym dowodów dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych terapii zaawansowanej przygotowywanych w ramach zwolnienia dotyczącego szpitali do celów zatwierdzenia tego zwolnienia oraz jego późniejszych zmian;~~ **[Popr. 91]**

b) formatu gromadzenia i zgłaszania danych, o których mowa w ust. 4;

c) trybu wymiany wiedzy między posiadaczami zatwierdzenia zwolnienia dotyczącego szpitali w tym samym państwie członkowskim lub w różnych państwach członkowskich;

ca) trybu wydawania wytycznych dla podmiotów akademickich i innych podmiotów nienastawionych na zysk za pośrednictwem wymogów klauzuli wyłączenia dotyczącego szpitali. **[Popr. 92]**

~~d) trybu przygotowywania i stosowania w sposób niesystematyczny produktów~~ leczniczych terapii zaawansowanej w ramach zwolnienia dotyczącego szpitali. **[Popr. 93]**

Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 214 ust. 2.

Do... [24 miesiące od wejścia w życie niniejszej dyrektywy] Komisja przyjmuje akty delegowane zgodnie z art. 215 w celu uzupełnienia niniejszej dyrektywy poprzez określenie:

a) szczegółowych informacji dotyczących wniosku o zatwierdzenie zwolnienia dotyczącego szpitali, o którym mowa w ust. 1 akapit drugi, w tym dowodów dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych terapii zaawansowanej przygotowywanych w ramach zwolnienia dotyczącego szpitali do celów zatwierdzenia tego zwolnienia oraz jego późniejszych zmian;

b) trybu zharmonizowanego wdrażania przygotowywania i stosowania w sposób niesystematyczny produktów leczniczych terapii zaawansowanej w ramach zwolnienia dotyczącego szpitali. **[Popr. 94]**

([42]) Rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniające dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz.U. L 324 z 10.12.2007, s. 1).

8. Na podstawie informacji przekazanych przez państwa członkowskie i danych, o których mowa w ust. 4, Agencja przedstawia Komisji sprawozdanie z doświadczeń zdobytych w związku z zatwierdzeniami zwolnień dotyczących szpitali. ***Sprawozdanie to podaje się do wiadomości publicznej.*** Pierwsze sprawozdanie należy przedstawić trzy lata po dniu [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 18 miesięcy od daty wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r., a następnie co pięć lat. **[Popr. 95]**

8a. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 państwa członkowskie mogą zezwolić na transgraniczną wymianę produktów leczniczych terapii zaawansowanej przygotowywanych w ramach zwolnienia dotyczącego szpitali w przypadkach uzasadnionych medycznie oraz w sytuacji braku innych rozwiązań dla danego pacjenta. W przyjmującym państwie członkowskim wyznacza się drugiego lekarza i farmaceutę szpitalnego, na których spoczywa wyłączna odpowiedzialność zawodowa za wykorzystywanie i gromadzenie danych kontrolnych w odniesieniu do danego produktu leczniczego terapii zaawansowanej. Informacje na temat wymiany transgranicznej przekazuje się właściwym organom obu państw członkowskich, a właściwy organ państwa członkowskiego pochodzenia produktu leczniczego terapii zaawansowanej udostępnia te informacje w publicznym repozytorium, o którym mowa w ust. 6. **[Popr. 96]**

Artykuł 3

Wyjątki w określonych okolicznościach

1. Państwo członkowskie może, w celu zaspokojenia szczególnych potrzeb, wyłączyć z zakresu stosowania niniejszej dyrektywy produkty lecznicze dostarczane na złożone w dobrej wierze, niewywołane zamówienie, przygotowane zgodnie ze specyfikacją upoważnionego pracownika służby zdrowia oraz do celów stosowania przez indywidualnego pacjenta na bezpośrednią osobistą odpowiedzialność tego pracownika ***lub przygotowane zgodnie ze specyfikacjami właściwego organu***. W takim przypadku państwa członkowskie zachęcają jednak pracowników służby zdrowia i pacjentów do zgłaszania danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania takich produktów właściwemu organowi państwa członkowskiego zgodnie z art. 97 ***i ustanawiają kanały umożliwiające takie zgłaszanie***. **[Popr. 97]**

W odniesieniu do zawierających alergeny produktów leczniczych dostarczanych zgodnie z niniejszym ustępem właściwe organy państwa członkowskiego mogą zażądać przekazania odpowiednich informacji zgodnie z załącznikiem II.

2. Bez uszczerbku dla art. 30 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004] państwa członkowskie mogą tymczasowo zezwolić na stosowanie i dystrybucję produktu leczniczego niedopuszczonego do obrotu w reakcji na podejrzewane lub potwierdzone rozprzestrzenianie się czynników chorobotwórczych, toksyn, czynników chemicznych lub promieniowania jonizującego, z których każdy może powodować szkodę.

3. Państwa członkowskie zapewniają, aby posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, wytwórcy i pracownicy służby zdrowia nie podlegali odpowiedzialności cywilnej lub administracyjnej z tytułu skutków stosowania produktu leczniczego w sposób inny niż w zakresie dopuszczonych wskazań terapeutycznych lub z tytułu skutków stosowania produktu leczniczego, który nie został dopuszczony do obrotu, jeżeli zastosowanie takie jest zalecane lub wymagane przez właściwy organ w reakcji na podejrzewane lub potwierdzone rozprzestrzenianie się czynników chorobotwórczych, toksyn, czynników chemicznych lub promieniowania jonizującego, z których każdy może powodować szkodę. Przepisy takie stosuje się bez względu na to, czy przyznano krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej.

4. Ust. 3 pozostaje bez uszczerbku dla przepisów o odpowiedzialności za produkty wadliwe określonych w [dyrektywie Rady 85/374/EWG ([43]) – Urząd Publikacji: proszę zastąpić odniesienie nowym instrumentem COM(2022) 495 final po jego przyjęciu].

Artykuł 4

Definicje

1. Do celów niniejszej dyrektywy stosuje się następujące definicje:

1) „produkt leczniczy" oznacza każdą substancję lub każde połączenie substancji, które spełniają co najmniej jeden z następujących warunków:

   a) jakakolwiek substancja lub połączenie substancji prezentowane jako mające właściwości lecznicze lub zapobiegające chorobom u ludzi; lub

([43]) Dyrektywa Rady z dnia 25 lipca 1985 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich dotyczących odpowiedzialności za produkty wadliwe (85/374/EWG) (Dz.U. L 210 z 7.8.1985, s. 29).

b) jakakolwiek substancja lub połączenie substancji, które mogą być stosowane lub podawane ludziom w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji funkcji fizjologicznych poprzez powodowanie działania farmakologicznego, immunologicznego lub metabolicznego albo w celu postawienia diagnozy medycznej;

2) „substancja" oznacza jakąkolwiek materię, niezależnie od pochodzenia, która może być:

a) ludzka, np. tkanki i komórki, krew ludzka, wydzielina ludzka i produkty z krwi ludzkiej;

b) zwierzęca, np. całe zwierzęta, organy zwierzęce i ich części, tkanki i komórki zwierzęce, wydzieliny zwierzęce, toksyny, wyciągi, krew zwierzęca i produkty z krwi zwierzęcej;

c) roślinna, np. rośliny, w tym glony, części roślin, wydzieliny i wysięki roślinne, wyciągi;

d) chemiczna, np. pierwiastki, naturalnie występujące materiały chemiczne i produkty chemiczne uzyskane drogą przemiany chemicznej lub syntezy;

e) mikroorganizmami, np. bakteriami, wirusami i pierwotniakami;

f) grzybami, w tym mikrogrzybami (drożdżami);

3) „substancja czynna" oznacza każdą substancję lub mieszaninę substancji, która ma zostać wykorzystana do wytworzenia produktu leczniczego i która, użyta do jego produkcji, staje się składnikiem czynnym tego produktu, przeznaczonym do wywołania działania farmakologicznego, immunologicznego lub metabolicznego w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji funkcji fizjologicznych lub do postawienia diagnozy medycznej;

4) „materiał wyjściowy" oznacza każdy materiał, z którego substancja czynna jest wytwarzana lub ekstrahowana;

5) „substancja pomocnicza" oznacza każdy składnik produktu leczniczego inny niż substancja czynna;

6) „funkcjonalna substancja pomocnicza" oznacza substancję pomocniczą, która przyczynia się do wydajności produktu leczniczego lub poprawia ją lub która ma działanie pomocnicze w stosunku do działania substancji czynnej, ale która sama w sobie nie ma właściwości terapeutycznych;

7) „produkt leczniczy terapii zaawansowanej" oznacza produkt leczniczy terapii zaawansowanej w rozumieniu art. 2 ust. 1 lit. a) rozporządzenia (WE) nr 1394/2007;

8) „produkt uczulający" oznacza każdy produkt leczniczy przeznaczony do zidentyfikowania lub spowodowania szczególnej nabytej zmiany w reakcji immunologicznej na alergen;

9) „właściwe organy" oznaczają Agencję i właściwe organy państw członkowskich;

10) „Agencja" oznacza Europejską Agencję Leków;

11) „niekliniczny/niekliniczne" odnosi się do badania lub testu przeprowadzonego in vitro***, ex vivo***, in silico lub in chemico lub testu in vivo nieprzeprowadzonego na ludziach, które są związane z badaniem bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego. Test taki może obejmować proste i złożone testy prowadzone na komórkach ludzkich, systemy mikrofizjologiczne, w tym „narząd na chipie", modelowanie komputerowe ***i inne metody in silico***, inne biologiczne metody badania bez udziału ludzi lub na ludziach***, w tym modele jaja wodnego, jak również*** ~~i~~ badania na ***bezkręgowcach i innych*** zwierzętach; **[Popr. 98]**

12) „referencyjny produkt leczniczy" oznacza produkt leczniczy, który jest lub został dopuszczony do obrotu w Unii na podstawie art. 5, zgodnie z art. 6;

13) „generyczny produkt leczniczy" oznacza produkt leczniczy mający ten sam jakościowy i ilościowy skład pod względem substancji czynnych oraz tę samą postać farmaceutyczną co referencyjny produkt leczniczy;

14) „biologiczny produkt leczniczy" oznacza produkt leczniczy, którego substancja czynna jest produkowana lub ekstrahowana ze źródła biologicznego i który ze względu na swoją złożoność, swoją charakterystykę i oznaczenie jakości może wymagać połączenia badań fizyko-chemiczno-biologicznych wraz ze strategią kontroli;

15) „upoważnienie do korzystania z danych" oznacza oryginalny dokument podpisany przez właściciela danych lub jego przedstawiciela, zgodnie z którym dane te mogą być wykorzystane przez właściwy organ w interesie osoby trzeciej lub przez Komisję do celów niniejszej dyrektywy;

16) „produkt złożony zawierający ustalone połączenie" oznacza produkt leczniczy składający się z połączenia substancji czynnych, który ma zostać wprowadzony do obrotu jako jedna postać farmaceutyczna;

17) „opakowanie wieloproduktowe" oznacza opakowanie zawierające kilka produktów leczniczych objętych jedną nazwą własną i przeznaczonych do stosowania w leczeniu, w przypadku gdy pojedyncze produkty lecznicze w opakowaniu podaje się w celach leczniczych jednocześnie lub kolejno;

18) „produkt radiofarmaceutyczny" oznacza każdy produkt leczniczy, który, gdy jest gotowy do użycia, zawiera co najmniej jeden radionuklid (izotop promieniotwórczy) wprowadzony do celów leczniczych;

19) „generator radionuklidowy" oznacza każdy układ mający w swoim składzie stały macierzysty radionuklid, z którego wytwarzany jest pochodny radionuklid, uzyskiwany w drodze elucji lub też inną metodą i stosowany w produkcie radiofarmaceutycznym;

20) „zestaw" oznacza każdy preparat, który ma być rekonstruowany lub połączony z radionuklidami w finalnym produkcie radiofarmaceutycznym, na ogół przed jego podaniem;

21) „prekursor radionuklidowy" oznacza każdy inny radionuklid wytworzony w celu radioznakowania innej substancji przed jej podaniem;

22) „środek przeciwdrobnoustrojowy" oznacza każdy produkt leczniczy o bezpośrednim działaniu na mikroorganizmy stosowany w leczeniu lub profilaktyce infekcji lub chorób zakaźnych, w tym antybiotyki, leki przeciwwirusowe ~~i~~**,** leki przeciwgrzybicze ***i leki przeciwpierwotniakowe***; **[Popr. 99]**

23) „stałe połączenie produktu leczniczego z wyrobem medycznym" oznacza połączenie produktu leczniczego z wyrobem medycznym w rozumieniu rozporządzenia (UE) 2017/745, przy czym:

a) oba elementy tworzą jeden produkt i działanie produktu leczniczego jest zasadnicze, a nie pomocnicze w stosunku do działania wyrobu medycznego; lub

b) produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania za pośrednictwem wyrobu medycznego i oba te produkty są wprowadzane do obrotu w taki sposób, że tworzą jeden produkt stanowiący integralną całość, przeznaczony wyłącznie do stosowania w danym połączeniu, a wyrób medyczny nie nadaje się do ponownego użycia;

24) „produkty lecznicze skojarzonej terapii zaawansowanej" oznaczają produkt w rozumieniu art. 2 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007, również w przypadku, gdy częścią produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej jest produkt leczniczy terapii genowej;

25) „produkt leczniczy przeznaczony do stosowania wyłącznie z wyrobem medycznym" oznacza produkt leczniczy prezentowany w opakowaniu z wyrobem medycznymi lub przeznaczony do stosowania wraz z konkretnym wyrobem medycznym w rozumieniu rozporządzenia (UE) 2017/745, i wskazany w charakterystyce produktu leczniczego;

26) „połączenie produktu leczniczego z produktem innym niż wyrób medyczny" oznacza połączenie produktu leczniczego i produktu innego niż wyrób medyczny (w rozumieniu rozporządzenia (UE) 2017/745) ***i rozporządzenia (UE) 2017/746 Parlamentu Europejskiego i Rady)*** ([44]), w przypadku gdy oba te produkty są przeznaczone do stosowania w danym połączeniu zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego; **[Popr. 100]**

27) „immunologiczny produkt leczniczy" oznacza:

a) każdą szczepionkę lub każdy produkt uczulający; lub

b) każdy produkt leczniczy składający się z toksyn lub surowic wykorzystywany do wytwarzania odporności biernej lub diagnozowania stanu odporności;

28) „szczepionka" oznacza każdy produkt leczniczy przeznaczony do wywoływania reakcji immunologicznej w celach zapobiegania chorobom spowodowanym przez czynnik zakaźny, w tym profilaktyki poekspozycyjnej takich chorób, i ich leczenia;

29) „produkt leczniczy terapii genowej" oznacza produkt leczniczy~~, z wyjątkiem szczepionek przeciwko chorobom zakaźnym, który zawiera lub ma w swoim składzie:~~ ***typu 1 lub 2;***

~~a) substancję lub połączenie substancji przeznaczone do edycji genomu gospodarza w sposób oparty na sekwencjach lub zawierające komórki podlegające takiej modyfikacji lub składające się z takich komórek; lub~~

~~b) rekombinowany lub syntetyczny kwas nukleinowy stosowany u ludzi lub podawany ludziom w celu regulacji, zastąpienia lub dodania sekwencji genetycznej, która pośredniczy w jego działaniu w drodze transkrypcji lub translacji przeniesionego materiału genetycznego lub która zawiera komórki podlegające tym modyfikacjom lub składa się z takich komórek;~~ **[Popr. 101]**

([44]) ***Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/746 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro oraz uchylenia dyrektywy 98/79/WE i decyzji Komisji 2010/227/UE (Dz.U. L 117 z 5.5.2017, s. 176).***

29a) ***„produkt leczniczy terapii genowej typu 1" oznacza produkt leczniczy, który zawiera lub ma w swoim składzie substancję lub połączenie substancji powodujących edycję genomu gospodarza w sposób oparty na sekwencjach lub zawierające komórki podlegające takiej modyfikacji lub składające się z takich komórek;*** **[Popr. 102]**

29b) ***„produkt leczniczy terapii genowej typu 2" oznacza produkt leczniczy, który zawiera lub ma w swoim składzie rekombinowany lub syntetyczny kwas nukleinowy stosowany u ludzi lub podawany ludziom w celu regulacji, zastąpienia lub dodania sekwencji genetycznej, która pośredniczy w jego działaniu w drodze transkrypcji lub translacji przeniesionego materiału genetycznego lub która zawiera komórki podlegające tym modyfikacjom lub składa się z takich komórek;*** **[Popr. 103]**

30) „produkt leczniczy somatycznej terapii komórkowej" oznacza biologiczny produkt leczniczy, który ma następujące właściwości:

a) zawiera komórki lub tkanki, które poddano znaczącej manipulacji w celu zmiany charakterystyki biologicznej, funkcji fizjologicznych lub właściwości strukturalnych istotnych dla zamierzonego zastosowania klinicznego, lub składa się z takich komórek lub tkanek, lub zawiera komórki lub tkanki, które nie są przeznaczone do tej samej podstawowej funkcji lub tych samych podstawowych funkcji u biorcy co u dawcy, lub składa się z takich komórek lub tkanek;

b) jest prezentowany jako posiadający właściwości w zakresie leczenia choroby, zapobiegania lub diagnozowania jej w drodze działania farmakologicznego, immunologicznego lub metabolicznego komórek lub tkanek lub jest stosowany u ludzi lub podawany ludziom w tych celach.

Do celów lit. a) manipulacje wymienione w szczególności w załączniku I do rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 nie są uznawane za znaczące manipulacje.

30a) ***„technologia platformy" oznacza technologię lub zbiór technologii, które są kompleksowe, dobrze opisane, odtwarzalne i stosowane w celu wsparcia procesu wytwarzania, kontroli jakości lub testowaniu produktów leczniczych lub ich elementów składowych, opierają się na wcześniej zdobytej wiedzy i są ustanowione na podstawie tych samych podstawowych zasad naukowych;*** **[Popr. 104]**

30b) ***„główny zbiór danych dotyczących technologii platformy" oznacza dokument przygotowany przez właściciela technologii platformy, zawierający dane dotyczące technologii platformy, w przypadku której podstawowe zasady naukowe, na których oparta jest technologia platformy, dają wystarczającą pewność naukową, że pozostaną niezmienione we wszystkich produktach leczniczych i będą miały zastosowanie niezależnie od elementów dodanych do platformy dla danego produktu leczniczego;*** **[Popr. 105]**

31) „otrzymywany z SoHO produkt leczniczy inny niż produkty lecznicze terapii zaawansowanej" oznacza każdy produkt leczniczy zawierający substancję pochodzenia ludzkiego (SoHO), w rozumieniu rozporządzenia [rozporządzenia SoHO], inną niż tkanki i komórki, składający się lub otrzymywany z niej, mający ustandaryzowaną konsystencję i przygotowywany:

a) metodą obejmującą proces przemysłowy, który zakłada pulowanie pobranego od dawcy materiału ***do celów wykraczających poza przetwarzanie substancji pochodzenia ludzkiego na potrzeby koncentratów lub inaktywacji patogenów***; lub **[Popr. 106]**

b) w procesie ekstrahowania składnika czynnego z substancji pochodzenia ludzkiego lub w procesie transformacji substancji pochodzenia ludzkiego w drodze zmiany jej stałych właściwości;

32) „plan zarządzania ryzykiem" oznacza szczegółowy opis systemu zarządzania ryzykiem;

33) „ocena ryzyka dla środowiska naturalnego" oznacza analizę ryzyka dla środowiska naturalnego lub dla zdrowia publicznego, które to ryzyko jest spowodowane uwolnieniem produktu leczniczego do środowiska naturalnego w wyniku ***wytwarzania,*** stosowania i usuwania produktu leczniczego oraz identyfikację środków zapobiegających ryzyku oraz ograniczających je i łagodzących. W odniesieniu do produktu leczniczego o sposobie działania opartym na środku przeciwdrobnoustrojowym ocena ryzyka dla środowiska naturalnego obejmuje także ocenę ryzyka dla selekcji w kierunku oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe w środowisku w związku z wytwarzaniem, stosowaniem i usuwaniem tego produktu leczniczego; **[Popr. 107]**

34) „oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe" oznacza zdolność mikroorganizmu do przetrwania lub wzrostu w obecności stężenia środka przeciwdrobnoustrojowego, które jest zazwyczaj ***lub było wcześniej*** wystarczające do powstrzymania lub zabicia tego mikroorganizmu; **[Popr. 108]**

35) „ryzyko użycia produktu leczniczego" oznacza każde ryzyko:

a) związane z jakością, bezpieczeństwem lub skutecznością produktu leczniczego w odniesieniu do zdrowia pacjentów lub zdrowia publicznego;

b) niepożądanego wpływu na środowisko naturalne spowodowanego przez produkt leczniczy;

c) niepożądanego wpływu na zdrowie publiczne ze względu na uwolnienie produktu leczniczego do środowiska naturalnego, w tym związanego z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe;

36) „główny zbiór danych dotyczących substancji czynnej" oznacza dokument, który zawiera szczegółowy opis procesu wytwarzania, kontroli jakości w trakcie wytwarzania i walidacji procesu, przygotowany przez wytwórcę substancji czynnej w oddzielnym dokumencie;

37) „plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej" oznacza program badawczo-rozwojowy, którego celem jest zapewnienie uzyskania niezbędnych danych określających warunki, w których produkt leczniczy może zostać dopuszczony do leczenia populacji pediatrycznej;

38) „populacja pediatryczna" oznacza część populacji w wieku od urodzenia do 18 lat;

39) „recepta lekarska" oznacza każdą receptę lekarską wystawioną przez osobę mającą do tego zawodowe kwalifikacje i uprawnienia;

40) „nadużywanie produktów leczniczych" oznacza stałe lub sporadyczne, zamierzone, nadmierne używanie produktów leczniczych, któremu towarzyszą fizyczne lub psychiczne skutki niepożądane;

41) „stosunek korzyści do ryzyka" oznacza ocenę pozytywnych efektów terapeutycznych produktu leczniczego w odniesieniu do ryzyka, o którym mowa w pkt 35 lit. a);

42) „przedstawiciel posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu" oznacza osobę, zwykle znaną jako lokalny przedstawiciel, wyznaczoną przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do celów reprezentowania posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w określonym państwie członkowskim;

43) „ulotka dołączona do opakowania" oznacza informacje dla użytkownika, które są dołączone do produktu leczniczego;

44) „opakowanie zewnętrzne" oznacza opakowanie, w którym umieszczone jest opakowanie bezpośrednie;

45) „opakowanie bezpośrednie" oznacza pojemnik lub inną formę opakowania mające bezpośredni kontakt z produktem leczniczym;

46) „oznakowanie" oznacza informacje podane na opakowaniu bezpośrednim lub opakowaniu zewnętrznym;

47) „nazwa produktu leczniczego" oznacza nazwę, która może być nazwą własną niepowodującą pomyłki z nazwą zwyczajową albo nazwą zwyczajową lub naukową, wraz ze znakiem towarowym lub z nazwą (nazwiskiem) posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

48) „nazwa zwyczajowa" oznacza międzynarodową niezastrzeżoną nazwę zalecaną przez Światową Organizację Zdrowia w odniesieniu do substancji czynnej;

49) „moc produktu leczniczego" oznacza zawartość substancji czynnych w produkcie leczniczym wyrażoną ilościowo na jednostkę dawkowania, na jednostkę objętości lub na jednostkę masy zgodnie z postacią farmaceutyczną;

50) „sfałszowany produkt leczniczy" oznacza każdy produkt leczniczy, który został fałszywie przedstawiony pod względem:

   a) tożsamości produktu, w tym jego opakowania i oznakowania, nazwy lub składu w odniesieniu do jakichkolwiek składników, w tym substancji pomocniczych, lub mocy tych składników;

   b) jego pochodzenia, w tym jego wytwórcy, kraju wytworzenia, kraju pochodzenia lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; lub

   c) jego historii, w tym danych i dokumentów dotyczących wykorzystanych kanałów dystrybucji.

   Niniejsza definicja nie obejmuje niezamierzonych wad jakościowych oraz pozostaje bez uszczerbku dla naruszeń praw własności intelektualnej;

51) „stan zagrożenia zdrowia publicznego" oznacza stan zagrożenia zdrowia publicznego uznany przez Komisję na szczeblu Unii zgodnie z art. 23 ust. 1 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/2371 ([45]);

52) „podmiot nieprowadzący działalności gospodarczej" oznacza każdą osobę prawną lub fizyczną, która nie prowadzi działalności gospodarczej i która:

   a) nie jest przedsiębiorstwem ani nie jest kontrolowana przez przedsiębiorstwo; oraz

   b) nie zawarła porozumień z żadnym przedsiębiorstwem w sprawie sponsorowania rozwoju produktów leczniczych lub uczestnictwa w tym procesie;

53) „mikroprzedsiębiorstwa oraz małe i średnie przedsiębiorstwa" oznaczają mikroprzedsiębiorstwa oraz małe i średnie przedsiębiorstwa w rozumieniu art. 2 zalecenia Komisji 2003/361/WE ([46]);

([45]) Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/2371 z dnia 23 listopada 2022 r. w sprawie poważnych transgranicznych zagrożeń zdrowia oraz uchylenia decyzji nr 1082/2013/UE (Dz.U. L 314 z 6.12.2022, s. 26).

([46]) Zalecenie Komisji z dnia 6 maja 2003 r. dotyczące definicji mikroprzedsiębiorstw oraz małych i średnich przedsiębiorstw (Dz.U. L 124 z 20.5.2003, s. 36).

54) „zmiana" lub „zmiana w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu" oznacza każdą zmianę:

a) treści danych szczegółowych i dokumentów, o których mowa w art. 6 ust. 2, art. 9–14 i art. 62 niniejszej dyrektywy, w załączniku I i załączniku II do niej oraz w art. 6 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004]; lub

b) warunków decyzji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, w tym charakterystyki produktu leczniczego, oraz wszelkich warunków, obowiązków lub ograniczeń mających wpływ na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, lub zmiany na oznakowaniu lub w ulotce dołączonej do opakowania związane ze zmianami w charakterystyce produktu leczniczego;

55) „porejestracyjne badanie bezpieczeństwa" oznacza wszelkie badania dotyczące dopuszczonego do obrotu produktu leczniczego prowadzone w celu zidentyfikowania, opisania lub ilościowego określenia ryzyka dla bezpieczeństwa, potwierdzenia profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego lub pomiaru skuteczności środków zarządzania ryzykiem;

56) „system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii" oznacza system wykorzystywany przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i przez państwa członkowskie do wypełniania zadań i obowiązków określonych w rozdziale IX oraz mający na celu monitorowanie bezpieczeństwa dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych i wykrywanie wszelkich zmian w ich stosunku korzyści do ryzyka;

57) „pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii" oznacza szczegółowy opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii stosowany przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do co najmniej jednego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu;

58) „system zarządzania ryzykiem" oznacza zestaw działań i interwencji w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, których celem jest identyfikacja i opisanie ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego, zapobieganie takiemu ryzyku lub jego zminimalizowanie, łącznie z oceną skuteczności tych działań i interwencji;

59) „reakcja niepożądana" oznacza reakcję na produkt leczniczy, która jest szkodliwa i niezamierzona;

60) „ciężka reakcja niepożądana" oznacza reakcję niepożądaną, która powoduje zgon, zagraża życiu, powoduje konieczność hospitalizacji lub przedłużenia dotychczasowej hospitalizacji, skutkuje trwałą lub znaczną niepełnosprawnością lub niesprawnością lub prowadzi do powstania wady wrodzonej lub urazu okołoporodowego;

61) „niespodziewana reakcja niepożądana" oznacza reakcję niepożądaną, której rodzaj, powaga lub wynik nie są zgodne z charakterystyką produktu leczniczego;

62) „***produkt*** homeopatyczny ~~produkt leczniczy~~" oznacza produkt leczniczy przygotowany z homeopatycznych preparatów wyjściowych zgodnie z homeopatyczną procedurą wytwarzania opisaną w Farmakopei Europejskiej lub, w razie jej braku, w farmakopeach aktualnie oficjalnie używanych w państwach członkowskich; **[Popr. 109]**

63) „tradycyjny roślinny produkt leczniczy" oznacza produkt leczniczy roślinny, który spełnia warunki ustanowione w art. 134 ust. 1;

64) „roślinny produkt leczniczy" oznacza każdy produkt leczniczy zawierający jako składnik aktywny wyłącznie co najmniej jedną substancję roślinną lub co najmniej jeden przetwór roślinny, lub co najmniej jedną taką substancję roślinną połączoną z co najmniej jednym przetworem roślinnym;

65) „substancje roślinne" oznaczają wszelkie, głównie całe, podzielone lub pocięte rośliny, części roślin, glony, grzyby, porosty w postaci nieprzetworzonej, zwykle suszone lub świeże, przy czym za substancje roślinne uważa się również niektóre wysięki niepoddane szczególnej obróbce. Substancje roślinne są precyzyjnie określone przez zastosowaną część rośliny oraz nazwę botaniczną zgodnie z systemem dwumianowym (rodzaj, gatunek, odmiana i autor);

66) „przetwory roślinne" oznaczają przetwory uzyskane poprzez poddanie substancji roślinnych obróbce, takiej jak ekstrakcja, destylacja, tłoczenie, frakcjonowanie, oczyszczanie, koncentracja lub fermentacja, w tym rozdrobnione lub sproszkowane substancje roślinne, nalewki, ekstrakty, olejki eteryczne, wyciskane soki i przetworzone wysięki;

67) „odpowiadający tradycyjny roślinny produkt leczniczy" oznacza tradycyjny roślinny produkt leczniczy zawierający te same substancje czynne, bez względu na zastosowane substancje pomocnicze, mający ten sam lub podobny cel, równoważną moc i równoważne dawkowanie oraz taką samą lub podobną drogę podania jak tradycyjny roślinny produkt leczniczy będący przedmiotem wniosku;

68) „dystrybucja hurtowa produktów leczniczych" oznacza wszelką działalność obejmującą zaopatrzenie, przechowywanie, dostawę lub wywóz produktów leczniczych, za opłatą lub bezpłatnie, z wyjątkiem dostarczania produktów leczniczych pacjentom. Taka działalność obejmuje wytwórców lub ich składnice hurtowe, importerów, innych hurtowników lub farmaceutów i osoby uprawnione do dostarczania produktów leczniczych pacjentom w danym państwie członkowskim;

69) „pośrednictwo w obrocie produktami leczniczymi" oznacza wszelką działalność związaną ze sprzedażą lub kupnem produktów leczniczych, z wyjątkiem dystrybucji hurtowej, która nie wiąże się z fizycznym kontaktem z produktem oraz polega na niezależnych negocjacjach w imieniu innej osoby prawnej lub fizycznej;

70) „obowiązek użyteczności publicznej" oznacza stałe ~~gwarantowanie~~***zapewnianie*** odpowiedniego zakresu produktów leczniczych w celu spełnienia wymogów określonego obszaru geograficznego i zapewnienia wymaganych dostaw w bardzo krótkim terminie na całym tym obszarze. **[Popr. 110]**

2. Komisja jest uprawniona do przyjmowania zgodnie z art. 215 aktów delegowanych w celu zmiany definicji zawartych w ust. 1 pkt 2–6, 8, 14 ~~i 16–31~~***, 16–28 i 30*** w świetle postępu naukowo-technicznego i przy uwzględnieniu definicji uzgodnionych na szczeblu unijnym i międzynarodowym, bez rozszerzania zakresu tych definicji. **[Popr. 111]**

Rozdział II

Warunki składania wniosków o krajowe pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej

Sekcja 1

Przepisy ogólne

Artykuł 5

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Produkt leczniczy zostaje wprowadzony do obrotu w państwie członkowskim jedynie pod warunkiem przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez właściwe organy państwa członkowskiego zgodnie z rozdziałem III („krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu") lub przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie ze [zmienionym rozporządzeniem (WE) nr 726/2004] („pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej").

2. W przypadku gdy przyznano pierwotne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z ust. 1, wszelkim zmianom dotyczącym produktu leczniczego objętego pozwoleniem, takim jak dodatkowe wskazanie terapeutyczne, moce, postaci farmaceutyczne, drogi podania, prezentacje, jak również wszelkim zmianom pozwolenia na dopuszczenie do obrotu także przyznaje się pozwolenie zgodnie z ust. 1 lub włącza się je do pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Wszelkie takie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uznaje się za należące do tego samego ogólnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w szczególności na potrzeby wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 9–12, w tym w odniesieniu do wygaśnięcia okresu ochrony prawnej danych dla wniosków wykorzystujących referencyjny produkt leczniczy.

Artykuł 6

Wymogi ogólne dotyczące wniosków o dopuszczenie do obrotu

1. W celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do właściwego zainteresowanego organu składa się elektroniczny wniosek o dopuszczenie do obrotu, wykorzystując wspólny formularz. Agencja udostępnia taki formularz po konsultacjach z państwami członkowskimi.

2. Wniosek o dopuszczenie do obrotu musi zawierać dane szczegółowe i dokumentację wymienione w załączniku I, przedłożone zgodnie z załącznikiem II.

2a. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego może zostać wydane na podstawie głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej, dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących jakości lub głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy, jeżeli taki zbiór istnieje, a we wniosku zawarto do niego odniesienie. **[Popr. 112]**

3. Do dokumentów i informacji dotyczących wyników badań farmaceutycznych i nieklinicznych oraz badań biomedycznych, o których mowa w załączniku I, dołącza się szczegółowe streszczenia zgodnie z art. 7 oraz surowe dane pomocnicze.

4. System zarządzania ryzykiem, o którym mowa w załączniku I, musi być proporcjonalny w stosunku do zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń ***dla zdrowia ludzkiego i środowiska naturalnego*** stwarzanych przez produkt leczniczy oraz do zapotrzebowania na dane dotyczące bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia. **[Popr. 113]**

5. Wniosek o dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do produktu leczniczego niedopuszczonego do obrotu w Unii w momencie wejścia w życie niniejszej dyrektywy i w odniesieniu do nowych wskazań terapeutycznych, w tym wskazań pediatrycznych, nowych postaci farmaceutycznych, nowych mocy i dróg podania dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych chronionych za pośrednictwem dodatkowego świadectwa ochronnego na podstawie [rozporządzenia (WE) nr 469/2009 – Urząd Publikacji: proszę zastąpić odniesienie nowym instrumentem po jego przyjęciu] albo za pośrednictwem patentu kwalifikującego do przyznania dodatkowego świadectwa ochronnego, powinien zawierać jeden z następujących elementów:

a) wyniki wszystkich przeprowadzonych badań oraz szczegóły wszystkich informacji zebranych zgodnie z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej;

b) decyzję Agencji o przyznaniu zwolnienia dla określonego produktu na podstawie art. 75 ust. 1 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004];

c) decyzję Agencji o przyznaniu zwolnienia dla klasy produktów na podstawie art. 75 ust. 2 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004];

d) decyzję Agencji o przyznaniu odroczenia na podstawie art. 81 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004];

e) decyzję Agencji podjętą w drodze konsultacji z Komisją na podstawie art. 83 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004], dotyczącą tymczasowego odstępstwa od przepisów, o których mowa w lit. a)–d) powyżej, w przypadku stanu zagrożenia zdrowia.

Dokumenty złożone zgodnie z lit. a)–d) obejmują łącznie wszystkie podgrupy populacji pediatrycznej.

Jeżeli nie ma planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, o którym mowa w akapicie pierwszym lit. a), lub jeżeli w tym względzie nie przeprowadzono badania porównawczego, przedstawia się uzasadnienie, a w stosownych przypadkach uzyskuje się również dowody z długoterminowych badań po wprowadzeniu do obrotu. **[Popr. 114]**

6. Przepisy ust. 5 nie mają zastosowania do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie art. 9, 11, 13 i art. 125–141 ani do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie art. 10 i 12, które nie są chronione za pośrednictwem dodatkowego świadectwa ochronnego na podstawie [rozporządzenia (WE) nr 469/2009 – Urząd Publikacji: proszę zastąpić odniesienie nowym instrumentem po jego przyjęciu], ani za pośrednictwem patentu kwalifikującego do przyznania dodatkowego świadectwa ochronnego.

7. Wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wykazuje zastosowanie zasady zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia badań na zwierzętach do celów naukowych zgodnie z dyrektywą 2010/63/UE w odniesieniu do każdego badania na zwierzętach przeprowadzonego na poparcie wniosku.

Wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie przeprowadza badań na zwierzętach w przypadku dostępności zadowalających metod badań bez udziału zwierząt. ***Jeżeli nie ma zadowalających pod względem naukowym metod badań bez udziału zwierząt, wnioskodawcy, którzy wykorzystują badania na zwierzętach, zapewniają, aby stosowano zasady zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia badań na zwierzętach do celów naukowych zgodnie z dyrektywą 2010/63/UE w odniesieniu do każdego badania na zwierzętach przeprowadzonego w celu poparcia wniosku.*** **[Popr. 115]**

Artykuł 7

Weryfikacja przez ekspertów

1. Przed przedłożeniem właściwym organom szczegółowych streszczeń, o których mowa w art. 6 ust. 3, wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewnia, aby zostały one sporządzone oraz podpisane przez ekspertów mających niezbędne kwalifikacje techniczne lub kwalifikacje zawodowe. Kwalifikacje techniczne lub kwalifikacje zawodowe ekspertów przedstawia się w skróconym curriculum vitae (cv).

2. Eksperci, o których mowa w ust. 1., uzasadniają korzystanie na podstawie art. 13 z literatury naukowej zgodnie z wymogami określonymi w załączniku II.

Artykuł 8

Produkty lecznicze wytworzone poza Unią

Państwa członkowskie wdrażają wszelkie odpowiednie środki w celu zapewnienia, aby:

a) właściwe organy państw członkowskich weryfikowały, czy wytwórcy i importerzy produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich mieli możliwość wytwarzania zgodnie z danymi szczegółowymi przedstawionymi na podstawie załącznika I lub przeprowadzania kontroli zgodnie z metodami opisanymi w danych szczegółowych dołączonych do wniosku na podstawie załącznika I;

b) w uzasadnionych przypadkach właściwe organy państw członkowskich mogły zezwolić wytwórcom i importerom produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich, aby zlecali osobom trzecim prowadzenie niektórych etapów wytwarzania lub pewnych rodzajów kontroli określonych w lit. a); w takich przypadkach właściwe organy państw członkowskich przeprowadzają również weryfikacje w wyznaczonym do tych celów zakładzie.

Sekcja 2

Szczególne wymogi dotyczące skróconych wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Artykuł 9

Wnioski dotyczące generycznych produktów leczniczych

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 6 ust. 2 wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do generycznego produktu leczniczego nie jest zobowiązany do przekazania właściwym organom wyników badań nieklinicznych i badań biomedycznych, jeżeli wykazano równoważność generycznego produktu leczniczego z referencyjnym produktem leczniczym.

2. Na potrzeby wykazania równoważności, o której mowa w ust. 1, wnioskodawca przekazuje właściwym organom wyniki badań równoważności lub uzasadnienie nieprzeprowadzenia takich badań oraz wykazuje, że generyczny produkt leczniczy spełnia odpowiednie kryteria określone w stosownych szczegółowych wytycznych.

3. Ust. 1 ma również zastosowanie, gdy referencyjny produkt leczniczy nie został dopuszczony do obrotu w państwie członkowskim, w którym złożono wniosek dotyczący generycznego produktu leczniczego. W takim przypadku wnioskodawca wskazuje we wniosku nazwę państwa członkowskiego, w którym referencyjny produkt leczniczy jest lub został dopuszczony do obrotu. Na żądanie właściwego organu państwa członkowskiego, w którym złożono wniosek, właściwy organ drugiego państwa członkowskiego przekazuje w terminie jednego miesiąca potwierdzenie, że referencyjny produkt leczniczy jest lub został dopuszczony do obrotu, łącznie z pełnym składem referencyjnego produktu leczniczego oraz, w razie potrzeby, z wszelką inną właściwą dokumentacją.

Różne postacie farmaceutyczne doustne o natychmiastowym uwalnianiu uznaje się za tę samą postać farmaceutyczną.

4. Różne sole, estry, etery, izomery, mieszaniny izomerów, kompleksy lub pochodne substancji czynnej uznaje się za taką samą substancję czynną, o ile nie różnią się znacząco właściwościami pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności. W takich przypadkach wnioskodawca dostarcza dodatkowe informacje w celu wykazania, że różne sole, estry, etery, izomery, mieszaniny izomerów, kompleksy lub pochodne substancji czynnej nie różnią się znacząco pod względem do tych właściwości.

5. W przypadku występowania znaczącej różnicy we właściwościach, o których mowa w ust. 4, wnioskodawca dostarcza dodatkowe informacje w celu udowodnienia bezpieczeństwa lub skuteczności różnych soli, estrów, eterów, izomerów, mieszanin izomerów, kompleksów lub pochodnych dopuszczonej do obrotu substancji czynnej referencyjnego produktu leczniczego we wniosku przewidzianym w art. 10.

Artykuł 10

Wnioski dotyczące hybrydowych produktów leczniczych

W przypadku gdy produkt leczniczy nie wchodzi w zakres definicji generycznego produktu leczniczego lub wykazuje zmiany pod względem mocy, postaci farmaceutycznej, drogi podania lub wskazań terapeutycznych w porównaniu z referencyjnym produktem leczniczym, właściwym organom przedstawia się wyniki odpowiednich badań nieklinicznych lub badań biomedycznych w zakresie niezbędnym do stworzenia naukowego powiązania z danymi, na których opiera się pozwolenie na dopuszczenie do obrotu referencyjnego produktu leczniczego, oraz do wykazania profilu bezpieczeństwa i skuteczności hybrydowego produktu leczniczego. ***Agencja przyjmuje wytyczne dotyczące odpowiednich testów i badań klinicznych do celów pozwoleń na dopuszczenie do obrotu hybrydowych produktów leczniczych.*** **[Popr. 116]**

Artykuł 11

Wnioski dotyczące biopodobnych produktów leczniczych

W odniesieniu do biopodobnego produktu leczniczego podobnego do referencyjnego biologicznego produktu leczniczego („biopodobny produkt leczniczy") właściwym organom przekazuje się wyniki odpowiednich testów i badań porównywalności. Rodzaj i liczba danych dodatkowych, jakie należy przedstawić, musi być zgodna z odpowiednimi kryteriami ustanowionymi w załączniku II oraz z powiązanymi szczegółowymi wytycznymi. Nie jest wymagane przedstawienie wyników pozostałych testów i badań pochodzących z dokumentacji dotyczącej referencyjnego produktu leczniczego.

Artykuł 12

Wnioski dotyczące biohybrydowych produktów leczniczych

W przypadku gdy biopodobny produkt leczniczy wykazuje zmiany pod względem mocy, postaci farmaceutycznej, drogi podania lub wskazań terapeutycznych w porównaniu z referencyjnym biologicznym produktem leczniczym („biohybryda"), właściwym organom przedstawia się wyniki odpowiednich badań nieklinicznych lub badań biomedycznych w zakresie niezbędnym do stworzenia naukowego powiązania z danymi, na których opiera się pozwolenie na dopuszczenie do obrotu referencyjnego biologicznego produktu leczniczego, oraz do wykazania profilu bezpieczeństwa lub skuteczności biopodobnego produktu leczniczego. ***Agencja przyjmuje wytyczne dotyczące odpowiednich testów i badań klinicznych do celów pozwoleń na dopuszczenie do obrotu biohybrydowych produktów leczniczych.*** **[Popr. 117]**

Artykuł 13

Wnioski oparte na danych bibliograficznych

Na zasadzie odstępstwa od art. 6 ust. 2, w przypadku gdy w odniesieniu do substancji czynnej danego produktu leczniczego żaden referencyjny produkt leczniczy nie jest lub nie został dopuszczony do obrotu, wnioskodawca nie jest zobowiązany do przedstawienia wyników badań nieklinicznych ani badań biomedycznych, jeżeli może wykazać, że substancje czynne produktu leczniczego mają ugruntowane zastosowanie medyczne w Unii w odniesieniu do tego samego zastosowania terapeutycznego i tej samej drogi podania od co najmniej dziesięciu lat, przy uznanej skuteczności i możliwym do zaakceptowania poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do warunków określonych w załączniku II. W takim przypadku wyniki badań i prób zastępuje się odpowiednimi danymi bibliograficznymi w formie literatury naukowej. ***Należy przedstawić uzasadnienie dotyczące relewancji tej literatury dla danego produktu leczniczego.*** **[Popr. 118]**

Artykuł 14

Wnioski oparte na zgodzie

W następstwie przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może, za pośrednictwem upoważnienia do korzystania z danych, zezwolić na wykorzystanie całej dokumentacji, o której mowa w art. 6 ust. 2, do celów rozpatrywania kolejnych wniosków odnoszących się do innych produktów leczniczych mających ten sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych oraz taką samą postać farmaceutyczną.

Sekcja 3

Szczególne wymogi dotyczące wniosków w odniesieniu do niektórych kategorii produktów leczniczych

Artykuł 15

Produkt złożony zawierający ustalone połączenie, ~~technologie~~***pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dotyczące*** platformy i opakowania wieloproduktowe **[Popr. 119]**

1. Jeżeli jest to uzasadnione względami terapeutycznymi, można przyznać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w przypadku produktu złożonego zawierającego ustalone połączenie.

2. ~~W wyjątkowych okolicznościach,~~ Jeżeli jest to uzasadnione względami terapeutycznymi, można przyznać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w przypadku produktu leczniczego, który zawiera składnik stały i składnik zmienny określony wcześniej, aby w razie potrzeby reagować na różne odmiany czynnika zakaźnego lub, w stosownych przypadkach, aby dostosować produkt leczniczy do cech charakterystycznych danego pacjenta lub grupy pacjentów („~~technologia~~***pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dotyczące*** platformy"). **[Popr. 120]**

Jeżeli wnioskodawca zamierza złożyć wniosek o dopuszczenie do obrotu takiego produktu leczniczego, musi z wyprzedzeniem osiągnąć porozumienie z właściwym zainteresowanym organem w kwestii złożenia takiego wniosku.

3. W wyjątkowych okolicznościach, jeżeli jest to uzasadnione względami zdrowia publicznego i jeżeli nie można połączyć substancji czynnych w produkcie złożonym zawierającym ustalone połączenie, można przyznać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu opakowania wieloproduktowego.

Jeżeli wnioskodawca zamierza złożyć wniosek o dopuszczenie do obrotu takiego produktu leczniczego, musi z wyprzedzeniem osiągnąć porozumienie z właściwym zainteresowanym organem w kwestii złożenia takiego wniosku.

Artykuł 16

Produkty radiofarmaceutyczne

1. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest wymagane w przypadku generatorów radionuklidowych, zestawów ***do przygotowania produktów radiofarmaceutycznych („zestawów")*** i prekursorów radionuklidowych, chyba że wykorzystuje się je jako materiał wyjściowy, substancję czynną lub produkt pośredni produktów radiofarmaceutycznych objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 5 ust. 1. **[Popr. 121]**

2. Nie wymaga się pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w przypadku produktów radiofarmaceutycznych przygotowanych w czasie stosowania przez osobę lub zakład uprawnione zgodnie z przepisami ustawodawstwa krajowego do stosowania takiego produktu radiofarmaceutycznego w uprawnionym zakładzie opieki zdrowotnej wyłącznie z dopuszczonych do wytwarzania takich produktów generatorów radionuklidowych, zestawów lub prekursorów radionuklidowych, zgodnie z instrukcjami wytwórcy.

Artykuł 17

Środki przeciwdrobnoustrojowe

1. W przypadku gdy wniosek o dopuszczenie do obrotu dotyczy środka przeciwdrobnoustrojowego, oprócz informacji, o których mowa w art. 6, wniosek musi zawierać następujące elementy:

a) plan zarządzania środkami przeciwdrobnoustrojowymi ***i dostępu do nich***, o którym mowa w załączniku I; **[Popr. 122]**

b) opis szczególnych wymogów informacyjnych określonych w art. 69 i wymienionych w załączniku I.

1a. Po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu właściwy organ państwa członkowskiego udostępnia publicznie dokumenty, o których mowa w ust. 1. **[Popr. 123]**

2. ***Właściwy organ analizuje informacje przedstawione zgodnie z ust. 1 lit. b).*** Jeżeli właściwy organ uzna środki ograniczające ryzyko zawarte w planie zarządzania środkami przeciwdrobnoustrojowymi ***i dostępu do nich*** za niewystarczające, ~~może nałożyć~~***nakłada*** na posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu określone obowiązki. **[Popr. 124]**

3. ***W przypadkach gdy jest to możliwe, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia możliwość wydawania środka przeciwdrobnoustrojowego w dawkach jednostkowych w liczbie odpowiadającej ilości stosownej do czasu leczenia. Jeśli środek przeciwdrobnoustrojowy nie może być wydawany w dawkach jednostkowych,*** posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, aby wielkość opakowania środka przeciwdrobnoustrojowego odpowiadała zwyczajowemu dawkowaniu i zwyczajowej długości leczenia. **[Popr. 125]**

Artykuł 18

Stałe połączenia produktów leczniczych i wyrobów medycznych

1. W przypadku stałych połączeń produktu leczniczego i wyrobu medycznego wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedstawia dane potwierdzające bezpieczne i skuteczne stosowanie stałego połączenia produktu leczniczego i wyrobu medycznego.

W ramach przeprowadzonej zgodnie z art. 29 oceny dotyczącej stałego połączenia produktu leczniczego i wyrobu medycznego właściwe organy oceniają stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stałego połączenia produktu leczniczego i wyrobu medycznego, uwzględniając zasadność stosowania produktu leczniczego wraz z wyrobem medycznym***, zwłaszcza u pacjentów pediatrycznych, w tym takie aspekty jak przechowywanie, montaż, czystość i techniki wymagane do stosowania lub przyjmowania***. **[Popr. 126]**

2. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo i działanie wyrobu medycznego jako części stałego połączenia produktu leczniczego z wyrobem medycznym obowiązują odpowiednie ogólne wymogi dotyczące bezpieczeństwa i działania określone w załączniku I do rozporządzenia (UE) 2017/745.

3. W przypadku stałego połączenia produktu leczniczego z wyrobem medycznym wniosek o dopuszczenie do obrotu musi zawierać dokumentację potwierdzającą zgodność części stanowiącej wyrób medyczny z ogólnymi wymogami dotyczącymi bezpieczeństwa i działania, o których mowa w ust. 2, zgodnie z załącznikiem II, w tym w stosownych przypadkach sprawozdanie z oceny zgodności sporządzone przez jednostkę notyfikowaną.

4. W ocenie danego stałego połączenia produktu leczniczego z wyrobem medycznym właściwe organy uwzględniają wyniki oceny zgodności części tego stałego połączenia stanowiącej wyrób medyczny z ogólnymi wymogami dotyczącymi bezpieczeństwa i działania zgodnie z załącznikiem I do rozporządzenia (UE) 2017/745, w tym w stosownych przypadkach wyniki oceny przeprowadzonej przez jednostkę notyfikowaną.

5. Wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedkłada, na wniosek właściwego organu, wszelkie dodatkowe informacje dotyczące wyrobu medycznego, które są istotne dla oceny stosunku korzyści do ryzyka w przypadku stałego połączenia produktu leczniczego z wyrobem medycznym, o której mowa w ust. 1.

Artykuł 19

Produkty lecznicze stosowane wyłącznie wraz z wyrobami medycznymi

1. W przypadku produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania wyłącznie z wyrobem medycznym wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedstawia dane potwierdzające bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu leczniczego, uwzględniając jego stosowanie wraz z wyrobem medycznym.

W ramach przeprowadzonej zgodnie z art. 29 oceny dotyczącej produktu leczniczego, o którym mowa w akapicie pierwszym, właściwe organy oceniają stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do produktu leczniczego, uwzględniając stosowanie produktu leczniczego wraz z wyrobem medycznym.

2. W przypadku produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania wyłącznie z wyrobem medycznym wyrób medyczny musi spełniać wymogi określone w rozporządzeniu (UE) 2017/745.

3. W przypadku produktu leczniczego przeznaczonego do stosowania wyłącznie z wyrobem medycznym wniosek o dopuszczenie do obrotu musi zawierać dokumentację potwierdzającą zgodność wyrobu medycznego z ogólnymi wymogami dotyczącymi bezpieczeństwa i działania, o których mowa w ust. 2, zgodnie z załącznikiem II, w tym w stosownych przypadkach sprawozdanie z oceny zgodności sporządzone przez jednostkę notyfikowaną.

4. W ocenie produktu leczniczego, o którym mowa w ust. 1, właściwy organ uwzględnia wyniki oceny zgodności danego wyrobu medycznego z ogólnymi wymogami dotyczącymi bezpieczeństwa i działania zgodnie z załącznikiem I do rozporządzenia (UE) 2017/745, w tym w stosownych przypadkach wyniki oceny przeprowadzonej przez jednostkę notyfikowaną.

5. Wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedkłada, na wniosek właściwego organu, wszelkie dodatkowe informacje dotyczące wyrobu medycznego, które są istotne dla oceny stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do produktu leczniczego, o której mowa w ust. 1, uwzględniając stosowanie produktu leczniczego wraz z wyrobem medycznym.

6. Jeżeli działanie produktu leczniczego nie ma charakteru pomocniczego w stosunku do działania wyrobu medycznego, produkt leczniczy musi spełniać wymogi określone w niniejszej dyrektywie i w [zmienionym rozporządzeniu (WE) nr 726/2004], z uwzględnieniem stosowania tego produktu wraz z wyrobem medycznym, bez uszczerbku dla szczególnych wymogów rozporządzenia (UE) 2017/745.

W takim przypadku wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedkłada, na wniosek właściwych organów, wszelkie dodatkowe informacje dotyczące wyrobu medycznego, uwzględniając jego stosowanie wraz z produktem leczniczym, które to informacje są istotne dla monitorowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia, bez uszczerbku dla szczególnych wymogów określonych w [zmienionym rozporządzeniu (WE) nr 726/2004].

Artykuł 20

Połączenia produktów leczniczych z produktami innymi niż wyroby medyczne

1. W przypadku połączeń produktów leczniczych z produktami innymi niż wyroby medyczne wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedstawia dane potwierdzające bezpieczne i skuteczne stosowanie połączenia produktu leczniczego i innego produktu.

W ramach przeprowadzonej zgodnie z art. 29 oceny dotyczącej połączenia produktu leczniczego z produktem innym niż wyrób medyczny właściwy organ ocenia stosunek korzyści do ryzyka w przypadku tego połączenia produktu leczniczego z produktem innym niż wyrób medyczny, uwzględniając stosowanie produktu leczniczego wraz z innym produktem.

2. Wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedkłada, na wniosek właściwego organu, wszelkie dodatkowe informacje dotyczące produktu innego niż wyroby medyczne, które to informacje są istotne dla oceny stosunku korzyści do ryzyka w przypadku połączenia produktu leczniczego z produktem innym niż wyroby medyczne, uwzględniając zasadność stosowania produktu leczniczego wraz z produktem, o którym mowa w ust. 1.

Sekcja 4

Szczególne wymogi dotyczące dokumentacji

Artykuł 21

Plan zarządzania ryzykiem

Wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, o którym mowa w art. 9 i 11, nie jest zobowiązany do przedstawienia planu zarządzania ryzykiem ani jego streszczenia, pod warunkiem że dla referencyjnego produktu leczniczego nie istnieją żadne dodatkowe działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka oraz że przed złożeniem wniosku nie miało miejsca wycofanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu referencyjnego produktu leczniczego.

Artykuł 22

Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego i inne informacje dotyczące środowiska naturalnego

1. Przygotowując ocenę ryzyka dla środowiska naturalnego, którą należy przedłożyć zgodnie z art. 6 ust. 2, wnioskodawca uwzględnia wytyczne naukowe dotyczące oceny ryzyka dla środowiska naturalnego w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, o której to ocenie mowa w ust. ~~6~~***5***, lub w odpowiednim czasie przedstawia Agencji lub, w stosownych przypadkach, właściwemu organowi danego państwa członkowskiego ***należycie uzasadnione*** powody jakiejkolwiek niezgodności z tymi wytycznymi naukowymi. Wnioskodawca bierze pod uwagę istniejące oceny ryzyka dla środowiska naturalnego przeprowadzone na podstawie innych przepisów Unii, o ile takie oceny są dostępne. **[Popr. 127]**

2. W ocenie ryzyka dla środowiska naturalnego wskazuje się, czy produkt leczniczy lub którykolwiek z jego składników lub innych elementów jest jedną z następujących substancji, zgodnie z kryteriami określonymi w załączniku I do rozporządzenia (WE) nr 1272/2008:

a) substancje trwałe, wykazujące zdolność do bioakumulacji i toksyczne (PBT);

b) substancje bardzo trwałe i wykazujące bardzo dużą zdolność do bioakumulacji (vPvB);

c) substancje trwałe, mobilne i toksyczne (PMT), bardzo trwałe i bardzo mobilne (vPvM);

lub czy zalicza się do substancji działających na układ hormonalny.

3. W ocenie ryzyka dla środowiska naturalnego wnioskodawca uwzględnia także środki ograniczające ryzyko, mające na celu uniknięcie lub, jeżeli nie jest to możliwe, ograniczenie emisji substancji zanieczyszczających wymienionych w dyrektywie 2000/60/WE, dyrektywie 2006/118/WE, dyrektywie 2008/105/WE i dyrektywie 2010/75/UE do powietrza, wody i gleby ***podczas wytwarzania, stosowania i usuwania produktu leczniczego***. Wnioskodawca szczegółowo dowodzi, że proponowane środki ograniczające są odpowiednie i wystarczające do zapobiegania zidentyfikowanemu ryzyku dla środowiska naturalnego. ***W razie potrzeby wnioskodawca uwzględnia również informacje na temat dostępnych technik oraz technik, które będą stosowane w celu ograniczenia zrzutów i emisji produktu leczniczego, w szczególności tych występujących w ściekach produkcyjnych, zanim ścieki te opuszczą miejsca wytwarzania.*** **[Popr. 128]**

4. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego zawiera ocenę ryzyka dotyczącą selekcji w kierunku oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe w środowisku naturalnym w związku z całym łańcuchem dostaw na potrzeby produkcji w Unii i poza jej granicami oraz ze stosowaniem i usuwaniem środka przeciwdrobnoustrojowego, ***w tym przez pracowników służby zdrowia i pacjentów,*** z uwzględnieniem, w stosownych przypadkach, obowiązujących norm międzynarodowych, w których ustanowiono przewidywane stężenie niepowodujące zmian w środowisku właściwe dla antybiotyków. **[Popr. 129]**

4a. Do... [12 miesięcy od daty wejścia w życie niniejszej dyrektywy] Komisja, po konsultacji z Agencją, EEA i ECDC, wydaje wytyczne dotyczące sposobu przeprowadzania oceny ryzyka dla środowiska naturalnego w odniesieniu do środków przeciwdrobnoustrojowych innych niż antybiotyki. **[Popr. 130]**

5. Agencja opracowuje wytyczne naukowe zgodnie z art. 138 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004] w celu określenia szczegółów technicznych dotyczących wymogów w zakresie oceny ryzyka dla środowiska naturalnego w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. W razie potrzeby Agencja konsultuje się z Europejską Agencją Chemikaliów (ECHA), Europejskim Urzędem ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) ~~i Europejską Agencją Środowiska (EEA)~~***, EEA, ECDC oraz innymi zainteresowanymi stronami, w tym operatorami sieci wodno-kanalizacyjnych,*** w sprawie opracowania tych wytycznych naukowych. **[Popr. 131]**

6. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bez zbędnej zwłoki uzupełnia ocenę ryzyka dla środowiska naturalnego nowymi informacjami przekazanymi odpowiednim właściwym organom zgodnie z art. 90 ust. 2, jeżeli pojawią się nowe informacje istotne dla kryteriów oceny, o których mowa w art. 29, i będą one mogły doprowadzić do zmiany wniosków z oceny ryzyka dla środowiska naturalnego. W aktualizacji tej uwzględnia się wszelkie istotne informacje pochodzące z monitoringu środowiska, w tym monitoringu na podstawie dyrektywy 2000/60/WE, z badań ekotoksykologicznych i z nowych lub zaktualizowanych ocen ryzyka na podstawie innych przepisów Unii, jak określono w ust. 1., oraz dane dotyczące narażenia środowiskowego.

W przypadku oceny ryzyka dla środowiska naturalnego przeprowadzonej przed [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 18 miesięcy po dacie wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r. właściwy organ zwraca się do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o zaktualizowanie oceny ryzyka dla środowiska naturalnego w ***celu uwzględnienia środków ograniczających ryzyko, o których mowa w ust. 3. Właściwy organ zwraca się również do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o aktualizację oceny ryzyka dla środowiska naturalnego w*** razie zidentyfikowania brakujących informacji na temat produktów leczniczych potencjalnie szkodliwych dla środowiska naturalnego. **[Popr. 132]**

7. Jeżeli chodzi o produkty lecznicze, o których mowa w art. 9–12, wnioskodawca może odnieść się do badań w zakresie oceny ryzyka dla środowiska naturalnego przeprowadzonych w odniesieniu do referencyjnego produktu leczniczego w trakcie przygotowywania oceny ryzyka dla środowiska naturalnego ***oraz przedstawia wszelkie inne dane i wytyczne naukowe, o których mowa w ust. 1 niniejszego artykułu.*** **[Popr. 133]**

7a. Wynik oceny ryzyka dla środowiska, w tym dane przedłożone przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jest podawany do wiadomości publicznej przez Agencję lub, w stosownych przypadkach, przez właściwy organ państwa członkowskiego. **[Popr. 134]**

7b. Podając do wiadomości publicznej informacje na temat oceny ryzyka dla środowiska, w tym plan zarządzania środkami przeciwdrobnoustrojowymi i dostępu do nich, o którym mowa w art. 17, właściwy organ usuwa wszelkie informacje o charakterze tajemnicy handlowej. **[Popr. 135]**

Artykuł 23

Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu przed dniem 30 października 2005 r.

1. Do dnia [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = ~~30 miesięcy~~***24 miesiące*** po dacie wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r., po konsultacjach z właściwymi organami państw członkowskich***, ECDC***, Europejską Agencją Chemikaliów (ECHA), Europejskim Urzędem ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) i Europejską Agencją Środowiska (EEA), Agencja ustanawia program na potrzeby przedłożenia oceny ryzyka dla środowiska naturalnego zgodnie z art. 22 w odniesieniu do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu przed dniem 30 października 2005 r., które nie zostały objęte żadną oceną ryzyka dla środowiska naturalnego i które Agencja uznała za potencjalnie szkodliwe dla środowiska naturalnego na podstawie ust. 2.

Agencja udostępnia publicznie ten program. **[Popr. 136]**

2. Agencja określa naukowe kryteria uznawania produktów leczniczych za potencjalnie szkodliwe dla środowiska naturalnego i priorytetowego traktowania ocen ryzyka dla środowiska naturalnego odnoszących się do tych produktów, wykorzystując podejście oparte na analizie ryzyka. Na potrzeby tego zadania Agencja ***konsultuje się z odpowiednimi zainteresowanymi stronami, w tym z podmiotami zarządzającymi pozostałościami produktów leczniczych i ich produkcji w środowisku, i*** może zażądać od posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przekazania odpowiednich danych lub informacji. **[Popr. 137]**

3. Posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zidentyfikowanych w ramach programu, o którym mowa w ust. 1, przekazują Agencji ocenę ryzyka dla środowiska naturalnego. Agencja podaje do wiadomości publicznej wyniki analizy oceny ryzyka dla środowiska naturalnego, w tym danych ***oraz streszczenia badań w zakresie oceny ryzyka dla środowiska naturalnego i ich wyników,*** przekazanych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. **[Popr. 138]**

4. Jeżeli w ramach programu, o którym mowa w ust. 1, zidentyfikowanych zostanie kilka produktów leczniczych, które zawierają tę samą substancję czynną i w przypadku których oczekuje się, że mogą powodować to samo ryzyko dla środowiska naturalnego, właściwe organy państw członkowskich lub Agencja zachęcają posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu do przeprowadzenia wspólnych badań na potrzeby oceny ryzyka dla środowiska naturalnego w celu uniknięcia zbędnego powielania danych i wykorzystywania zwierząt.

Artykuł 24

System monografii dotyczących ocen ryzyka dla środowiska naturalnego, zawierający dane z takich ocen odnoszące się do substancji czynnych

1. We współpracy z właściwymi organami państw członkowskich Agencja ustanawia oparty na przeglądzie substancji czynnych system zawierający dane z ocen ryzyka dla środowiska naturalnego („monografie dotyczące ocen ryzyka dla środowiska naturalnego") w odniesieniu do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu ***i publikuje odpowiednie informacje na temat tego systemu***. Monografia dotycząca oceny ryzyka dla środowiska naturalnego zawiera pełny zestaw danych fizykochemicznych, danych dotyczących losu i oddziaływania na podstawie oceny dokonanej przez właściwy organ. **[Popr. 139]**

2. Podstawą ustanowienia systemu monografii dotyczących ocen ryzyka dla środowiska naturalnego jest oparte na analizie ryzyka priorytetowe traktowanie substancji czynnych ***i wymogów dotyczących danych***. **[Popr. 140]**

3. Podczas przygotowywania monografii dotyczącej oceny ryzyka dla środowiska naturalnego, o której mowa w ust. 1, Agencja może zażądać od właściwych organów państw członkowskich i od posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu informacji, wyników badań i danych.

4. We współpracy z właściwymi organami państw członkowskich Agencja przeprowadza weryfikujące poprawność projektu badanie pilotażowe w zakresie monografii dotyczących ocen ryzyka dla środowiska naturalnego, które to badanie należy zakończyć w ciągu ~~trzech lat~~***30 miesięcy*** od wejścia w życie niniejszej dyrektywy***, przy jednoczesnym uwzględnieniu wyników odpowiednich inicjatyw unijnych dotyczących badań na zwierzętach***. **[Popr. 141]**

5. Komisja jest uprawniona do przyjmowania aktów delegowanych zgodnie z art. 215 i na podstawie wyników weryfikującego poprawność projektu badania pilotażowego, o którym mowa w ust. 4, w celu uzupełnienia niniejszej dyrektywy w drodze określenia następujących elementów:

a) zawartości i formatu monografii dotyczących ocen ryzyka dla środowiska naturalnego;

b) procedur przyjmowania i aktualizowania monografii dotyczących ocen ryzyka dla środowiska naturalnego;

c) procedur przekazywania informacji, wyników badań i danych, o których mowa w ust. 3;

d) opartych na analizie ryzyka kryteriów priorytetowego traktowania do celów selekcji i priorytetowego traktowania, o którym mowa w ust. 2;

e) wykorzystywania monografii dotyczących ocen ryzyka dla środowiska naturalnego w kontekście nowych wniosków o dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do produktów leczniczych na poparcie oceny ryzyka dla środowiska naturalnego w przypadku tych produktów.

Artykuł 25

Certyfikat głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej

1. Zamiast przekazywania odpowiednich danych dotyczących chemicznej substancji czynnej produktu leczniczego, wymaganych zgodnie z załącznikiem II, wnioskodawcy ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu mogą opierać się na głównym zbiorze danych dotyczących substancji czynnej, certyfikacie głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej przyznanego przez Agencję na podstawie niniejszego artykułu („certyfikat głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej") lub certyfikacie potwierdzającym odpowiednią kontrolę jakości danej substancji czynnej za pośrednictwem stosownej monografii Farmakopei Europejskiej.

Wnioskodawcy ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu mogą opierać się na głównym zbiorze danych dotyczących substancji czynnej wyłącznie wówczas, gdy nie istnieje żaden certyfikat dotyczący tego samego głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej.

2. Agencja może przyznać certyfikat głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej, jeżeli odpowiednie dane dotyczące określonej substancji czynnej nie zostały objęte monografią Farmakopei Europejskiej ani certyfikatem głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej.

W celu otrzymania certyfikatu głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej należy złożyć wniosek do Agencji. Wnioskodawca ubiegający się o wydanie certyfikatu głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej musi wykazać, że dana substancja czynna nie została objęta monografią Farmakopei Europejskiej ani certyfikatem głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej. Agencja rozpatruje wniosek i w przypadku pozytywnej opinii przyznaje certyfikat, który jest ważny w całej Unii. W przypadku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej wniosek o wydanie certyfikatu głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej może zostać złożony jako część wniosku o dopuszczenie do obrotu odpowiedniego produktu leczniczego.

Agencja tworzy repozytorium głównych zbiorów danych dotyczących substancji czynnej, ich sprawozdań z oceny i certyfikatów oraz zapewnia ochronę danych osobowych. Agencja zapewnia właściwym organom państwa członkowskiego dostęp do tego repozytorium.

3. Główny zbiór danych dotyczących substancji czynnej i certyfikat głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej zawierają wszystkie informacje dotyczące substancji czynnej wymagane zgodnie z załącznikiem II.

4. Posiadaczem certyfikatu głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej jest wytwórca substancji czynnej.

5. Posiadacz certyfikatu głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej aktualizuje główny zbiór danych dotyczących substancji czynnej w świetle postępu naukowego i technologicznego oraz wprowadza zmiany wymagane w celu zapewnienia, aby substancja czynna była produkowana i kontrolowana zgodnie z ogólnie przyjętymi metodami naukowymi.

6. Na wniosek Agencji wytwórca substancji, w odniesieniu do której złożono wniosek o wydanie certyfikatu głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej, lub posiadacz certyfikatu głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej poddaje się inspekcji w celu zweryfikowania informacji zawartych we wniosku lub głównym zbiorze danych dotyczących substancji czynnej lub ich zgodności z dobrymi praktykami wytwarzania substancji czynnych, o których to praktykach mowa w art. 160.

Jeżeli wytwórca substancji czynnej odmówi poddania się takiej inspekcji, Agencja może zawiesić wniosek o wydanie certyfikatu głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej lub zakończyć jego rozpatrywanie.

7. Jeżeli posiadacz certyfikatu głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej nie wywiązuje się z obowiązków przewidzianych w ust. 5 i 6, Agencja może zawiesić lub wycofać ten certyfikat, a właściwe organy państw członkowskich mogą zawiesić lub uchylić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego opierającego się na tym certyfikacie lub wprowadzić środki w celu zakazania dostaw produktu leczniczego opierającego się na tym certyfikacie.

8. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wydanego na podstawie certyfikatu głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej pozostaje odpowiedzialny za ten produkt leczniczy.

9. Komisja jest uprawniona do przyjmowania aktów delegowanych zgodnie z art. 215 w celu uzupełnienia niniejszej dyrektywy poprzez określenie:

a) przepisów regulujących treść i format wniosku o wydanie certyfikatu głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej;

b) przepisów dotyczących rozpatrywania wniosku o wydanie certyfikatu głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej i przyznawania takiego certyfikatu;

c) przepisów dotyczących publicznego udostępniania certyfikatów głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej;

d) przepisów dotyczących wprowadzania zmian w głównym zbiorze danych dotyczących substancji czynnej oraz w certyfikacie głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej;

e) przepisów dotyczących dostępu właściwych organów państw członkowskich do głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej i do sprawozdania z jego oceny;

f) przepisów dotyczących dostępu wnioskodawców ubiegających się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu opierających się na certyfikacie głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej do głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej i sprawozdania z jego oceny.

Artykuł 26

Dodatkowe główne zbiory danych dotyczących jakości

1. Zamiast przekazywania odpowiednich danych dotyczących substancji czynnej innej niż chemiczna substancja czynna lub innych substancji obecnych lub wykorzystywanych w procesie wytwarzania produktu leczniczego, wymaganych zgodnie z załącznikiem II, wnioskodawcy ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu mogą opierać się na dodatkowym głównym zbiorze danych dotyczących jakości, certyfikacie dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących jakości przyznanego przez Agencję na podstawie niniejszego artykułu („certyfikat dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących jakości") lub certyfikacie potwierdzającym odpowiednią kontrolę jakości tej substancji za pośrednictwem stosownej monografii Farmakopei Europejskiej.

Wnioskodawcy ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu mogą opierać się na dodatkowym głównym zbiorze danych dotyczących jakości wyłącznie wówczas, gdy nie istnieje certyfikat dotyczący tego samego dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących jakości.

2. Art. 25 ust. 1–5, 7 i 8 stosuje się również odpowiednio do certyfikatu dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących jakości.

3. Komisja jest uprawniona do przyjmowania aktów delegowanych zgodnie z art. 215 w celu uzupełnienia niniejszej dyrektywy poprzez określenie:

a) przepisów regulujących treść i format wniosku o wydanie certyfikatu głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej;

b) dodatkowych głównych zbiorów danych dotyczących jakości, w odniesieniu do których można stosować certyfikat w celu dostarczenia szczegółowych informacji na temat jakości substancji***, preparatu lub innego materiału obecnego lub wykorzystywanego*** ~~obecnej lub wykorzystywanej~~ w procesie wytwarzania produktu leczniczego***, w tym terapii komórkowych i genowych***; **[Popr. 142]**

c) przepisów dotyczących rozpatrywania wniosków o publiczne udostępnienie certyfikatów dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących jakości;

d) przepisów dotyczących wprowadzania zmian w dodatkowym głównym zbiorze danych dotyczących jakości oraz w certyfikacie;

e) przepisów dotyczących dostępu właściwych organów państwa członkowskiego do dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących jakości i sprawozdania z jego oceny;

f) przepisów dotyczących dostępu wnioskodawców ubiegających się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu opierających się na certyfikacie dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących jakości do dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących jakości i sprawozdania z jego oceny.

4. Na wniosek Agencji wytwórca substancji obecnej lub wykorzystywanej w procesie wytwarzania produktu leczniczego, w odniesieniu do której złożono wniosek o wydanie certyfikatu dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących jakości, lub posiadacz certyfikatu dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących jakości poddaje się inspekcji w celu zweryfikowania informacji zawartych we wniosku lub głównym zbiorze danych dotyczących jakości.

Jeżeli wytwórca wspomnianej substancji odmówi poddania się takiej inspekcji, Agencja może zawiesić wniosek o wydanie certyfikatu dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących jakości lub zakończyć jego rozpatrywanie.

Artykuł 26a

Dodatkowe główne zbiory danych dotyczących technologii platformy

1. Wnioskodawcy ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu mogą, zamiast przedkładać odpowiednie dane dotyczące technologii platformy, opierać się na dodatkowym głównym zbiorze danych dotyczących technologii platformy lub certyfikacie dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy przyznanym przez Agencję zgodnie z niniejszym artykułem („certyfikat dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy").

2. Art. 25 ust. 1–5, 7 i 8 stosuje się również odpowiednio do certyfikatów dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy.

3. Na potrzeby odpowiedniego opisu głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy przedstawia się stosowne informacje, jak określono w wytycznych naukowych opublikowanych przez Agencję.

4. Komisja jest uprawniona do przyjmowania aktów delegowanych zgodnie z art. 215 w celu uzupełnienia niniejszej dyrektywy poprzez określenie:

a) przepisów regulujących treść i format wniosku o wydanie certyfikatu dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy;

b) dodatkowych głównych zbiorów danych dotyczących technologii platformy, w odniesieniu do których można stosować certyfikat w celu dostarczenia szczegółowych informacji na temat technologii platformy, na podstawie której wytwarzana jest substancja obecna lub wykorzystywana w procesie wytwarzania produktu leczniczego;

c) przepisów dotyczących rozpatrywania wniosków o publiczne udostępnienie certyfikatów dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy;

d) przepisów dotyczących wprowadzania zmian w dodatkowym głównym zbiorze danych dotyczących technologii platformy oraz w certyfikacie;

e) przepisów dotyczących dostępu właściwych organów państwa członkowskiego do dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy i sprawozdania z jego oceny;

f) przepisów dotyczących dostępu wnioskodawców ubiegających się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu opierających się na certyfikacie dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy do dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy i sprawozdania z jego oceny.

5. Agencja opracowuje i publikuje wytyczne naukowe dotyczące wymogów dla dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy.

6. Na wniosek Agencji wytwórca substancji obecnej lub wykorzystywanej w procesie wytwarzania produktu leczniczego, w odniesieniu do której złożono wniosek o wydanie certyfikatu dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy, lub posiadacz certyfikatu dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy poddaje się inspekcji w celu zweryfikowania informacji zawartych we wniosku lub głównym zbiorze danych dotyczących technologii platformy.

Jeżeli posiadacz dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy odmówi poddania się takiej inspekcji, Agencja może zawiesić wniosek o wydanie certyfikatu dodatkowego głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy lub zakończyć jego rozpatrywanie. **[Popr. 143]**

Artykuł 27

Substancje pomocnicze

1. Wnioskodawca dostarcza informacje na temat substancji pomocniczych stosowanych w produkcie leczniczym zgodnie z wymogami określonymi w załączniku II.

Substancje pomocnicze są badane przez właściwe organy jako część produktu leczniczego.

2. Barwniki mogą być stosowane w produktach leczniczych wyłącznie wówczas, gdy znajdują się w jednym z poniższych wykazów:

a) unijnym wykazie dopuszczonych dodatków do żywności zawartym w tabeli 1 w części B załącznika II do rozporządzenia (WE) nr 1333/2008 oraz są zgodne z kryteriami czystości i specyfikacjami określonymi w rozporządzeniu Komisji (UE) nr 231/2012;

b) wykazie ustanowionym przez Komisję na podstawie ust. 3.

3. Komisja może ustanowić wykaz barwników dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych innych niż barwniki zawarte w unijnym wykazie dopuszczonych dodatków do żywności.

Na podstawie opinii Agencji Komisja, w stosownych przypadkach, decyduje o tym, czy dany barwnik należy dodać do wykazu barwników dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych, o którym mowa w akapicie pierwszym.

Barwnik można dodać do wykazu barwników dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych wyłącznie wówczas, gdy został on usunięty z unijnego wykazu dopuszczonych dodatków do żywności.

W stosownych przypadkach wykaz barwników dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych obejmuje kryteria czystości, specyfikacje lub ograniczenia mające zastosowanie do barwników zawartych w tym wykazie.

Wykaz barwników dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych ustanawia się w drodze aktów wykonawczych. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 214 ust. 2.

4. Jeżeli barwnik stosowany w produkcie leczniczym zostanie usunięty z unijnego wykazu dopuszczonych dodatków do żywności na podstawie opinii naukowej Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności („EFSA"), Agencja, na wniosek Komisji lub z własnej inicjatywy, bezzwłocznie wydaje opinię naukową dotyczącą stosowania tego barwnika w produkcie leczniczym, uwzględniając ~~w stosownych przypadkach~~ opinię EFSA. Opinię Agencji przyjmuje Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi. **[Popr. 144]**

Agencja bez zbędnej zwłoki przesyła Komisji swoją opinię naukową na temat stosowania tego barwnika w produkcie leczniczym wraz ze sprawozdaniem z oceny.

Na podstawie opinii Agencji Komisja bezzwłocznie decyduje o tym, czy barwnik ten można stosować w produktach leczniczych i, w stosownych przypadkach, włącza go do wykazu barwników dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych, o którym mowa w ust. 3.

5. Jeżeli barwnik został usunięty z unijnego wykazu dozwolonych dodatków do żywności z powodów, które nie wymagają zasięgnięcia opinii EFSA, Komisja podejmuje decyzję w sprawie stosowania tego barwnika w produktach leczniczych i, w stosownych przypadkach, włącza go do wykazu barwników dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych, o którym mowa w ust. 3. W takich przypadkach Komisja ~~może zwrócić~~***wraca*** się do Agencji o wydanie opinii. **[Popr. 145]**

6. Barwnik, który został usunięty z unijnego wykazu dopuszczonych dodatków do żywności, może być nadal stosowany jako barwnik w produktach leczniczych do czasu podjęcia przez Komisję decyzji o ewentualnym włączeniu tego barwnika do wykazu barwników dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych zgodnie z ust. 3.

7. Ust. 2–6 mają także zastosowanie do barwników stosowanych w weterynaryjnych produktach leczniczych zdefiniowanych w art. 4 pkt 1 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/6 ([47]).

Sekcja 5

Dostosowane wymogi dotyczące dokumentacji

Artykuł 28

Ramy dostosowane ze względu na właściwości lub metody właściwe dla danego produktu leczniczego

1. Produkty lecznicze wymienione w załączniku VII podlegają szczególnym wymogom naukowym lub regulacyjnym ze względu na właściwości lub metody właściwe dla danego produktu leczniczego wówczas, gdy:

a) nie można dokonać odpowiedniej oceny produktu leczniczego lub kategorii produktów leczniczych przy zastosowaniu obowiązujących wymogów ze względu na wyzwania naukowe lub regulacyjne związane z właściwościami lub metodami właściwymi dla danego produktu leczniczego; oraz

b) właściwości lub metody mają pozytywny wpływ na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego lub kategorii produktu leczniczego lub wnoszą istotny wkład w zapewnienie pacjentom dostępu lub opieki.

2. Komisja jest uprawniona do przyjmowania, zgodnie z art. 215, aktów delegowanych zmieniających załącznik VII w celu uwzględnienia postępu naukowo-technicznego.

3. Komisja jest uprawniona do przyjmowania aktów delegowanych zgodnie z art. 215 w celu uzupełnienia niniejszej dyrektywy poprzez określenie:

a) szczegółowych przepisów dotyczących wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, o których mowa w ust. 1, i nadzoru nad nimi;

b) dokumentacji technicznej, która ma zostać przedłożona przez wnioskodawców ubiegających się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, o których mowa w ust. 1.

([47]) Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/6 z dnia 11 grudnia 2018 r. w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych i uchylające dyrektywę 2001/82/WE.

4. Szczegółowe przepisy, o których mowa w ust. 3 lit. a), są proporcjonalne do odnośnego ryzyka i skutków. Mogą one obejmować dostosowane, rozszerzone, uchylone lub odroczone wymogi. Każde zwolnienie lub odroczenie jest ograniczone do zakresu ściśle niezbędnego, proporcjonalnego i należycie uzasadnionego właściwościami lub metodami właściwymi dla produktu leczniczego oraz podlega regularnemu przeglądowi i regularnej ocenie. Oprócz szczegółowych przepisów, o których mowa w ust. 3 lit. a), zastosowanie mają wszystkie pozostałe przepisy określone w niniejszej dyrektywie.

5. Do czasu przyjęcia szczegółowych przepisów dotyczących konkretnych produktów leczniczych wymienionych w załączniku VII na podstawie ust. 3 wniosek o dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego można przedłożyć zgodnie z art. 6 ust. 2.

6. Przyjmując akty delegowane, o których mowa w niniejszym artykule, Komisja uwzględnia wszelkie dostępne informacje pochodzące z piaskownicy regulacyjnej ustanowionej na podstawie art. 115 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004].

6a. Komisja przedkłada Parlamentowi Europejskiemu i Radzie sprawozdanie ze stosowania dostosowanych ram. Pierwsze sprawozdanie należy przedłożyć pięć lat od [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 18 miesięcy od daty wejścia w życie niniejszej dyrektywy], a następnie co pięć lat. **[Popr. 146]**

Rozdział III

Procedury dotyczące krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Sekcja 1

Przepisy ogólne

Artykuł 29

Rozpatrywanie wniosku o dopuszczenie do obrotu

1. W celu rozpatrzenia wniosku przedstawionego zgodnie z art. 6 oraz 9–14 właściwy organ państwa członkowskiego:

a) weryfikuje zgodność danych szczegółowych i dokumentacji dołączonych na poparcie wniosku o pozwolenie z przepisami art. 6 i 9–14 („walidacja") oraz bada, czy spełnione są warunki określające wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ustanowione w art. 43–45;

b) może poddać produkt leczniczy, jego materiał wyjściowy lub składniki i, w razie potrzeby, produkty pośrednie lub inne badaniom w państwowym laboratorium kontroli produktów leczniczych lub laboratorium wyznaczonym do tego celu przez państwo członkowskie, aby upewnić się, że metody kontroli stosowane przez wytwórcę produktów leczniczych i przedstawione w danych szczegółowych dołączonych do wniosku o pozwolenie zgodnie z załącznikiem I są zadowalające;

c) może, w razie potrzeby, zażądać od wnioskodawcy uzupełnienia danych szczegółowych dołączonych do wniosku w zakresie pozycji wymienionych w art. 6 i 9–14;

d) może rozważyć dodatkowe dostępne dowody i podjąć na ich podstawie decyzję, niezależnie od danych przedłożonych przez wnioskodawcę ubiegającego się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

2. W przypadku gdy właściwy organ państwa członkowskiego skorzysta z możliwości przewidzianej w akapicie pierwszym lit. c), terminy ustanowione w art. 30 zostają zawieszone do momentu dostarczenia wymaganych informacji uzupełniających lub na czas przyznany wnioskodawcy na złożenie ustnych lub pisemnych wyjaśnień.

3. W przypadku gdy właściwy organ państwa członkowskiego uzna, że wniosek o dopuszczenie do obrotu jest niekompletny lub zawiera zasadnicze braki, które mogą uniemożliwić ocenę produktu leczniczego, informuje o tym wnioskodawcę i wyznacza termin na przedłożenie brakujących informacji i dokumentacji. Jeżeli wnioskodawca nie dostarczy brakujących informacji i dokumentacji w wyznaczonym terminie, wniosek uważa się ***domyślnie*** za wycofany. **[Popr. 147]**

4. W przypadkach gdy po rozpatrzeniu wniosku o dopuszczenie do obrotu właściwy organ państwa członkowskiego uzna, że jakość lub dojrzałość przedłożonych danych nie jest wystarczająca, aby zakończyć rozpatrywanie wniosku, można je zakończyć w terminie 90 dni od walidacji wniosku.

Właściwy organ państwa członkowskiego sporządza pisemne podsumowanie braków. Na tej podstawie właściwy organ państwa członkowskiego informuje o tym wnioskodawcę i wyznacza ***rozsądny*** termin na usunięcie braków. Wniosek zostaje zawieszony do czasu usunięcia braków przez wnioskodawcę. Jeżeli wnioskodawca nie usunie stwierdzonych braków w terminie wyznaczonym przez właściwy organ państwa członkowskiego, wniosek uważa się ***domyślnie*** za wycofany. **[Popr. 148]**

4a. Podając do wiadomości publicznej informacje na temat oceny ryzyka dla środowiska oraz planu zarządzania środkami przeciwdrobnoustrojowymi i dostępu do nich, o którym mowa w art. 17, właściwy organ usuwa wszelkie informacje o charakterze tajemnicy handlowej. **[Popr. 149]**

Artykuł 30

Czas trwania rozpatrywania wniosku o dopuszczenie do obrotu

Państwa członkowskie wprowadzają wszelkie odpowiednie środki w celu zapewnienia, aby procedura przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych została zakończona w terminie nie dłuższym niż 180 dni od dnia walidacji wniosku o dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 31

Rodzaje procedur wydawania krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Krajowe pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą być wydawane zgodnie z procedurami określonymi w art. 32 („wyłącznie krajowa procedura wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu"), art. 33 i 34 („zdecentralizowana procedura wydawania krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu") lub art. 35 i 36 („procedura wzajemnego uznawania krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu").

Sekcja 2

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ważne w jednym państwie członkowskim

Artykuł 32

Wyłącznie krajowa procedura wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

1. Wniosek o dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 6 ust. 2 w ramach wyłącznie krajowej procedury wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu składa się do właściwego organu w tym państwie członkowskim, w którym stosuje się pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

2. Właściwy organ w zainteresowanym państwie członkowskim rozpatruje wnioski zgodnie z art. 29 i 30 oraz wydaje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 43–45 i mającymi zastosowanie przepisami krajowymi.

3. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane w drodze wyłącznie krajowej procedury wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu jest ważne jedynie w państwie członkowskim właściwego organu, który je wydał.

Sekcja 3

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ważne w kilku państwach członkowskich

Artykuł 33

Zakres zdecentralizowanej procedury wydawania krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

1. Wniosek o dopuszczenie do obrotu w drodze zdecentralizowanej procedury wydawania krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w wielu państwach członkowskich w odniesieniu do tego samego produktu leczniczego składa się do właściwych organów w tych państwach członkowskich, w których stosuje się pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

2. Właściwe organy w zainteresowanym państwie członkowskim rozpatrują wnioski zgodnie z art. 29, 30 i 34 i wydają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 43–45.

3. W przypadku gdy właściwy organ państwa członkowskiego stwierdzi, że inny wniosek o dopuszczenie do obrotu tego samego produktu leczniczego jest rozpatrywany przez właściwy organ w innym państwie członkowskim, właściwe organy zainteresowanych państw członkowskich odmawiają rozpatrzenia wniosku oraz informują wnioskodawcę o zastosowaniu przepisów, o których mowa w art. 35 i 36.

4. W przypadku gdy właściwe organy państwa członkowskiego zostają poinformowane, że inne państwo członkowskie wydało pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, którego dotyczy wniosek o dopuszczenie do obrotu złożony w zainteresowanym państwie członkowskim, odrzucają wniosek, o ile nie został złożony zgodnie z przepisami, o których mowa w art. 35 i 36.

5. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane w drodze zdecentralizowanej procedury wydawania krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu jest ważne jedynie w państwach członkowskich właściwych organów, które je wydały.

Artykuł 34

Zdecentralizowania procedura wydawania krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

1. Aby uzyskać krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w kilku państwach członkowskich w odniesieniu do tego samego produktu leczniczego w drodze zdecentralizowanej procedury wydawania krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, wnioskodawca składa wniosek o dopuszczenie do obrotu oparty na identycznej dokumentacji do właściwego organu państwa członkowskiego wybranego przez wnioskodawcę w celu opracowania sprawozdania oceniającego w sprawie produktu leczniczego zgodnie z art. 43 ust. 5 i podjęcia działań zgodnie z niniejszą sekcją („referencyjne państwo członkowskie na potrzeby procedury zdecentralizowanej") oraz do właściwych organów w pozostałych zainteresowanych państwach członkowskich.

2. Wniosek o dopuszczenie do obrotu zawiera:

a) dane szczegółowe i dokumentację, o których mowa w art. 6, 9–14 i 62;

b) wykaz państw członkowskich, których dotyczy wniosek.

3. ~~W momencie składania wniosku wnioskodawca~~***Właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury zdecentralizowanej*** informuje o ~~tym fakcie wszystkie~~***wniosku grupę koordynacyjną ds. procedury zdecentralizowanej i procedury wzajemnego uznawania, która następnie powiadamia*** właściwe organy wszystkich państw członkowskich. Właściwy organ państwa członkowskiego może z powodów uzasadnionych względami ochrony zdrowia publicznego wystąpić o objęcie procedurą i w terminie 30 dni od daty złożenia wniosku informuje o tym wnioskodawcę oraz właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury zdecentralizowanej. Wnioskodawca bez zbędnej zwłoki przekazuje wniosek właściwym organom państw członkowskich, które przystępują do procedury. **[Popr. 150]**

4. W przypadkach gdy przy rozpatrywaniu wniosku o dopuszczenie do obrotu właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury zdecentralizowanej uzna, że jakość lub dojrzałość przedłożonych danych nie jest wystarczająca, aby zakończyć rozpatrywanie wniosku, można je zakończyć w terminie 90 dni od walidacji wniosku.

Właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury zdecentralizowanej sporządza pisemne podsumowanie tych braków. Na tej podstawie właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury zdecentralizowanej informuje o tym wnioskodawcę i właściwe organy zainteresowanych państw członkowskich oraz wyznacza termin na usunięcie braków. Wniosek zostaje zawieszony do czasu usunięcia braków przez wnioskodawcę. Jeżeli wnioskodawca nie usunie stwierdzonych braków w terminie wyznaczonym przez właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury zdecentralizowanej, wniosek uważa się ***domyślnie*** za wycofany. **[Popr. 151]**

Właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury zdecentralizowanej informuje o tym odpowiednio właściwe organy zainteresowanych państw członkowskich oraz wnioskodawcę.

5. W ciągu 120 dni od daty walidacji wniosku właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury zdecentralizowanej przygotowuje sprawozdanie oceniające, charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie i ulotkę dołączoną do opakowania oraz przesyła je zainteresowanym państwom członkowskim i wnioskodawcy.

6. W ciągu 60 dni od dnia otrzymania sprawozdania oceniającego właściwe organy zainteresowanych państw członkowskich zatwierdzają sprawozdanie oceniające, charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie i ulotkę dołączoną do opakowania oraz powiadamiają o tym właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury zdecentralizowanej. Właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury zdecentralizowanej rejestruje porozumienie zawarte pomiędzy wszystkimi stronami, kończy procedurę oraz powiadamia odpowiednio wnioskodawcę.

7. W ciągu 30 dni od dnia powiadomienia o zawartym porozumieniu właściwe organy wszystkich zainteresowanych państw członkowskich, w których złożony został wniosek zgodnie z ust. 1, przyjmują decyzję zgodnie z art. 43–45, zgodną z zatwierdzonym sprawozdaniem oceniającym, zatwierdzoną charakterystyką produktu leczniczego oraz zatwierdzonym oznakowaniem i zatwierdzoną ulotką dołączoną do opakowania.

Sekcja 4

Wzajemnie uznawanie krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Artykuł 35

Zakres procedury wzajemnego uznawania krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wniosek o dopuszczenie do obrotu w procedurze wzajemnego uznawania krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, przyznane zgodnie z art. 43–45 i zgodnie z art. 32, składa się do właściwych organów innych państw członkowskich zgodnie z procedurą określoną w art. 36.

Artykuł 36

Procedura wzajemnego uznawania krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

1. Wniosek o wzajemne uznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego na podstawie art. 43–45 i zgodnie z art. 32 w kilku państwach członkowskich w odniesieniu do tego samego produktu leczniczego składa się do właściwego organu państwa członkowskiego, które wydało pozwolenie na dopuszczenie do obrotu („referencyjne państwo członkowskie na potrzeby procedury wzajemnego uznawania") oraz do właściwych organów zainteresowanych państw członkowskich, w których wnioskodawca ubiega się o krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

2. Wniosek zawiera wykaz państw członkowskich, których dotyczy wniosek.

3. Właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury wzajemnego uznawania odrzuca wniosek o wzajemne uznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w ciągu roku od wydania tego pozwolenia, chyba że właściwy organ państwa członkowskiego poinformuje właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury wzajemnego uznawania o swoim zainteresowaniu tym produktem leczniczym.

4. ~~W momencie składania wniosku wnioskodawca~~***Właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury zdecentralizowanej*** informuje o ~~tym fakcie~~***wniosku grupę koordynacyjną ds. procedury zdecentralizowanej i procedury wzajemnego uznawania, która następnie powiadamia*** właściwe organy wszystkich państw członkowskich. Właściwy organ państwa członkowskiego może z powodów uzasadnionych względami ochrony zdrowia publicznego wystąpić o objęcie procedurą i w terminie 30 dni od daty złożenia wniosku informuje o tym wnioskodawcę oraz właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury wzajemnego uznawania. Wnioskodawca bez zbędnej zwłoki przekazuje wniosek właściwym organom państw członkowskich, które przystępują do procedury. **[Popr. 152]**

5. Jeżeli wymagają tego właściwe organy zainteresowanych państw członkowskich, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zwraca się do właściwego organu referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury wzajemnego uznawania o aktualizację sprawozdania oceniającego dotyczącego produktu leczniczego, którego dotyczy wniosek. W takim przypadku referencyjne państwo członkowskie dokonuje aktualizacji sprawozdania oceniającego w terminie 90 dni od dnia walidacji wniosku. Jeżeli właściwe organy zainteresowanych państw członkowskich nie wymagają aktualizacji sprawozdania oceniającego, referencyjne państwo członkowskie przedstawia sprawozdanie oceniające w ciągu 30 dni.

6. W ciągu 60 dni od dnia otrzymania sprawozdania oceniającego właściwe organy zainteresowanych państw członkowskich zatwierdzają sprawozdanie oceniające, charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie i ulotkę dołączoną do opakowania oraz powiadamiają o tym właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego.

7. Właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury wzajemnego uznawania rejestruje porozumienie zawarte pomiędzy wszystkimi stronami, kończy procedurę oraz powiadamia odpowiednio wnioskodawcę. Sprawozdanie oceniające wraz z charakterystyką produktu leczniczego, oznakowaniem oraz ulotką dołączoną do opakowania, które zatwierdził właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego na potrzeby procedury wzajemnego uznawania, przesyła się do zainteresowanych państw członkowskich i wnioskodawcy.

8. W ciągu 30 dni od dnia powiadomienia o zawartym porozumieniu właściwe organy wszystkich zainteresowanych państw członkowskich, w których złożony został wniosek zgodnie z ust. 1, przyjmują decyzję zgodnie z art. 43–45, zgodną z zatwierdzonym sprawozdaniem oceniającym, zatwierdzoną charakterystyką produktu leczniczego oraz zatwierdzonym oznakowaniem i zatwierdzoną ulotką dołączoną do opakowania.

Sekcja 5

Koordynacja krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Artykuł 37

Grupa koordynacyjna ds. procedury zdecentralizowanej i procedury wzajemnego uznawania

1. Ustanawia się grupę koordynacyjną ds. procedury zdecentralizowanej i procedury wzajemnego uznawania („grupa koordynacyjna") do realizacji następujących celów:

a) badanie wszelkich kwestii odnoszących się do krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w co najmniej dwóch państwach członkowskich zgodnie z procedurami ustanowionymi w sekcjach 3, 4 i 5 niniejszego rozdziału oraz w art. 95;

b) badanie kwestii związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii produktów leczniczych objętych krajowymi pozwoleniami na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z art. 108, 110, 112, 116 i 121;

c) badanie kwestii związanych ze zmianami w krajowych pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z art. 93 ust. 1.

W ramach realizacji zadań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o których mowa w akapicie pierwszym lit. b), w tym zatwierdzania systemów zarządzania ryzykiem i monitorowania ich skuteczności, grupa koordynacyjna opiera się na ocenie naukowej i zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, o których mowa w art. 149 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004].

2. W skład grupy koordynacyjnej wchodzi jeden przedstawiciel z każdego państwa członkowskiego ~~powoływany~~***oraz jeden przedstawiciel z organizacji pacjentów powoływani*** na odnawialny okres trzech lat. ~~Państwa członkowskie mogą~~***Można*** powołać ~~zastępcę~~***zastępców*** na odnawialny okres trzech lat. Członkom grupy koordynacyjnej mogą towarzyszyć eksperci. **[Popr. 153]**

Przy wykonywaniu swoich zadań członkowie grupy koordynacyjnej oraz eksperci opierają się na zasobach naukowych i regulacyjnych dostępnych dla właściwych organów państw członkowskich. Każdy właściwy organ państwa członkowskiego monitoruje poziom naukowy przeprowadzanych ocen oraz ułatwia działania nominowanych członków grupy koordynacyjnej i ekspertów.

Art. 147 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004] ma zastosowanie do grupy koordynacyjnej, jeśli chodzi o przejrzystość i niezależność jej członków.

3. Agencja zapewnia tej grupie koordynacyjnej obsługę sekretariatu. Grupa koordynacyjna opracowuje swój regulamin wewnętrzny, który wchodzi w życie po uzyskaniu pozytywnej opinii Komisji. Regulamin ten podaje się do publicznej wiadomości.

4. Dyrektor wykonawczy Agencji lub jego przedstawiciel, a także przedstawiciele Komisji są uprawnieni do udziału we wszystkich posiedzeniach grupy koordynacyjnej.

5. Członkowie grupy koordynacyjnej zapewniają odpowiednią koordynację między zadaniami tej grupy a pracą właściwych organów państw członkowskich, w tym organów doradczych uczestniczących w procesie wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

6. O ile niniejsza dyrektywa nie stanowi inaczej, w ramach grupy koordynacyjnej wszyscy przedstawiciele państw członkowskich dokładają wszelkich starań, aby stanowisko w sprawie działań, jakie należy podjąć, przyjmować w drodze konsensusu. Jeżeli konsensus nie może zostać osiągnięty, decyzja podejmowana jest zgodnie ze stanowiskiem większości państw członkowskich mających przedstawicieli w grupie koordynacyjnej.

7. Członkowie grupy koordynacyjnej są zobowiązani, nawet po zaprzestaniu pełnienia swoich obowiązków, do nieujawniania informacji zaliczanych do kategorii informacji objętych tajemnicą zawodową.

Artykuł 38

Rozbieżne stanowiska państw członkowskich w procedurze zdecentralizowanej lub procedurze wzajemnego uznawania

1. Jeżeli w momencie upływu terminu określonego w art. 34 ust. 6 lub art. 36 ust. 6 między państwami członkowskimi nie ma zgody co do kwestii, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać wydane, ze względu na istniejące poważne ryzyko dla ochrony zdrowia publicznego, zainteresowane państwo członkowskie, które nie wyraziło zgody, przedstawia referencyjnemu państwu członkowskiemu, pozostałym zainteresowanym państwom członkowskim oraz wnioskodawcy szczegółowe wyjaśnienia odnośnie do punktów spornych i powodów przyjęcia takiego stanowiska. Punkty sporne zostają bez zbędnej zwłoki przekazane grupie koordynacyjnej.

2. W wytycznych, które mają zostać przyjęte przez Komisję, podana zostanie definicja potencjalnego poważnego ryzyka dla ochrony zdrowia publicznego.

3. W ramach grupy koordynacyjnej wszystkie zainteresowane państwa członkowskie, które nie wyraziły zgody, dołożą wszelkich starań na rzecz osiągnięcia porozumienia w sprawie działań, jakie należy podjąć. Państwa członkowskie w ramach grupy koordynacyjnej umożliwiają wnioskodawcy przedstawienie wyjaśnień ustnie lub na piśmie. Jeżeli w terminie 60 dni od dnia powiadomienia o zaistnieniu punktów spornych państwa członkowskie osiągną porozumienie w drodze konsensusu, referencyjne państwo członkowskie odnotowuje zawarcie porozumienia, kończy procedurę oraz powiadamia odpowiednio wnioskodawcę. Zastosowanie ma procedura określona w art. 34 ust. 7 lub art. 36 ust. 8.

4. Jeżeli w terminie 60 dni określonym w ust. 3 nie uda się osiągnąć porozumienia w drodze konsensusu, stanowisko większości państw członkowskich mających przedstawicieli w grupie koordynacyjnej przekazuje się Komisji, która stosuje procedurę określoną w art. 41 i 42.

5. W okolicznościach określonych w ust. 4 państwa członkowskie, które zatwierdziły sprawozdanie oceniające, charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie oraz ulotkę dołączoną do opakowania referencyjnego państwa członkowskiego mogą, na wniosek wnioskodawcy, przyznać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego bez oczekiwania na wynik procedury przewidzianej w art. 41. W takim przypadku przyznane krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu pozostaje bez uszczerbku dla wyniku tej procedury.

Artykuł 39

Procedura wyjaśniająca w przypadku rozbieżnych decyzji państw członkowskich

Jeżeli zgodnie z art. 6 i 9–14 przedłożone zostały wnioski o krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu określonego produktu leczniczego oraz jeżeli państwa członkowskie wydały rozbieżne decyzje w sprawie krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jego zmiany, zawieszenia lub uchylenia lub charakterystyki produktu leczniczego, właściwy organ państwa członkowskiego, Komisja lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może przekazać sprawę Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi w celu zastosowania procedury przewidzianej w art. 41 i 42.

Artykuł 40

Harmonizacja charakterystyki produktu leczniczego

1. W celu wspierania harmonizacji krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych w całej Unii właściwe organy państw członkowskich każdego roku przesyłają grupie koordynacyjnej, o której mowa w art. 37, wykaz produktów leczniczych w odniesieniu do których ma zostać sporządzona zharmonizowana charakterystyka produktu leczniczego.

2. Grupa koordynacyjna ustanawia wykaz produktów leczniczych, w odniesieniu do których ma zostać sporządzona zharmonizowana charakterystyka produktu leczniczego, uwzględniając wnioski właściwych organów wszystkich państw członkowskich, oraz przesyła ten wykaz Komisji.

3. Komisja lub właściwy organ państwa członkowskiego, w porozumieniu z Agencją oraz uwzględniając stanowiska zainteresowanych stron, może przekazać sprawę dotyczącą harmonizacji charakterystyki tych produktów leczniczych Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi w celu zastosowania procedury przewidzianej w art. 41 i 42.

Artykuł 41

Ocena naukowa przeprowadzana przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi w ramach procedury wyjaśniającej

1. W przypadku odniesienia do procedury określonej w niniejszym artykule Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, o którym mowa w art. 148 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004], rozpatruje daną sprawę oraz wydaje uzasadnioną opinię w terminie 60 dni od dnia przekazania mu sprawy.

W sprawach przedłożonych Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi zgodnie z art. 39, 40 i 95 termin ten może jednak zostać przedłużony przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi o kolejny okres do 90 dni.

Na wniosek przewodniczącego Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi może wyrazić zgodę na krótszy termin.

2. W celu rozpatrzenia sprawy Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi mianuje jednego ze swoich członków na stanowisko sprawozdawcy. Komitet może również mianować indywidualnych ekspertów, którzy mają mu doradzać w konkretnych kwestiach. Przy powoływaniu ekspertów Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi określa ich zadania oraz termin realizacji tych zadań.

3. Przed wydaniem opinii Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi umożliwia wnioskodawcy lub posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawienie pisemnych lub ustnych wyjaśnień w terminie określonym przez Komitet.

Do opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi dołącza się charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie oraz ulotkę dołączoną do opakowania.

Jeżeli Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi uzna to za konieczne, może wezwać każdą inną osobę do dostarczenia informacji odnoszących się do sprawy rozpatrywanej przez Komitet lub rozważyć przeprowadzenie wysłuchania publicznego.

W ramach konsultacji z zainteresowanymi stronami Agencja opracowuje regulamin dotyczący organizacji i przebiegu wysłuchań publicznych zgodnie z art. 163 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004].

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi może zawiesić terminy określone w ust. 1 w celu umożliwienia wnioskodawcy lub posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przygotowania wyjaśnień.

4. Agencja bez zbędnej zwłoki powiadamia wnioskodawcę lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w przypadku gdy opinia Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi jest następująca:

a) wniosek nie spełnia kryteriów wymaganych do wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

b) charakterystyka produktu leczniczego zaproponowana przez wnioskodawcę lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 62 ma zostać zmieniona;

c) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ma zostać wydane z zastrzeżeniem określonych warunków uznawanych za istotne dla bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego, łącznie z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii;

d) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ma zostać zawieszone, zmienione lub uchylone;

e) produkt leczniczy spełnia warunki określone w art. 83 w odniesieniu do produktów leczniczych ukierunkowanych na niezaspokojone potrzeby zdrowotne.

W terminie 12 dni od dnia otrzymania opinii wnioskodawca lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może na piśmie powiadomić Agencję o zamiarze wystąpienia o powtórną analizę opinii. W tym przypadku wnioskodawca lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przesyła Agencji szczegółowe uzasadnienie swojego wniosku w terminie 60 dni od dnia otrzymania opinii.

W terminie 60 dni od dnia otrzymania uzasadnienia wniosku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi poddaje opinię powtórnej analizie zgodnie z art. 12 ust. 2 akapit trzeci [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004]. Uzasadnienie wniosków sformułowanych po powtórnej analizie opinii załącza się do sprawozdania oceniającego, o którym mowa w art. 12 ust. 2 akapit trzeci [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004].

5. W ciągu 12 dni od daty przyjęcia Agencja przekazuje opinię końcową Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi właściwym organom państw członkowskich, Komisji i wnioskodawcy lub posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wraz ze sprawozdaniem zawierającym ocenę produktu leczniczego i uzasadnienie wniosków.

W przypadku opinii na korzyść udzielenia lub utrzymania w mocy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego do opinii końcowej dołącza się następujące dokumenty:

a) charakterystykę produktu leczniczego, o której mowa w art. 62;

b) szczegółowe informacje dotyczące wszelkich warunków oddziałujących na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w rozumieniu ust. 4 akapit pierwszy lit. c);

c) dane szczegółowe dotyczące jakichkolwiek zalecanych warunków lub ograniczeń w odniesieniu do bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego;

d) oznakowanie i ulotkę dołączoną do opakowania.

Artykuł 42

Decyzja Komisji

1. W ciągu 12 dni od otrzymania opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Komisja przedkłada Stałemu Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, o którym mowa w art. 214 ust. 1, projekt decyzji w sprawie wniosku, na podstawie wymogów określonych w niniejszej dyrektywie.

W należycie uzasadnionych przypadkach Komisja może opinię przekazać z powrotem Agencji do dalszego rozpatrzenia.

Jeżeli projekt decyzji przewiduje przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zawiera on dokumenty, o których mowa w art. 41 ust. 5 akapit drugi, lub odnosi się do nich.

Jeżeli projekt decyzji nie jest zgodny z opinią Agencji, Komisja przedstawia szczegółowe wyjaśnienie powodów różnic.

Komisja przesyła projekt decyzji właściwym organom państw członkowskich i wnioskodawcy lub posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ***i podaje decyzję wraz z uzasadnieniem do wiadomości publicznej***. **[Popr. 154]**

2. Komisja przyjmuje ostateczną decyzję w drodze aktów wykonawczych w ciągu 12 dni od uzyskania opinii Stałego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi.

Wspomniane akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 214 ust. 2 i 3.

3. W przypadku gdy państwo członkowskie podnosi istotne nowe kwestie natury naukowej lub technicznej, które nie zostały uwzględnione w opinii Agencji, Komisja może przekazać wniosek z powrotem Agencji do celów dalszego rozpatrzenia. W takim przypadku procedury określone w ust. 1 i 2 uruchamia się ponownie po otrzymaniu odpowiedzi Agencji.

4. Decyzja, o której mowa w ust. 2, jest skierowana do wszystkich państw członkowskich oraz przekazywana do wiadomości wnioskodawcy lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Zainteresowane państwa członkowskie oraz referencyjne państwo członkowskie przyjmują decyzję o przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu albo uchyleniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub zmieniają jego warunki w zakresie koniecznym do zastosowania się do decyzji, o której mowa w ust. 2, w terminie 30 dni od dnia powiadomienia. W decyzji o przyznaniu, zawieszeniu, uchyleniu lub zmianie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu państwa członkowskie odnoszą się do decyzji przyjętej zgodnie z ust. 2. O powyższym powiadamiają odpowiednio Agencję.

5. W przypadku gdy procedura wszczęta na podstawie art. 95 obejmuje produkty lecznicze objęte pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej zgodnie z art. 95 ust. 2 akapit trzeci, Komisja, w razie potrzeby, przyjmuje decyzje w sprawie zmiany, zawieszenia lub uchylenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu lub w sprawie odmowy przedłużenia ważności odnośnych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zgodnie z niniejszym artykułem.

Sekcja 6

Wyniki rozpatrzenia wniosku o krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Artykuł 43

Przyznanie krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Gdy właściwy organ państwa członkowskiego przyznaje krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, informuje wnioskodawcę o charakterystyce produktu leczniczego, ulotce dołączonej do opakowania, oznakowaniu, jak również o wszelkich warunkach ustanowionych zgodnie z art. 44 i 45, wraz z terminami spełnienia tych warunków.

2. Właściwe organy państw członkowskich wdrażają wszelkie niezbędne środki w celu zapewnienia, aby informacje podane w charakterystyce produktu leczniczego były w zgodzie z tymi, które zostały przyjęte, gdy wydawano krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, lub w późniejszym terminie.

3. Właściwe organy państw członkowskich bez zbędnej zwłoki podają do wiadomości publicznej krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wraz z charakterystyką produktu leczniczego, ulotką dołączoną do opakowania, ***planem zarządzania środkami przeciwdrobnoustrojowymi i dostępu do nich oraz szczególnymi wymogami informacyjnymi, o których mowa w art. 17 ust. 1 lit. a) i b),*** jak również z wszelkimi warunkami ustanowionymi zgodnie z art. ***17,*** 44, 45 oraz wszelkimi obowiązkami nałożonymi w późniejszym terminie zgodnie z art. 87, wraz z terminami spełnienia tych warunków i wykonania tych obowiązków dla każdego produktu leczniczego, który został przez nie dopuszczony do obrotu. **[Popr. 155]**

4. Właściwy organ państwa członkowskiego może rozważyć dodatkowe dostępne dowody i podjąć na ich podstawie decyzję, niezależnie od danych przedłożonych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Na tej podstawie – jeżeli dodatkowe dowody wpływają na stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego – uaktualniona zostaje charakterystyka produktu leczniczego. ***Właściwy organ bez zbędnej zwłoki informuje posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o swojej decyzji, w tym jej powodach.*** **[Popr. 156]**

5. Właściwe organy państw członkowskich opracowują sprawozdanie oceniające oraz przekazują uwagi dotyczące dokumentacji odnoszącej się do wyników badań farmaceutycznych i nieklinicznych, badań biomedycznych, systemu zarządzania ryzykiem, oceny ryzyka dla środowiska naturalnego oraz systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla danego produktu leczniczego.

6. Właściwe organy państw członkowskich bez zbędnej zwłoki podają do wiadomości publicznej sprawozdanie oceniające, wraz z uzasadnieniem swojej opinii, po usunięciu wszelkich informacji stanowiących tajemnicę handlową. Uzasadnienie przedstawia się odrębnie dla każdego wskazania terapeutycznego, którego dotyczy wniosek.

7. Publicznie dostępne sprawozdanie oceniające, o którym mowa w ust. 5, zawiera pisemne streszczenie, które jest zrozumiałe dla ogółu społeczeństwa. Streszczenie zawiera w szczególności sekcję odnoszącą się do warunków stosowania produktu leczniczego.

Artykuł 44

Krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu z zastrzeżeniem warunków

1. Wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego może zostać uzależnione od spełnienia co najmniej jednego z następujących warunków:

a) wdrożenie pewnych środków mających na celu zapewnienie bezpiecznego stosowania produktu leczniczego, które mają zostać zawarte w systemie zarządzania ryzykiem;

b) przeprowadzenie porejestracyjnych badań bezpieczeństwa;

c) spełnienie obowiązków dotyczących rejestrowania lub zgłaszania podejrzewanych reakcji niepożądanych, które to obowiązki są bardziej restrykcyjne niż te, o których mowa w rozdziale IX;

d) wszelkie inne warunki lub ograniczenia w odniesieniu do bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego;

e) istnienie adekwatnego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;

f) przeprowadzenie porejestracyjnych badań skuteczności, jeżeli pojawiły się wątpliwości dotyczące niektórych aspektów skuteczności produktu leczniczego i można je rozwiać dopiero po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu;

g) w odniesieniu do produktów leczniczych, w przypadku których***, z należycie uzasadnionych powodów opisanych w sprawozdaniu oceniającym,*** istnieje znaczna niepewność co do związku zastępczego punktu końcowego z oczekiwanymi efektami zdrowotnymi, w stosownych przypadkach oraz jeżeli jest to istotne z punktu widzenia stosunku korzyści do ryzyka***, ze szczególnym uwzględnieniem nowych substancji czynnych i wskazań terapeutycznych*** – obowiązek uzasadnienia korzyści klinicznej po wydaniu pozwolenia; **[Popr. 157]**

h) przeprowadzenie porejestracyjnej oceny ryzyka dla środowiska naturalnego, gromadzenie danych z monitorowania lub informacji na temat stosowania, w przypadku gdy zidentyfikowane lub potencjalne kwestie dotyczące ryzyka dla środowiska naturalnego lub zdrowia publicznego, w tym oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, wymagają dalszego zbadania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu;

i) przeprowadzenie badań porejestracyjnych w celu poprawy bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego;

j) w stosownych przypadkach przeprowadzenie badań walidacyjnych specyficznych dla produktu leczniczego w celu zastąpienia metod kontroli z wykorzystaniem zwierząt metodami kontroli niewykorzystującymi zwierząt.

Podstawę obowiązku przeprowadzenia badań dotyczących skuteczności po wydaniu pozwolenia, o którym to obowiązku mowa w akapicie pierwszym lit. f), stanowią akty delegowane przyjęte na podstawie art. 88.

2. W razie potrzeby w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu określa się terminy spełnienia warunków, o których mowa w ust. 1 akapit pierwszy.

Artykuł 45

Krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach

1. W wyjątkowych okolicznościach, gdy w złożonym na podstawie art. 6 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego lub w złożonym na podstawie art. 92 wniosku o nowe wskazanie terapeutyczne w ramach istniejącego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wnioskodawca nie jest w stanie przedstawić wyczerpujących danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego w normalnych warunkach stosowania, właściwy organ państwa członkowskiego może, na zasadzie odstępstwa od art. 6, wydać pozwolenie na podstawie art. 43, z zastrzeżeniem szczególnych warunków, jeżeli spełnione są następujące wymogi:

a) wnioskodawca wykazał w dokumentacji wniosku, że istnieją obiektywne i możliwe do zweryfikowania przyczyny uniemożliwiające dostarczenie kompleksowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego w normalnych warunkach stosowania w oparciu o jedną z przyczyn określonych w załączniku II;

b) z wyjątkiem danych, o których mowa w lit. a), dokumentacja zgłoszeniowa jest kompletna i spełnia wszystkie wymogi niniejszej dyrektywy;

c) w decyzji właściwych organów państw członkowskich zawarte są szczegółowe warunki, w szczególności w celu zapewnienia bezpieczeństwa produktu leczniczego, a także zapewnienia, by posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgłaszał właściwym organom państw członkowskich wszelkie incydenty związane z jego stosowaniem i w razie potrzeby podejmował odpowiednie działania.

2. Utrzymanie zatwierdzonego nowego wskazania terapeutycznego i ważności krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest powiązane z ponowną oceną warunków, o których mowa w ust. 1, po upływie dwóch lat od daty zatwierdzenia nowego wskazania terapeutycznego lub wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a następnie z częstotliwością opartą na analizie ryzyka, która zostanie ustalona przez właściwe organy państwa członkowskiego i określona w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

Tę ponowną ocenę przeprowadza się na podstawie wniosku posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o utrzymanie zatwierdzonego nowego wskazania terapeutycznego lub odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach.

Artykuł 46

Ważność i przedłużenie ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Bez uszczerbku dla ust. 4 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego jest ważne przez czas nieokreślony.

Na zasadzie odstępstwa od akapitu pierwszego krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane zgodnie z art. 45 ust. 1 jest ważne przez okres pięciu lat, a jego ważność może zostać przedłużona zgodnie z ust. 2.

Na zasadzie odstępstwa od akapitu pierwszego właściwy organ państwa członkowskiego może w momencie wydawania krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podjąć decyzję o ograniczeniu ważności krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do pięciu lat z obiektywnie i należycie uzasadnionych przyczyn związanych z bezpieczeństwem produktu leczniczego.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może złożyć wniosek o przedłużenie ważności krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego na podstawie ust. 1 akapit drugi lub trzeci. Wniosek taki składa się przynajmniej dziewięć miesięcy przed upływem terminu ważności krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

3. Po złożeniu wniosku o przedłużenie ważności pozwolenia w terminie przewidzianym w ust. 2 krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zachowuje ważność do momentu wydania decyzji przez właściwy organ państwa członkowskiego.

4. Właściwy organ państwa członkowskiego może przedłużyć ważność krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na podstawie ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Po przedłużeniu ważności pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne przez czas nieokreślony.

Artykuł 47

Odmowa wydania krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Nie przyznaje się krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli w następstwie sprawdzenia danych szczegółowych i dokumentacji wymienionych w art. 6, oraz z zastrzeżeniem szczególnych wymogów określonych w art. 9–14, stwierdzono, że:

a) stosunek korzyści do ryzyka nie może być uznany za pozytywny;

b) wnioskodawca nie wykazał w sposób właściwy lub wystarczający jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności produktu leczniczego;

c) jakościowy i ilościowy skład produktu leczniczego nie jest zgodny z podanym;

d) ocena ryzyka dla środowiska naturalnego jest niekompletna lub niewystarczająco uzasadniona***, a powód niekompletności oceny ryzyka środowiskowego nie został należycie usprawiedliwiony i uzasadniony*** przez wnioskodawcę**,** lub jeżeli ryzyko zidentyfikowane w ocenie ryzyka dla środowiska naturalnego nie zostało wystarczająco uwzględnione przez wnioskodawcę ***lub w ramach środków ograniczających ryzyko uwzględnionych przez wnioskodawcę, zgodnie z art. 22 ust. 3***; **[Popr. 158]**

da) w przypadku produktów leczniczych, w odniesieniu do których referencyjny produkt leczniczy otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przed 30 października 2005 r., można odmówić wydania krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli zostanie stwierdzone, że ocena ryzyka dla środowiska naturalnego jest niekompletna lub niewystarczająco uzasadniona, a te produkty lecznicze mogą zostać uznane za potencjalnie szkodliwe dla środowiska naturalnego. **[Popr. 159]**

e) oznakowanie i ulotka dołączona do opakowania zaproponowane przez wnioskodawcę nie są zgodnie z rozdziałem VI.

2. Nie przyznaje się również krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli jakiekolwiek dane szczegółowe lub dokumentacja przedłożone na poparcie wniosku nie są zgodne z art. 6 ust. 1–6 oraz art. 9–14.

3. Wnioskodawca lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest odpowiedzialny za prawidłowość przedłożonych danych szczegółowych i dokumentacji.

Sekcja 7

Szczegółowe wymogi dotyczące produktów leczniczych stosowanych w pediatrii

Artykuł 48

Zgodność z planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej

1. Właściwy organ państwa członkowskiego, w którym złożono wniosek o dopuszczenie do obrotu lub zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z przepisami niniejszego rozdziału lub rozdziału VIII, sprawdza, czy spełnia on wymogi określone w art. 6 ust. 5.

2. W przypadku gdy wniosek został złożony zgodnie z procedurą określoną w niniejszym rozdziale sekcje 3 i 4, referencyjne państwo członkowskie sprawdza spełnienie wymogów, w tym, w stosownych przypadkach, zwraca się do Agencji o opinię zgodnie z ust. 3 lit. b).

3. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, o którym mowa w art. 148 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004], może w następujących przypadkach zostać poproszony o wydanie opinii o tym, czy badania prowadzone przez wnioskodawcę są zgodne z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej w rozumieniu art. 74 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004]:

a) przez wnioskodawcę – przed złożeniem wniosku o dopuszczenie do obrotu lub o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

b) przez właściwy organ państwa członkowskiego – przy zatwierdzaniu wniosku o dopuszczenie do obrotu lub o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, który nie zawiera jeszcze takiej opinii.

4. W przypadku wniosku składanego zgodnie z ust. 3 lit. a) wnioskodawca nie składa wniosku do momentu wydania opinii przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, której kopię załącza się do wniosku.

5. Państwa członkowskie należycie uwzględniają opinię sporządzoną zgodnie z ust. 3.

6. Jeżeli przy przeprowadzaniu oceny naukowej ważnego wniosku o dopuszczenie do obrotu lub o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu właściwy organ państwa członkowskiego stwierdzi, że badania nie są zgodne z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, produkt leczniczy nie kwalifikuje się do uzyskania premii i zachęt przewidzianych w art. 86.

Artykuł 49

Dane pochodzące z planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej

1. W przypadku gdy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub zmiana pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostały wydane zgodnie z przepisami niniejszego rozdziału lub przepisami rozdziału VIII:

a) wyniki wszystkich badań biomedycznych przeprowadzonych zgodnie z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, o którym mowa w art. 6 ust. 5 lit. a), zostają zawarte w charakterystyce produktu leczniczego oraz, w stosownych przypadkach, w ulotce dołączonej do opakowania; lub

b) wszelkie uzgodnione zwolnienia, o których mowa w art. 6 ust. 5 lit. b) i c), zostają odnotowane w charakterystyce produktu leczniczego oraz, w stosownych przypadkach, w ulotce dołączonej do opakowania danego produktu leczniczego.

2. Jeżeli wniosek jest zgodny ze wszystkimi środkami przewidzianymi w zatwierdzonym, zrealizowanym planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej i jeżeli charakterystyka produktu leczniczego odzwierciedla wyniki badań przeprowadzonych zgodnie z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, właściwy organ państwa członkowskiego umieszcza w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu oświadczenie stwierdzające zgodność wniosku z zatwierdzonym, zrealizowanym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej. ***Właściwy organ udostępnia publicznie konkluzje z oceny dotyczące zgodności z zatwierdzonym, zrealizowanym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.*** **[Popr. 160]**

3. Wniosek dotyczący nowych wskazań terapeutycznych, w tym wskazań pediatrycznych, nowych postaci farmaceutycznych, nowych mocy i dróg podania produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu produktów zgodnie z przepisami niniejszego rozdziału lub przepisami rozdziału VIII oraz chronionych dodatkowym świadectwem ochronnym na podstawie [rozporządzenia (WE) nr 469/2009 – Urząd Publikacji: proszę zastąpić odniesienie nowym instrumentem po jego przyjęciu] albo patentem kwalifikującym do przyznania dodatkowego świadectwa ochronnego, może zostać złożony zgodnie z procedurą określoną w art. 41 i 42.

4. Procedura, o której mowa w ust. 3, ogranicza się do oceny konkretnej sekcji charakterystyki produktu leczniczego, która ma zostać zmieniona.

Rozdział IV

Status pod względem wydawania na receptę

Artykuł 50

Status produktów leczniczych pod względem ich wydawania na receptę

1. W przypadku udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu właściwe organy określają, stosując kryteria określone w art. 51, status produktów leczniczych pod względem ich wydawania na receptę jako:

a) produkty lecznicze wydawane na receptę lekarską; lub

b) produkty lecznicze wydawane bez recepty lekarskiej.

2. Właściwe organy mogą ustalić podkategorie produktów leczniczych wydawanych na receptę lekarską. W takim przypadku określają one następujący status w zakresie wydawania na receptę:

a) produkty lecznicze wydawane na receptę lekarską z dostawą jednorazową lub powtarzalną;

b) produkty lecznicze wydawane na specjalną receptę lekarską;

c) produkty lecznicze wydawane na receptę lekarską objętą ograniczeniem przepisywania, zastrzeżone do stosowania w określonych wyspecjalizowanych dziedzinach.

Artykuł 51

Produkty lecznicze wydawane na receptę lekarską

1. Produkt leczniczy wydawany jest za okazaniem recepty lekarskiej w następujących przypadkach:

a) gdy może stanowić bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie, nawet w przypadku prawidłowego stosowania, jeżeli przyjmowany jest bez nadzoru lekarza;

b) jest często i powszechnie stosowany niezgodnie z przeznaczeniem, w wyniku czego może stanowić bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie dla zdrowia ludzkiego;

c) zawiera substancje lub ich preparaty, których działanie lub reakcje niepożądane wymagają dalszego sprawdzenia;

d) jest zazwyczaj przepisywany przez lekarza do stosowania pozajelitowego;

e) jest ***antybiotykiem lub innym*** środkiem przeciwdrobnoustrojowym***, w przypadku którego istnieje zidentyfikowane ryzyko oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe***; lub **[Popr. 161]**

f) zawiera substancję czynną, ~~która jest trwała, wykazująca~~***adjuwanty lub inne składniki lub części składowe, które są trwałe, wykazujące*** zdolność do bioakumulacji i ~~toksyczna~~***toksyczne***; bardzo ~~trwała i wykazująca~~***trwałe i wykazujące*** bardzo dużą zdolność do bioakumulacji; ~~trwała, mobilna i toksyczna~~***trwałe, mobilne i toksyczne*** lub bardzo ~~trwała~~***trwałe*** i bardzo ~~mobilna i która wymaga~~***mobilne i które wymagają*** recepty lekarskiej jako działania mającego na celu zminimalizowanie ryzyka w odniesieniu do środowiska, o ile pozwala na to stosowanie produktu leczniczego i bezpieczeństwo pacjenta. **[Popr. 162]**

1a. Komisja przyjmuje akty wykonawcze w celu dodania dalszych produktów przeciwdrobnoustrojowych wydawanych na receptę, jeżeli Agencja stwierdzi ryzyko oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 214 ust. 2. **[Popr. 163]**

2. Państwa członkowskie mogą ustanowić dodatkowe warunki przepisywania środków przeciwdrobnoustrojowych, wprowadzić ograniczenie ważności recepty lekarskiej i ograniczenie przepisywanej ilości do ilości wymaganej do danego leczenia lub danej terapii ***poprzez zezwolenie na stosowanie wstępnie pociętych blistrów lub objęcie niektórych przeciwdrobnoustrojowych produktów leczniczych***~~lub objąć niektóre przeciwdrobnoustrojowe produkty lecznicze~~ obowiązkiem uzyskiwania specjalnej recepty lekarskiej lub recepty lekarskiej objętej ograniczeniem przepisywania. **[Popr. 164]**

2a. Recepty na antybiotyki podlegają następującym warunkom:

a) muszą być ograniczone do ilości wymaganej do danego leczenia lub terapii;

b) mogą być przepisywane wyłącznie na ograniczony czas, tak aby objąć okres ryzyka, gdy są stosowane w ramach profilaktyki;

c) jeżeli nie wykonano testu diagnostycznego, wymagane jest uzasadnienie. **[Popr. 165]**

2b. Państwa członkowskie w miarę możliwości zapewniają przepisywanie i wydawanie produktów leczniczych w jednostkowych dawkach w ramach danego leczenia lub terapii. **[Popr. 166]**

3. W przypadku gdy państwa członkowskie przewidują podkategorię produktów leczniczych objętych obowiązkiem uzyskiwania specjalnej recepty lekarskiej, biorą pod uwagę następujące czynniki:

a) produkt leczniczy zawiera, w ilości niezwolnionej, substancję sklasyfikowaną jako substancja odurzająca lub psychotropowa w rozumieniu obowiązujących konwencji międzynarodowych;

b) w razie nieprawidłowego stosowania produkt leczniczy może stwarzać istotne ryzyko nadużycia leczniczego, prowadzić do uzależnienia lub być niewłaściwe wykorzystany w celach nielegalnych; lub

c) produkt leczniczy zawiera substancję, która z powodu swojego nowatorskiego charakteru lub właściwości mogłaby być uznana za należącą do grupy określonej w lit. a) jako środek zapobiegawczy.

4. W przypadku gdy państwa członkowskie przewidują podkategorię produktów leczniczych objętych obowiązkiem uzyskiwania recepty lekarskiej objętej ograniczeniem przepisywania, biorą pod uwagę następujące czynniki:

a) produkt leczniczy, z powodu swoich cech farmaceutycznych lub nowatorskiego charakteru lub w interesie zdrowia publicznego, zastrzega się do terapii, które mogą być prowadzone wyłącznie w warunkach szpitalnych;

b) produkt leczniczy stosuje się w leczeniu objawów, które muszą być zdiagnozowane w warunkach szpitalnych lub w ośrodkach o odpowiednim zapleczu diagnostycznym, chociaż podawanie i dalsza opieka mogą być prowadzone gdzie indziej;

c) produkt leczniczy przeznaczony jest dla pacjentów ambulatoryjnych, ale jego stosowanie może powodować bardzo ciężkie reakcje niepożądane, powodujące konieczność wypisania recepty zgodnie z wymogami przez specjalistę, i specjalnego nadzoru w całym okresie leczenia.

ca) ryzyko oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, w tym wszelkie środki łagodzące w tym zakresie, wynikające ze stosowania produktu leczniczego. **[Popr. 167]**

5. Właściwy organ może odstąpić od stosowania ust. 1, 3 i 4, uwzględniając:

a) pojedynczą dawkę maksymalną, dzienną dawkę maksymalną, moc, postać farmaceutyczną, niektóre rodzaje opakowań; lub

~~b) inne okoliczności stosowania, które zostały przez niego wyszczególnione.~~ **[Popr. 168]**

6. Jeżeli właściwy organ nie przypisuje produktów leczniczych do podkategorii, o których mowa w art. 50 ust. 2, bierze on jednak pod uwagę kryteria określone w ust. 3 i 4 przy ustalaniu, czy dany produkt leczniczy należy zaklasyfikować jako produkt leczniczy wydawany na receptę lekarską.

Artykuł 52

Produkty lecznicze wydawane bez recepty lekarskiej

Produktami leczniczymi wydawanymi bez recepty lekarskiej są te produkty, które nie spełniają kryteriów określonych w art. 51.

Artykuł 53

Wykaz produktów leczniczych wydawanych na receptę lekarską

Właściwe organy opracowują wykaz produktów leczniczych wydawanych na ich terytorium na receptę lekarską, określający, jeżeli jest to konieczne, kategorię statusu pod względem ich wydawania na receptę. Aktualizują one omawiany wykaz corocznie.

Artykuł 54

Zmiana statusu pod względem wydawania na receptę

Gdy właściwe organy zostaną poinformowane o nowych faktach, badają one i, w stosownych przypadkach, zmieniają status produktu leczniczego pod względem jego wydawania na receptę, stosując kryteria wymienione w art. 51.

Artykuł 55

Ochrona danych dotyczących dowodów uzasadniających zmianę statusu pod względem wydawania na receptę

W przypadku gdy dokonano zmiany statusu produktu leczniczego pod względem jego wydawania na receptę na podstawie istotnych badań nieklinicznych lub badań biomedycznych, właściwy organ nie odwołuje się do wyników tych badań podczas rozpatrywania złożonego przez innego wnioskodawcę lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wniosku o zmianę statusu tej samej substancji pod względem jej wydawania na receptę przez okres jednego roku od udzielenia pozwolenia na pierwotną zmianę.

Rozdział V

Obowiązki i odpowiedzialność posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Artykuł 56

Obowiązki ogólne

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest odpowiedzialny za udostępnienie na rynku produktu leczniczego objętego przyznanym mu pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Wyznaczenie przedstawiciela posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie zwalnia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z odpowiedzialności prawnej.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wprowadzanego do obrotu w państwie członkowskim powiadamia właściwy organ danego państwa członkowskiego o dacie rzeczywistego wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego w tym państwie członkowskim, z uwzględnieniem poszczególnych dozwolonych prezentacji.

3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wprowadzanego do obrotu w państwie członkowskim zapewnia, w granicach swojej odpowiedzialności, odpowiednie i stałe dostawy tego produktu leczniczego do hurtowników, aptek lub osób upoważnionych do dostarczania produktów leczniczych, tak aby potrzeby pacjentów w danym państwie członkowskim zostały zaspokojone.

Uzgodnienia dotyczące wykonania przepisów akapitu pierwszego powinny ponadto być uzasadnione powodami związanymi z ochroną zdrowia publicznego oraz powinny być proporcjonalne do celu takiej ochrony, zgodnie z zasadami Traktatu, w szczególności z zasadami dotyczącymi swobodnego przepływu towarów i konkurencji.

4. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia na wszystkich etapach wytwarzania i dystrybucji, aby materiały wyjściowe i składniki produktów leczniczych oraz same produkty lecznicze spełniały wymogi niniejszej dyrektywy oraz, w stosownych przypadkach, [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004] i innych przepisów prawa Unii, a także weryfikuje, czy takie wymogi zostały spełnione.

5. W przypadku stałego połączenia produktu leczniczego z wyrobem medycznym oraz połączeń produktu leczniczego z produktem innym niż wyrób medyczny posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest odpowiedzialny za cały produkt pod względem zgodności produktu leczniczego z wymogami niniejszej dyrektywy oraz [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004].

6. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu prowadzi działalność gospodarczą na terytorium Unii.

7. Jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uważa lub ma powody uważać, że produkt leczniczy udostępniony przez niego na rynku jest niezgodny z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub niniejszą dyrektywą i [zmienionym rozporządzeniem (WE) nr 726/2004], niezwłocznie podejmuje niezbędne działania naprawcze w celu – odpowiednio – zapewnienia zgodności tego produktu leczniczego z przepisami, wycofania go z obrotu lub wycofania z używania. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niezwłocznie informuje o tym właściwe organy i zainteresowanych dystrybutorów.

8. Na wniosek właściwych organów posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarcza im wystarczającą liczbę bezpłatnych próbek w celu umożliwienia kontroli produktów leczniczych wprowadzonych przez niego do obrotu.

9. Na wniosek właściwego organu posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawia mu wszystkie dane dotyczące wielkości sprzedaży produktu leczniczego i wszelkie dane, jakimi dysponuje, związane z liczbą wydanych recept.

Artykuł 57

Obowiązek składania sprawozdań dotyczących publicznego wsparcia finansowego

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest zobowiązany do podawania do publicznej wiadomości informacji na temat wszelkiego bezpośredniego wsparcia finansowego otrzymanego od jakiegokolwiek organu publicznego***, podmiotu finansowanego ze środków publicznych bądź organizacji lub funduszu o charakterze charytatywnym lub niekomercyjnym, niezależnie od ich lokalizacji geograficznej, a także wszelkiego pośredniego wsparcia finansowego otrzymanego od jakiegokolwiek organu publicznego*** lub podmiotu finansowanego ze środków publicznych ***Unii lub jej państw członkowskich*** w związku z wszelką działalnością w zakresie badań i rozwoju produktu leczniczego objętego krajowym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, niezależnie od tego, jaki podmiot prawny otrzymał to wsparcie. **[Popr. 169]**

2. W ciągu 30 dni od wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

a) sporządza sprawozdanie elektroniczne, w którym podaje następujące informacje:

   (i) kwotę otrzymanego wsparcia finansowego i datę jego otrzymania;

   (ii) ~~organ publiczny lub~~ podmiot ~~finansowany ze środków publicznych~~, który udzielił wsparcia finansowego, o którym mowa w pkt (i); **[Popr. 170]**

   (iii) podmiot prawny, który otrzymał wsparcie, o którym mowa w pkt (i);

   (iiia) w stosownych przypadkach każdy niezależny podmiot prawny, od którego uzyskał licencję w związku z produktem leczniczym lub nabył ten produkt leczniczy w poprzednich fazach rozwoju, oraz etap procesu badawczo-rozwojowego, na którym to nastąpiło. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w miarę możliwości włącza do sprawozdania informacje na temat otrzymanego finansowania, o którym mowa w ust. 1, dotyczące danego produktu leczniczego. **[Popr. 171]**

b) zapewnia, aby sprawozdanie elektroniczne było poprawne i aby zostało ono skontrolowane przez niezależnego audytora zewnętrznego;

c) podaje sprawozdanie elektroniczne do wiadomości publicznej na specjalnej stronie internetowej;

d) przesyła link do takiej strony internetowej właściwemu organowi państwa członkowskiego lub, w stosownych przypadkach, Agencji.

3. W przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie niniejszej dyrektywy właściwy organ państwa członkowskiego w odpowiednim czasie przesyła link Agencji.

4. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na bieżąco aktualizuje link i, w razie potrzeby, corocznie aktualizuje sprawozdanie.

5. Poszczególne państwa członkowskie wdrażają odpowiednie środki, aby zapewnić przestrzeganie ust. 1, 2 i 4 przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu prowadzącego działalność gospodarczą na ich terytorium.

6. Komisja ~~może przyjmować~~***przyjmuje*** akty wykonawcze w celu określenia zasad i formatu informacji przekazywanych zgodnie z ust. 2 ***do [12 miesięcy od daty wejścia w życie niniejszej dyrektywy]***. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 214 ust. 2. **[Popr. 172]**

6a. Agencja umieszcza na swojej stronie internetowej linki do informacji przekazanych jej zgodnie z ust. 2 i 3, w stosownych przypadkach w podziale na poszczególne produkty lecznicze i państwa członkowskie. **[Popr. 173]**

Artykuł 58

Identyfikowalność substancji wykorzystywanych do wytwarzania produktów leczniczych

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, w razie potrzeby, identyfikowalność substancji czynnej, materiału wyjściowego, substancji pomocniczej lub jakiejkolwiek innej substancji, która ma być obecna w produkcie leczniczym lub której obecność jest w nim spodziewana, na wszystkich etapach wytwarzania i dystrybucji.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest w stanie zidentyfikować każdą osobę fizyczną lub prawną, która dostarczyła mu substancję czynną, materiał wyjściowy, substancję pomocniczą lub jakąkolwiek inną substancję, która ma być obecna w produkcie leczniczym lub której obecność jest w nim spodziewana.

3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i jego dostawcy substancji czynnej, materiału wyjściowego, substancji pomocniczej lub jakiejkolwiek innej substancji wykorzystywanej do wytwarzania produktu leczniczego wdrażają systemy i procedury umożliwiające udostępnianie właściwym organom, na ich wniosek, informacji, o których mowa w ust. 2.

4. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i jego dostawcy wdrażają systemy i procedury umożliwiające identyfikację innych osób fizycznych lub prawnych, którym dostarczono produkty, o których mowa w ust. 2. Informacje te przekazywane są właściwym organom na ich wniosek.

Artykuł 58a

Obowiązek złożenia wniosku o ustalenie cen i refundację we wszystkich państwach członkowskich

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, na żądanie państwa członkowskiego, w którym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne, w dobrej wierze i w granicach swoich obowiązków, składa wniosek o ustalenie ceny i refundację danego produktu leczniczego oraz, w stosownych przypadkach, prowadzi negocjacje w tym zakresie. W przypadku pozytywnej decyzji zezwalającej na obrót produktem leczniczym zgodnie z dyrektywą 89/105/EWG stosuje się określony w art. 56 ust. 3 niniejszej dyrektywy obowiązek zapewnienia odpowiednich i stałych dostaw w celu zaspokojenia potrzeb pacjentów w tym państwie członkowskim. Wniosek o ustalenie ceny i refundację produktu leczniczego składa się nie później niż 12 miesięcy od daty wystąpienia przez państwo członkowskie z odnośnym żądaniem lub w terminie 24 miesięcy od tej daty w przypadku któregokolwiek z następujących podmiotów:

i) MŚP;

ii) podmiotów nieprowadzących działalności gospodarczej („podmioty nienastawione na zysk"); oraz

iii) przedsiębiorstw, które do czasu przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu otrzymały nie więcej niż pięć pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej na przedsiębiorstwo lub, w przypadku przedsiębiorstwa należącego do grupy, na grupę, której przedsiębiorstwo to jest częścią, od momentu utworzenia przedsiębiorstwa lub grupy, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Terminy określone w akapicie pierwszym niniejszego ustępu przedłuża się o sześć miesięcy w następstwie wniosku posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu skierowanego do właściwego organu. W takich przypadkach posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podaje przyczyny opóźnienia. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powiadamia o spełnieniu obowiązków określonych w akapicie pierwszym niniejszego ustępu za pośrednictwem unijnego systemu powiadamiania o dostępie do leków, o którym mowa w art. 58b.

2. Do celów ust. 1 niniejszego artykułu państwa członkowskie występują z żądaniem lub powiadamiają, że wystąpią z żądaniem w późniejszym terminie, w ciągu dwóch lat od wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Zgłasza się to w unijnym systemie powiadamiania o dostępie do leków, o którym mowa w art. 58b niniejszej dyrektywy, a w przypadku powiadomienia, że państwo członkowskie wystąpi z żądaniem w późniejszym terminie, dołącza się uzasadnienie. Po złożeniu wniosku o ustalenie ceny i refundację przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zastosowanie ma dyrektywa 89/105/EWG. Jeżeli państwo członkowskie uchybiło terminom określonym w dyrektywie 89/105/EWG, obowiązek posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu określony w niniejszym artykule uznaje się za spełniony w tym państwie członkowskim.

3. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oznaczonego sierocego produktu leczniczego lub produktu leczniczego terapii zaawansowanej może postanowić, że spełni obowiązki określone w ust. 1 wyłącznie w państwach członkowskich, w których zidentyfikowano odpowiednią populację pacjentów.

4. W następstwie porozumienia między państwem członkowskim a posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą mieć zastosowanie terminy inne niż określone w ust. 1 i 2. Państwo członkowskie może zdecydować, po wystąpieniu z żądaniem zgodnie z ust. 1, o wydaniu zwolnienia dla określonego produktu, po którym obowiązek złożenia wniosku uznaje się za spełniony w tym państwie członkowskim.

5. Komisja przyjmuje akty delegowane zgodnie z art. 215 w celu uzupełnienia niniejszej dyrektywy poprzez określenie kryteriów zwolnienia produktów leczniczych z obowiązków określonych w niniejszym artykule z uwagi na charakter produktu leczniczego lub jego rynku. Te akty delegowane zapewniają podmiotom opracowującym produkty lecznicze jasność co do stosowania zwolnień oraz określają wymogi dotyczące bezstronności i przejrzystości w decyzjach dotyczących aktów wykonawczych, o których mowa w niniejszym artykule. Po konsultacji z Agencją Komisja przyjmuje w drodze aktów wykonawczych wykaz produktów leczniczych, które mają być zwolnione z obowiązków określonych w niniejszym artykule. Przy umieszczaniu produktu leczniczego w tym wykazie uwzględnia się, w stosownych przypadkach, okoliczności związane z procedurami regulacyjnymi i refundacyjnymi dotyczącymi poszczególnych produktów leczniczych lub z niewykonalnością podawania produktu leczniczego w większości państw członkowskich. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 214 ust. 2.

6. W przypadku przeniesienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na inny podmiot prawny przed upływem okresu, o którym mowa w ust. 1, obowiązki przenosi się na nowego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

7. Komisja ustanawia w drodze aktów wykonawczych mechanizm pojednawczy w celu ułatwienia rozmów między wnioskodawcami a państwami członkowskimi w celu rozstrzygnięcia potencjalnych sporów związanych z procesem składania wniosków o ustalenie ceny i refundację oraz z terminami określonymi w dyrektywie 89/105/EWG. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 214 ust. 2. W przypadku utrzymującego się braku porozumienia między wnioskodawcą a państwem członkowskim w odniesieniu do wypełniania obowiązków określonych w niniejszym artykule Komisja jest uprawniona do wydania prawnie wiążącej decyzji w następstwie opinii Agencji.

8. Niniejszy artykuł nie uniemożliwia posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu złożenia wniosku o ustalenie ceny i refundację oraz wprowadzenia produktu leczniczego do obrotu w państwie członkowskim bez wystąpienia przez państwo członkowskie z żądaniem zgodnie z ust. 1. **[Popr. 174]**

Artykuł 58b

Unijny system powiadamiania o dostępie do leków

1. Komisja tworzy i utrzymuje elektroniczny system powiadamiania do celów powiadamiania o zgodności z obowiązkami określonymi w art. 58a („unijny system powiadamiania o dostępie do leków"). Unijny system powiadamiania o dostępie do leków jest interoperacyjny z innymi odpowiednimi ogólnounijnymi repozytoriami danych dotyczących produktów leczniczych.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu korzysta z unijnego systemu powiadamiania o dostępie do leków w celu powiadomienia o spełnieniu obowiązków określonych w art. 58a. W państwach członkowskich, w których pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne, właściwy organ krajowy korzysta z unijnego systemu powiadamiania o dostępie do leków, aby wskazać, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wypełnił swoje obowiązki określone w art. 58a.

3. Do... [3 lata od daty wejścia w życie niniejszej dyrektywy] Komisja przyjmuje akty wykonawcze ustanawiające wymogi techniczne i organizacyjne. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 214 ust. 2.

4. Do dnia... [5 lat od daty wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r. Komisja ocenia wykonalność rozszerzenia unijnego systemu powiadamiania o dostępie do leków na inne obszary procesu ustalania cen produktów leczniczych zgodnie z dyrektywą 89/105/EWG oraz, w stosownych przypadkach, przyjmuje akty wykonawcze w celu ustanowienia tego rozszerzonego systemu. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 214 ust. 2 niniejszej dyrektywy. Zanonimizowane dane, zagregowane na poziomie państw członkowskich, pochodzące z unijnego systemu powiadamiania o dostępie do leków mogą być podawane do wiadomości publicznej do celów sprawozdawczości na temat dostępu, o której mowa w art. 86a. **[Popr. 175]**

Artykuł 59

Wprowadzanie do obrotu produktów ze wskazaniami pediatrycznymi

Jeżeli produkty lecznicze zostały dopuszczone do obrotu ze wskazaniem pediatrycznym po zakończeniu zatwierdzonego planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, przy czym te produkty lecznicze zostały już wprowadzone do obrotu z innymi wskazaniami terapeutycznymi, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ciągu dwóch lat od daty dopuszczenia do obrotu ze wskazaniem pediatrycznym wprowadza produkt leczniczy do obrotu z uwzględnieniem wskazania pediatrycznego we wszystkich państwach członkowskich, w których produkt leczniczy został już wprowadzony do obrotu.

Terminy te znajdują się w publicznie dostępnym rejestrze prowadzonym przez Agencję.

Artykuł 60

Zaprzestanie wprowadzania do obrotu produktów pediatrycznych

Jeżeli produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu ze wskazaniem pediatrycznym, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu skorzystał z systemu premii lub zachęt przewidzianego w art. 86 niniejszej dyrektywy lub art. 93 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004], a okresy ochronne wygasły i jeśli posiadacz ten ma zamiar zaprzestać wprowadzania produktu leczniczego do obrotu, wtedy przekazuje on pozwolenie na dopuszczenie do obrotu osobie trzeciej lub umożliwia osobie trzeciej, która zadeklarowała zamiar kontynuowania wprowadzania danego produktu leczniczego do obrotu, wykorzystanie dokumentacji farmaceutycznej, nieklinicznej i klinicznej zawartej w dokumentacji produktu leczniczego na podstawie art. 14.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu informuje właściwe organy o zamiarze zaprzestania wprowadzania produktu leczniczego do obrotu nie później niż dwanaście miesięcy przed zaprzestaniem. Właściwe organy podają ten fakt do wiadomości publicznej.

Artykuł 61

Odpowiedzialność posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie ma wpływu na odpowiedzialność cywilną i karną posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Rozdział VI

Druk informacyjny i oznakowanie

Artykuł 62

Charakterystyka produktu leczniczego

1. Charakterystyka produktu leczniczego zawiera dane szczegółowe wymienione w załączniku V.

2. W przypadku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 9 i 11 oraz późniejszych zmian w takich pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu, jeżeli co najmniej jedno ze wskazań terapeutycznych, co najmniej jeden ze sposobów dawkowania, co najmniej jedna z postaci farmaceutycznych, metod lub dróg podania lub co najmniej jeden z wszelkich innych sposobów, w jakie produkt leczniczy może być stosowany, są nadal objęte prawem patentowym lub dodatkowym świadectwem ochronnym dla produktów leczniczych w czasie, gdy generyczny lub biopodobny produkt leczniczy był wprowadzany do obrotu, wówczas wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu generycznego lub biopodobnego produktu leczniczego może zażądać niewłączania tych informacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

3. W odniesieniu do wszystkich produktów leczniczych w charakterystyce produktu leczniczego zamieszcza się standardowy tekst zawierający wyraźną prośbę do pracowników służby zdrowia o zgłaszanie wszelkich przypadków podejrzewanej reakcji niepożądanej zgodnie z krajowym systemem zgłaszania, o którym mowa w art. 106 ust. 1. Udostępnia się różne sposoby zgłaszania, w tym zgłaszanie drogą elektroniczną, zgodnie z art. 106 ust. 1 akapit drugi.

Artykuł 63

Zasady ogólne dotyczące ulotki dołączonej do opakowania

1. Produkty lecznicze są obowiązkowo dostarczane wraz z ulotką dołączoną do opakowania.

2. Ulotka dołączona do opakowania produktu leczniczego jest sporządzona i zaprojektowana w sposób jasny i zrozumiały, tak aby umożliwić właściwe postępowanie osobom stosującym dany produkt leczniczy, w razie potrzeby z pomocą pracowników służby zdrowia.

3. Państwa członkowskie mogą zdecydować, że ***w przypadku indywidualnych produktów leczniczych, kategorii produktów leczniczych lub wszystkich produktów leczniczych*** ulotka dołączona do opakowania będzie dostępna ***zarówno*** w formie papierowej, ***jak i*** elektronicznej***, bądź też wyłącznie w formie elektronicznej. W tym drugim przypadku decyzję podejmuje się wyłącznie po konsultacji z pacjentami, opiekunami i innymi odpowiednimi zainteresowanymi stronami*** ~~lub w obu tych formach~~. W przypadku braku szczegółowych przepisów regulujących tę kwestię w danym państwie członkowskim ***ulotkę dołączoną do opakowania udostępnia się w formie elektronicznej i dołącza*** do opakowania produktu leczniczego ~~dołącza się ulotkę~~ w formie papierowej. Jeśli ulotka dołączona do opakowania jest udostępniana wyłącznie w formie elektronicznej, należy zagwarantować prawo pacjenta do otrzymania na żądanie bezpłatnego drukowanego egzemplarza takiej ulotki oraz zapewnić ~~wszystkim pacjentom łatwy dostęp do informacji~~***, aby informacje*** w formacie cyfrowym ***były łatwo dostępne dla wszystkich pacjentów, a także napisane i zaprojektowane w jasny i zrozumiały sposób***. **[Popr. 176]**

3a. Jeżeli państwo członkowskie postanowiło, że ulotka dołączona do opakowania ma być udostępniana wyłącznie w formie elektronicznej, pacjenci muszą zostać poinformowani o przysługującym im prawie do otrzymania drukowanego egzemplarza ulotki dołączonej do opakowania. **[Popr. 177]**

3b. Jeżeli państwo członkowskie zdecyduje, że ulotka dołączona do opakowania ma być udostępniana w formie elektronicznej, oprócz ulotki elektronicznej posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może udostępnić na zasadzie dobrowolności ulotkę w formie papierowej. **[Popr. 178]**

4. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 i 2, w przypadku gdy informacje wymagane na mocy art. 64 i 73 są bezpośrednio umieszczone na opakowaniu zewnętrznym lub bezpośrednim, dołączenie ulotki do opakowania nie jest obowiązkowe.

4a. W drodze odstępstwa od ust. 3, w przypadku gdy produkt leczniczy jest przeznaczony do wydawania i podawania przez wykwalifikowanych pracowników służby zdrowia, a nie do samodzielnego przyjmowania przez pacjenta, ulotka dołączona do opakowania może być udostępniana wyłącznie w formie elektronicznej. **[Popr. 179]**

~~5. Komisja jest uprawniona do przyjmowania aktów delegowanych zgodnie z art. 215 w celu zmiany ust. 3, polegającej na wprowadzeniu obowiązku stosowania elektronicznej wersji ulotki dołączonej do opakowania. W akcie delegowanym ustanawia się również prawo pacjenta do otrzymania na żądanie bezpłatnego drukowanego egzemplarza ulotki dołączonej do opakowania. Przekazanie uprawnień ma zastosowanie od dnia [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = pięć lat po upływie 18 miesięcy od daty wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r.~~ **[Popr. 180]**

6. ***Do... [12 miesięcy od daty wejścia w życie niniejszej dyrektywy]*** Komisja przyjmuje akty wykonawcze zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 214 ust. 2, w celu ustanowienia wspólnych norm dotyczących elektronicznej wersji ulotki dołączonej do opakowania, charakterystyki produktu leczniczego i oznakowania, z uwzględnieniem dostępnych technologii. **[Popr. 181]**

6a. Agencja, po konsultacji z państwami członkowskimi i odpowiednimi zainteresowanymi stronami, udostępnia system umożliwiający umieszczenie elektronicznych druków informacyjnych. System ten musi być dostępny najpóźniej... [24 miesiące od daty wejścia w życie niniejszej dyrektywy]. **[Popr. 182]**

7. W przypadku ~~gdy ulotka dołączona~~***elektronicznego dostępu do ulotki dołączonej*** do opakowania ~~jest udostępniana w formie elektronicznej,~~ należy zagwarantować prawo jednostki do prywatności. ~~Żadna~~***Każda*** technologia umożliwiająca dostęp do ***tych*** informacji ***musi zapewniać ochronę danych osobowych zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2016/679 i dyrektywą 2002/58/WE i*** nie może pozwalać na identyfikację***, profilowanie*** lub śledzenie osób ani nie może być wykorzystywana do celów komercyjnych***, w tym działań reklamowych i marketingowych***. **[Popr. 183]**

Artykuł 64

Zawartość ulotki dołączonej do opakowania

1. Ulotka dołączona do opakowania jest zaprojektowana zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, o której mowa w art. 62 ust. 1, i zawiera dane szczegółowe wymienione w załączniku VI.

2. W odniesieniu do wszystkich produktów leczniczych zamieszcza się standardowy tekst zawierający wyraźną prośbę do pacjentów o przekazywanie informacji o wszelkich przypadkach podejrzewanych reakcji niepożądanych lekarzowi, farmaceucie, pracownikom służby zdrowia lub bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania, o którym mowa w art. 106 ust. 1, oraz wskazanie różnych dostępnych sposobów zgłaszania (zgłaszanie drogą elektroniczną, adres pocztowy lub inne) zgodnie z art. 106 ust. 1 akapit drugi.

3. ~~Ulotka dołączona do opakowania produktu leczniczego odzwierciedla wyniki konsultacji~~***Po konsultacjach*** z docelowymi grupami pacjentów ***i innymi odpowiednimi zainteresowanymi stronami Komisja przyjmuje wytyczne*** w celu zapewnienia ~~jej czytelności, zrozumiałości i łatwości użycia~~***, aby ulotka dołączona do opakowania była czytelna, zrozumiała i łatwa w użyciu***. **[Popr. 184]**

Artykuł 65

Zakres danych szczegółowych podawanych na oznakowaniu

1. Na opakowaniu zewnętrznym produktów leczniczych lub, w przypadku braku opakowania zewnętrznego, na opakowaniu bezpośrednim, z wyjątkiem opakowań, o których mowa w art. 66 ust. 2 i 3, umieszcza się oznakowanie zawierające dane szczegółowe wymienione w załączniku IV.

2. Komisja jest uprawniona do przyjmowania aktów delegowanych zgodnie z art. 215 w celu:

a) zmiany określonego w załączniku IV wykazu danych szczegółowych podawanych na oznakowaniu, celem uwzględnienia postępu naukowego lub potrzeb pacjentów;

b) uzupełnienia załącznika IV przez ustanowienie skróconego wykazu danych szczegółowych podawanych obowiązkowo na oznakowaniu wielojęzycznego opakowania zewnętrznego.

Artykuł 66

Oznakowanie blistrów lub małych opakowań bezpośrednich

1. Na opakowaniach bezpośrednich innych niż te, o których mowa w ust. 2 i 3, umieszcza się dane szczegółowe określone w załączniku IV***, które umożliwiają, na wniosek właściwych organów krajowych, jednorazowe wydanie, w szczególności w przypadku niedoboru lub poważnego problemu ze zdrowiem publicznym***. **[Popr. 185]**

2. Na opakowaniach bezpośrednich w formie blistrów, umieszczonych w opakowaniu zewnętrznym zgodnym z wymogami ustanowionymi w art. 65 i 73, umieszcza się przynajmniej następujące dane szczegółowe:

a) nazwę produktu leczniczego;

b) imię i nazwisko lub nazwę posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wprowadzającego produkt do obrotu;

c) datę ważności;

d) numer serii.

2a. Każda pojedyncza dawka w blistrze musi być opatrzona następującymi danymi:

a) nazwa produktu leczniczego, jego moc i postać farmaceutyczna;

b) matrycowy kod kreskowy, w którym zakodowane są następujące informacje:

(i) (i) numer identyfikacyjny handlu światowego (GTIN);

(ii) termin ważności;

(iii) numer serii. **[Popr. 186]**

3. Na małych opakowaniach bezpośrednich, na których nie można zamieścić danych szczegółowych określonych w art. 65 i 73, umieszcza się oznakowanie zawierające przynajmniej następujące dane szczegółowe:

a) nazwę produktu leczniczego i, w stosownych przypadkach, drogę podania;

b) sposób podania;

c) datę ważności;

d) numer serii;

e) zawartość wagową, objętościową lub jednostkową.

Artykuł 67

Zabezpieczenia

1. Produkty lecznicze wydawane na receptę zawierają zabezpieczenia, o których mowa w załączniku IV, chyba że znajdują się one w wykazie sporządzonym zgodnie z procedurą, o której mowa w ust. 2 akapit drugi lit. b).

Produkty lecznicze wydawane bez recepty nie zawierają zabezpieczeń, o których mowa w załączniku IV, chyba że, w drodze wyjątku, znajdują się one w wykazie sporządzonym zgodnie z procedurą, o której mowa w ust. 2 akapit drugi lit. b)***, lub jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zdecyduje się na to dobrowolnie***. **[Popr. 187]**

2. Komisja przyjmuje akty delegowane zgodnie z art. 215 w celu uzupełnienia załącznika IV przez ustanowienie szczegółowych zasad dotyczących tych zabezpieczeń.

W aktach delegowanych określa się:

a) cechy i specyfikacje techniczne niepowtarzalnego identyfikatora zabezpieczeń, o których mowa w załączniku IV, umożliwiającego weryfikację autentyczności produktów leczniczych oraz identyfikację poszczególnych opakowań;

b) wykazy produktów leczniczych lub kategorii produktów leczniczych, które w przypadku produktów leczniczych wydawanych na receptę nie zawierają zabezpieczeń, a w przypadku produktów leczniczych wydawanych bez recepty zawierają zabezpieczenia, o których mowa w załączniku IV;

c) procedury powiadamiania Komisji przewidziane w ust. 4 oraz system szybkiej oceny i decyzji w sprawie takich powiadomień w celu zastosowania lit. b);

d) sposoby weryfikacji zabezpieczeń, o których mowa w załączniku IV, przez wytwórców, hurtowników, farmaceutów, osoby fizyczne lub prawne uprawnione lub upoważnione do dostarczania produktów leczniczych pacjentom oraz przez właściwe organy;

e) przepisy dotyczące tworzenia systemu baz, w którym zawarte są informacje na temat zabezpieczeń umożliwiających weryfikację autentyczności i identyfikację produktów leczniczych zgodnie z załącznikiem IV, zarządzania takim systemem i jego dostępności.

Wykazy, o których mowa w akapicie drugim lit. b), sporządzane są z uwzględnieniem ryzyka sfałszowania danych produktów leczniczych lub kategorii produktów leczniczych. W tym celu stosuje się co najmniej następujące kryteria:

a) cenę i wielkość sprzedaży produktu leczniczego;

b) liczbę i częstotliwość wcześniejszych przypadków sfałszowanych produktów leczniczych zgłoszonych w Unii i w państwach trzecich oraz dotychczasowe zmiany liczby i częstotliwości tych przypadków;

c) specyficzne cechy danych produktów leczniczych;

d) dotkliwość schorzeń leczonych przy pomocy danych produktów;

e) inne ewentualne zagrożenia dla zdrowia publicznego.

Sposoby, o których mowa w akapicie drugim lit. d), umożliwiają weryfikację autentyczności każdego dostarczonego opakowania produktów leczniczych zawierających zabezpieczenia, o których mowa w załączniku IV, i określają zakres tej weryfikacji. Przy ustanawianiu tych sposobów uwzględnia się szczególne cechy łańcuchów dystrybucji w państwach członkowskich oraz potrzebę zagwarantowania proporcjonalności wpływu środków weryfikacji na poszczególnych uczestników łańcucha dostaw.

Do celów akapitu drugiego lit. e) koszty systemu baz pokrywają posiadacze pozwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych zawierających zabezpieczenia.

3. Przy przyjmowaniu aktów delegowanych, o których mowa w ust. 2, Komisja uwzględnia w odpowiednim stopniu co najmniej następujące elementy:

a) ochronę danych osobowych zgodnie z prawem Unii;

b) uzasadnioną potrzebę ochrony poufnych informacji handlowych;

c) własność danych wytworzonych w wyniku korzystania z zabezpieczeń oraz poufność tych danych; oraz

d) opłacalność środków.

4. Właściwe organy państw członkowskich powiadamiają Komisję o produktach leczniczych wydawanych bez recepty, w których przypadku, ich zdaniem, istnieje ryzyko fałszowania, oraz mogą informować Komisję o produktach leczniczych, w których przypadku, w ich opinii, nie ma takiego ryzyka zgodnie z kryteriami określonymi w ust. 2 akapit drugi lit. b).

5. Państwa członkowskie mogą – do celów refundacji lub nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – rozszerzyć zakres stosowania niepowtarzalnego identyfikatora, o którym mowa w załączniku IV, na każdy produkt leczniczy wydawany na receptę lub objęty refundacją.

6. Państwa członkowskie mogą – do celów refundacji, nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, epidemiologii farmakologicznej lub do celów przedłużenia ochrony danych przed wprowadzeniem na rynek – korzystać z informacji znajdujących się w systemie baz, o którym mowa w ust. 2 akapit drugi lit. e).

7. Państwa członkowskie mogą – w celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów – rozszerzyć zakres stosowania elementów uniemożliwiających naruszenie opakowania, o których mowa w załączniku IV, na każdy produkt leczniczy.

7a. W celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów państwa członkowskie mogą zdecydować, że produkty lecznicze równolegle importowane lub rozprowadzane będą przepakowywane w nowe opakowania zewnętrzne. **[Popr. 188]**

Artykuł 68

Oznakowanie i ulotka z instrukcją stosowania radionuklidów i produktów radiofarmaceutycznych

1. Oprócz przepisów określonych w niniejszym rozdziale zewnętrzny karton produktów leczniczych zawierających radionuklidy oraz pojemnik na te produkty muszą być oznakowane zgodnie z przepisami dotyczącymi bezpiecznego przewozu materiałów promieniotwórczych, przewidzianymi przez Międzynarodową Agencję Energii Atomowej. Dodatkowo oznakowanie musi być zgodne z przepisami wymienionymi w ust. 2 i 3.

2. Etykieta na osłonie zawiera dane szczegółowe określone w art. 65. Dodatkowo etykieta na osłonie musi zawierać pełne wyjaśnienie kodu użytego na fiolce oraz, w stosownych przypadkach, dla danej godziny i daty, radioaktywność jednej dawki lub jednej fiolki oraz liczbę kapsułek lub, w przypadku cieczy, zawartość pojemnika w mililitrach.

3. Etykieta na fiolce musi zawierać następujące informacje:

a) nazwę lub kod produktu leczniczego, łącznie z nazwą lub symbolem chemicznym radionuklidu;

b) numer identyfikacyjny serii oraz datę ważności;

c) międzynarodowy symbol promieniotwórczości;

d) nazwę i adres wytwórcy;

e) stopień promieniotwórczości, jak określono w ust. 2.

4. Właściwe organy zapewniają, by do opakowania zawierającego produkty radiofarmaceutyczne, generatory radionuklidowe, zestawy radionuklidów lub prekursory radionuklidowe dołączana była ulotka informacyjna. Tekst takiej ulotki ustanawia się zgodnie z art. 64 ust. 1. Dodatkowo ulotka zawiera wszelkie środki ostrożności, jakie użytkownik oraz pacjent muszą zastosować podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego oraz specjalne środki ostrożności przy usuwaniu opakowania i niewykorzystanej zawartości.

Artykuł 69

Szczególne wymogi dotyczące zakresu podawanych informacji w przypadku środków przeciwdrobnoustrojowych

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, aby pracownicy służby zdrowia mieli dostęp ~~– w tym za pośrednictwem przedstawicieli medycznych, o których mowa w art. 175 ust. 1 lit. c) –~~ do materiałów edukacyjnych, które dotyczą prawidłowego stosowania narzędzi diagnostycznych, badań lub innych metod diagnostycznych związanych z patogenami opornymi na środki przeciwdrobnoustrojowe i które mogą dostarczyć informacji na temat stosowania środka przeciwdrobnoustrojowego. ***Wszelkie materiały informacyjne muszą być zgodne z charakterystyką produktu leczniczego.*** **[Popr. 189]**

2. Oprócz ulotki dołączonej do produktu posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dołącza do opakowania środków przeciwdrobnoustrojowych dokument zawierający szczegółowe informacje na temat danego produktu leczniczego, który jest udostępniany pacjentowi („karta informacyjna"), zawierający informacje na temat oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe oraz prawidłowego stosowania i utylizacji środków przeciwdrobnoustrojowych.

Państwa członkowskie ~~mogą zdecydować, że~~***zapewniają, aby*** karta informacyjna ~~będzie~~***była*** dostępna w formie papierowej ***lub zarówno w formie papierowej, jak i*** elektronicznej ~~lub w obu tych formach. W przypadku braku szczegółowych przepisów regulujących tę kwestię w danym państwie członkowskim, do opakowania~~***w opakowaniu*** środka przeciwdrobnoustrojowego ~~dołącza się kartę informacyjną w formie papierowej~~. **[Popr. 190]**

3. Tekst karty informacyjnej musi być zgodny z załącznikiem VI.

Państwa członkowskie wprowadzają odpowiednie systemy utylizacji środków przeciwdrobnoustrojowych na poziomie lokalnym i informują ogół społeczeństwa o prawidłowych metodach utylizacji środków przeciwdrobnoustrojowych. **[Popr. 191]**

3a. Po konsultacji z Agencją Komisja może przyjąć akty wykonawcze ustanawiające dalsze normy dotyczące karty informacyjnej. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 214 ust. 2. **[Popr. 192]**

Artykuł 70

Czytelność

Ulotka dołączona do opakowania oraz dane szczegółowe podawane na oznakowaniu, o których mowa w niniejszym rozdziale, muszą być łatwe do odczytania, zrozumiałe i nieusuwalne.

Artykuł 71

Dostępność dla osób z niepełnosprawnościami

Nazwa produktu leczniczego musi być także podana na opakowaniu w alfabecie Braille'a. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, aby ulotka dołączona do opakowania, o której mowa w art. 63, była dostępna na prośbę organizacji pacjentów w formie właściwej dla osób z niepełnosprawnościami, w tym osób niewidomych i słabo widzących.

Artykuł 72

Wymagania państw członkowskich w zakresie oznakowania

1. Niezależnie od art. 77 państwa członkowskie mogą wymagać stosowania niektórych form oznakowania produktów leczniczych, tak aby można było na nich umieścić:

a) cenę produktu leczniczego;

b) warunki refundacji produktu leczniczego przez organizacje zabezpieczenia społecznego;

c) status prawny dostarczenia pacjentowi, zgodnie z rozdziałem IV;

d) potwierdzenie autentyczności i identyfikację zgodnie z art. 67 ust. 5.

2. W odniesieniu do produktów leczniczych, dla których wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, o którym mowa w art. 5, państwa członkowskie, stosując niniejszy artykuł, przestrzegają szczegółowych wytycznych określonych w art. 77.

Artykuł 73

Symbole i znaki graficzne

Opakowanie zewnętrzne***, opakowanie bezpośrednie*** oraz ulotka dołączona do opakowania mogą zawierać symbole lub znaki graficzne mające na celu wyjaśnienie niektórych informacji określonych w art. 64 ust. 1 ~~i art. 65~~***, art. 65 i art. 69*** oraz innych informacji zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego, które to informacje są użyteczne dla pacjenta, z wyłączeniem wszelkich elementów o charakterze promocyjnym. **[Popr. 193]**

Artykuł 74

Wymagania dotyczące języków

1. Dane szczegółowe umieszczane na oznakowaniu, wymienione w art. 64 i 65, umieszcza się w języku urzędowym lub językach urzędowych państwa członkowskiego, w którym dany produkt leczniczy jest wprowadzany do obrotu, wskazanych do celów niniejszej dyrektywy przez to państwo członkowskie.

2. Ust. 1 nie stanowi przeszkody dla umieszczenia tych danych szczegółowych w kilku językach, pod warunkiem że każda wersja językowa zawiera takie same dane szczegółowe.

3. Ulotka dołączona do opakowania produktu leczniczego musi być czytelna w języku urzędowym lub językach urzędowych państwa członkowskiego, w którym produkt leczniczy jest wprowadzany do obrotu, wskazanych do celów niniejszej dyrektywy przez to państwo członkowskie.

4. Właściwe organy państwa członkowskiego mogą również przyznać pełne lub częściowe zwolnienie z obowiązku sformułowania treści oznakowania i ulotki dołączonej do opakowania w języku urzędowym lub językach urzędowych państwa członkowskiego, w którym dany produkt leczniczy jest wprowadzany do obrotu, wskazanych do celów niniejszej dyrektywy przez to państwo członkowskie. W przypadku ***gdy właściwy organ przyznaje pełne lub częściowe zwolnienie z wymogów językowych, które mają zastosowanie do etykiety lub ulotki dołączonej do opakowania, pacjentom gwarantuje się prawo do uzyskania na żądanie bezpłatnego drukowanego egzemplarza w języku urzędowym lub językach urzędowych państwa członkowskiego***. **[Popr. 194]**

W przypadku opakowań wielojęzycznych państwa członkowskie mogą zezwolić na stosowanie na oznakowaniu i w ulotce dołączonej do opakowania języka urzędowego Unii, który jest powszechnie zrozumiały w państwach członkowskich, w których wprowadza się do obrotu opakowania wielojęzyczne.

Artykuł 75

Zwolnienia państw członkowskich z wymogów dotyczących oznakowania i ulotki dołączonej do opakowania

Właściwe organy państw członkowskich mogą, w zależności od środków, które uznają za konieczne do ochrony zdrowia publicznego, przyznać zwolnienie z obowiązku umieszczania danych szczegółowych wymaganych zgodnie z art. 64 i 65 na oznakowaniu oraz na ulotce dołączonej do opakowania w następujących przypadkach:

a) gdy produkt leczniczy nie jest przeznaczony do bezpośredniego dostarczania pacjentom;

b) gdy występują trudności z dostępnością produktu leczniczego;

c) gdy – ze względu na rozmiar opakowania lub ulotki dołączonej do opakowania lub w przypadku opakowań wielojęzycznych lub ulotek dołączonych do opakowań wielojęzycznych – ilość dostępnego miejsca jest ograniczona;

d) w kontekście stanu zagrożenia zdrowia publicznego;

e) w celu ułatwienia dostępu do leków w państwach członkowskich.

Artykuł 76

Zatwierdzanie informacji na oznakowaniu i w ulotce dołączonej do opakowania

1. Co najmniej jeden projekt graficzny opakowania zewnętrznego i opakowania bezpośredniego produktu leczniczego, wraz z ulotką dołączoną do opakowania, przedkłada się organom właściwym w sprawach dopuszczania do obrotu wraz z wnioskiem o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Właściwemu organowi przedstawia się również wyniki oceny przeprowadzonej we współpracy z docelowymi grupami pacjentów.

2. Właściwy organ może odmówić wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli oznakowanie lub ulotka dołączona do opakowania nie są zgodne z przepisami niniejszego rozdziału lub gdy nie są one zgodne z danymi szczegółowymi wymienionymi w charakterystyce produktu leczniczego.

3. Wszystkie proponowane zmiany w sposobie oznakowania lub w treści ulotki dołączonej do opakowania objęte niniejszym rozdziałem i niezwiązane z charakterystyką produktu leczniczego przedkłada się właściwym organom. Jeżeli właściwe organy nie zgłosiły sprzeciwu w stosunku do proponowanej zmiany w ciągu 90 dni po złożeniu wniosku, wnioskodawca może zmiany zastosować.

4. To, że właściwy organ nie zgłasza sprzeciwu w stosunku do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na podstawie ust. 2 lub zmiany oznakowania lub ulotki dołączonej do opakowania na podstawie ust. 3, nie wpływa na ogólną odpowiedzialność prawną wytwórcy i posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 77

Wytyczne dotyczące danych szczegółowych podawanych na oznakowaniu

W porozumieniu z państwami członkowskimi oraz z zainteresowanymi stronami Komisja opracowuje i publikuje szczegółowe wytyczne dotyczące w szczególności:

a) brzmienia niektórych szczególnych ostrzeżeń odnośnie do niektórych kategorii produktów leczniczych;

***aa) sformułowania dotyczącego rozważnego stosowania i bezpiecznego usuwania środków przeciwdrobnoustrojowych;* [Popr. 195]**

b) szczególnych potrzeb informacyjnych odnoszących się do produktów leczniczych wydawanych bez recepty;

c) czytelności danych szczegółowych umieszczonych na oznakowaniu i w ulotce dołączonej do opakowania;

d) metod identyfikacji i potwierdzania autentyczności produktów leczniczych;

e) wykazu substancji pomocniczych, które muszą być uwzględnione na oznakowaniach produktów leczniczych, oraz sposobu, w jaki te substancje pomocnicze muszą być wskazane;

f) harmonizacji przepisów w celu wykonania art. 72.

Artykuł 78

Wprowadzanie do obrotu produktów leczniczych opatrzonych oznakowaniem

Państwa członkowskie nie mogą zabronić ani utrudniać wprowadzania do obrotu produktów leczniczych na swoim terytorium z przyczyn związanych z oznakowaniem lub zawartością ulotki dołączonej do opakowania, jeżeli są one zgodne z wymogami niniejszego rozdziału.

Artykuł 79

Niezgodność z wymogami dotyczącymi oznakowania i ulotki dołączonej do opakowania

W przypadku niestosowania się do przepisów niniejszego rozdziału, gdy powiadomienie posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu pozostało bezskuteczne, właściwe organy państw członkowskich mogą zawiesić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu do czasu dostosowania oznakowania oraz ulotki dołączonej do opakowania danego produktu leczniczego do wymogów niniejszego rozdziału.

Rozdział VII

Ochrona prawna, niezaspokojone potrzeby zdrowotne i premie za produkty lecznicze stosowane w pediatrii

Artykuł 80

Ochrona prawna danych i obrotu

1. Z danych, o których mowa w załączniku I, pierwotnie przedłożonych w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, nie może korzystać inny wnioskodawca ubiegający się o kolejne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w okresie ustalonym zgodnie z art. 81 („okres ochrony prawnej danych”).

2. Produktu leczniczego będącego przedmiotem kolejnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o którym mowa w ust. 1, nie wprowadza się do obrotu przez okres dwóch lat od upływu odpowiednich okresów ochrony prawnej danych, o których mowa w art. 81.

***2a. Okres, o którym mowa w ust. 2 niniejszego artykułu, przedłuża się o dodatkowy okres jednego roku, jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uzyska w okresie ochrony danych, o którym mowa w art. 81, pozwolenie na dodatkowe wskazanie terapeutyczne, pod warunkiem że wykazał na podstawie stosownych danych znaczące korzyści kliniczne w porównaniu z istniejącymi terapiami. Przedłużenie to może zostać przyznane tylko jeden raz.* [Popr. 196]**

3. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 dany posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może udzielić wnioskodawca ubiegającemu się o inne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu upoważnienia do korzystania z danych przedłożonych zgodnie z załącznikiem I, jak określono w art. 14.

4. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 i 2, jeżeli odpowiedni organ ***państwa członkowskiego*** w Unii***, na warunkach określonych w prawie Unii i zgodnie z międzynarodowymi umowami,*** przyznał stronie licencję przymusową ~~w celu zareagowania na stan zagrożenia zdrowia publicznego~~, ochrona danych i obrotu zostaje zawieszona w odniesieniu do tej strony w zakresie, w jakim wymaga tego licencja przymusowa, oraz ~~w okresie~~***na okres*** obowiązywania licencji przymusowej ***w państwach członkowskich, w których udzielono licencji przymusowej***. **[Popr. 197]**

4a. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, dla którego przyznano licencję przymusową, jest niezwłocznie informowany o tej decyzji. **[Popr. 198]**

5. Okres ochrony danych określony w ust. 1 ma również zastosowanie w państwach członkowskich, w których produkt leczniczy nie został dopuszczony do obrotu lub nie jest już dopuszczony do obrotu.

Artykuł 81

Okresy ochrony prawnej danych

1. Okres ochrony prawnej danych wynosi ***siedem lat i*** sześć ~~lat~~***miesięcy*** od daty wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego zgodnie z art. 6 ust. 2. W przypadku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu objętych tym samym ogólnym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu okres ochrony danych rozpoczyna się od daty wydania pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii. **[Popr. 199]**

2. W zależności od wyniku oceny naukowej dokonanej przez odpowiedni właściwy organ, okres ochrony danych, o którym mowa w ust. 1, przedłuża się o:

~~a) 24 miesiące, jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wykaże, że warunki, o których mowa w art. 82 ust. 1, zostały spełnione w ciągu dwóch lat od daty wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub w ciągu trzech lat od tej daty w przypadku któregokolwiek z następujących podmiotów:~~

~~(i) MŚP w rozumieniu zalecenia Komisji 2003/361/WE;~~

~~(ii) podmiotów nieprowadzących działalności gospodarczej („podmioty nienastawione na zysk"); oraz~~

~~(iii) przedsiębiorstw, które do czasu przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu otrzymały nie więcej niż pięć pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej na przedsiębiorstwo lub, w przypadku przedsiębiorstwa należącego do grupy, na grupę, której przedsiębiorstwo to jest częścią, od momentu utworzenia przedsiębiorstwa lub grupy, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej;~~ **[Popr. 200]**

b) ~~sześć~~***12*** miesięcy, jeżeli wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wykaże w momencie składania wniosku o pierwotne dopuszczenie do obrotu, że produkt leczniczy odpowiada na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, o której mowa w art. 83; **[Popr. 201]**

c) sześć miesięcy w przypadku produktów leczniczych zawierających nową substancję czynną, jeżeli w badaniach klinicznych przeprowadzonych na potrzeby wniosku o pierwotne dopuszczenie do obrotu zastosowano odpowiedni i oparty na dowodach lek porównawczy zgodnie z zaleceniami naukowymi przedstawionymi przez Agencję;

ca) sześć miesięcy, jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wykaże, że znaczna część prac badawczo-rozwojowych, w tym przedklinicznych i klinicznych, związanych z produktem leczniczym została przeprowadzona w Unii i przynajmniej częściowo we współpracy z podmiotami publicznymi, w tym z klinikami uniwersyteckimi, centrami doskonałości lub bioklastrami znajdującymi się w Unii. **[Popr. 202]**

~~d) 12 miesięcy, jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uzyska w okresie ochrony danych pozwolenie na dodatkowe wskazanie terapeutyczne, w odniesieniu do którego posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wykazał na podstawie stosownych danych znaczące korzyści kliniczne w porównaniu z istniejącymi terapiami.~~ **[Popr. 203]**

W przypadku warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego zgodnie z art. 19 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004] przedłużenie, o którym mowa w akapicie pierwszym lit. b), ma zastosowanie wyłącznie wtedy, gdy w ciągu czterech lat od wydania warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produkt leczniczy uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 19 ust. 7 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004].

~~Przedłużenie, o którym mowa w akapicie pierwszym lit. d), może zostać przyznane tylko jeden raz.~~ **[Popr. 204]**

Do dnia... [12 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] Komisja przyjmuje zgodnie z art. 215 akty delegowane uzupełniające niniejszą dyrektywę poprzez ustanowienie aspektów proceduralnych i kryteriów związanych z akapitem pierwszym lit. ca) niniejszego ustępu. **[Popr. 205]**

3. Agencja określa wytyczne naukowe, o których mowa w ust. 2 lit. c), dotyczące kryteriów, na podstawie których proponuje się lek porównawczy do badania klinicznego, uwzględniając wyniki konsultacji z Komisją i organami lub podmiotami zaangażowanymi w mechanizm konsultacji, o których mowa w art. 162 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004].

3a. Ochrona regulacyjna, o której mowa w ust. 1 i 2, nie przekracza ośmiu lat i sześciu miesięcy. **[Popr. 206]**

~~*Artykuł 82*~~

~~Przedłużenie okresu ochrony danych dla produktów leczniczych dostarczanych w państwach członkowskich~~

~~1. Przedłużenie okresu ochrony danych, o którym mowa w art. 81 ust. 2 akapit pierwszy lit. a), jest przyznawane wyłącznie w odniesieniu do produktów leczniczych, jeżeli są one dopuszczane do obrotu i stale dostarczane do łańcucha dostaw w wystarczającej ilości i w prezentacjach niezbędnych do zaspokojenia potrzeb pacjentów w państwach członkowskich, w których dane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne.~~

~~Przedłużenie, o którym mowa w akapicie pierwszym, ma zastosowanie do produktów leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, o którym mowa w art. 5, lub które uzyskały krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze zdecentralizowanej, o którym mowa w rozdziale III sekcja 3.~~

~~2. Aby uzyskać zgodę na przedłużenie, o którym mowa w art. 81 ust. 2 akapit pierwszy lit. a), posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składa wniosek o zmianę odpowiedniego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.~~

~~Wniosek o zmianę składa się między 34. a 36. miesiącem od daty wydania pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub, w przypadku podmiotów, o których mowa w art. 81 ust. 2 akapit pierwszy lit. a), między 46. a 48. miesiącem od tej daty.~~

~~Wniosek o zmianę musi zawierać dokumentację z państw członkowskich, w których dane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne. Dokumentacja ta:~~

~~a) potwierdza spełnienie warunków określonych w ust. 1 na ich terytorium; lub~~

~~b) zawiera odstąpienie od warunków określonych w ust. 1 na ich terytorium w celu uzyskania przedłużenia.~~

~~Przyjęcie pozytywnych decyzji zgodnie z art. 2 i 6 dyrektywy Rady 89/105/EWG ([48]) uznaje się za równoważne potwierdzeniu, o którym mowa w akapicie trzecim lit. a).~~

~~3. Aby otrzymać dokumentację, o której mowa w ust. 2 akapit trzeci, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składa wniosek do odpowiedniego państwa członkowskiego. W ciągu 60 dni od złożenia wniosku przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu państwo członkowskie wydaje potwierdzenie zgodności lub oświadczenie o braku zgodności wraz z uzasadnieniem albo wydaje oświadczenie o braku sprzeciwu wobec przedłużenia okresu ochrony prawnej danych zgodnie z niniejszym artykułem.~~

~~4. W przypadku gdy państwo członkowskie pozostawiło wniosek złożony przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bez odpowiedzi w terminie, o którym mowa w ust. 3, uznaje się, że wydano oświadczenie o braku sprzeciwu.~~

~~W przypadku produktów leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, w celu przedłużenia okresu ochrony danych Komisja zmienia pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 47 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004]. W przypadku produktów leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze zdecentralizowanej, w celu przedłużenia okresu ochrony danych właściwe organy państw członkowskich zmieniają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 92.~~

([48]) ~~Dyrektywa Rady 89/105/EWG z dnia 21 grudnia 1988 r. dotycząca przejrzystości środków regulujących ustalanie cen na produkty lecznicze przeznaczone do użytku przez człowieka oraz włączenia ich w zakres krajowego systemu ubezpieczeń zdrowotnych (Dz.U. L 40 z 11.2.1989, s. 8).~~

~~5. Przedstawiciele państw członkowskich mogą zwrócić się do Komisji o omówienie kwestii związanych z praktycznym stosowaniem niniejszego artykułu w ramach komitetu ustanowionego decyzją Rady 75/320/EWG ([49]) („Komitet Farmaceutyczny"). Komisja może zaprosić organy odpowiedzialne za ocenę technologii medycznych, o których mowa w rozporządzeniu (UE) 2021/2282, lub krajowe organy odpowiedzialne za ustalanie cen i refundację – w razie potrzeby – do wzięcia udziału w obradach Komitetu Farmaceutycznego.~~

~~6. Komisja, na podstawie doświadczeń państw członkowskich i odpowiednich zainteresowanych stron, może przyjąć środki wykonawcze odnoszące się do aspektów proceduralnych określonych w niniejszym artykule i dotyczące warunków, o których mowa w ust. 1. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą, o której mowa w art. 214 ust. 2.~~ **[Popr. 207]**

Artykuł 83

Produkty lecznicze ukierunkowane na niezaspokojone potrzeby zdrowotne

1. Uznaje się, że produkt leczniczy odpowiada na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, jeżeli co najmniej jedno z jego wskazań terapeutycznych dotyczy choroby stanowiącej zagrożenie życia lub poważnie wyniszczającej organizm i spełnione są następujące warunki:

a) w Unii dla danej choroby nie jest dopuszczony do obrotu żaden produkt leczniczy lub, mimo że w Unii są dopuszczone do obrotu produkty lecznicze dla danej choroby, utrzymuje się wysoka zachorowalność na tę chorobę lub spowodowana nią śmiertelność;

b) stosowanie produktu leczniczego skutkuje znacznym zmniejszeniem zachorowalności na daną chorobę lub śmiertelności z jej powodu w odnośnej populacji pacjentów.

2. Uznaje się, że oznaczone sieroce produkty lecznicze, o których mowa w art. 67 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004], odpowiadają na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.

3. W przypadku gdy Agencja przyjmuje wytyczne naukowe dotyczące stosowania niniejszego artykułu, konsultuje się ona z Komisją oraz organami lub podmiotami, ***a także zainteresowanymi stronami,*** o których mowa w art. 162 ***odpowiednio ust. 1 i 2*** [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004]. **[Popr. 208]**

Artykuł 84

Ochrona danych w przypadku repozycjonowanych produktów leczniczych

1. W odniesieniu do produktu leczniczego posiadającego nowe wskazanie terapeutyczne nieobjęte dotychczas pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w Unii, przyznaje się okres ochrony prawnej danych wynoszący cztery lata, pod warunkiem że:

a) przeprowadzono odpowiednie badania niekliniczne lub biomedyczne w odniesieniu do tego wskazania terapeutycznego i badania te wykazały, że wskazanie to przynosi znaczące korzyści kliniczne, oraz

b) produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu zgodnie z art. 9–12 i nie był wcześniej objęty ochroną danych lub upłynęło 25 lat od wydania pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego.

2. Okres ochrony danych, o którym mowa w ust. 1, może zostać przyznany dla danego produktu leczniczego tylko jeden raz.

3. W okresie ochrony danych, o którym mowa w ust. 1, w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu zamieszcza się informację, że produkt leczniczy jest istniejącym produktem leczniczym dopuszczonym do obrotu w Unii, który został dopuszczony do obrotu z dodatkowym wskazaniem terapeutycznym.

([49]) ~~Decyzja Rady z dnia 20 maja 1975 r. ustanawiająca Komitet Farmaceutyczny (Dz.U. L 147 z 9.6.1975, s. 23).~~

Artykuł 85

Wyłączenie ochrony praw własności intelektualnej

Nie uznaje się, że doszło do naruszenia uprawnień wynikających z patentu lub dodatkowych świadectw ochronnych na mocy [rozporządzenia (WE) nr 469/2009 – Urząd Publikacji: proszę zastąpić odniesienie nowym instrumentem po jego przyjęciu], jeżeli ~~referencyjny produkt leczniczy jest stosowany do celów~~***niezbędne analizy, badania i inne działania prowadzone są w celu***: **[Popr. 209]**

a) ~~analiz, badań i innych działań prowadzonych w celu wygenerowania danych na potrzeby wniosku dotyczącego:~~ ***uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz zmiany takiego pozwolenia;*** **[Popr. 210]**

(i) ~~wydania~~***uzyskania*** pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ~~generycznych, biopodobnych, hybrydowych lub biohybrydowych produktów leczniczych~~ oraz zmiany takiego pozwolenia; **[Popr. 211]**

(ii) ***przeprowadzenia*** oceny technologii medycznych zgodnie z definicją zawartą w rozporządzeniu (UE) 2021/2282; **[Popr. 212]**

(iii) ~~ustalania~~***uzyskania zgody na ustalanie*** cen i ~~refundacji~~***refundację***; ***oraz*** **[Popr. 213]**

(iiia) późniejszych wymogów praktycznych związanych z takimi działaniami. **[Popr. 214]**

działań prowadzonych wyłącznie w celach określonych w ~~lit. a)~~***ustępie 1***, które ~~mogą obejmować~~***obejmują w stosowanych przypadkach*** złożenie wniosku o dopuszczenie do obrotu oraz oferowanie, wytwarzanie, sprzedaż, dostarczanie, przechowywanie, przywóz, stosowanie i nabywanie opatentowanych produktów leczniczych lub procedur medycznych, w tym przez dostawców i usługodawców zewnętrznych. **[Popr. 215]**

Wyjątek ten nie obejmuje wprowadzania do obrotu produktów leczniczych będących wynikiem takich działań.

Artykuł 85a

Brak wpływu na prawa własności intelektualnej

1. Państwa członkowskie rozpatrują procedury i decyzje, o których mowa w art. 85, jako procedury regulacyjne lub administracyjne, które jako takie są niezależne od egzekwowania praw własności intelektualnej.

2. Ochrona praw własności intelektualnej nie stanowi ważnej podstawy odmowy, zawieszenia, opóźnienia, wycofania lub unieważnienia decyzji, o których mowa w art. 85.

3. Ustępy 1 i 2 stosuje się bez uszczerbku dla prawodawstwa Unii oraz prawodawstwa krajowego w zakresie ochrony własności intelektualnej. **[Popr. 216]**

Artykuł 86

Premie za produkty lecznicze stosowane w pediatrii

1. Jeżeli wniosek o dopuszczenie do obrotu zawiera wyniki wszystkich badań przeprowadzonych zgodnie z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, posiadacz patentu lub dodatkowego świadectwa ochronnego upoważniony jest do uzyskania sześciomiesięcznego przedłużenia okresu, o którym mowa w art. 13 ust. 1 i 2 [rozporządzenia (WE) nr 469/2009 – Urząd Publikacji: proszę zastąpić odniesienie nowym instrumentem po jego przyjęciu].

Akapit pierwszy ma zastosowanie również wówczas, gdy zrealizowanie zatwierdzonego planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej nie doprowadziło do uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem pediatrycznym, ale wyniki przeprowadzonych badań zostaną odzwierciedlone w charakterystyce produktu leczniczego i – jeśli okaże się to właściwe – również na ulotce dołączonej do opakowania danego produktu.

2. Umieszczenie w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu oświadczenia, o którym mowa w art. 49 ust. 2 niniejszej dyrektywy lub w art. 90 ust. 2 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004], ma zastosowanie do celów stosowania ust. 1 niniejszego artykułu.

3. W przypadku zastosowania procedur określonych w rozdziale III sekcje 3 i 4 sześciomiesięczne przedłużenie okresu, o którym mowa w ust. 1, udzielane jest tylko wtedy, gdy produkt ten jest dopuszczony do obrotu we wszystkich państwach członkowskich.

4. W przypadku wniosku dotyczącego nowych wskazań terapeutycznych, w tym wskazań pediatrycznych, nowych postaci farmaceutycznych, nowych mocy i dróg podawania dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych chronionych dodatkowym świadectwem ochronnym na podstawie [rozporządzenia (WE) nr 469/2009 – Urząd Publikacji: proszę zastąpić odniesienie nowym instrumentem po jego przyjęciu] albo patentem kwalifikującym do przyznania dodatkowego świadectwa ochronnego, który to wniosek prowadzi do wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z nowym wskazaniem pediatrycznym, nie stosuje się ust. 1, 2 i 3, jeżeli wnioskodawca występuje o przedłużenie na jeden rok okresu ochrony rynkowej dla danego produktu i uzyskuje takie przedłużenie w związku z tym, iż nowe wskazanie pediatryczne przynosi znaczącą korzyść kliniczną w porównaniu z istniejącymi terapiami, zgodnie z art. 81 ust. 2 akapit pierwszy lit. d).

Artykuł 86a

Informowanie o dostępie do produktów leczniczych

Komisja, we współpracy z państwami członkowskimi, opracowuje wskaźniki mierzące dostęp do produktów leczniczych w Unii. Wskaźniki te są oparte na dowodach, mierzalne i regularnie poddawane przeglądowi w celu odzwierciedlenia zmieniającego się krajobrazu opieki zdrowotnej w Unii.

Komisja publikuje sprawozdanie oceniające dostęp do produktów leczniczych i przeszkody utrudniające poprawę takiego dostępu w każdym państwie członkowskim i na zagregowanym poziomie Unijnym. Sprawozdanie to jest podawane do wiadomości publicznej.

Na podstawie sprawozdania Komisja tworzy specjalną stronę internetową zawierającą łatwo dostępne informacje na temat wskaźników dostępu i dostępu do produktów leczniczych w Unii, przeznaczoną dla ogółu społeczeństwa i odpowiednich zainteresowanych stron.

Sprawozdanie sporządza się po raz pierwszy do [data końca drugiego roku po dacie wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r., a następnie co pięć lat. **[Popr. 217]**

Rozdział VIII

Środki wprowadzane po dopuszczeniu do obrotu

Artykuł 87

Obowiązkowe badania porejestracyjne

1. Po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu właściwy organ państwa członkowskiego może nałożyć na posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu obowiązek:

a) przeprowadzenia porejestracyjnego badania bezpieczeństwa, jeżeli istnieją obawy dotyczące ryzyka związanego z dopuszczonym do obrotu produktem leczniczym. Jeżeli te same obawy dotyczą więcej niż jednego produktu leczniczego, właściwy organ państwa członkowskiego – po konsultacji z Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii – zachęca zainteresowanych posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do przeprowadzenia wspólnego porejestracyjnego badania bezpieczeństwa;

b) przeprowadzenia porejestracyjnego badania skuteczności, w przypadku gdy wiedza na temat choroby lub metodyka badań klinicznych wskazują, że poprzednie oceny skuteczności mogą wymagać istotnej zmiany. Podstawę obowiązku przeprowadzenia porejestracyjnego badania skuteczności stanowią akty delegowane przyjęte na podstawie art. 88, przy uwzględnieniu wytycznych naukowych, o których mowa w art. 123;

c) przeprowadzenia porejestracyjnej oceny ryzyka dla środowiska naturalnego, gromadzenia danych z monitorowania lub informacji na temat stosowania, jeżeli istnieją obawy dotyczące ryzyka dla środowiska lub zdrowia publicznego, w tym oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, w związku z dopuszczonym do obrotu produktem leczniczym lub powiązaną substancją czynną***; w przypadku gdy porejestracyjna ocena ryzyka dla środowiska naturalnego dotyczy środków przeciwdrobnoustrojowych, zawiera ona stosowne i porównywalne dane dotyczące wielkości sprzedaży i stosowania w podziale na rodzaje przeciwdrobnoustrojowych produktów leczniczych; Agencja współpracuje z państwami członkowskimi i innymi agencjami Unii w celu analizy tych danych i publikuje sprawozdanie roczne; Agencja uwzględnia te dane przy przyjmowaniu wszelkich stosownych wytycznych i zaleceń***. **[Popr. 218]**

Jeżeli te same obawy dotyczą więcej niż jednego produktu leczniczego, właściwy organ państwa członkowskiego – po konsultacji z Agencją – zachęca zainteresowanych posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do przeprowadzenia wspólnej porejestracyjnej oceny ryzyka dla środowiska naturalnego.

Nałożenie takiego obowiązku musi być należycie uzasadnione, a informacja o nim musi być przekazana na piśmie i musi obejmować cele oraz terminy przeprowadzenia badania i przedstawienia jego wyników. ***Informacje dotyczące obowiązkowych badań porejestracyjnych odnotowuje się w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym dotyczącym produktu i bazie danych właściwego organu.*** **[Popr. 219]**

2. Właściwy organ państwa członkowskiego umożliwia posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawienie w określonym przez ten organ terminie pisemnych uwag w odpowiedzi na nałożenie obowiązku, jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wystąpi z takim wnioskiem w terminie 30 dni od dnia otrzymania pisemnego powiadomienia o nałożonym obowiązku.

3. Na podstawie pisemnych uwag przedstawionych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu właściwy organ państwa członkowskiego wycofuje lub potwierdza nałożony obowiązek. W przypadku gdy właściwy organ państwa członkowskiego potwierdza nałożony obowiązek, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostaje zmienione tak, aby uwzględniało ten obowiązek jako warunek pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a w stosownych przypadkach system zarządzania ryzykiem zostaje odpowiednio uaktualniony.

Artykuł 88

Akty delegowane w sprawie porejestracyjnych badań skuteczności

1. W celu określenia sytuacji, w których przeprowadzenie porejestracyjnych badań skuteczności może być wymagane na podstawie art. 44 i 87, Komisja może przyjąć, w formie aktów delegowanych zgodnie z art. 215, środki uzupełniające przepisy art. 44 i 87.

2. Przy przyjmowaniu aktów delegowanych Komisja działa zgodnie z przepisami niniejszej dyrektywy.

Artykuł 89

Rejestrowanie warunków związanych z pozwoleniami na dopuszczenie do obrotu

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uwzględnia w systemie zarządzania ryzykiem wszelkie warunki dotyczące bezpieczeństwa lub skuteczności, o których mowa w art. 44, 45 i 87.

2. Państwa członkowskie informują Agencję o pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu, które wydały z zastrzeżeniem warunków zgodnie z art. 44, 45, oraz o wszelkich obowiązkach nałożonych zgodnie z art. 87.

Artykuł 90

Aktualizacja pozwolenia na dopuszczenie do obrotu związana z postępem naukowym i technologicznym

1. Po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z rozdziałem III posiadacz tego pozwolenia uwzględnia – w odniesieniu do metod wytwarzania i kontroli określonych we wniosku o to dopuszczenie do obrotu – postęp naukowo-techniczny oraz wprowadza wszelkie zmiany, które mogą być wymagane, aby umożliwić wytwarzanie i kontrolowanie produktu leczniczego za pomocą powszechnie uznawanych metod naukowych.

Zmiany te podlegają zatwierdzeniu przez właściwy organ danego państwa członkowskiego.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bez zbędnej zwłoki dostarcza właściwemu organowi państwa członkowskiego wszelkie nowe informacje, które mogą pociągać za sobą zmianę danych szczegółowych lub dokumentacji, o których mowa w art. 6, 9–13, 62, art. 41 ust. 5, załączniku I lub załączniku II.

W szczególności posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bez zbędnej zwłoki powiadamia właściwy organ państwa członkowskiego o każdym zakazie lub ograniczeniu nałożonym na posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub jakikolwiek podmiot pozostający w stosunku umownym z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez właściwe organy w każdym państwie, w którym produkt leczniczy jest wprowadzany do obrotu, oraz o każdej innej nowej informacji, która może wpłynąć na ocenę korzyści i ryzyka związanych z danym produktem leczniczym. Informacje te obejmują zarówno pozytywne, jak i negatywne wyniki badań klinicznych lub innych badań w odniesieniu do wszystkich wskazań terapeutycznych i populacji, niezależnie od tego, czy zostały one uwzględnione w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, jak również dane dotyczące przypadków stosowania produktu leczniczego poza warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, aby warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotka dołączona do opakowania, były na bieżąco dostosowywane do aktualnego stanu wiedzy naukowej, w tym do wniosków z przeprowadzonych ocen oraz do zaleceń podawanych do wiadomości publicznej za pośrednictwem europejskiej strony internetowej nt. leków utworzonej zgodnie z art. 104 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004].

4. Właściwy organ państwa członkowskiego może w każdej chwili zwrócić się do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z wnioskiem o przedłożenie danych potwierdzających, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udziela pełnych odpowiedzi na wszelkie takie wnioski w wyznaczonym terminie. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udziela również w wyznaczonym terminie pełnych odpowiedzi na wszelkie wnioski właściwych organów dotyczące wdrożenia uprzednio nałożonych środków, w tym podjęcia działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

5. Właściwy organ państwa członkowskiego może w każdej chwili zwrócić się do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z wnioskiem o przesłanie kopii pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazuje tę kopię najpóźniej w terminie siedmiu dni od otrzymania wniosku.

6. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udziela również w wyznaczonym terminie pełnych odpowiedzi na wszelkie wnioski właściwych organów dotyczące wdrożenia uprzednio nałożonych środków w odniesieniu do ryzyka dla środowiska naturalnego lub zdrowia publicznego, w tym oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

Artykuł 91

Aktualizacja planów zarządzania ryzykiem

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, o którym mowa w art. 9 i 11, przedkłada właściwym organom zainteresowanych państw członkowskich plan zarządzania ryzykiem oraz jego streszczenie, w przypadku gdy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu referencyjnego produktu leczniczego zostało wycofane, ale pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, o którym mowa w art. 9 i 11, zostało utrzymane.

Plan zarządzania ryzykiem i jego streszczenie przedkłada się właściwym organom zainteresowanych państw członkowskich w ciągu 60 dni od wycofania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu referencyjnego produktu leczniczego w drodze zmiany.

2. Właściwy organ państwa członkowskiego może nałożyć na posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, o którym mowa w art. 9 i 11, obowiązek przedłożenia planu zarządzania ryzykiem i jego streszczenia, w przypadku gdy:

a) podjęto dodatkowe działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka dotyczące referencyjnego produktu leczniczego; lub

b) jest to uzasadnione względami nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

3. W przypadku, o którym mowa w ust. 2 lit. a), plan zarządzania ryzykiem musi być dostosowany do planu zarządzania ryzykiem w odniesieniu do referencyjnego produktu leczniczego.

4. Nałożenie obowiązku, o którym mowa w ust. 3, musi być należycie uzasadnione na piśmie, a informacja o nim musi być przekazana posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i musi zawierać termin przedłożenia planu zarządzania ryzykiem i streszczenia w drodze zmiany.

Artykuł 92

Zmiana pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składa wniosek o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu drogą elektroniczną w formatach udostępnionych przez Agencję, chyba że zmiana polega na aktualizacji przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu informacji przechowywanych w bazie danych.

2. Zmiany są sklasyfikowane w różnych kategoriach w zależności od poziomu ryzyka dla zdrowia publicznego oraz potencjalnego wpływu na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność danego produktu leczniczego. Kategorie te są zróżnicowane: od zmian w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które mają największy potencjalny wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego, po zmiany, które nie mają wpływu lub mają minimalny wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego, oraz zmiany administracyjne.

3. Procedury rozpatrywania wniosków o zmiany są proporcjonalne do odnośnego ryzyka i skutków. Procedury te są zróżnicowane: od procedur, które umożliwiają wdrożenie dopiero po zatwierdzeniu na podstawie pełnej oceny naukowej, po procedury, które umożliwiają natychmiastowe wdrożenie i późniejsze powiadomienie właściwego organu przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Takie procedury mogą również obejmować aktualizacje przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jego informacji przechowywanych w bazie danych. ***W przypadku gdy Agencja uzna to za uzasadnione, przewiduje się również przyspieszone procedury oceny w odniesieniu do zmian, które mają duże znaczenie z punktu widzenia zdrowia publicznego.*** **[Popr. 220]**

4. Komisja jest uprawniona do przyjmowania aktów delegowanych zgodnie z art. 215 w celu uzupełnienia niniejszej dyrektywy poprzez ustanowienie:

a) kategorii, o których mowa w ust. 2, w których klasyfikowane są zmiany;

b) zasad rozpatrywania wniosków o zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, w tym procedur aktualizacji za pośrednictwem bazy danych;

c) warunków składania jednego wniosku o więcej niż jedną zmianę warunków tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz o tę samą zmianę warunków kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu;

d) wyjątków od procedur wprowadzania zmian, w przypadku gdy aktualizacji informacji w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, o której mowa w załączniku I, można dokonać bezpośrednio;

e) warunków i procedur współpracy z właściwymi organami państw trzecich lub organizacjami międzynarodowymi przy rozpatrywaniu wniosków o zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 93

Zmiana pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury zdecentralizowanej lub procedury wzajemnego uznawania

1. Każdy wniosek posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uzyskanego zgodnie z przepisami rozdziału III sekcje 3 i 4 przekazywany jest do wszystkich państw członkowskich, które wcześniej dopuściły dany produkt leczniczy do obrotu. To samo ma zastosowanie w przypadku gdy pierwotne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostały wydane w ramach odrębnych procedur.

2. W przypadku arbitrażu przekazanego Komisji procedurę ustanowioną w art. 41 i 42 stosuje się analogicznie do zmian dokonanych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 94

Zmiana pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na podstawie badań z udziałem populacji pediatrycznej

1. Na podstawie odpowiednich badań biomedycznych z udziałem populacji pediatrycznej otrzymanych zgodnie z art. 45 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady ([50]) właściwe organy państw członkowskich***, po konsultacji z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu,*** mogą odpowiednio zmienić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego oraz zaktualizować charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dołączoną do opakowania danego produktu leczniczego. Właściwe organy prowadzą wymianę informacji dotyczących przedłożonych badań oraz tam, gdzie to właściwe, ich wpływu na odnośne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. **[Popr. 221]**

2. Działania na podstawie ust. 1 zostają zakończone w ciągu pięciu lat od dnia [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 18 miesięcy od daty wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r.

3. Jeżeli produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z przepisami rozdziału III, na podstawie informacji otrzymanych zgodnie z art. 91 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004] właściwe organy państw członkowskich mogą odpowiednio zmienić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego oraz zaktualizować charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dołączoną do opakowania.

([50]) Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz zmieniające rozporządzenie (EWG) nr 1768/92, dyrektywę 2001/20/WE, dyrektywę 2001/83/WE i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz.U. L 378 z 27.12.2006, s. 1).

4. Państwa członkowskie prowadzą wymianę informacji dotyczących przedłożonych badań oraz tam, gdzie to właściwe, ich wpływu na odnośne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

5. Agencja koordynuje wymianę informacji.

Artykuł 95

Procedura wyjaśniająca w interesie Unii

1. Państwa członkowskie lub Komisja, w szczególnych przypadkach dotyczących interesów Unii, przekazują sprawę Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi w celu zastosowania procedury przewidzianej w art. 41 i 42 przed podjęciem decyzji dotyczącej wniosku o dopuszczenie do obrotu lub dotyczącej zawieszenia lub uchylenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub wszelkich innych zmian w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, które wydają się niezbędne. Państwa członkowskie i Komisja należycie uwzględniają wszelkie wnioski wnioskodawcy lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W przypadku gdy przekazanie sprawy w ramach procedury wyjaśniającej wynika z oceny danych odnoszących się do nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu, sprawa zostaje przekazana Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii i zastosowanie może mieć art. 115 ust. 2. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii wydaje zalecenie zgodnie z procedurą określoną w art. 41. Ostateczne zalecenie przekazywane jest odpowiednio do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub grupy koordynacyjnej i zastosowanie ma procedura określona w art. 115.

W przypadku spełnienia jednego z kryteriów wymienionych w art. 114 ust. 1 zastosowanie ma jednak procedura określona w art. 114, 115 i 116.

Zainteresowane państwo członkowskie lub Komisja w sposób jasny określa wątpliwości, które są przekazywane Komitetowi w celu rozpatrzenia, oraz zawiadamia wnioskodawcę lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Państwa członkowskie oraz wnioskodawca lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkładają Komitetowi wszelkie dostępne informacje dotyczące rozpatrywanej sprawy.

2. W przypadku gdy przekazanie sprawy do Komitetu w ramach procedury wyjaśniającej dotyczy grupy produktów leczniczych lub klasy terapeutycznej, Agencja może ograniczyć procedurę do określonych szczególnych części pozwolenia.

W takim przypadku w odniesieniu do tych produktów leczniczych stosuje się art. 93, wyłącznie jeżeli były one objęte procedurami przyznawania pozwolenia określonymi w rozdziale III sekcje 3 i 4.

W przypadku gdy procedura wszczęta na podstawie niniejszego artykułu dotyczy grupy produktów leczniczych lub klasy terapeutycznej, produkty lecznicze objęte pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, należące do tej grupy lub klasy, są również obejmowane tą procedurą.

3. Bez uszczerbku dla ust. 1, jeżeli na dowolnym etapie procedury niezbędne jest podjęcie pilnego działania w celu ochrony zdrowia publicznego, państwo członkowskie może zawiesić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i zakazać stosowania danego produktu leczniczego na swoim terytorium do chwili przyjęcia ostatecznej decyzji. Państwo to informuje Komisję, Agencję i pozostałe państwa członkowskie o przyczynach takich działań nie później niż następnego dnia roboczego po ich podjęciu.

4. W przypadku gdy procedura określona zgodnie z ust. 2, wszczęta zgodnie z niniejszym artykułem, obejmuje produkty lecznicze objęte pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, Komisja może – jeżeli na dowolnym etapie procedury niezbędne jest podjęcie pilnego działania w celu ochrony zdrowia publicznego – zawiesić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i zakazać stosowania danego produktu leczniczego do chwili przyjęcia ostatecznej decyzji. Komisja powiadamia Agencję i państwa członkowskie o przyczynach takich działań nie później niż następnego dnia roboczego po ich podjęciu.

Rozdział IX

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Sekcja 1

Przepisy ogólne

Artykuł 96

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w państwach członkowskich

1. Państwa członkowskie stosują system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu wypełnienia swoich zadań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i udziału w unijnych działaniach w tym zakresie***, w tym w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w długoterminowych badaniach bezpieczeństwa i skuteczności po wydaniu pozwolenia prowadzonych wśród dzieci, w tym w stosownych przypadkach danych dotyczących stosowania produktu poza wskazaniami rejestracyjnymi***. **[Popr. 222]**

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wykorzystuje się do zbierania informacji na temat zagrożeń związanych z produktami leczniczymi z punktu widzenia zdrowia pacjentów lub zdrowia publicznego. Informacje te odnoszą się w szczególności do reakcji niepożądanych występujących u ludzi, wynikających ze stosowania produktu leczniczego zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jak również ze stosowania produktu poza warunkami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, a także do reakcji niepożądanych związanych z narażeniem zawodowym.

2. Za pomocą systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o którym mowa w ust. 1, państwa członkowskie dokonują naukowej oceny wszystkich informacji, rozważają możliwości minimalizacji ryzyka i zapobiegania mu, a w razie konieczności podejmują działania regulacyjne w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Państwa członkowskie przeprowadzają regularnie audyt swojego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i w razie potrzeby podejmują działania naprawcze.

3. Każde państwo członkowskie wyznacza właściwy organ odpowiedzialny za wykonywanie zadań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

4. Komisja może wezwać państwa członkowskie do uczestnictwa w koordynowanym przez Agencję procesie międzynarodowej harmonizacji i standaryzacji środków technicznych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Artykuł 97

Obowiązki państw członkowskich w zakresie działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii

1. Państwa członkowskie:

a) wdrażają wszelkie właściwe środki, aby zachęcać pacjentów, lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia do zgłaszania właściwemu organowi państwa członkowskiego przypadków podejrzewanych reakcji niepożądanych, i w stosownych przypadkach do zadań tych mogą zaangażować organizacje konsumentów, pacjentów i pracowników służby zdrowia;

b) ułatwiają dokonywanie zgłoszeń przez pacjentów, udostępniając – oprócz formatów internetowych – alternatywne formaty zgłoszeń;

c) wdrażają wszelkie stosowne środki, by uzyskać dokładne i możliwe do zweryfikowania dane odnoszące się do naukowej oceny zgłoszeń o podejrzewanych reakcjach niepożądanych;

d) zapewniają, aby społeczeństwo uzyskiwało w odpowiednim czasie ważne informacje o obawach w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących stosowania produktu leczniczego i aby informacje te były publikowane na stronie internetowej i w razie konieczności podawane do wiadomości za pomocą innych środków informacji publicznej;

e) za pomocą metod gromadzenia informacji, a w razie konieczności poprzez podjęcie działań następczych w związku ze zgłoszeniami o podejrzewanych reakcjach niepożądanych, zapewniają wdrożenie wszelkich stosownych środków w celu wyraźnego zidentyfikowania każdego biologicznego produktu leczniczego przepisywanego, wydawanego lub sprzedawanego na ich terytorium, który jest przedmiotem zgłoszenia o podejrzewanych reakcjach niepożądanych, przy należytym uwzględnieniu nazwy produktu leczniczego i numeru serii.

ea) ułatwiają ochronę pacjentów w związku ze zdarzeniami niepożądanymi poprzez opracowanie i wdrożenie planów bezpiecznego podawania produktów leczniczych i obchodzenia się z nimi, które to plany mogą obejmować stosowanie cyfrowych systemów bezpieczeństwa leków w szpitalach i placówkach opieki ambulatoryjnej. **[Popr. 223]**

2. Do celów ust. 1 lit. a) i e) państwa członkowskie mogą nakładać szczególne obowiązki na lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia.

Artykuł 98

Delegowanie zadań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii przez państwa członkowskie

1. Państwo członkowskie może przekazać część zadań powierzonych mu na mocy niniejszego rozdziału innemu państwu członkowskiemu, pod warunkiem że to ostatnie wyrazi na to pisemną zgodę. Każde państwo członkowskie może reprezentować nie więcej niż jedno inne państwo członkowskie.

2. Delegujące państwo członkowskie informuje na piśmie Komisję, Agencję i pozostałe państwa członkowskie o fakcie delegacji. Delegujące państwo członkowskie oraz Agencja podają tę informację do wiadomości publicznej.

Artykuł 99

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu stosują – w celu wypełnienia swoich zadań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii równoważny systemowi nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odpowiedniego państwa członkowskiego, o którym mowa w art. 96 ust. 1.

2. Za pomocą systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o którym mowa w art. 96 ust. 1, posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dokonują naukowej oceny wszystkich informacji, rozważają możliwości minimalizacji ryzyka i zapobiegania mu, a w razie konieczności podejmują odpowiednie działania.

3. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przeprowadzają regularne audyty swojego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Zamieszczają oni w pełnym opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii adnotację dotyczącą najważniejszych wyników audytu i na podstawie tych wyników zapewniają przygotowanie i wdrożenie odpowiedniego planu działań naprawczych. Adnotację można usunąć, gdy działania naprawcze zostaną w pełni wdrożone.

4. W ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

a) dysponują w sposób stały i ciągły usługami odpowiednio wykwalifikowanej osoby odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii;

b) prowadzą i udostępniają na wniosek właściwego organu pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;

c) stosują system zarządzania ryzykiem w odniesieniu do każdego produktu leczniczego;

d) monitorują wyniki przeprowadzenia działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, które są zawarte w planie zarządzania ryzykiem na podstawie art. 21 lub które określone są jako warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 44, 45, oraz spełnienie wszelkich obowiązków nałożonych zgodnie z art. 87;

e) aktualizują system zarządzania ryzykiem oraz monitorują dane dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu określenia, czy występują nowe lub zmienione rodzaje ryzyka lub czy zmienił się stosunek korzyści do ryzyka dla danego produktu leczniczego.

5. Wykwalifikowana osoba, o której mowa w ust. 4 lit. a), zamieszkuje i prowadzi działalność w Unii oraz jest odpowiedzialna za utworzenie i prowadzenie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada właściwemu organowi państwa członkowskiego oraz Agencji imię, nazwisko i dane kontaktowe tej wykwalifikowanej osoby.

6. Na wniosek właściwego organu państwa członkowskiego posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wyznacza osobę kontaktową do spraw nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w tym państwie członkowskim, która podlega wykwalifikowanej osobie, o której mowa w ust. 4 lit. a).

Artykuł 100

System zarządzania ryzykiem

1. Posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych przed dniem 21 lipca 2012 r. nie mają, na zasadzie odstępstwa od art. 99 ust. 4 lit. c), obowiązku prowadzenia systemu zarządzania ryzykiem dla każdego produktu leczniczego.

2. Właściwy organ państwa członkowskiego może nałożyć na posiadacza krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu obowiązek prowadzenia systemu zarządzania ryzykiem, o którym mowa w art. 99 ust. 4 lit. c), jeśli istnieją obawy co do rodzajów ryzyka mających negatywny wpływ na stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do dopuszczonego do obrotu produktu leczniczego. W tym kontekście właściwy organ państwa członkowskiego nakłada również na posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu obowiązek przedłożenia planu zarządzania ryzykiem w odniesieniu do systemu zarządzania ryzykiem, który zamierza on wprowadzić w odniesieniu do danego produktu leczniczego.

3. Nałożenie obowiązku, o którym mowa w ust. 2, musi być należycie uzasadnione, a informacja o nim musi być przekazana na piśmie i musi obejmować termin przedłożenia planu zarządzania ryzykiem.

4. Właściwy organ państwa członkowskiego umożliwia posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedłożenie w określonym przez ten organ terminie pisemnych uwag w odpowiedzi na nałożenie obowiązku, jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wystąpi z takim wnioskiem w terminie 30 dni od dnia otrzymania pisemnego powiadomienia o nałożonym obowiązku.

5. Na podstawie pisemnych uwag przedstawionych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu właściwy organ państwa członkowskiego wycofuje lub potwierdza nałożony obowiązek. W przypadku gdy właściwy organ państwa członkowskiego potwierdza nałożony obowiązek, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostaje odpowiednio zmienione tak, aby uwzględniało środki, które mają być wdrożone w ramach systemu zarządzania ryzykiem jako warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o których mowa w art. 44 lit. a).

Artykuł 101

Fundusze przeznaczone na wykonywanie działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

1. Zarządzanie funduszami przeznaczonymi na wykonywanie działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, funkcjonowanie sieci informacyjnych oraz nadzór rynku znajdują się pod stałą kontrolą właściwych organów państw członkowskich w celu zagwarantowania ich niezależności przy wykonywaniu tych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

2. Ust. 1 nie wyklucza pobierania przez właściwe organy państw członkowskich opłat od posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu za wykonywanie działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii pod warunkiem pełnego zagwarantowania niezależności przy wykonywaniu tych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Sekcja 2

Przejrzystość i komunikacja

Artykuł 102

Krajowa strona internetowa

1. Każde państwo członkowskie tworzy i prowadzi krajową stronę internetową nt. leków, powiązaną z europejską stroną internetową nt. leków utworzoną na podstawie art. 104 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004]. Za pośrednictwem krajowych stron internetowych nt. leków państwa członkowskie podają do wiadomości publicznej przynajmniej następujące informacje:

a) publiczne sprawozdania oceniające wraz z ich streszczeniem;

b) charakterystyki produktów leczniczych oraz ulotki dołączone do opakowania;

***ba) wyniki analizy oceny ryzyka dla środowiska naturalnego, w tym danych przekazanych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z art. 22 ust. 7a i art. 29 ust. 4a;* [Popr. 224]**

c) streszczenia planów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych objętych krajowym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu zgodnie z rozdziałem III;

d) informacje na temat różnych sposobów zgłaszania przez pracowników służby zdrowia i pacjentów podejrzewanych reakcji niepożądanych wywoływanych przez produkty lecznicze właściwym organom państw członkowskich, w tym za pomocą standardowych formularzy internetowych, o których mowa w art. 102 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004].

***da) w stosownych przypadkach, informacje dotyczące środków przeciwdrobnoustrojowych, zgodnie z art. 17 ust. 2 i art. 29 ust. 4a;* [Popr. 225]**

***db) w stosownych przypadkach, kartę informacyjną zawierającą informacje na temat oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe oraz prawidłowego stosowania i usuwania środków przeciwdrobnoustrojowych;* [Popr. 226]**

dc) raporty okresowe o bezpieczeństwie stosowania; **[Popr. 227]**

dd) informacje na temat statusu niedoboru produktów leczniczych, o którym mowa w art. 121 ust. 1 lit. b) [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004]. **[Popr. 228]**

2. Streszczenia, o których mowa w ust. 2 lit. c), zawierają, w stosownych przypadkach, opis dodatkowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

Artykuł 103

Publikacja oceny

Agencja podaje do publicznej wiadomości końcowe wnioski z oceny, zalecenia, opinie i decyzje, o których mowa w art. 107–116, za pośrednictwem europejskiej strony internetowej nt. leków.

Artykuł 104

Ogłoszenia publiczne

1. Gdy tylko posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podejmie decyzję o publicznym ogłoszeniu informacji o obawach w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących stosowania produktu leczniczego, a w każdym razie jednocześnie z lub przed ich publicznym ogłoszeniem, jest on zobowiązany poinformować właściwe organy państw członkowskich, Agencję i Komisję.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, aby informacje były podawane do wiadomości publicznej w sposób obiektywny i niewprowadzający w błąd.

3. Państwa członkowskie, Agencja i Komisja informują się nawzajem przynajmniej na 24 godziny przed publicznym ogłoszeniem informacji o obawach w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, chyba że natychmiastowe publiczne ogłoszenia są niezbędne w celu ochrony zdrowia publicznego.

4. W przypadku substancji czynnych zawartych w produktach leczniczych dopuszczonych do obrotu w więcej niż jednym państwie członkowskim Agencja odpowiada za koordynację ogłoszeń dotyczących bezpieczeństwa wydawanych przez właściwe organy państw członkowskich i podaje harmonogram podawania informacji do wiadomości publicznej.

5. Państwa członkowskie, koordynowane przez Agencję, dokładają wszelkich możliwych starań w celu uzgodnienia wspólnego komunikatu w sprawie bezpieczeństwa danego produktu leczniczego i harmonogramów jego rozpowszechniania. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, na wniosek Agencji, udziela porady w zakresie ogłoszeń dotyczących bezpieczeństwa.

6. Gdy Agencja lub właściwe organy państw członkowskich podają do wiadomości publicznej informacje, o których mowa w ust. 2 i 3, wszelkie dane osobowe lub dane o charakterze tajemnicy handlowej są usuwane, chyba że ich publiczne ujawnienie jest niezbędne do ochrony zdrowia publicznego.

Sekcja 3

Rejestrowanie i zgłaszanie podejrzewanych reakcji niepożądanych

Artykuł 105

Rejestrowanie i zgłaszanie podejrzewanych reakcji niepożądanych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu rejestrują wszystkie zasygnalizowane im podejrzewane reakcje niepożądane, które wystąpiły w Unii lub w państwach trzecich, bez względu na to czy zostały zgłoszone z własnej inicjatywy przez pacjentów lub pracowników służby zdrowia, czy wystąpiły w kontekście badań porejestracyjnych, w tym dane na temat stosowania produktu poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewniają, aby zgłoszenia te były dostępne w jednym punkcie w Unii.

Na zasadzie odstępstwa od akapitu pierwszego podejrzewane reakcje niepożądane występujące w kontekście badań klinicznych są rejestrowane i zgłaszane zgodnie z rozporządzeniem (UE) nr 536/2014.

2. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie mogą odmówić rozpatrzenia zgłoszeń o podejrzewanych reakcjach niepożądanych przesłanych w formie elektronicznej lub w inny odpowiedni sposób przez pacjentów***, opiekunów lub innych odpowiednich osób, takich jak członkowie rodziny lub pracownicy*** ~~lub pracowników~~ służby zdrowia. **[Popr. 229]**

3. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazują drogą elektroniczną do bazy danych i sieci przetwarzania danych, o której mowa w art. 101 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004] („baza danych Eudravigilance"), informacje o wszystkich podejrzewanych ciężkich reakcjach niepożądanych, które wystąpiły na terenie Unii i w państwach trzecich, w ciągu 15 dni od dnia, w którym dany posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uzyskał informację o tym zdarzeniu.

Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazują drogą elektroniczną do bazy danych Eudravigilance informacje o wszystkich podejrzewanych reakcjach niepożądanych innych niż ciężkie działania niepożądane, które wystąpiły na terenie Unii, w ciągu 90 dni od dnia, w którym dany posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uzyskał informację o tym zdarzeniu.

W przypadku produktów leczniczych zawierających substancje czynne, o których mowa w wykazie publikacji monitorowanych przez Agencję zgodnie z art. 105 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004], posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie są zobowiązani do zgłaszania do bazy danych Eudravigilance podejrzewanych reakcji niepożądanych odnotowanych w publikacjach ujętych w wykazie, ale monitorują oni całą pozostałą literaturę medyczną i zgłaszają wszelkie w nich odnotowane podejrzewane reakcje niepożądane.

4. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu opracowują procedury w celu otrzymywania dokładnych i wiarygodnych danych do naukowej oceny zgłoszeń o podejrzewanych reakcjach niepożądanych. Zbierają oni także informacje o działaniach następczych podejmowanych w związku ze zgłoszeniami i przekazują zaktualizowane dane do bazy danych Eudravigilance.

5. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu współpracują z Agencją i właściwymi organami państw członkowskich przy wykrywaniu powielających się zgłoszeń o podejrzewanych reakcjach niepożądanych.

6. Niniejszy artykuł stosuje się odpowiednio do przedsiębiorstw dostarczających produkty lecznicze stosowane zgodnie z art. 3 ust. 1 lub 2.

Artykuł 106

Rejestrowanie i zgłaszanie podejrzewanych reakcji niepożądanych przez państwa członkowskie

1. Każde państwo członkowskie rejestruje informacje o wszelkich podejrzewanych reakcjach niepożądanych, które występują na jego terytorium i które zostały mu zgłoszone przez pracowników służby zdrowia i pacjentów. Obejmuje to wszystkie dopuszczone do obrotu produkty lecznicze i produkty lecznicze stosowane zgodnie z art. 3 ust. 1 lub 2. Aby wypełnić wymogi art. 97 ust. 1 lit. c) i e), państwa członkowskie angażują odpowiednio pacjentów i pracowników służby zdrowia w działania następcze podejmowane w związku z otrzymanymi zgłoszeniami***, oraz starają się bezpośrednio informować te zainteresowane strony, które zgłosiły podejrzewaną reakcję niepożądaną, o decyzjach podjętych w odniesieniu do bezpieczeństwa produktu leczniczego***. **[Popr. 230]**

Państwa członkowskie zapewniają, aby zgłoszenia o takich reakcjach mogły być przekazywane za pośrednictwem krajowych stron internetowych dotyczących leków lub w inny sposób.

2. W przypadku zgłoszeń przedkładanych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu państwa członkowskie, na których terytorium wystąpiła podejrzewana reakcja niepożądana, mogą zaangażować posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w działania następcze w związku ze zgłoszeniami.

3. Państwa członkowskie współpracują z Agencją i posiadaczami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przy wykrywaniu powielających się zgłoszeń o podejrzewanych reakcjach niepożądanych.

4. Państwa członkowskie przekazują zgłoszenia drogą elektroniczną do bazy danych Eudravigilance w ciągu 15 dni od otrzymania zgłoszenia o podejrzewanych ciężkich reakcjach niepożądanych, o którym mowa w ust. 1.

Państwa członkowskie przekazują zgłoszenia drogą elektroniczną do bazy danych Eudravigilance w ciągu 90 dni od otrzymania zgłoszenia o podejrzewanych reakcjach niepożądanych innych niż ciężkie, o którym mowa w ust. 1.

Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mają dostęp do zgłoszeń, o których mowa w niniejszym ustępie, poprzez bazę danych Eudravigilance.

5. Państwa członkowskie zapewniają, aby zgłoszenia ***specjalistów*** o podejrzewanych ~~reakcjach~~***działaniach niepożądanych, w tym działaniach*** niepożądanych wynikających z błędu w stosowaniu produktu leczniczego***, jego podawaniu i wydawaniu***, które zostały im zasygnalizowane, były dostępne w bazie danych Eudravigilance~~, a także~~ ***oraz*** dla wszystkich organów, instancji, organizacji lub instytucji odpowiedzialnych za bezpieczeństwo pacjentów w danym państwie członkowskim. Zapewniają one także, aby organy odpowiedzialne za produkty lecznicze w danym państwie członkowskim zostały poinformowane o wszelkich podejrzewanych reakcjach niepożądanych, o których powiadomiono wszelkie inne organy w tym państwie członkowskim. Zgłoszenia te są odpowiednio identyfikowane w sposób określony w art. 102 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004]. **[Popr. 231]**

5a. Zgłoszenia reakcji niepożądanych wynikających z nieprawidłowego podawania lub wydawania produktu leczniczego są dostępne w bazie danych Eudravigilance i włączane do raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania. W stosownych przypadkach państwa członkowskie podejmują działania naprawcze w celu osiągnięcia wysokich standardów bezpieczeństwa leków w placówkach opieki zdrowotnej po konsultacji z pracownikami służby zdrowia i innymi odpowiednimi zainteresowanymi stronami. **[Popr. 232]**

6. Państwa członkowskie nie nakładają na posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu żadnych dodatkowych obowiązków sprawozdawczych dotyczących zgłaszania podejrzewanych reakcji niepożądanych, chyba że istnieją uzasadnione podstawy wynikające z działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Sekcja 4

Raporty okresowe o bezpieczeństwie stosowania

Artykuł 107

Raporty okresowe o bezpieczeństwie stosowania

1. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazują Agencji raporty okresowe o bezpieczeństwie stosowania zawierające:

a) streszczenia danych dotyczących stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego, w tym wyników wszystkich badań z uwzględnieniem ich ewentualnego wpływu na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu;

b) ocenę naukową stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego;

c) wszystkie dane dotyczące wielkości sprzedaży produktu leczniczego i wszelkie dane, jakimi dysponuje posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, związane z liczbą wydanych recept, w tym szacunki dotyczące liczebności populacji narażonej na działanie danego produktu leczniczego.

Dane przekazane zgodnie z akapitem pierwszym lit. c) zawierają rozróżnienie między sprzedażą a ilościami wytworzonymi w Unii i poza Unią.

2. Ocena, o której mowa w ust. 1 akapit pierwszy lit. b), oparta jest na wszystkich dostępnych danych, łącznie z danymi z badań klinicznych dotyczących wskazań terapeutycznych i populacji nieobjętych zakresem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Raporty okresowe o bezpieczeństwie stosowania przekazywane są drogą elektroniczną.

3. Agencja udostępnia sprawozdania, o których mowa w ust. 1, właściwym organom państw członkowskich, członkom Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi oraz grupie koordynacyjnej poprzez bazę, o której mowa w art. 103 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004].

3a. Agencja lub w stosowanych przypadkach właściwe organy krajowe podają do wiadomości publicznej raporty, o których mowa w ust. 1 lit. a) i b). **[Popr. 233]**

4. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, o których mowa w art. 9 lub 13, oraz posiadacze wpisów do rejestru dotyczących produktów leczniczych, o których mowa w art. 126 lub art. 134 ust. 1, przekazują właściwemu organowi raporty okresowe o bezpieczeństwie stosowania takich produktów leczniczych wyłącznie w następujących przypadkach:

a) gdy obowiązek taki został określony jako warunek pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 44 lub 45; lub

b) gdy wymaga tego właściwy organ na podstawie obaw dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub z powodu braku raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania odnoszących się do substancji czynnej po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Sprawozdania oceniające raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania, o których mowa w akapicie pierwszym, są przekazywane przez właściwy organ Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, który rozważa, czy istnieje potrzeba sporządzenia jednego sprawozdania oceniającego dla wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną, oraz informuje grupę koordynacyjną lub – odpowiednio – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, by zastosowano procedury określone w art. 108 ust. 4 i art. 110.

Artykuł 108

Częstotliwość raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania

1. Częstotliwość, z jaką powinny być składane raporty okresowe o bezpieczeństwie stosowania, określona jest w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

Daty składania sprawozdań zgodnie z określoną częstotliwością obliczane są od daty wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

2. Posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych przed dniem 21 lipca 2012 r. i dla których częstotliwość oraz daty składania raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania nie zostały określone jako warunek pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, składają raporty okresowe o bezpieczeństwie stosowania zgodnie z akapitem drugim do momentu, aż inna częstotliwość lub inne daty składania sprawozdań określone zostaną w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub ustalone zgodnie z ust. 4, 5 i 6.

Raporty okresowe o bezpieczeństwie stosowania składa się do właściwych organów niezwłocznie na ich wniosek:

a) gdy produkt leczniczy nie został jeszcze wprowadzony do obrotu, przynajmniej co sześć miesięcy po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i do momentu wprowadzenia do obrotu;

b) gdy produkt leczniczy został wprowadzony do obrotu, przynajmniej co sześć miesięcy przez pierwsze dwa lata od pierwszego wprowadzenia do obrotu, raz do roku przez następne dwa lata, a następnie w odstępach trzyletnich.

3. Ust. 2 ma również zastosowanie do produktów leczniczych, które zostały dopuszczone do obrotu tylko w jednym państwie członkowskim i do których nie ma zastosowania ust. 4.

4. W przypadku gdy produkty lecznicze objęte różnymi pozwoleniami na dopuszczenie do obrotu zawierają tę samą substancję czynną lub tę samą kombinację substancji czynnych, częstotliwość i daty składania raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania, wynikające ze stosowania ust. 1 i 2, mogą zostać zmienione i zharmonizowane tak, aby umożliwić dokonanie jednej wspólnej oceny w kontekście procedury podziału pracy dotyczącej raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania i by określić unijną datę referencyjną, od której obliczane są daty składania raportów.

Zharmonizowana częstotliwość składania raportów oraz unijna data referencyjna mogą zostać ustalone, po konsultacji z Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, przez jeden z następujących podmiotów:

a) Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, gdy przynajmniej jedno z pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających przedmiotową substancję czynną zostało wydane zgodnie z procedurą scentralizowaną przewidzianą w art. 3 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004];

b) grupę koordynacyjną w innych przypadkach niż te, o których mowa w lit. a).

Agencja podaje do wiadomości publicznej zharmonizowaną częstotliwość składania raportów, ustaloną na podstawie akapitów pierwszego i drugiego. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składają zgodnie z powyższym wniosek o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

5. Do celów ust. 4 unijną datę referencyjną dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną lub tę samą kombinację substancji czynnych ustala się jako jedną z następujących:

a) datę wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii dla produktu leczniczego zawierającego tę substancję czynną lub tę kombinację substancji czynnych;

b) jeżeli nie można ustalić daty, o której mowa w lit. a), najwcześniejszą ze znanych dat wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego zawierającego tę substancję czynną lub tę kombinację substancji czynnych.

6. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą składać do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub grupy koordynacyjnej, zależnie od przypadku, wnioski o ustalenie unijnych dat referencyjnych lub zmianę częstotliwości składania raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania, z jednej z następujących przyczyn:

a) z powodów związanych ze zdrowiem publicznym;

b) w celu uniknięcia powielania ocen;

c) w celu osiągnięcia międzynarodowej harmonizacji.

Takie wnioski składane są w formie pisemnej i należycie uzasadniane. Po konsultacji z Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub grupa koordynacyjna przyjmuje albo odrzuca te wnioski. Wszelkie zmiany dat lub częstotliwości składania raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania podawane są do wiadomości publicznej przez Agencję. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składają zgodnie z powyższym wniosek o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

7. Agencja podaje do wiadomości publicznej wykaz unijnych dat referencyjnych i częstotliwości składania raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania za pośrednictwem europejskiej strony internetowej nt. leków.

Wszelkie zmiany dat i częstotliwości składania raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania, określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu w wyniku zastosowania ust. 4, 5 i 6, stają się skuteczne cztery miesiące po dacie publikacji, o której mowa w akapicie pierwszym.

Artykuł 109

Ocena raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania

Właściwe organy państw członkowskich oceniają raporty okresowe o bezpieczeństwie stosowania w celu określenia, czy występują nowe lub zmienione rodzaje ryzyka lub czy zmienił się stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych.

Artykuł 110

Wspólna ocena raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania

1. Dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w przynajmniej dwóch państwach członkowskich oraz, w przypadkach, o których mowa w art. 108 ust. 4, 5 i 6, dla wszystkich produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną lub tę samą kombinację substancji czynnych i mających ustaloną unijną datę referencyjną i częstotliwość składania raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania, dokonuje się jednej wspólnej oceny raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania.

Wspólną ocenę przeprowadza jeden z następujących podmiotów:

a) państwo członkowskie wyznaczone przez grupę koordynacyjną, w przypadku gdy żadne z pozwoleń na dopuszczenie do obrotu nie zostało wydane zgodnie z procedurą scentralizowaną przewidzianą w art. 3 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004];

b) sprawozdawca wyznaczony przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, w przypadku gdy przynajmniej jedno z pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zostało wydane zgodnie z procedurą scentralizowaną przewidzianą w art. 3 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004].

Przy wyborze państwa członkowskiego zgodnie z akapitem drugim lit. a) grupa koordynacyjna bierze pod uwagę, czy któreś państwo członkowskie pełni funkcję referencyjnego państwa członkowskiego zgodnie z rozdziałem III sekcje 3 i 4.

2. Państwo członkowskie lub sprawozdawca, zależnie od przypadku, sporządza sprawozdanie oceniające w ciągu 60 dni od otrzymania raportu okresowego o bezpieczeństwie stosowania i przesyła je Agencji i zainteresowanym państwom członkowskim. Agencja przesyła sprawozdanie posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W ciągu 30 dni od otrzymania sprawozdania oceniającego państwa członkowskie i posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą zgłosić swoje uwagi Agencji i sprawozdawcy lub państwu członkowskiemu.

3. Po otrzymaniu uwag, o których mowa w ust. 2, sprawozdawca lub państwo członkowskie aktualizuje w ciągu 15 dni sprawozdanie oceniające, biorąc pod uwagę wszelkie zgłoszone uwagi, i przekazuje je Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii przyjmuje na najbliższym posiedzeniu sprawozdanie oceniające, wprowadzając dalsze zmiany lub nie wprowadzając ich, oraz wydaje zalecenie. Zalecenie zawiera wzmiankę o stanowiskach odrębnych wraz z ich uzasadnieniem. Agencja włącza przyjęte sprawozdanie oceniające i zalecenie do bazy utworzonej na podstawie art. 103 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004] i przekazuje sprawozdanie oceniające i zalecenie posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 111

Działania regulacyjne w odniesieniu do raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania

Po dokonaniu oceny raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania, o których mowa w art. 107, właściwe organy państw członkowskich rozważają, czy konieczne są działania dotyczące pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego i odpowiednio utrzymują, zmieniają, zawieszają lub uchylają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 112

Procedura podejmowania działań regulacyjnych w odniesieniu do raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania

1. W przypadku jednej wspólnej oceny raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania zgodnie z art. 110 ust. 1, zalecającej podjęcie działań dotyczących co najmniej dwóch pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, wśród których nie ma pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, grupa koordynacyjna, w ciągu 30 dni od otrzymania sprawozdania oceniającego Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, rozpatruje sprawozdanie oceniające i przyjmuje stanowisko o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu lub uchyleniu danych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, wraz z harmonogramem wdrożenia uzgodnionego stanowiska.

2. Jeżeli w ramach grupy koordynacyjnej państwa członkowskie posiadające przedstawicieli osiągną w drodze konsensusu porozumienie dotyczące działań, jakie należy podjąć, przewodniczący grupy odnotowuje zawarcie porozumienia i przesyła je posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i państwom członkowskim. Państwa członkowskie wdrażają konieczne środki, aby utrzymać, zmienić, zawiesić lub uchylić dane pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z harmonogramem wdrożenia określonym w porozumieniu.

W przypadku zmiany posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada właściwym organom państw członkowskich odpowiedni wniosek o zmianę, w tym zaktualizowaną charakterystykę produktu leczniczego i zaktualizowaną ulotkę dołączoną do opakowania, w ramach wyznaczonego harmonogramu wdrożenia.

Jeżeli nie można osiągnąć porozumienia w drodze konsensusu, stanowisko większości państw członkowskich posiadających przedstawicieli w grupie koordynacyjnej przekazane zostaje Komisji, która stosuje procedurę określoną w art. 42.

Jeżeli porozumienie osiągnięte przez państwa członkowskie posiadające przedstawicieli w grupie koordynacyjnej lub stanowisko większości państw członkowskich różni się od zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, grupa koordynacyjna dołącza do porozumienia lub stanowiska większości szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych zaistniałych różnic, wraz z zaleceniem.

3. W przypadku jednej wspólnej oceny raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania zgodnie z art. 110 ust. 1, zalecającej podjęcie działań dotyczących co najmniej dwóch pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, wśród których znajduje się co najmniej jedno pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, w ciągu 30 dni od otrzymania sprawozdania Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, rozpatruje sprawozdanie i wydaje opinię o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu lub uchyleniu danych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, wraz z harmonogramem wdrażania opinii.

4. Jeżeli opinia Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, o której mowa w ust. 3, różni się od zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi dołącza do swojej opinii szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych zaistniałych różnic, wraz z zaleceniem.

5. Na podstawie opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, o której mowa w ust. 3, Komisja, w drodze aktów wykonawczych:

a) przyjmuje decyzję skierowaną do państw członkowskich w sprawie środków, które należy wdrożyć w stosunku do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych przez państwa członkowskie i objętych procedurą przewidzianą w niniejszej sekcji; oraz

b) w przypadku gdy w opinii stwierdzono, że konieczne jest działanie regulacyjne dotyczące pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, przyjmuje decyzję o zmianie, zawieszeniu lub uchyleniu pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej i objętych procedurą przewidzianą w niniejszej sekcji.

6. Do przyjęcia decyzji, o której mowa w ust. 5 lit. a), oraz do jej wdrożenia przez państwa członkowskie stosuje się art. 42.

7. Do decyzji, o której mowa w ust. 5 lit. b), stosuje się art. 13 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004]. W przypadku gdy Komisja przyjmie taką decyzję, może ona także przyjąć decyzję skierowaną do państw członkowskich na podstawie art. 55 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004].

Sekcja 5

Wykrywanie sygnałów

Artykuł 113

Monitorowanie i wykrywanie sygnałów

1. W odniesieniu do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z rozdziałem III właściwe organy państw członkowskich we współpracy z Agencją podejmują następujące działania:

a) monitorowanie wyników prowadzenia działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka w ramach planów zarządzania ryzykiem oraz warunków, o których mowa w art. 44, 45 oraz spełnienia wszelkich obowiązków nałożonych zgodnie z art. 87;

b) ocena aktualizacji systemu zarządzania ryzykiem;

c) monitorowanie danych w bazie danych Eudravigilance w celu ustalania występowania nowych lub zmienionych rodzajów ryzyka oraz ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka.

2. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii dokonuje wstępnej analizy i oceny stopnia ważności sygnałów o nowych lub zmienionych rodzajach ryzyka lub o zmianach stosunku korzyści do ryzyka. W przypadku gdy Komitet uzna za konieczne podjęcie działań następczych, przeprowadzana jest ocena tych sygnałów i wypracowuje się porozumienie dotyczące wszelkich wynikających z niej działań dotyczących pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w okresie odpowiadającym zakresowi i powadze sprawy.

3. Agencja i właściwe organy państw członkowskich oraz posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu informują się nawzajem w przypadku wykrycia nowych lub zmienionych rodzajów ryzyka lub zmian stosunku korzyści do ryzyka.

4. Państwa członkowskie zapewniają, by posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu informowali Agencję i właściwe organy państw członkowskich w przypadku wykrycia nowych lub zmienionych rodzajów ryzyka, lub zmian stosunku korzyści do ryzyka.

Sekcja 6

Pilna procedura unijna

Artykuł 114

Wszczęcie pilnej procedury unijnej

1. Państwo członkowskie lub – odpowiednio – Komisja, na podstawie obaw stwierdzonych w oparciu o ocenę danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wszczyna procedurę przewidzianą w niniejszej sekcji („pilna procedura unijna"), informując pozostałe państwa członkowskie, Agencję i Komisję w którymkolwiek z przypadków, gdy:

a) rozważa zawieszenie lub uchylenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

b) rozważa zakazanie dostaw produktu leczniczego;

c) rozważa wydanie decyzji o odmowie przedłużenia ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; lub

d) otrzymuje informacje od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, że ze względów bezpieczeństwa przerwał on wprowadzanie produktu leczniczego do obrotu, podjął działanie mające na celu doprowadzenie do wycofania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub ma zamiar podjąć takie działanie, lub że nie złożył wniosku o przedłużenie ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

2. Państwo członkowskie lub – w stosownych przypadkach – Komisja, na podstawie obaw stwierdzonych w oparciu o oceny danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, powiadamia pozostałe państwa członkowskie, Agencję i Komisję, gdy uważa, że konieczne są nowe przeciwwskazania, zmniejszenie zalecanej dawki lub ograniczenie wskazań terapeutycznych w odniesieniu do produktu leczniczego. W powiadomieniu określa się rozważane działanie i jego przyczyny.

Gdy konieczne jest podjęcie pilnych działań, dowolne państwo członkowskie lub – odpowiednio – Komisja wszczyna pilną procedurę unijną w każdym z przypadków, o których mowa w akapicie pierwszym.

Jeżeli w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z rozdziałem III sekcje 3 i 4 pilna procedura unijna nie zostanie wszczęta, sprawę zgłasza się grupie koordynacyjnej.

Art. 95 ma zastosowanie, gdy dotyczy to interesów Unii.

3. Jeżeli pilna procedura unijna zostanie wszczęta, Agencja sprawdza, czy problem w zakresie bezpieczeństwa dotyczy produktów leczniczych innych niż produkt, do którego odnoszą się informacje, lub czy problem w zakresie bezpieczeństwa jest wspólny dla wszystkich produktów leczniczych należących do tej samej grupy lub klasy terapeutycznej.

W przypadku gdy dany produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu w więcej niż jednym państwie członkowskim, Agencja niezwłocznie informuje inicjatora pilnej procedury unijnej o wyniku weryfikacji, przy czym zastosowanie mają procedury określone w art. 115 i 116. W przeciwnym razie problem w zakresie bezpieczeństwa zostaje skierowany do zainteresowanego państwa członkowskiego. Odpowiednio Agencja lub państwo członkowskie informują posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o wszczęciu pilnej procedury unijnej.

4. Bez uszczerbku dla ust. 1 i 2 oraz art. 115 i 116, jeżeli niezbędne jest podjęcie pilnego działania dla ochrony zdrowia publicznego, państwo członkowskie może zawiesić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i zakazać stosowania danego produktu leczniczego na swoim terytorium do chwili przyjęcia ostatecznej decyzji w ramach pilnej procedury unijnej. Państwo to informuje Komisję, Agencję i pozostałe państwa członkowskie nie później niż w następnym dniu roboczym o przyczynach takiego działania.

5. Na każdym etapie procedury określonej w art. 115 i 116 Komisja może zażądać, aby państwo członkowskie, w którym produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu, wdrożyło niezwłocznie środki tymczasowe.

W przypadku gdy zakres procedury, jak określono zgodnie z ust. 1 i 2, obejmuje produkty lecznicze objęte pozwoleniami na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, Komisja może na każdym etapie pilnej procedury unijnej wdrożyć niezwłocznie środki tymczasowe w stosunku do tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

6. Informacje, o których mowa w niniejszym artykule, mogą odnosić się do pojedynczych produktów leczniczych lub do grupy produktów leczniczych lub klasy terapeutycznej.

Jeżeli Agencja stwierdzi, że problem w zakresie bezpieczeństwa dotyczy większej liczby produktów medycznych niż te, do których odnoszą się informacje, lub że problem w zakresie bezpieczeństwa jest wspólny dla wszystkich produktów leczniczych należących do tej samej grupy lub klasy terapeutycznej, rozszerza ona odpowiednio zakres procedury.

W przypadku gdy pilna procedura unijna dotyczy grupy produktów leczniczych lub klasy terapeutycznej, produkty lecznicze objęte pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, należące do tej grupy lub klasy, są również obejmowane tą procedurą.

7. W momencie przekazywania informacji, o których mowa w ust. 1 i 2, państwo członkowskie udostępnia Agencji wszelkie istotne informacje naukowe, którymi dysponuje, oraz wszelkie dokonane przez siebie oceny.

Artykuł 115

Ocena naukowa pilnej procedury unijnej

1. Po otrzymaniu informacji, o których mowa w art. 114 ust. 1 i 2, Agencja ogłasza publicznie wszczęcie pilnej procedury unijnej za pośrednictwem europejskiej strony internetowej nt. leków. Jednocześnie państwa członkowskie mogą publicznie ogłosić wszczęcie procedury za pośrednictwem swoich krajowych stron internetowych dotyczących leków.

W ogłoszeniu wyszczególnia się przedmiot zgłoszenia do Agencji zgodnie z art. 114 oraz produkty lecznicze, a w stosownych przypadkach odnośne substancje czynne. Ogłoszenie zawiera informacje o prawie posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, pracowników służby zdrowia oraz ogółu społeczeństwa do przekazywania Agencji informacji związanych z przedmiotem procedury oraz o tym, w jaki sposób można przekazać takie informacje.

2. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii ocenia przedmiot sprawy, którą zgłoszono Agencji zgodnie z art. 114. Sprawozdawca, o którym mowa w art. 152 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004], ściśle współpracuje ze sprawozdawcą wyznaczonym przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi i z referencyjnym państwem członkowskim dla danych produktów leczniczych.

Do celów oceny, o której mowa w akapicie pierwszym, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może przedłożyć uwagi na piśmie.

Jeżeli pozwala na to pilny charakter sprawy, Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii może odbyć wysłuchanie publiczne, w przypadku gdy uzna to za stosowne w oparciu o uzasadnione podstawy, w szczególności ze względu na zakres i powagę problemu w zakresie bezpieczeństwa. Wysłuchanie odbywa się zgodnie z zasadami określonymi przez Agencję i ogłaszane jest za pośrednictwem europejskiej strony internetowej nt. leków. W ogłoszeniu określa się zasady uczestnictwa w wysłuchaniu.

W ramach konsultacji z zainteresowanymi stronami Agencja opracowuje regulamin dotyczący organizacji i przebiegu wysłuchań publicznych zgodnie z art. 163 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004].

Jeśli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub inna osoba mająca zamiar przekazać informacje posiada poufne dane istotne dla przedmiotu procedury, może on/ona wystąpić o pozwolenie na przedstawienie tych danych Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii na wysłuchaniu niepublicznym.

3. W ciągu 60 dni od przekazania informacji Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii wydaje zalecenie wraz z uzasadnieniem, należycie uwzględniając efekt terapeutyczny produktu leczniczego. Zalecenie zawiera wzmiankę o stanowiskach odrębnych i ich uzasadnienie. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii może uzgodnić krótszy termin w nagłym przypadku i na wniosek przewodniczącego. Zalecenie zawiera jeden z poniższych wniosków lub kombinację kilku z nich:

a) nie jest konieczne dokonywanie dalszych ocen ani podejmowanie dalszych działań na poziomie Unii;

b) posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien przeprowadzić dalszą ocenę danych i działania następcze w związku z tą oceną;

c) posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien zlecić porejestracyjne badanie bezpieczeństwa oraz dokonać oceny wyników tego badania;

d) państwa członkowskie lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinni prowadzić działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka;

e) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno zostać zawieszone, uchylone lub powinna zostać wydana decyzja o odmowie przedłużenia jego ważności;

f) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno zostać zmienione.

4. Do celów określonych w ust. 3 lit. d) w zaleceniu wyszczególnia się działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka oraz wszelkie warunki lub ograniczenia, którym powinno podlegać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, w tym harmonogram wdrożenia.

5. Do celów ust. 3 lit. f), jeżeli zaleca się zmianę lub dodanie informacji w charakterystyce produktu leczniczego, na oznakowaniu lub w ulotce dołączonej do opakowania, w zaleceniu proponuje się, jak powinna brzmieć taka zmieniona lub dodana informacja, oraz wskazuje się, w którym miejscu w charakterystyce produktu leczniczego, na oznakowaniu lub w ulotce dołączonej do opakowania takie sformułowanie powinno być umieszczone.

Artykuł 116

Działania następcze w związku z zaleceniem wydanym w ramach pilnej procedury unijnej

1. W przypadku gdy zakres pilnej procedury unijnej określony zgodnie z art. 114 ust. 6 nie obejmuje żadnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, grupa koordynacyjna, w ciągu 30 dni od otrzymania zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, rozpatruje zalecenie i przyjmuje stanowisko o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu, uchyleniu lub odmowie przedłużenia ważności danego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wraz z harmonogramem wdrożenia uzgodnionego stanowiska. Jeżeli konieczne jest przyjęcie stanowiska w trybie pilnym, grupa koordynacyjna może uzgodnić krótszy termin na wniosek przewodniczącego.

2. Jeżeli w ramach grupy koordynacyjnej państwa członkowskie posiadające przedstawicieli osiągną w drodze konsensusu porozumienie dotyczące działań, jakie należy podjąć, przewodniczący grupy odnotowuje zawarcie porozumienia i przesyła je posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i państwom członkowskim. Państwa członkowskie wdrażają konieczne środki, aby utrzymać, zmienić, zawiesić, uchylić dane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub odmówić przedłużenia jego ważności, zgodnie z harmonogramem wdrożenia określonym w porozumieniu.

W przypadku uzgodnienia zmiany posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada właściwym organom państw członkowskich odpowiedni wniosek o zmianę, w tym zaktualizowaną charakterystykę produktu leczniczego i zaktualizowaną ulotkę dołączoną do opakowania, w ramach wyznaczonego harmonogramu wdrożenia.

Jeżeli nie można osiągnąć porozumienia w drodze konsensusu, stanowisko większości państw członkowskich posiadających przedstawicieli w grupie koordynacyjnej przekazane zostaje Komisji, która stosuje procedurę określoną w art. 42.

Jeżeli porozumienie osiągnięte przez państwa członkowskie posiadające przedstawicieli w grupie koordynacyjnej lub stanowisko większości państw członkowskich posiadających przedstawicieli w grupie koordynacyjnej różni się od zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, grupa koordynacyjna dołącza do porozumienia lub stanowiska większości szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych zaistniałych różnic, wraz z zaleceniem.

3. W przypadku gdy zakres procedury określony zgodnie z art. 114 ust. 6 obejmuje co najmniej jedno pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, w ciągu 30 dni od otrzymania zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, rozpatruje zalecenie i wydaje opinię o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu, uchyleniu lub odmowie przedłużenia ważności danych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Jeżeli konieczne jest przyjęcie opinii w trybie pilnym, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi może uzgodnić krótszy termin na wniosek przewodniczącego.

Jeżeli opinia Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi różni się od zalecenia Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi dołącza do swojej opinii szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych zaistniałych różnic, wraz z zaleceniem.

4. Na podstawie opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, o której mowa w ust. 3, Komisja, w drodze aktów wykonawczych:

a) przyjmuje decyzję skierowaną do państw członkowskich w sprawie środków, które należy wdrożyć w odniesieniu do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych przez państwa członkowskie i objętych pilną procedurą unijną;

b) w przypadku gdy w opinii stwierdzono, że konieczne jest działanie regulacyjne dotyczące pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, przyjmuje decyzję o zmianie, zawieszeniu, uchyleniu lub odmowie przedłużenia ważności pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej objętych procedurą przewidzianą w niniejszej sekcji.

5. Do przyjęcia decyzji, o której mowa w ust. 4 lit. a), oraz do jej wdrożenia przez państwa członkowskie stosuje się art. 42.

6. Do decyzji, o której mowa w ust. 4 lit. b), stosuje się art. 13 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004]. W przypadku gdy Komisja przyjmie taką decyzję, może ona także przyjąć decyzję skierowaną do państw członkowskich na podstawie art. 55 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004].

Sekcja 7

Nadzór nad porejestracyjnymi badaniami bezpieczeństwa

Artykuł 117

Nieinterwencyjne porejestracyjne badania bezpieczeństwa

1. Niniejszą sekcję stosuje się do nieinterwencyjnych porejestracyjnych badań bezpieczeństwa, które są rozpoczynane, zarządzane lub finansowane przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dobrowolnie lub w ramach obowiązków nałożonych zgodnie z art. 44 lub 87, i które obejmują zbieranie danych na temat bezpieczeństwa od pacjentów i pracowników służby zdrowia.

2. Niniejsza sekcja pozostaje bez uszczerbku dla wymogów państw członkowskich i Unii dotyczących zapewnienia dobra i praw osób biorących udział w nieinterwencyjnych porejestracyjnych badaniach bezpieczeństwa.

3. Badań tych nie przeprowadza się w przypadku, gdy badania te stanowią promocję stosowania produktu leczniczego.

4. Płatności na rzecz pracowników służby zdrowia za udział w nieinterwencyjnych porejestracyjnych badaniach bezpieczeństwa ograniczają się do wynagrodzenia za poświęcony czas i poniesione wydatki.

5. Właściwy organ państwa członkowskiego może wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawienia protokołu i sprawozdań z postępów właściwym organom państw członkowskich, w których prowadzone jest badanie.

6. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazuje sprawozdanie końcowe z badania właściwym organom państw członkowskich, w których przeprowadzono badanie, w ciągu 12 miesięcy od zakończenia zbierania danych.

7. Podczas prowadzenia badania posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu monitoruje otrzymywane dane i uwzględnia ich wpływ na stosunek korzyści do ryzyka dla danego produktu leczniczego.

Wszelkie nowe informacje, które mogą mieć wpływ na ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla danego produktu leczniczego, przekazywane są właściwym organom państwa członkowskiego, w którym produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu zgodnie z art. 90.

Obowiązek określony w akapicie drugim pozostaje bez uszczerbku dla informacji o wynikach badań, które posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udostępnia w raportach okresowych o bezpieczeństwie stosowania, jak określono w art. 107.

8. Art. 118–121 mają zastosowanie wyłącznie do badań, o których mowa w ust. 1 i które przeprowadzane są w ramach obowiązku nałożonego zgodnie z art. 44 lub 87.

Artykuł 118

Uzgodnienie protokołu nieinterwencyjnego porejestracyjnego badania bezpieczeństwa

1. Przed przeprowadzeniem badania posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składa projekt protokołu Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii z wyjątkiem badań, które mają być przeprowadzone tylko w jednym państwie członkowskim, które wymaga takiego badania zgodnie z art. 87. W przypadku takich badań posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składa projekt protokołu właściwym organom państwa członkowskiego, w którym badanie jest prowadzone.

2. W ciągu 60 dni od złożenia projektu protokołu, o którym mowa w ust. 1, właściwy organ państwa członkowskiego lub Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zależnie od przypadku, wystosowuje:

a) pismo zatwierdzające projekt protokołu;

b) pismo z zastrzeżeniami, podając ich szczegółowe przyczyny, gdy:

   (i) uważa, że przeprowadzane badanie stanowi promocję stosowania produktu leczniczego;

   (ii) uważa, że projekt badania nie spełnia celów badania; lub

c) pismo informujące posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, że badanie jest badaniem klinicznym objętym zakresem rozporządzenia (UE) nr 536/2014.

3. Badanie może być rozpoczęte jedynie w przypadku, gdy wydane zostało pisemne zatwierdzenie przez właściwy organ państwa członkowskiego lub Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zależnie od przypadku.

W przypadku gdy wystosowane zostało pismo zatwierdzające projekt protokołu, o którym mowa w ust. 2 lit. a), posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazuje protokół właściwym organom państw członkowskich, w których badanie ma być przeprowadzone, i może następnie rozpocząć badanie zgodnie z zatwierdzonym protokołem.

Artykuł 119

Aktualizacja protokołu nieinterwencyjnego porejestracyjnego badania bezpieczeństwa

Po rozpoczęciu badania wszelkie istotne poprawki do protokołu zgłasza się przed ich wprowadzeniem właściwemu organowi państwa członkowskiego lub Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zależnie od przypadku. Właściwy organ państwa członkowskiego lub Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zależnie od przypadku, oceniają poprawki i informują posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o ich przyjęciu lub zakwestionowaniu. W stosownych przypadkach, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu informuje państwa członkowskie, w którym prowadzone jest badanie.

Artykuł 120

Sprawozdanie końcowe z nieinterwencyjnego porejestracyjnego badania bezpieczeństwa

1. Po zakończeniu badania sprawozdanie końcowe z badania przekazane zostaje właściwemu organowi państwa członkowskiego lub Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, w ciągu 12 miesięcy od zakończenia zbierania danych, chyba że właściwy organ państwa członkowskiego lub Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zależnie od przypadku, udzielą pisemnego zwolnienia z tego obowiązku.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ocenia, czy wyniki badania mają wpływ na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, i w razie konieczności składa wniosek do właściwych organów państw członkowskich o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

3. Wraz ze sprawozdaniem końcowym z badania posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazuje drogą elektroniczną streszczenie wyników badania właściwemu organowi państwa członkowskiego lub Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii.

Artykuł 121

Zalecenia po przekazaniu sprawozdania końcowego z nieinterwencyjnego porejestracyjnego badania bezpieczeństwa

1. Na podstawie wyników badania oraz po konsultacji z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii może wydać zalecenia dotyczące pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wraz z ich uzasadnieniem. Zalecenia zawierają wzmiankę o stanowiskach odrębnych wraz z ich uzasadnieniem.

2. Jeżeli wydawane są zalecenia dotyczące zmiany, zawieszenia lub uchylenia krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, państwa członkowskie mające przedstawicieli w grupie koordynacyjnej uzgadniają stanowisko w tej sprawie, biorąc pod uwagę zalecenia, o których mowa w ust. 1, wraz z harmonogramem wdrożenia uzgodnionego stanowiska.

Jeżeli w ramach grupy koordynacyjnej państwa członkowskie posiadające przedstawicieli osiągną w drodze konsensusu porozumienie dotyczące działań, jakie należy podjąć, przewodniczący grupy odnotowuje zawarcie porozumienia i przesyła je posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i państwom członkowskim. Państwa członkowskie wdrażają konieczne środki, aby zmienić, zawiesić lub uchylić dane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z harmonogramem wdrożenia określonym w porozumieniu.

W przypadku uzgodnienia zmiany posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada właściwym organom państwa członkowskiego odpowiedni wniosek o zmianę, w tym zaktualizowaną charakterystykę produktu leczniczego i zaktualizowaną ulotkę dołączoną do opakowania, w ramach wyznaczonego harmonogramu wdrożenia.

Porozumienie jest podawane do wiadomości publicznej za pośrednictwem europejskiej strony internetowej nt. leków, zgodnie z art. 104 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004].

3. Jeżeli nie można osiągnąć porozumienia w drodze konsensusu, stanowisko większości państw członkowskich mających przedstawicieli w grupie koordynacyjnej przekazuje się Komisji, która stosuje procedurę określoną w art. 42.

4. Jeżeli porozumienie osiągnięte przez państwa członkowskie posiadające przedstawicieli w grupie koordynacyjnej lub stanowisko większości państw członkowskich różni się od zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, grupa koordynacyjna dołącza do porozumienia lub stanowiska większości szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych zaistniałych różnic, wraz z zaleceniem.

Sekcja 8

Wdrażanie, wytyczne i sprawozdawczość

Artykuł 122

Środki wykonawcze związane z działaniami w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

1. W celu zharmonizowania prowadzenia działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o których mowa w niniejszej dyrektywie, Komisja przyjmuje środki wykonawcze w następujących dziedzinach, dla których działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przewidziane są w art. 96, 99, 100, 105–107, 113, 118 i 120 załącznika I, określając:

a) zawartość i zasady prowadzenia pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przechowywanego przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

b) minimalne wymogi dla systemu jakości do celów wykonywania działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przez właściwe organy państw członkowskich oraz posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

c) zasady stosowania ustalonej na poziomie międzynarodowym terminologii, formatów i norm prowadzenia działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;

d) minimalne wymogi dotyczące monitorowania danych zawartych w bazie danych Eudravigilance w celu określenia, czy występują nowe lub zmienione rodzaje ryzyka;

e) format i zawartość elektronicznych zgłoszeń o podejrzewanych reakcjach niepożądanych, składanych przez państwa członkowskie i posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

f) format i zawartość elektronicznych raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania i planów zarządzania ryzykiem;

g) format protokołów, streszczeń i sprawozdań końcowych z porejestracyjnych badań bezpieczeństwa.

2. Środki te uwzględniają działania na rzecz międzynarodowej harmonizacji w dziedzinie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Środki te przyjmuje się zgodnie z procedurą regulacyjną, o której mowa w art. 214 ust. 2.

Artykuł 123

Wytyczne dotyczące prowadzenia działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Agencja – we współpracy z właściwymi organami państw członkowskich i innymi zainteresowanymi stronami***, w tym z tymi, o których mowa w art. 162 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004]*** – sporządza: **[Popr. 234]**

a) wytyczne dotyczące dobrych praktyk w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zarówno dla właściwych organów, jak i dla posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

aa) wytyczne dla właściwych organów krajowych dotyczące skutecznego włączania pacjentów i pracowników służby zdrowia w zbieranie danych i informowanie o zagrożeniach związanych z produktami leczniczymi w ramach działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii; **[Popr. 235]**

b) wytyczne naukowe dotyczące porejestracyjnych badań skuteczności.

Artykuł 124

Sprawozdawczość dotycząca zadań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Agencja co trzy lata podaje do wiadomości publicznej sprawozdanie z wykonania zadań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przez państwa członkowskie i Agencję. Pierwsze sprawozdanie zostanie podane do wiadomości publicznej do dnia [data przypadająca trzy lata po dacie rozpoczęcia stosowania [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004]] r.

Rozdział X

Produkty homeopatyczne ~~produkty lecznicze~~ i tradycyjne roślinne produkty lecznicze **[Popr. 236]**

Sekcja 1

Przepisy szczegółowe mające zastosowanie do homeopatycznych produktów leczniczych

Artykuł 125

Rejestracja lub dopuszczanie do obrotu ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~ **[Popr. 237]**

1. Państwa członkowskie zapewniają, aby ***produkty*** homeopatyczne ~~produkty lecznicze~~ wytwarzane i wprowadzane do obrotu w Unii były rejestrowane zgodnie z art. 126 i 127 albo dopuszczane do obrotu zgodnie z art. 133 ust. 1, z wyjątkiem przypadków, gdy takie ***produkty*** homeopatyczne ~~produkty lecznicze~~ są objęte wpisem do rejestru albo pozwoleniem przyznanym zgodnie z przepisami prawa krajowego w dniu lub przed dniem 31 grudnia 1993 r. W przypadku rejestracji stosuje się rozdział III sekcje 3 i 4 oraz art. 38 ust. 1, 2 i 3. **[Popr. 238]**

2. Państwa członkowskie ustanawiają uproszczoną procedurę rejestracji, o której mowa w art. 126, odnośnie do ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~. **[Popr. 239]**

Artykuł 126

Uproszczona procedura rejestracji odnośnie do ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~ **[Popr. 240]**

1. Uproszczona procedura rejestracji obejmuje te ***produkty*** homeopatyczne ~~produkty lecznicze~~, które spełniają wszystkie poniższe warunki: **[Popr. 241]**

a) są stosowane doustnie lub do użytku zewnętrznego;

b) na ~~oznakowaniu~~***etykietach*** produktu ~~leczniczego ani w jakichkolwiek informacjach, które się do niego odnoszą,~~ ***homeopatycznego*** nie są podane ~~konkretne~~***określone*** wskazania terapeutyczne~~;~~ ***lub jakiekolwiek informacje odnoszące się do nich,*** **[Popr. 242]**

c) ~~odpowiedni~~***istnieje wystarczający*** stopień rozcieńczenia ~~gwarantuje bezpieczeństwo~~***w celu zagwarantowania bezpieczeństwa*** produktu ~~leczniczego~~***homeopatycznego***. **[Popr. 243]**

Do celów lit. c) produkt ~~leczniczy~~***homeopatyczny*** nie może zawierać więcej niż jednej części na 10 000 nalewki macierzystej lub więcej niż 1/100 najmniejszej dawki stosowanej w alopatii w odniesieniu do substancji czynnych, których obecność w alopatycznym produkcie ~~leczniczym~~ skutkuje obowiązkiem przedłożenia recepty. **[Popr. 244]**

Komisja jest uprawniona do przyjmowania aktów delegowanych zgodnie z art. 215 zmieniających akapit pierwszy lit. c) w celu uwzględnienia postępu naukowego.

W czasie rejestracji państwa członkowskie ustalają status ***produktu*** homeopatycznego ~~produktu leczniczego~~ pod względem wydawania na receptę. **[Popr. 245]**

2. Kryteria i regulamin przewidziane w art. 1 ust. 10 lit. c), art. 30, rozdziale III sekcja 6, art. 191, 195 i 204 stosuje się analogicznie do uproszczonej procedury rejestracji ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~, z wyjątkiem dowodu skuteczności terapeutycznej. **[Popr. 246]**

Artykuł 127

Wymagania dotyczące wniosku w ramach uproszczonej procedury rejestracji

Wniosek w ramach uproszczonej procedury rejestracji może dotyczyć serii ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~ pochodzących z tego samego homeopatycznego preparatu wyjściowego lub tych samych homeopatycznych preparatów wyjściowych. Do wniosku dołącza się następujące dokumenty przedstawiające, w szczególności, farmaceutyczną jakość oraz jednorodność między kolejnymi seriami odnośnych ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~: **[Popr. 247]**

a) podlegającą rejestracji nazwę naukową lub inną nazwę podaną w farmakopei homeopatycznego preparatu wyjściowego lub homeopatycznych preparatów wyjściowych, łącznie ze wskazaniem różnych dróg podawania, postaci farmaceutycznych oraz stopnia rozcieńczenia;

b) dokumentację zawierającą opis sposobu uzyskiwania i kontroli homeopatycznego preparatu wyjściowego lub homeopatycznych preparatów wyjściowych z uzasadnieniem ich homeopatycznego stosowania na podstawie odpowiedniej literatury;

c) dokumentację dotyczącą wytwarzania i kontroli każdej postaci farmaceutycznej oraz opis metod rozcieńczania i potencjonowania;

d) pozwolenie na wytwarzanie ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~, o których mowa; **[Popr. 248]**

e) kopie wszelkich rejestracji lub pozwoleń uzyskanych dla tego samego ***produktu*** homeopatycznego ~~produktu leczniczego~~ w innych państwach członkowskich; **[Popr. 249]**

f) co najmniej jeden projekt graficzny opakowania zewnętrznego oraz opakowania bezpośredniego homeopatycznych produktów ~~leczniczych~~***homeopatycznych*** podlegających rejestracji; **[Popr. 250]**

g) dane dotyczące trwałości ***produktu*** homeopatycznego ~~produktu leczniczego~~. **[Popr. 251]**

Artykuł 128

Stosowanie procedury zdecentralizowanej i procedury wzajemnego uznawania w odniesieniu do ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~ **[Popr. 252]**

1. Art. 38 ust. 4 i 6, art. 39–42 i 95 nie mają zastosowania do ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~ określonych w art. 126. **[Popr. 253]**

2. Rozdział III sekcje 3–5 nie mają zastosowania do ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~ określonych w art. 133 ust. 2. **[Popr. 254]**

Artykuł 129

Oznakowanie ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~ **[Popr. 255]**

Produkty homeopatyczne ~~produkty lecznicze~~, z wyjątkiem tych, o których mowa w art. 126 ust. 1, są oznakowane zgodnie z przepisami rozdziału VI i są zidentyfikowane przez jasne i czytelne odniesienie na oznakowaniu do ich homeopatycznego charakteru. **[Popr. 256]**

Artykuł 130

Szczególne wymagania dotyczące oznakowania niektórych ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~ **[Popr. 257]**

1. Oprócz jasnej wzmianki „***produkt*** homeopatyczny ~~produkt leczniczy~~” oznakowanie oraz, w stosownych przypadkach, ulotka umieszczona w opakowaniach ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~, o których mowa w art. 126 ust. 1, zawierają bezwzględnie następujące informacje: **[Popr. 258]**

a) naukową nazwę preparatu wyjściowego lub preparatów wyjściowych, po której następuje stopień rozcieńczenia, przy użyciu symboli farmakopei stosowanych zgodnie z art. 4 pkt 62;

b) nazwę (imię i nazwisko) i adres posiadacza wpisu do rejestru oraz, w stosownych przypadkach, wytwórcy;

c) sposób podania oraz, w stosownych przypadkach, drogę podania;

d) postać farmaceutyczną;

e) datę ważności, podaną w wyraźny sposób (miesiąc, rok);

f) zawartość prezentacji sprzedaży;

g) specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, jeśli istnieją;

h) specjalne ostrzeżenie, jeżeli jest ono wymagane w odniesieniu do produktu leczniczego;

i) numer serii wytwórcy;

j) numer rejestracyjny;

k) ~~określenie~~ „***produkt*** homeopatyczny ~~produkt leczniczy~~ bez zatwierdzonych wskazań ~~terapeutycznych"~~;***leczniczych",*** **[Popr. 259]**

l) ostrzeżenie dla użytkownika o potrzebie skontaktowania się z lekarzem, w przypadku gdy określone objawy się utrzymują.

W odniesieniu do akapitu pierwszego lit. a), jeżeli ***produkt*** homeopatyczny ~~produkt leczniczy~~ składa się z co najmniej dwóch materiałów wyjściowych, nazwy naukowe preparatów wyjściowych na oznakowaniu mogą być uzupełnione o nazwę własną. **[Popr. 260]**

2. Niezależnie od ust. 1 państwa członkowskie mogą wymagać stosowania niektórych rodzajów oznakowań w celu wskazania:

a) ceny ***produktu*** homeopatycznego ~~produktu leczniczego~~; **[Popr. 261]**

b) warunków refundacji przez organy zabezpieczenia społecznego.

Artykuł 131

Reklamowanie ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~ **[Popr. 262]**

1. Rozdział XIII stosuje się do ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~. **[Popr. 263]**

2. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1, art. 176 ust. 1 nie ma zastosowania do produktów ~~leczniczych~~***homeopatycznych***, o których mowa w art. 126 ust. 1. **[Popr. 264]**

W reklamie takich ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~ można jednak stosować wyłącznie informacje określone w art. 130 ust. 1. **[Popr. 265]**

Artykuł 132

Wymiana informacji na temat ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~ **[Popr. 266]**

Państwa członkowskie przekazują sobie wzajemnie wszelkie informacje niezbędne do zagwarantowania jakości i bezpieczeństwa ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~ wytwarzanych i wprowadzonych do obrotu w Unii, w szczególności informacje określone w art. 202 i 203. **[Popr. 267]**

Artykuł 133

Inne wymogi dotyczące ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~ **[Popr. 268]**

1. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~ innych niż określone w art. 126 ust. 1 wydaje się zgodnie z art. 6 i 9–14, przy czym produkty te oznakowuje się zgodnie z rozdziałem VI. **[Popr. 269]**

2. Państwo członkowskie może wprowadzić lub utrzymać na swoim terytorium przepisy szczegółowe dotyczące badań nieklinicznych oraz badań biomedycznych dotyczących ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~ innych niż te, o których mowa w art. 126 ust. 1, zgodnie z zasadami i cechami homeopatii praktykowanej w tym państwie członkowskim. **[Popr. 270]**

W tym przypadku dane państwo członkowskie powiadamia Komisję o obowiązujących przepisach szczegółowych.

3. Rozdział IX stosuje się do ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~, z wyjątkiem tych, o których mowa w art. 126 ust. 1. Rozdział XI, rozdział XII sekcja 1 oraz rozdział XIV stosuje się do ***produktów*** homeopatycznych ~~produktów leczniczych~~. **[Popr. 271]**

Sekcja 2

Przepisy szczegółowe mające zastosowanie do tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych

Artykuł 134

Uproszczona procedura rejestracji tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych

1. Uproszczonej procedurze rejestracji („wpis do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania") mogą podlegać roślinne produkty lecznicze spełniające wszystkie poniższe warunki:

a) posiadają wskazania terapeutyczne właściwe wyłącznie dla tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych, które, z uwagi na ich skład i cel, są przeznaczone i przygotowane do stosowania bez nadzoru lekarza w celach diagnostycznych lub w celu przepisania leczenia lub jego monitorowania;

b) są przeznaczone wyłącznie do podawania zgodnie z określoną mocą i określonym dawkowaniem;

c) są preparatami do stosowania doustnego, zewnętrznego lub inhalacji;

d) okres tradycyjnego stosowania, ustanowiony w art. 136 ust. 1 lit. c), upłynął;

e) dane dotyczące tradycyjnego stosowania roślinnego produktu leczniczego, o których mowa w art. 136 ust. 1 lit. c), są wystarczające.

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego, o których mowa w akapicie pierwszym lit. e), są wystarczające w przypadku, gdy roślinny produkt leczniczy okazał się nieszkodliwy w określonych warunkach stosowania, a efekty farmakologiczne lub skuteczność roślinnego produktu leczniczego są wiarygodne na podstawie długotrwałego stosowania i doświadczeń.

2. Niezależnie od art. 4 ust. 1 pkt 64, zawartość w roślinnym produkcie leczniczym witamin lub minerałów, których bezpieczeństwo potwierdzone jest właściwie udokumentowanymi dowodami, nie stanowi przeszkody w zakwalifikowaniu roślinnego produktu leczniczego do wpisu do rejestru zgodnie z ust. 1, pod warunkiem że działanie witamin lub minerałów jest uzupełniające w stosunku do działania roślinnych substancji czynnych w odniesieniu do konkretnych deklarowanych wskazań terapeutycznych.

3. W przypadkach gdy właściwe organy uznają, że roślinny produkt leczniczy spełniający warunki określone w ust. 1 („tradycyjny roślinny produkt leczniczy") spełnia kryteria uzyskania pozwolenia na krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 5 lub rejestracji uproszczonej zgodnie z art. 126, przepisy niniejszej sekcji nie mają zastosowania.

Artykuł 135

Składanie dokumentacji dotyczącej tradycyjnego roślinnego produktu leczniczego

1. Wnioskodawca i posiadacz wpisu do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania mają siedzibę na terytorium Unii.

2. W celu uzyskania wpisu do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania wnioskodawca składa wniosek do właściwego organu odpowiedniego państwa członkowskiego.

Artykuł 136

Wymagania dotyczące wniosku o wpis do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania

1. Do wniosku o wpis do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania dołącza się:

a) dane szczegółowe i dokumenty:

   (i) określone w pkt 1, 2, 3, 5–9, 16 i 17 załącznika I;

   (ii) wyniki badań farmaceutycznych, o których mowa w załączniku I;

   (iii) charakterystykę produktu leczniczego, z pominięciem danych szczegółowych określonych w załączniku V;

   (iv) w przypadku połączeń, o których mowa w art. 4 ust. 1 pkt 64 lub w art. 134 ust. 2, informacje określone w art. 134 ust. 1 akapit pierwszy lit. e), odnoszące się do połączeń jako takich; jeżeli poszczególne substancje czynne nie są w wystarczającym stopniu znane, dane te odnoszą się również do poszczególnych substancji czynnych;

b) wszelkie krajowe pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub wpis do rejestru, uzyskane przez wnioskodawcę w innym państwie członkowskim lub w państwie trzecim, dotyczące wprowadzenia do obrotu roślinnego produktu leczniczego oraz dane szczegółowe dotyczące decyzji o odmowie wydania krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub zgody na wpis do rejestru w Unii lub w państwie trzecim, jak również uzasadnienie takiej decyzji;

c) dowody oparte na pozycjach bibliograficznych lub opiniach ekspertów, potwierdzające, że przedmiotowy roślinny produkt leczniczy lub odpowiadający mu produkt leczniczy był stosowany do celów leczniczych przez co najmniej 30 lat poprzedzających termin złożenia wniosku, w tym przez co najmniej 15 lat na terenie Unii;

d) przegląd bibliograficzny danych dotyczących bezpieczeństwa wraz ze sprawozdaniem sporządzonym przez eksperta oraz, w przypadku gdy wymaga tego właściwy organ państwa członkowskiego, na podstawie dodatkowego wniosku, dane niezbędne do dokonania oceny bezpieczeństwa roślinnego produktu leczniczego.

Do celów akapitu pierwszego lit. c), na żądanie państwa członkowskiego, w którym złożono wniosek o wpis do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania, grupa robocza ds. produktów leczniczych roślinnych opracowuje opinię w sprawie adekwatności dowodów potwierdzających długotrwałe stosowanie, o których mowa w akapicie pierwszym lit. c), roślinnego produktu leczniczego lub odpowiadającego mu roślinnego produktu leczniczego. Państwo członkowskie składa odpowiednie dokumenty wspierające w tym zakresie.

Do celów akapitu pierwszego lit. d), jeżeli poszczególne substancje czynne nie są wystarczająco znane, dane, o których mowa w akapicie pierwszym lit. a) pkt (iv), odnoszą się również do poszczególnych substancji czynnych.

Załącznik II stosuje się analogicznie do danych szczegółowych i dokumentów, o których mowa w akapicie pierwszym lit. a).

2. Wymóg przedstawienia zastosowania leczniczego przez okres 30 lat, określony w ust. 1 akapit pierwszy lit. c), jest spełniony nawet w przypadku, gdy obrót roślinnego produktu leczniczego nie był oparty na konkretnym pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Podobnie jest on spełniony, jeżeli liczba lub ilość składników roślinnego produktu leczniczego została zmniejszona w trakcie tego okresu.

3. W przypadku gdy roślinny produkt leczniczy był stosowany w Unii przez mniej niż 15 lat, ale z uwagi na inne fakty kwalifikuje się do uzyskania wpisu do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania zgodnie z ust. 1, właściwy organ państwa członkowskiego, w którym wniosek o wpis do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania został złożony, kieruje wniosek dotyczący tradycyjnego roślinnego produktu leczniczego do grupy roboczej ds. roślinnych produktów leczniczych i składa odpowiednie dokumenty na poparcie tego wniosku.

Grupa robocza ds. roślinnych produktów leczniczych bada, czy kryteria inne niż okres przejściowego stosowania w odniesieniu do wpisu do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania, o którym mowa w art. 134, są spełnione. Jeżeli grupa robocza ds. roślinnych produktów leczniczych uzna, że jest to możliwe, ustanawia ona unijną monografię roślin, o której mowa w art. 141 ust. 3, która jest uwzględniana przez właściwy organ państwa członkowskiego przy podejmowaniu ostatecznej decyzji dotyczącej wniosku o wpis do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania.

Artykuł 137

Zastosowanie instrumentów dotyczących wzajemnego uznawania do tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych

1. Sekcje 3–5 rozdziału III stosuje się analogicznie do wpisów do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania przyznanych zgodnie z art. 134, pod warunkiem że:

a) unijna monografia roślin została ustanowiona na podstawie art. 141 ust. 3; lub

b) tradycyjny roślinny produkt leczniczy składa się z substancji roślinnych, przetworów roślinnych lub ich połączeń, zawartych w wykazie określonym w art. 139.

2. W odniesieniu do tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych nieobjętych zakresem ust. 1 właściwy organ państwa członkowskiego, oceniając wniosek o wpis do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania, należycie uwzględnia wpisy do rejestru przyznane przez właściwy organ innego państwa członkowskiego zgodnie z niniejszą sekcją.

Artykuł 138

Odmowa rejestracji tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych

1. Odmawia się zgody na wpis do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania, jeżeli wniosek nie jest zgodny z art. 134, 135 i 136 lub jeżeli spełniony jest co najmniej jeden z następujących warunków:

a) skład jakościowy lub ilościowy nie odpowiada temu, który podano;

b) wskazania terapeutyczne nie są zgodne z warunkami ustanowionymi w art. 134;

c) tradycyjny roślinny produkt leczniczy mógłby być szkodliwy w normalnych warunkach stosowania;

d) dane dotyczące tradycyjnego stosowania są niewystarczające, w szczególności jeżeli efekty farmakologiczne lub skuteczność nie są wiarygodne na podstawie długotrwałego stosowania i doświadczenia;

e) jakość farmaceutyczna nie jest wykazana w sposób wystarczający.

2. Właściwe organy państw członkowskich informują wnioskodawcę, Komisję oraz, na wniosek, wszystkie właściwe organy państwa członkowskiego o wszelkich decyzjach odmownych w sprawie wpisu do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania wraz z uzasadnieniem odmowy.

Artykuł 139

Wykaz substancji roślinnych, przetworów roślinnych i ich połączeń

1. Komisja przyjmuje akty wykonawcze w celu ustanowienia wykazu substancji roślinnych, przetworów roślinnych i ich połączeń stosowanych w tradycyjnych roślinnych produktach leczniczych, uwzględniając projekt wykazu przygotowany przez grupę roboczą ds. roślinnych produktów leczniczych. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 214 ust. 2. Wykaz zawiera, w odniesieniu do każdej substancji roślinnej, wskazanie terapeutyczne, określoną moc i określone dawkowanie, drogę podania i wszelkie inne informacje konieczne do bezpiecznego stosowania substancji roślinnej jako tradycyjnego roślinnego produktu leczniczego.

2. Jeżeli wniosek o wpis do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania odnosi się do substancji roślinnej, przetworu roślinnego lub ich połączenia, zawartych w wykazie określonym w ust. 1, dane określone w art. 136 ust. 1 lit. b), c) i d) nie są wymagane, a art. 138 ust. 1 lit. c) i d) nie ma zastosowania.

3. Jeżeli substancja roślinna, przetwór roślinny lub ich połączenie zostały usunięte z wykazu, o którym mowa w ust. 1, usuwa się przewidziane w ust. 2 wpisy do rejestru dotyczące roślinnych produktów leczniczych zawierających tę substancję, chyba że w terminie trzech miesięcy przedstawione zostaną dane szczegółowe i dokumenty określone w art. 136 ust. 1.

Artykuł 140

Inne wymogi dotyczące tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych

1. Art. 1 ust. 5 lit. a) i b) oraz art. 1 ust. 10 lit. c), art. 6–8, 29, 30, 44, 46, 90, 155, art. 188 ust. 1 i 11, art. 191, 195, 196, 198, art. 199 ust. 2, art. 202, 203 i 204 oraz rozdziały IX i XI niniejszej dyrektywy, jak również dyrektywę Komisji 2003/94/WE ([51]) stosuje się odpowiednio do wpisów do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania przyznanych na podstawie niniejszej sekcji.

2. Poza wymogami określonymi w art. 63–66, 70 i 79 oraz w załączniku IV wszystkie oznakowania i ulotki dołączone do opakowania tradycyjnego roślinnego produktu leczniczego zawierają informację o tym, że:

a) produkt jest tradycyjnym roślinnym produktem leczniczym do stosowania zgodnie ze wskazaniem terapeutycznym lub wskazaniami terapeutycznymi wyłącznie na podstawie długotrwałego stosowania; oraz

([51]) Dyrektywa Komisji 2003/94/WE z dnia 8 października 2003 r. ustanawiająca zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz produktów leczniczych stosowanych u ludzi, znajdujących się w fazie badań (Dz.U. L 262 z 14.10.2003, s. 22).

b) użytkownik powinien zasięgnąć opinii lekarza lub wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia, jeżeli objawy utrzymują się w trakcie stosowania tradycyjnego roślinnego produktu leczniczego lub jeżeli pojawią się skutki niepożądane ~~niewymienione w ulotce dołączonej do opakowania.~~***; oraz*** **[Popr. 272]**

ba) użytkownik kontaktuje się z lekarzem lub wykwalifikowanym pracownikiem służby zdrowia w celu uzyskania informacji na temat możliwych przeciwwskazań lub interakcji farmakologicznych z innymi lekami. **[Popr. 273]**

Państwo członkowskie może zażądać, aby oznakowania i ulotki dołączone do opakowania zawierały również opis tradycyjnego stosowania.

3. Poza wymogami określonymi w rozdziale XIII wszelkie reklamy tradycyjnego roślinnego produktu leczniczego wpisanego do rejestru na podstawie niniejszej sekcji zawierają następującą informację: „Tradycyjny roślinny produkt leczniczy do stosowania zgodnie z podanymi wskazaniami terapeutycznymi wyłącznie na podstawie długotrwałego stosowania”. ***Aby uzyskać więcej informacji, należy skonsultować się z pracownikiem służby zdrowia.*** **[Popr. 274]**

Artykuł 141

Grupa robocza ds. roślinnych produktów leczniczych

1. Ustanawia się grupę roboczą ds. roślinnych produktów leczniczych, o której mowa w art. 142 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004]. Grupa ta jest częścią Agencji i ma następujące kompetencje:

a) w kwestii wpisów do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania:

(i) wykonywanie zadań wynikających z art. 136 ust. 1 i 3;

(ii) wykonywanie zadań wynikających z art. 137;

(iii) przygotowywanie projektu wykazu substancji roślinnych, przetworów roślinnych i ich połączeń, o którym mowa w art. 139 ust. 1;

(iv) ustanawianie unijnych monografii tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych, o których mowa w ust. 3;

b) w kwestii pozwoleń na dopuszczenie do obrotu roślinnych produktów leczniczych – ustanawianie unijnych monografii produktów leczniczych roślinnych, o których mowa w ust. 3;

c) w kwestii procedury wyjaśniającej prowadzonej przez Agencję na podstawie rozdziału III sekcja 5 lub na podstawie art. 95 w odniesieniu do tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych, o których mowa w art. 134, wykonywanie zadań określonych w art. 41;

d) w przypadku gdy sprawa dotycząca produktów leczniczych zawierających substancje roślinne, innych niż produkty lecznicze do tradycyjnego stosowania, jest kierowana do Agencji w celu przeprowadzenia procedury wyjaśniającej na podstawie rozdziału III sekcja 5 lub na podstawie art. 95 – w stosownych przypadkach wydawanie opinii w sprawie substancji roślinnych.

Właściwą koordynację z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi zapewnia procedurą, która ma zostać ustalona przez dyrektora wykonawczego Agencji, zgodnie z art. 145 ust. 10 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004].

2. Każde państwo członkowskie wyznacza na trzyletnią odnawialną kadencję jednego członka grupy roboczej ds. produktów leczniczych roślinnych i jego zastępcę.

Zastępcy reprezentują członków i głosują w ich imieniu pod ich nieobecność. Członków i ich zastępców wybiera się z uwagi na ich rolę i doświadczenie w dokonywaniu oceny roślinnych produktów leczniczych i reprezentują oni właściwe organy państw członkowskich.

Członkom grupy roboczej ds. roślinnych produktów leczniczych mogą towarzyszyć eksperci w konkretnych dziedzinach naukowych lub technicznych.

3. Grupa robocza ds. roślinnych produktów leczniczych ustanawia unijne monografie roślin dotyczące roślinnych produktów leczniczych w odniesieniu do wniosku złożonego zgodnie z art. 13, jak również tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych.

W przypadku ustanowienia unijnych monografii ziół są one uwzględniane przez właściwe organy państw członkowskich przy przeprowadzaniu analizy wniosków. W przypadku gdy takie unijne monografie roślin nie zostały jeszcze ustanowione, można stosować inne właściwe monografie, publikacje lub dane.

W przypadku ustanowienia unijnych monografii roślin posiadacz wpisu do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania rozważa, czy niezbędne jest odpowiednie zmodyfikowanie dokumentacji rejestracyjnej. Posiadacz wpisu do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania informuje właściwy organ odnośnego państwa członkowskiego o wszelkich takich modyfikacjach.

Monografie roślin są publikowane.

4. Przepisy art. 146 ust. 3–5 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004] mające zastosowanie do grupy roboczej stosuje się analogicznie do grupy roboczej ds. roślinnych produktów leczniczych.

5. Grupa robocza ds. roślinnych produktów leczniczych opracowuje swój regulamin wewnętrzny.

Rozdział XI

Wytwarzanie i przywóz

Sekcja 1

Wytwarzanie i przywóz produktów leczniczych

Artykuł 142

Pozwolenie na wytwarzanie

1. Państwa członkowskie wdrażają wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, aby wytwarzanie produktów leczniczych na ich terytorium podlegało obowiązkowi uzyskania pozwolenia („pozwolenie na wytwarzanie"). Takie pozwolenie na wytwarzanie jest wymagane również w przypadku, gdy wytwarzane produkty lecznicze są przeznaczone na wywóz.

2. Pozwolenie na wytwarzanie określone w ust. 1 wymagane jest zarówno w przypadku wytwarzania całościowego i częściowego, jak i dla różnych procesów podziału, pakowania czy też prezentacji.

3. Na zasadzie odstępstwa od ust. 2 pozwolenie na wytwarzanie nie jest wymagane w przypadku:

a) przygotowania, podziału, zmian opakowania lub prezentacji, w przypadku gdy procesy te są przeprowadzane jedynie do celów dostawy detalicznej ***i dostawy do szpitali*** przez farmaceutów w aptekach lub przez osoby prawnie upoważnione w państwach członkowskich do przeprowadzania takich procesów; lub **[Popr. 275]**

b) zdecentralizowanych miejsc wytwarzania przeprowadzających poszczególne etapy wytwarzania lub badań na odpowiedzialność wykwalifikowanej osoby z centralnego miejsca wytwarzania, o której mowa w art. 151 ust. 3.

4. Pozwolenie na wytwarzanie wymagane jest również przy przywozie produktów leczniczych z państw trzecich do państwa członkowskiego.

Niniejszy rozdział oraz art. 195 ust. 5 i art. 198 stosuje się do przywozu produktów leczniczych z państw trzecich.

5. Państwa członkowskie wprowadzają informacje dotyczące pozwoleń na wytwarzanie określonych w ust. 1 do unijnej bazy danych, o której mowa w art. 188 ust. 15.

Artykuł 143

Wymogi dotyczące pozwolenia na wytwarzanie

1. W celu uzyskania pozwolenia na wytwarzanie wnioskodawca składa wniosek drogą elektroniczną do właściwego organu danego państwa członkowskiego.

Wniosek zawiera następujące dane szczegółowe:

a) informacje dotyczące produktów leczniczych i ich postaci farmaceutycznych, które mają być wytwarzane lub przywożone, oraz operacji związanych z wytwarzaniem, które mają być prowadzone, jak również miejsca, w którym operacje takie będą prowadzone;

b) dowód potwierdzający, że wnioskodawcy mają do swojej dyspozycji, do celów wytwarzania lub przywozu powyższych produktów, odpowiednie i wystarczające pomieszczenia, wyposażenie techniczne i urządzenia kontrolne odpowiadające wymogom prawnym, które zainteresowane państwo członkowskie ustanawia zarówno w odniesieniu do wytwarzania i kontroli, jak i przechowywania produktów leczniczych, zgodnie z art. 8;

c) dowód potwierdzający, że wnioskodawcy mają do swojej dyspozycji przynajmniej jedną wykwalifikowaną osobę w rozumieniu art. 151;

d) wyjaśnienie, czy miejsce wytwarzania jest miejscem centralnym odpowiedzialnym za nadzór nad zdecentralizowanymi miejscami wytwarzania.

2. Wnioskodawca dostarcza dane szczegółowe wspierające taki wniosek drogą elektroniczną.

Artykuł 144

Udzielanie pozwolenia na wytwarzanie

1. Oficjalni przedstawiciele właściwego organu danego państwa członkowskiego przeprowadzają inspekcję w celu zapewnienia dokładności danych szczegółowych zawartych we wniosku złożonym zgodnie z art. 143.

W przypadku potwierdzenia dokładności danych szczegółowych zgodnie z akapitem pierwszym i nie później niż 90 dni po otrzymaniu wniosku złożonego zgodnie z art. 143 właściwy organ państwa członkowskiego wydaje pozwolenie na wytwarzanie lub odmawia jego wydania.

2. W celu zapewnienia należytego przedłożenia danych szczegółowych, o których mowa w art. 143, właściwy organ państwa członkowskiego może wydać pozwolenie na wytwarzanie z zastrzeżeniem określonych warunków.

W przypadku centralnych miejsc wytwarzania pozwolenie na wytwarzanie zawiera, w odniesieniu do każdego zdecentralizowanego miejsca wytwarzania, pisemne potwierdzenie, że wytwórca produktu leczniczego zweryfikował przestrzeganie przez zdecentralizowane miejsce wytwarzania zasad dobrej praktyki wytwarzania, o których mowa w art. 160, przeprowadzając regularne audyty zgodnie z art. 147 ust. 1 akapit pierwszy lit. f).

3. Pozwolenie na wytwarzanie odnosi się wyłącznie do produktów leczniczych, postaci farmaceutycznych, operacji związanych z wytwarzaniem i pomieszczeń wyszczególnionych we wniosku oraz do terenu odpowiedniego centralnego miejsca wytwarzania, w przypadku gdy zdecentralizowane działania związane z wytwarzaniem lub badaniami są prowadzone w zdecentralizowanych miejscach wytwarzania, które są zarejestrowane zgodnie z art. 148.

Artykuł 145

Zmiany w pozwoleniu na wytwarzanie

Jeżeli posiadacz pozwolenia na wytwarzanie występuje z wnioskiem o zmianę jakichkolwiek danych szczegółowych określonych w art. 143 ust. 1 akapit drugi, właściwy organ państwa członkowskiego wprowadza zmiany w pozwoleniu na wytwarzanie nie później niż 30 dni od złożenia takiego wniosku. W szczególnych przypadkach okres ten może być przedłużony do 90 dni.

Artykuł 146

Wniosek o przekazanie dodatkowych informacji

Właściwy organ państwa członkowskiego może zażądać od wnioskodawcy przekazania dodatkowych informacji dotyczących zarówno danych szczegółowych przekazanych na podstawie art. 143 ust. 1, jak i wykwalifikowanej osoby, o której mowa w art. 151; w przypadku gdy właściwy organ państwa członkowskiego zgłasza takie żądanie, zastosowanie terminów określonych w art. 144 ust. 1 akapit drugi oraz w art. 145 zostaje zawieszone do chwili dostarczenia wymaganych dodatkowych informacji.

Artykuł 147

Obowiązki posiadacza pozwolenia na wytwarzanie

1. Państwa członkowskie zapewniają, aby posiadacze pozwolenia na wytwarzanie:

a) mieli do swojej dyspozycji usługi pracowników spełniających wymogi prawne obowiązujące w danym państwie członkowskim zarówno w odniesieniu do wytwarzania, jak i kontroli;

b) usuwali produkty lecznicze, w odniesieniu do których otrzymali pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wyłącznie zgodnie z ustawodawstwem państw członkowskich;

c) uprzednio powiadamiali właściwy organ państwa członkowskiego o wszelkich zmianach, których chcą dokonać w stosunku do danych szczegółowych przekazanych zgodnie z art. 143;

d) w dowolnym momencie zezwalali oficjalnym przedstawicielom właściwego organu państwa członkowskiego na dostęp do swoich pomieszczeń oraz, w przypadku gdy miejsca wytwarzania prowadzą działania związane z wytwarzaniem lub badaniami w zdecentralizowanym miejscu wytwarzania w powiązaniu z centralnym miejscem wytwarzania, do pomieszczeń centralnego lub zdecentralizowanych miejsc wytwarzania;

e) umożliwiali wykwalifikowanym osobom określonym w art. 151 wykonywanie ich obowiązków, w stosownych przypadkach także w zdecentralizowanych miejscach wytwarzania, na przykład udostępniając im wszelkie niezbędne zasoby;

f) przez cały czas zapewniali zgodność z zasadami dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych w każdym odnośnym miejscu wytwarzania;

g) stosowali wyłącznie substancje czynne, które zostały wytworzone zgodnie z dobrą praktyką wytwarzania substancji czynnych i są dystrybuowane zgodnie z dobrą praktyką dystrybucyjną dotyczącą substancji czynnych;

h) natychmiast po uzyskaniu takich informacji informowali właściwy organ państwa członkowskiego i posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, iż produkty lecznicze objęte pozwoleniem na wytwarzanie zostały sfałszowane lub podejrzewa się, że zostały sfałszowane, niezależnie od sposobu, w jaki te produkty lecznicze były dystrybuowane;

i) sprawdzali, czy wytwórcy, importerzy lub dystrybutorzy, od których uzyskują substancje czynne, są zarejestrowani przez właściwy organ państwa członkowskiego, w którym mają siedzibę; oraz

j) sprawdzali autentyczność i jakość substancji czynnych i substancji pomocniczych.

ja) stosowali odpowiedni system oczyszczania ścieków; **[Popr. 276]**

jb) stosowali odpowiednie środki ograniczające ryzyko określone zgodnie z art. 22. **[Popr. 277]**

W odniesieniu do akapitu pierwszego lit. c) właściwy organ państwa członkowskiego jest w każdym przypadku niezwłocznie zawiadamiany o nieoczekiwanym zastąpieniu wykwalifikowanej osoby, o której mowa w art. 143 ust. 1 lit. c) i art. 151.

Do celów lit. f) i g) posiadacze pozwoleń na wytwarzanie sprawdzają, czy wytwórca lub dystrybutorzy substancji czynnych zachowują zgodność, odpowiednio, z dobrą praktyką wytwarzania i dobrymi praktykami dystrybucyjnymi, przeprowadzając audyty w miejscach wytwarzania i dystrybucji producenta i dystrybutorów substancji czynnych. Posiadacze pozwoleń na wytwarzanie sprawdzają taką zgodność samodzielnie albo za pośrednictwem podmiotu działającego w ich imieniu na podstawie umowy.

2. Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie zapewnia, aby substancje pomocnicze nadawały się do wykorzystania w produktach leczniczych, ustalając, która dobra praktyka wytwarzania jest odpowiednia, w oparciu o sformalizowaną ocenę ryzyka.

3. Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie zapewnia stosowanie odpowiedniej dobrej praktyki wytwarzania ustalonej zgodnie z ust. 2. Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie dokumentuje środki wprowadzane zgodnie z ust. 1 i 2.

Artykuł 148

Proces rejestracji i umieszczania w wykazie zdecentralizowanych miejsc wytwarzania

1. Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie w centralnym miejscu wytwarzania rejestruje wszystkie swoje zdecentralizowane miejsca wytwarzania zgodnie z przepisami niniejszego artykułu.

2. Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie w centralnym miejscu wytwarzania zwraca się do właściwego organu państwa członkowskiego, w którym znajduje się zdecentralizowane miejsce wytwarzania, o zarejestrowanie takiego zdecentralizowanego miejsca wytwarzania.

3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może rozpocząć działalność w zdecentralizowanym miejscu wytwarzania w powiązaniu z centralnym miejscem wytwarzania wyłącznie wówczas, gdy takie zdecentralizowane miejsce wytwarzania jest zarejestrowane w unijnej bazie danych, o której mowa w art. 188 ust. 15, a właściwy organ państwa członkowskiego, w którym znajduje się takie zdecentralizowane miejsce wytwarzania, dokonał powiązania w bazie danych z pozwoleniem wydanym na rzecz odpowiedniego centralnego miejsca wytwarzania.

4. Zgodnie z art. 188 właściwy organ państwa członkowskiego, w którym znajduje się zdecentralizowane miejsce wytwarzania, jest odpowiedzialny za nadzór nad działaniami związanymi z wytwarzaniem i badaniami prowadzonymi w takim zdecentralizowanym miejscu wytwarzania.

5. Do celów ust. 2 posiadacz pozwolenia na wytwarzanie w centralnym miejscu wytwarzania przedkłada formularz rejestracyjny zawierający co najmniej następujące informacje:

a) imię i nazwisko lub nazwę handlową oraz stały adres zdecentralizowanego miejsca wytwarzania oraz dowód posiadania siedziby w Unii;

b) produkty lecznicze podlegające etapom wytwarzania lub badań w zdecentralizowanym miejscu wytwarzania, w tym działania związane z wytwarzaniem lub badaniami, które mają być prowadzone w odniesieniu do tych produktów leczniczych;

c) dane szczegółowe dotyczące pomieszczeń zdecentralizowanego miejsca wytwarzania i wyposażenia technicznego wymaganego do przeprowadzania odpowiednich czynności;

d) odniesienie do pozwolenia na wytwarzanie w centralnym miejscu wytwarzania;

e) pisemne potwierdzenie, o którym mowa w art. 144 ust. 2 akapit drugi, że wytwórca produktu leczniczego, przeprowadzając audyty, zweryfikował przestrzeganie przez zdecentralizowane miejsce wytwarzania zasad dobrej praktyki wytwarzania, o których mowa w art. 160.

6. Właściwy organ państwa członkowskiego nadzorujący zdecentralizowane miejsce wytwarzania zgodnie z ust. 4 może podjąć decyzję o przeprowadzeniu inspekcji, o której mowa w art. 188 ust. 1 akapit pierwszy lit. a). W takich przypadkach właściwy organ współpracuje z właściwym organem państwa członkowskiego odpowiedzialnego za nadzór nad centralnym miejscem wytwarzania.

7. Po zarejestrowaniu zdecentralizowanego miejsca wytwarzania na podstawie ust. 2 posiadacz pozwolenia na wytwarzanie w centralnym miejscu wytwarzania wprowadza zarejestrowane zdecentralizowane miejsce wytwarzania do wykazu zawartego w pozwoleniu na wytwarzanie w centralnym miejscu wytwarzania.

8. Właściwy organ państwa członkowskiego sprawującego nadzór nad zdecentralizowanym miejscem wytwarzania zgodnie z ust. 4 współpracuje z właściwymi organami odpowiedzialnymi za nadzór nad działaniami związanymi z wytwarzaniem lub badaniami na mocy aktów Unii w odniesieniu do następujących kwestii:

a) produktów leczniczych, które zostały wytworzone w zdecentralizowanym miejscu wytwarzania, a których badanie lub wytwarzanie wiąże się z wykorzystaniem surowców, produktów leczniczych regulowanych innymi odpowiednimi przepisami prawa Unii lub produktów leczniczych przeznaczonych do użytkowania w połączeniu z wyrobami medycznymi;

b) przypadków, gdy określone działania związane z wytwarzaniem lub badaniami są prowadzone w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających SoHO, składających się z nich lub z nich uzyskanych, w odniesieniu do których określone działania związane z wytwarzaniem lub badaniami prowadzone są w zdecentralizowanym miejscu wytwarzania, dla którego również wydano pozwolenie na podstawie [rozporządzenia SoHO].

9. W stosownych przypadkach właściwe organy państwa członkowskiego sprawującego nadzór nad centralnym i zdecentralizowanym miejscem wytwarzania ~~mogą współpracować~~***współpracują*** z właściwym organem państwa członkowskiego odpowiedzialnego za nadzór nad pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. **[Popr. 278]**

Artykuł 149

Warunki związane z zabezpieczeniami

1. Zabezpieczenia, o których mowa w załączniku IV, nie mogą być usuwane ani zakrywane całkowicie ani częściowo, chyba że spełnione są następujące warunki:

a) przed całkowitym lub częściowym usunięciem lub zakryciem tych zabezpieczeń posiadacz pozwolenia na wytwarzanie upewnia się, że dany produkt leczniczy jest autentyczny i że nie został naruszony;

b) posiadacz pozwolenia na wytwarzanie spełnia wymagania określone w załączniku IV, zastępując te zabezpieczenia zabezpieczeniami równoważnymi pod względem możliwości weryfikacji autentyczności, identyfikacji oraz dostarczania dowodów w przypadku naruszenia tego produktu leczniczego. Zastąpienie takie dokonywane jest bez otwierania opakowania bezpośredniego.

Zabezpieczenia uważa się za równoważne, jeżeli:

(i) są one zgodne z wymogami określonymi w aktach delegowanych przyjętych na podstawie art. 67 ust. 2; oraz

(ii) równie skutecznie umożliwiają weryfikację autentyczności i identyfikację produktów leczniczych oraz dostarczanie dowodów naruszenia produktów leczniczych;

c) zastępowanie zabezpieczeń przeprowadzane jest zgodnie z mającą zastosowanie dobrą praktyką wytwarzania produktów leczniczych; oraz

d) zastępowanie zabezpieczeń podlega nadzorowi właściwego organu państwa członkowskiego.

2. Posiadaczy pozwolenia na wytwarzanie, łącznie z tymi, którzy przeprowadzają działania, o których mowa w ust. 1, uznaje się za producentów i w związku z tym pociąga do odpowiedzialności za szkody w przypadkach i na warunkach określonych w dyrektywie 85/374/EWG.

Artykuł 150

Potencjalnie sfałszowane produkty lecznicze

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 1 ust. 2, a także bez uszczerbku dla rozdziału XII sekcja 1, państwa członkowskie podejmują niezbędne działania w celu zapobiegania wprowadzaniu do obiegu produktów leczniczych wprowadzanych do Unii, lecz nieprzeznaczonych do wprowadzenia do obrotu w Unii, jeżeli istnieją wystarczające podstawy, aby podejrzewać, że produkty te zostały sfałszowane.

2. Państwa członkowskie organizują spotkania z udziałem organizacji pacjentów i konsumentów oraz – w razie potrzeby – urzędników odpowiedzialnych za egzekwowanie przepisów w państwach członkowskich, aby przekazywać publiczne informacje na temat działań podejmowanych w zakresie zapobiegania i egzekwowania w celu zwalczania fałszowania produktów leczniczych.

3. W celu ustalenia niezbędnych środków, o których mowa w ust. 1, Komisja jest uprawniona do przyjmowania aktów delegowanych zgodnie z art. 215 celem uzupełnienia przepisów ust. 1, określając kryteria, które należy uwzględnić, i weryfikacje, które należy przeprowadzić, dokonując oceny tego, czy produkty lecznicze wprowadzone do Unii, lecz nieprzeznaczone do wprowadzenia do obrotu, zostały sfałszowane.

Artykuł 151

Dostępność wykwalifikowanej osoby

1. Państwa członkowskie wprowadzają wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, aby zgodnie z warunkami ustanowionymi w art. 152 posiadacz pozwolenia na wytwarzanie bezterminowo i nieprzerwanie miał do swojej dyspozycji usługi co najmniej jednej wykwalifikowanej osoby zamieszkującej i prowadzącej działalność na terenie Unii, odpowiedzialnej w szczególności za wykonywanie obowiązków określonych w art. 153.

2. Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie, który jest osobą fizyczną i który osobiście spełnia warunki określone w załączniku III, może przyjąć na siebie odpowiedzialność, o której mowa w ust. 1.

3. W przypadku gdy pozwolenie na wytwarzanie zostało wydane na rzecz centralnego miejsca wytwarzania określonego we wniosku zgodnie z art. 144 ust. 3, wykwalifikowana osoba, o której mowa w ust. 1, jest także odpowiedzialna za wykonywanie obowiązków określonych w art. 153 ust. 4 w odniesieniu do zdecentralizowanych miejsc wytwarzania.

Artykuł 152

Kwalifikacja wykwalifikowanej osoby

1. Państwa członkowskie zapewniają, aby wykwalifikowana osoba, o której mowa w art. 151, spełniała warunki dotyczące kwalifikacji określone w załączniku III.

2. Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie i wykwalifikowana osoba zapewniają, aby posiadane praktycznie doświadczenie było odpowiednie dla typów produktów, które mają być certyfikowane.

3. Właściwy organ państwa członkowskiego może ustanowić odpowiednie procedury administracyjne w celu sprawdzenia, czy wykwalifikowana osoba, o której mowa w ust. 1, spełnia warunki określone w załączniku III.

Artykuł 153

Obowiązki wykwalifikowanej osoby

1. Państwa członkowskie wprowadzają wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, aby wykwalifikowana osoba, o której mowa w art. 151, bez uszczerbku dla jej związków z posiadaczem pozwolenia na wytwarzanie, z zastrzeżeniem procedur wymienionych w art. 154, była odpowiedzialna za zapewnienie:

a) w przypadku produktów leczniczych wytwarzanych w danych państwach członkowskich – aby każda seria produkcyjna produktów leczniczych została wytworzona i skontrolowana zgodnie z prawem obowiązującym w tym państwie członkowskim oraz zgodnie z wymogami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

b) w przypadku produktów leczniczych przywożonych z państw trzecich, bez względu na to, czy produkty te zostały wyprodukowane w Unii – aby każda przywożona seria produkcyjna została poddana w państwie członkowskim pełnej analizie jakościowej, analizie ilościowej przynajmniej wszystkich substancji czynnych oraz wszystkim pozostałym badaniom i kontrolom koniecznym do zapewnienia jakości produktów leczniczych zgodnie z wymogami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W przypadku produktów leczniczych przeznaczonych do wprowadzenia do obrotu w Unii wykwalifikowana osoba, o której mowa w art. 151, zapewnia, aby zabezpieczenia, o których mowa w załączniku IV, zostały przymocowane do opakowania.

Serie produktów leczniczych, które w państwie członkowskim przeszły kontrole, o których mowa w akapicie pierwszym lit. b), są zwolnione z takich kontroli, jeżeli są wprowadzane do obrotu w innym państwie członkowskim i są do nich dołączone sprawozdania kontrolne podpisane przez wykwalifikowaną osobę.

2. W przypadku produktów leczniczych przywożonych z państw trzecich, w odniesieniu do których zostały przez Unię i państwo wywozu poczynione odpowiednie kroki w celu zapewnienia, by wytwórca stosował normy dobrej praktyki wytwarzania co najmniej równoważne z tymi ustanowionymi przez Unię, oraz w celu zapewnienia, by kontrole, w których mowa w ust. 1 akapit pierwszy lit. b), zostały przeprowadzone na terenie państwa wywozu, wykwalifikowana osoba może być zwolniona od odpowiedzialności za przeprowadzenie takich kontroli.

3. We wszystkich przypadkach, w szczególności gdy produkty lecznicze są dopuszczone do sprzedaży, wykwalifikowana osoba zaświadcza w rejestrze lub równoważnym formacie przeznaczonym do tego celu, że każda seria towaru spełnia wymagania określone w niniejszym artykule; wspomniany rejestr lub równoważny format aktualizowany jest na bieżąco w okresie przeprowadzania czynności i pozostaje do dyspozycji oficjalnych przedstawicieli właściwego organu państwa członkowskiego przez okres określony w przepisach danego państwa członkowskiego oraz w każdym przypadku przez co najmniej pięć lat.

4. Do celów art. 151 ust. 3 wykwalifikowana osoba dodatkowo:

a) nadzoruje, czy działalność związana z wytwarzaniem lub badaniami prowadzona w zdecentralizowanych miejscach wytwarzania jest zgodna z zasadami odpowiednich dobrych praktyk wytwarzania, o których mowa w art. 160, i zgodna z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu;

b) przedstawia pisemne potwierdzenie, o którym mowa w art. 144 ust. 2 akapit drugi;

c) przekazuje właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym mieści się zdecentralizowane miejsce wytwarzania, wykaz zmian, które nastąpiły w odniesieniu do informacji dostarczonych w formularzu rejestracyjnym przedłożonym na podstawie art. 148 ust. 5.

   Informacje na temat wszelkich zmian, które mogą mieć wpływ na jakość lub bezpieczeństwo produktów leczniczych wytwarzanych lub badanych w zdecentralizowanym miejscu wytwarzania, muszą być niezwłocznie zgłaszane.

Komisja jest uprawniona do przyjęcia aktu delegowanego na podstawie art. 215 w celu uzupełnienia informacji zawartych w akapicie pierwszym lit. c) poprzez określenie szczegółów dotyczących powiadomienia przekazywanego przez wykwalifikowaną osobę.

Artykuł 154

Kodeks postępowania zawodowego

1. Państwa członkowskie zapewniają wypełnianie obowiązków przez wykwalifikowane osoby, o których mowa w art. 151, za pomocą odpowiednich środków administracyjnych albo poprzez objęcie takich osób kodeksem postępowania zawodowego.

2. Państwa członkowskie mogą przewidzieć czasowe zawieszenie w czynnościach wykwalifikowanej osoby, o której mowa w art. 151, w związku z wszczęciem wobec niej postępowania administracyjnego lub dyscyplinarnego w związku z niewypełnieniem przez nią obowiązków określonych w art. 153.

Artykuł 155

Certyfikat wywozu produktu leczniczego

1. Na wniosek wytwórcy, eksportera lub właściwych organów przywożącego państwa trzeciego państwa członkowskie zaświadczają, że producent produktu leczniczego posiada pozwolenie na wytwarzanie. Wydając takie świadectwa, państwa członkowskie:

a) przestrzegają obowiązujących uregulowań administracyjnych Światowej Organizacji Zdrowia;

b) w przypadku produktów leczniczych przeznaczonych na wywóz, które są już dopuszczone na ich terytorium, dostarczają charakterystykę produktu leczniczego zatwierdzoną przez te państwa na podstawie art. 43.

2. Jeżeli wytwórca nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dostarcza właściwym organom odpowiedzialnym za wydanie certyfikatu określonego w ust. 1 oświadczenie zawierające wyjaśnienie przyczyn braku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Sekcja 2

Wytwarzanie, przywóz i dystrybucja substancji czynnych

Artykuł 156

Wytwarzanie substancji czynnych

Do celów niniejszej dyrektywy wytwarzanie substancji czynnych wykorzystywanych w procesie wytwarzania produktu leczniczego obejmuje zarówno całkowite, jak i częściowe wytwarzanie lub przywóz substancji czynnej oraz różne procesy przeprowadzane przez dystrybutora substancji czynnych związane z podziałem, pakowaniem lub prezentacją takich substancji przed ich włączeniem do produktu leczniczego, łącznie z ponownym pakowaniem lub ponownym oznakowaniem.

Artykuł 157

Rejestracja importerów, wytwórców i dystrybutorów substancji czynnych

1. Importerzy, wytwórcy i dystrybutorzy substancji czynnych z siedzibą w Unii rejestrują swoją działalność we właściwym organie państwa członkowskiego, w którym mają swoją siedzibę.

2. Formularz rejestracyjny przedkładany drogą elektroniczną zawiera co najmniej następujące informacje:

a) imię i nazwisko lub nazwę handlową oraz stały adres;

b) nazwy substancji czynnych, które mają być przywożone, wytwarzane lub dystrybuowane;

c) dane szczegółowe dotyczące pomieszczeń wykorzystywanych w ramach prowadzonej działalności oraz stosowanego sprzętu technicznego.

3. Co najmniej 60 dni przed planowanym rozpoczęciem działalności osoby, o których mowa w ust. 1, przedkładają właściwemu organowi państwa członkowskiego formularz rejestracyjny drogą elektroniczną.

4. Na podstawie oceny ryzyka właściwy organ państwa członkowskiego może podjąć decyzję o przeprowadzeniu inspekcji. Jeżeli w terminie 60 dni od otrzymania formularza rejestracyjnego właściwy organ państwa członkowskiego powiadomi wnioskodawcę o tym, że zostanie przeprowadzona inspekcja, działalność nie może zostać rozpoczęta do czasu powiadomienia wnioskodawcy przez właściwy organ państwa członkowskiego, że może on rozpocząć działalność. Jeżeli w terminie 60 dni od otrzymania formularza rejestracyjnego właściwy organ państwa członkowskiego nie powiadomi wnioskodawcy o tym, że zostanie przeprowadzona inspekcja, wnioskodawca może rozpocząć działalność.

5. Co roku osoby, o których mowa w ust. 1, przekazują drogą elektroniczną właściwemu organowi państwa członkowskiego wykaz zmian, które nastąpiły w odniesieniu do informacji dostarczonych w formularzu rejestracyjnym. Wszelkie zmiany, które mogą mieć wpływ na jakość lub bezpieczeństwo wytwarzanych, przywożonych lub dystrybuowanych substancji czynnych, muszą być niezwłocznie zgłaszane.

6. Właściwy organ państwa członkowskiego wprowadza informacje dostarczone zgodnie z ust. 2 do unijnej bazy danych, o której mowa w art. 188 ust. 15.

Artykuł 158

Warunki przywozu substancji czynnych

1. Państwa członkowskie wprowadzają odpowiednie środki, aby zapewnić zgodność wytwarzania, przywozu i dystrybucji na ich terytorium substancji czynnych, w tym substancji czynnych przeznaczonych do wywozu, z zasadami dobrej praktyki wytwarzania i dobrych praktyk dystrybucyjnych dotyczącymi substancji czynnych, określonymi w aktach delegowanych przyjętych na podstawie art. 160.

2. Substancje czynne są przywożone wyłącznie w przypadku spełnienia następujących warunków:

a) substancje czynne zostały wytworzone zgodnie z zasadami dobrej praktyki wytwarzania co najmniej równoważnymi zasadom ustanowionym przez Unię zgodnie z art. 160; oraz

b) substancjom czynnym towarzyszy pisemne potwierdzenie wydane przez właściwy organ państwa trzeciego wywozu stanowiące, że:

(i) zasady dobrej praktyki wytwarzania stosowane w miejscu wytwarzania substancji czynnej przeznaczonej do wywozu są co najmniej równoważne zasadom ustanowionym przez Unię zgodnie z art. 160;

(ii) dane miejsce wytwarzania podlega regularnym, rygorystycznym i przejrzystym kontrolom oraz skutecznemu egzekwowaniu przestrzegania zasad dobrej praktyki wytwarzania, w tym powtarzającym się i niezapowiedzianym inspekcjom, zapewniającym ochronę zdrowia publicznego na poziomie odpowiadającym co najmniej poziomowi tej ochrony w Unii; oraz

(iii) w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości państwo trzecie wywozu bez zbędnej zwłoki przekaże Unii informacje na temat tych nieprawidłowości.

3. Wymóg ustanowiony w ust. 2 lit. b) nie ma zastosowania, jeżeli państwo wywozu znajduje się w wykazie, o którym mowa w art. 159 ust. 2.

4. Warunki określone w ust. 2 lit. b) mogą zostać uchylone przez jakikolwiek właściwy organ państwa członkowskiego na okres nieprzekraczający okresu ważności certyfikatu dobrej praktyki wytwarzania wydanego na podstawie art. 188 ust. 13, jeżeli miejsce wytwarzania substancji czynnej przeznaczonej do wywozu zostało poddane inspekcji przez właściwy organ państwa członkowskiego i stwierdzono, że w miejscu tym przestrzega się zasad dobrej praktyki wytwarzania ustanowionych na podstawie art. 160.

Artykuł 159

Substancje czynne przywożone z państw trzecich

1. Na wniosek państwa trzeciego Komisja ocenia, czy ramy regulacyjne tego państwa mające zastosowanie do substancji czynnych wywożonych do Unii oraz odpowiednie działania w zakresie kontroli i egzekwowania przepisów zapewniają poziom ochrony zdrowia publicznego równoważny poziomowi takiej ochrony zapewnianemu w Unii.

Ocena przyjmuje formę przeglądu odpowiedniej dokumentacji przedłożonej drogą elektroniczną, a ponadto – jeżeli nie istnieją uzgodnienia, o których mowa w art. 153 ust. 2, obejmujące daną dziedzinę działalności – ocena ta obejmuje przeprowadzany na miejscu przegląd ram regulacyjnych państwa trzeciego oraz – w razie potrzeby – poddaną obserwacji inspekcję co najmniej jednego miejsca wytwarzania substancji czynnych w danym państwie trzecim.

2. Na podstawie oceny, o której mowa w ust. 1, Komisja może przyjąć akty wykonawcze w celu umieszczenia państwa trzeciego w wykazie i stosowania wymogów określonych w akapicie drugim. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 214 ust. 2.

Dokonując oceny państwa trzeciego zgodnie z ust. 1, Komisja bierze pod uwagę następujące kwestie:

a) zasady dobrej praktyki wytwarzania stosowane w danym państwie;

b) regularność inspekcji służących sprawdzeniu przestrzegania zasad dobrej praktyki wytwarzania;

c) skuteczność egzekwowania zasad dobrej praktyki wytwarzania;

d) regularność i szybkość dostarczania przez państwo trzecie informacji dotyczących wytwórców substancji czynnych, którzy nie spełniają wymogów.

3. Komisja regularnie weryfikuje, czy spełniane są warunki określone w ust. 1. Pierwsza weryfikacja następuje nie później niż trzy lata po umieszczeniu państwa trzeciego w wykazie, o którym mowa w ust. 2.

4. Komisja prowadzi ocenę, o której mowa w ust. 1, i weryfikację, o której mowa w ust. 3, we współpracy z Agencją i właściwymi organami państw członkowskich.

Sekcja 3

Zasady dobrej praktyki wytwarzania i dobrej praktyki dystrybucyjnej

Artykuł 160

Zasady mające zastosowanie do produktów leczniczych i substancji czynnych

Komisja ~~może przyjmować akty wykonawcze~~***jest uprawniona do przyjmowania aktów delegowanych*** zgodnie z art. ~~214 ust. 2~~***215*** w celu uzupełnienia niniejszej dyrektywy poprzez określenie: **[Popr. 279]**

a) zasad dobrej praktyki wytwarzania i dobrej praktyki dystrybucyjnej produktów leczniczych uzupełnionych, w stosownych przypadkach, szczególnymi środkami mającymi zastosowanie w szczególności do postaci farmaceutycznych, produktów leczniczych lub działalności wytwórczej zgodnie z zasadami dobrej praktyki wytwarzania;

b) zasad dobrej praktyki wytwarzania i dobrej praktyki dystrybucyjnej substancji czynnych.

ba) środków mających na celu ograniczenie negatywnego wpływu na środowisko spowodowanego przez wytwarzanie produktów leczniczych. **[Popr. 280]**

W stosownych przypadkach zasady te określa się w sposób spójny z wszelkimi zasadami dobrych praktyk ustanowionymi na mocy innych unijnych ram prawnych.

Artykuł 161

Zasady mające zastosowanie do substancji pomocniczych

Komisja jest uprawniona do przyjmowania aktów delegowanych zgodnie z art. 215 w celu uzupełnienia niniejszej dyrektywy w odniesieniu do sformalizowanej oceny ryzyka służącej ustaleniu odpowiedniej dobrej praktyki wytwarzania substancji pomocniczych, o której mowa w art. 147 ust. 2. Taka ocena ryzyka uwzględnia wymogi obowiązujące w ramach innych odpowiednich systemów jakości, jak również źródło i zamierzone zastosowanie substancji pomocniczych oraz wcześniejsze przypadki wystąpienia wad jakościowych.

Rozdział XII

Dystrybucja hurtowa i sprzedaż na odległość

Sekcja 1

Dystrybucja hurtowa produktów leczniczych i pośrednictwo w obrocie tymi produktami

Artykuł 162

Dystrybucja hurtowa produktów leczniczych

1. Bez uszczerbku dla art. 5 państwa członkowskie podejmują wszelkie właściwe działania w celu zapewnienia, by na ich terytorium dystrybuowano wyłącznie produkty lecznicze, w odniesieniu do których pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało przyznane zgodnie z prawem Unii.

2. W przypadku dystrybucji hurtowej, w tym przechowywania, produkty lecznicze podlegają pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej albo krajowemu pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

3. Dystrybutorzy, którzy planują przywóz produktu leczniczego z innego państwa członkowskiego, powiadamiają posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i właściwy organ państwa członkowskiego, do którego produkt leczniczy ma być przywieziony, o swoim zamiarze przywozu tego produktu leczniczego.

4. W przypadku produktów leczniczych objętych krajowym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu powiadomienie właściwego organu państwa członkowskiego, o którym to powiadomieniu mowa w ust. 3, pozostaje bez uszczerbku dla dodatkowych procedur przewidzianych przepisami tego państwa członkowskiego oraz dla opłat uiszczanych na rzecz właściwego organu państwa członkowskiego za rozpatrzenie powiadomienia.

5. W przypadku produktów leczniczych podlegających pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej dystrybutor przedkłada to samo powiadomienie, o którym mowa w ust. 3, Agencji, która będzie odpowiedzialna za sprawdzenie, czy przestrzegane są warunki ustanowione w prawie Unii dotyczącym produktów leczniczych i w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu. Na rzecz Agencji uiszczana jest opłata za to sprawdzenie.

Artykuł 163

Pozwolenie na dystrybucję hurtową produktów leczniczych

1. Właściwy organ danego państwa członkowskiego wprowadza wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia by dystrybucja hurtowa produktów leczniczych podlegała obowiązkowi posiadania pozwolenia na prowadzenie działalności hurtowej w branży produktów leczniczych („pozwolenie na dystrybucję hurtową"). W pozwoleniu na dystrybucję hurtową wskazuje się pomieszczenia, ~~produkty lecznicze~~***kategorie produktów leczniczych*** i działania związane z dystrybucją hurtową, w odniesieniu do których obowiązuje to pozwolenie. **[Popr. 281]**

2. W przypadku gdy osoby upoważnione lub uprawnione do dostarczania produktów leczniczych pacjentom i mogą także, na podstawie prawa krajowego, prowadzić działalność gospodarczą w zakresie handlu hurtowego, takie osoby podlegają obowiązkowi uzyskania pozwolenia przewidzianego w ust. 1.

3. Pozwolenie na wytwarzanie wymagane na mocy art. 142 obejmuje pozwolenie na dystrybucję hurtową produktów leczniczych objętych tym pozwoleniem. Pozwolenie na dystrybucję hurtową produktów leczniczych nie stanowi zwolnienia z obowiązku określonego w art. 142 dotyczącego posiadania pozwolenia na wytwarzanie oraz spełniania warunków określonych w tym względzie, nawet w przypadku gdy działalność w zakresie wytwarzania lub przywozu jest działalnością drugorzędną.

4. Właściwy organ danego państwa członkowskiego wprowadza informacje dotyczące pozwoleń na dystrybucję hurtową do unijnej bazy danych, o której mowa w art. 188 ust. 15.

5. Właściwy organ państwa członkowskiego, który wydał pozwolenie na dystrybucję hurtową w odniesieniu do pomieszczeń znajdujących się na jego terytorium, zapewnia, aby kontrole osób upoważnionych do prowadzenia działalności hurtowej produktów leczniczych oraz inspekcje ich pomieszczeń były przeprowadzane z odpowiednią częstotliwością.

Właściwy organ państwa członkowskiego, który wydał pozwolenie na dystrybucję hurtową, zawiesza je lub uchyla, jeżeli warunki jego wydania określone w art. 162 przestają być spełniane. W takim przypadku państwo członkowskie bez zbędnej zwłoki informuje o tym fakcie pozostałe państwa członkowskie i Komisję.

6. W przypadku gdy właściwy organ państwa członkowskiego uzna, że warunki wydawania pozwolenia na dystrybucję hurtową określone w art. 162 nie są spełnione w odniesieniu do pozwolenia na dystrybucję hurtową wydanego przez właściwy organ innego państwa członkowskiego, bez zbędnej zwłoki informuje o tym fakcie Komisję i właściwy organ tego drugiego państwa członkowskiego. Właściwy organ drugiego państwa członkowskiego wprowadza środki, które uznaje za niezbędne, i informuje Komisję oraz właściwy organ pierwszego państwa członkowskiego o tych środkach i powodach ich wprowadzenia.

Artykuł 164

Wymogi dotyczące wydawania pozwolenia na dystrybucję hurtową

1. W celu uzyskania pozwolenia na dystrybucję hurtową wnioskodawcy składają wniosek drogą elektroniczną do właściwego organu danego państwa członkowskiego.

2. Wniosek, o którym mowa w ust. 1, zawiera następujące dane szczegółowe:

a) potwierdzenie i dowód, że wnioskodawcy dysponują nadającymi się i odpowiednimi pomieszczeniami, urządzeniami i wyposażeniem, tak aby zapewnić właściwą ochronę i dystrybucję produktów leczniczych;

b) potwierdzenie i dowód, że wnioskodawcy dysponują odpowiednio przeszkolonym personelem, w szczególności wykwalifikowaną osobą wyznaczoną jako osoba odpowiedzialna, spełniającą warunki przewidziane w ustawodawstwie danego państwa członkowskiego;

c) zobowiązanie do wypełniania obowiązków spoczywających na nich zgodnie z art. 166.

Artykuł 165

Wydanie pozwolenia na dystrybucję hurtową

1. Oficjalni przedstawiciele właściwego organu danego państwa członkowskiego przeprowadzają inspekcję w celu potwierdzenia dokładności danych szczegółowych przekazanych zgodnie z art. 164.

W przypadku potwierdzenia dokładności danych szczegółowych zgodnie z akapitem pierwszym i nie później niż 90 dni po otrzymaniu wniosku złożonego zgodnie z art. 164 właściwy organ państwa członkowskiego wydaje pozwolenie na dystrybucję hurtową lub odmawia jego wydania.

2. Właściwy organ danego państwa członkowskiego może zażądać od wnioskodawcy dostarczenia drogą elektroniczną wszelkich niezbędnych informacji dotyczących danych szczegółowych niezbędnych do wydania pozwolenia na dystrybucję hurtową. W takim przypadku bieg terminu określonego w ust. 1 zostaje zawieszony do czasu dostarczenia wymaganych dodatkowych informacji.

3. Właściwy organ państwa członkowskiego może wydać pozwolenie na dystrybucję hurtową z zastrzeżeniem określonych warunków.

4. Pozwolenie na dystrybucję hurtową odnosi się wyłącznie do pomieszczeń wyszczególnionych w tym pozwoleniu.

Artykuł 166

Obowiązki posiadacza pozwolenia na dystrybucję hurtową

1. Państwa członkowskie zapewniają, by posiadacze pozwoleń na dystrybucję hurtową:

a) mieli do swojej dyspozycji usługi pracowników spełniających wymogi prawne obowiązujące w danym państwie członkowskim w odniesieniu do dystrybucji hurtowej;

b) umożliwiali oficjalnym przedstawicielom właściwego organu państwa członkowskiego stały dostęp do swoich pomieszczeń, urządzeń i wyposażenia, o których mowa w art. 164 ust. 2 lit. a);

c) pozyskiwali, w tym w drodze transakcji finansowych, produkty lecznicze wyłącznie od osób, które same posiadają pozwolenie na dystrybucję hurtową w Unii lub pozwolenie na wytwarzanie, o którym mowa w art. 163 ust. 3;

d) dostarczali, w tym w drodze transakcji finansowej, produkty lecznicze wyłącznie osobom, które same są posiadaczami pozwoleń na dystrybucję hurtową lub które są upoważnione lub uprawnione do dostarczania produktów leczniczych pacjentom;

e) weryfikowali, czy otrzymane produkty lecznicze nie zostały sfałszowane, sprawdzając zabezpieczenia znajdujące się na opakowaniu zewnętrznym zgodnie z wymogami określonymi w aktach delegowanych przyjętych na podstawie art. 67 ust. 2 akapit drugi;

f) mieli plan awaryjny, który gwarantuje skutecznie wykonanie operacji wycofania z używania zarządzonego przez właściwe organy lub przeprowadzonego we współpracy z wytwórcą lub z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego;

g) prowadzili ewidencję zawierającą w odniesieniu do każdego produktu leczniczego otrzymanego, wysłanego lub będącego przedmiotem pośrednictwa w obrocie co najmniej poniższe informacje:

(i) datę otrzymania, wysyłki lub pośrednictwa w obrocie produktu leczniczego,

(ii) nazwę produktu leczniczego,

(iii) ilość produktu leczniczego otrzymanego, dostarczonego lub będącego przedmiotem pośrednictwa,

(iv) w stosownych przypadkach – nazwę i adres dostawcy produktu leczniczego lub odbiorcy,

(v) numer serii produktów leczniczych, przynajmniej w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających zabezpieczenia, o których mowa w art. 67;

h) prowadzili ewidencję, o której mowa w lit. g), dostępną dla właściwych organów państw członkowskich do celów inspekcji przez okres pięciu lat;

i) przestrzegali zasad dobrych praktyk dystrybucyjnych produktów leczniczych ustanowionych w art. 160;

j) stosowali system jakości określający obowiązki, procesy i środki zarządzania ryzykiem związane z ich działalnością;

k) niezwłocznie informowali właściwy organ państwa członkowskiego i, w stosownych przypadkach, posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o otrzymywanych lub oferowanych im produktach leczniczych, które według ich wiedzy lub podejrzeń zostały sfałszowane;

l) stale gwarantowali właściwe i ciągłe dostawy odpowiedniego zakresu produktów leczniczych w celu spełnienia wymogów określonego obszaru geograficznego oraz realizowali wymagane dostawy na całym odnośnym obszarze w rozsądnych ramach czasowych, które są określone w przepisach krajowych;

m) współpracowali ~~z~~***ze wszystkimi odpowiednimi zainteresowanymi stronami, w tym*** posiadaczami pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i właściwymi organami państw członkowskich w zakresie bezpieczeństwa dostaw. **[Popr. 282]**

2. W przypadku gdy produkt leczniczy jest uzyskiwany od innego hurtownika, posiadacze pozwoleń na dystrybucję hurtową uzyskujący produkt sprawdzają, czy hurtownik ten przestrzega zasad dobrych praktyk dystrybucyjnych. Obejmuje to sprawdzenie, czy hurtownik dostarczający produkt leczniczy posiada pozwolenie na dystrybucję hurtową lub pozwolenie na wytwarzanie, o którym mowa w art. 163 ust. 3.

3. W przypadku gdy produkt leczniczy jest uzyskiwany od wytwórcy lub importera, posiadacze pozwoleń na dystrybucję hurtową sprawdzają, czy ten producent lub importer posiada pozwolenie na wytwarzanie.

4. W przypadku gdy produkt leczniczy jest uzyskiwany w drodze pośrednictwa w obrocie produktami leczniczymi, posiadacze pozwoleń na dystrybucję hurtową sprawdzają, czy osoba pośrednicząca w obrocie produktem leczniczym spełnia wymogi określone w art. 171.

Artykuł 167

Obowiązek dostarczania produktów leczniczych

1. W odniesieniu do dostarczania produktów leczniczych farmaceutom lub osobom upoważnionym lub uprawnionym do dostarczania produktów leczniczych pacjentom państwa członkowskie nie nakładają na posiadacza pozwolenia na dystrybucję hurtową, które zostało przyznane przez inne państwo członkowskie, jakichkolwiek obowiązków, w szczególności obowiązków użyteczności publicznej, dotkliwszych niż obowiązki nakładane na osoby, którym same udzieliły pozwolenia na prowadzenie równoważnej działalności.

2. Hurtownicy produktu leczniczego wprowadzonego do obrotu w państwie członkowskim, w granicach swoich obowiązków, zapewniają właściwe i stałe dostawy tego produktu leczniczego do aptek oraz osób upoważnionych do dostarczania produktów leczniczych, tak aby potrzeby pacjentów w tym państwie członkowskim zostały zaspokojone.

3. Uzgodnienia dotyczące wykonania przepisów niniejszego artykułu powinny ponadto być uzasadnione powodami związanymi z ochroną zdrowia publicznego oraz powinny być proporcjonalne do celu takiej ochrony zgodnie z zasadami Traktatu, w szczególności z zasadami dotyczącymi swobodnego przepływu towarów i konkurencji.

Artykuł 168

Dokumentacja towarzysząca dostarczanym produktom leczniczym

1. W przypadku wszystkich dostaw produktów leczniczych do osoby upoważnionej lub uprawnionej do dostarczania pacjentom produktów leczniczych w danym państwie członkowskim upoważniony hurtownik musi ~~załączyć~~***dostarczyć*** dokument***, na przykład w formacie elektronicznym***, który umożliwia ustalenie następujących elementów: **[Popr. 283]**

a) daty dostawy;

b) nazwy i postaci farmaceutycznej produktu leczniczego;

c) ilości dostarczonego produktu leczniczego;

d) nazwy i adresu dostawcy produktu leczniczego oraz odbiorcy;

e) numeru serii produktów leczniczych, przynajmniej w odniesieniu do produktów zawierających zabezpieczenia, o których mowa w art. 67.

2. Państwa członkowskie wprowadzają wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, by osoby upoważnione lub uprawnione do dostarczania pacjentom produktów leczniczych były w stanie udzielić informacji pozwalających na prześledzenie ścieżki dystrybucyjnej każdego produktu leczniczego.

Artykuł 169

Wymogi krajowe dotyczące dystrybucji hurtowej

Przepisy niniejszego rozdziału nie stanowią przeszkody dla stosowania bardziej rygorystycznych wymogów ustanowionych przez państwa członkowskie w odniesieniu do dystrybucji hurtowej:

a) substancji odurzających lub psychotropowych;

b) produktów leczniczych pozyskiwanych z krwi;

c) immunologicznych produktów leczniczych; oraz

d) produktów radiofarmaceutycznych.

Artykuł 170

Dystrybucja hurtowa do państw trzecich

W przypadku dystrybucji hurtowej produktów leczniczych do państw trzecich art. 162 i art. 166 ust. 1 lit. c) nie mają zastosowania.

Jeżeli hurtownicy dostarczają produkty lecznicze osobom w państwach trzecich, zapewniają, by takie dostawy trafiały wyłącznie do osób upoważnionych lub uprawnionych do otrzymywania produktów leczniczych do celów dystrybucji hurtowej lub dostarczania pacjentom zgodnie z mającymi zastosowanie przepisami prawnymi i administracyjnymi w tych państwach trzecich.

Art. 168 ma zastosowanie do dostarczania produktów leczniczych osobom w państwach trzecich, które są uprawnione lub upoważnione do dostarczania produktów leczniczych pacjentom.

Artykuł 171

Pośrednictwo w obrocie produktami leczniczymi

1. Osoby pośredniczące w obrocie produktami leczniczymi zapewniają, by produkty lecznicze będące przedmiotem pośrednictwa w obrocie były objęte ważnym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

Osoby pośredniczące w obrocie produktami leczniczymi muszą mieć stały adres i dane kontaktowe w Unii, aby zagwarantować możliwość dokładnej identyfikacji ich działalności, miejsca jej prowadzenia, komunikacji oraz nadzoru nad tą działalnością przez właściwe organy państw członkowskich.

Wymogi określone w art. 166 ust. 1 lit. e)–j) stosuje się odpowiednio do pośrednictwa w obrocie produktami leczniczymi.

2. Osoby mogą pośredniczyć w obrocie produktami leczniczymi wyłącznie wówczas, gdy zostały zarejestrowane przez właściwy organ państwa członkowskiego, w którym mają stały adres, o którym mowa w ust. 1 akapit drugi. W celu rejestracji osoby te przekazują właściwemu organowi drogą elektroniczną co najmniej swoje imię i nazwisko, nazwę przedsiębiorstwa i stały adres. Niezwłocznie powiadamiają one drogą elektroniczną właściwy organ państwa członkowskiego o wszelkich zmianach tych danych.

Właściwy organ państwa członkowskiego wprowadza informacje, o których mowa w akapicie pierwszym, do dostępnego publicznie rejestru.

3. Zasady, o których mowa w art. 160, zawierają przepisy szczegółowe dotyczące pośrednictwa w obrocie.

4. Za przeprowadzanie inspekcji, o których mowa w art. 188, odpowiada państwo członkowskie, w którym zarejestrowana jest osoba pośrednicząca w obrocie produktami leczniczymi.

Jeżeli osoba pośrednicząca w obrocie produktami leczniczymi nie spełnia wymogów określonych w niniejszym artykule, właściwy organ państwa członkowskiego może podjąć decyzję o usunięciu tej osoby z rejestru, o którym mowa w ust. 2. W takim przypadku właściwy organ państwa członkowskiego powiadamia o tym tę osobę.

Sekcja 2

Sprzedaż na odległość pacjentom

Artykuł 172

Ogólne wymogi dotyczące sprzedaży na odległość

1. Bez uszczerbku dla przepisów krajowych zakazujących oferowania pacjentom w ramach sprzedaży na odległość, w drodze usług społeczeństwa informacyjnego, produktów leczniczych wydawanych na receptę, państwa członkowskie zapewniają, by produkty lecznicze były oferowane w ramach sprzedaży na odległość w drodze usług zdefiniowanych w dyrektywie (UE) 2015/1535 Parlamentu Europejskiego i Rady ([52]) ustanawiającej procedurę udzielania informacji w dziedzinie przepisów technicznych oraz zasad dotyczących usług społeczeństwa informacyjnego z zastrzeżeniem następujących warunków:

a) osoba fizyczna lub prawna oferująca produkty lecznicze jest uprawniona lub upoważniona do dostarczania pacjentom produktów leczniczych, w tym na odległość, zgodnie z przepisami krajowymi państwa członkowskiego miejsca zamieszkania lub siedziby tej osoby ***oraz spełnia w stosownych przypadkach warunki, o których mowa w ust. 2 niniejszego artykułu***; **[Popr. 284]**

b) osoba, o której mowa w lit. a), zgłosiła państwu członkowskiemu miejsca zamieszkania lub siedziby co najmniej następujące informacje:

   (i) imię i nazwisko lub nazwę przedsiębiorstwa oraz stały adres wykonywania działalności, z którego dostarczane są produkty lecznicze;

   (ii) datę rozpoczęcia działalności polegającej na oferowaniu pacjentom produktów leczniczych w ramach sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego;

([52]) Dyrektywa (UE) 2015/1535 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 9 września 2015 r. ustanawiająca procedurę udzielania informacji w dziedzinie przepisów technicznych oraz zasad dotyczących usług społeczeństwa informacyjnego (Dz.U. L 241 z 17.9.2015, s. 1).

(iii) adres strony internetowej wykorzystywanej do tego celu oraz wszelkie odpowiednie informacje niezbędne do identyfikacji tej strony;

(iv) w stosownych przypadkach – status pod względem wydawania na receptę zgodnie z rozdziałem IV produktów leczniczych oferowanych pacjentom w ramach sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego.

W stosownych przypadkach informacje te są aktualizowane;

c) produkty lecznicze spełniają wymogi przepisów krajowych państwa członkowskiego przeznaczenia zgodnie z art. 5 ust. 1;

d) bez uszczerbku dla wymagań dotyczących informacji ustanowionych w dyrektywie 2000/31/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ([53]) strona internetowa, na której oferowane są produkty lecznicze, zawiera co najmniej:

(i) dane kontaktowe właściwego organu państwa członkowskiego lub organu, do którego wniesiono zgłoszenia na podstawie lit. b);

(ii) hiperłącze do strony internetowej, o której mowa w art. 174, państwa członkowskiego prowadzenia przedsiębiorstwa;

(iii) wspólne logo, o którym mowa w art. 173, wyraźnie widoczne w każdej zakładce strony internetowej dotyczącej skierowanych do pacjentów ofert sprzedaży na odległość produktów leczniczych. Wspólne logo zawiera hiperłącze do wpisu osoby w wykazie, o którym mowa w art. 174 ust. 1 lit. c).

2. Państwa członkowskie mogą wprowadzić uzasadnione względami ochrony zdrowia publicznego warunki detalicznego dostarczania na ich terytorium produktów leczniczych oferowanych pacjentom w ramach sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego.

3. Bez uszczerbku dla przepisów dyrektywy 2000/31/WE i dla wymogów ustanowionych w niniejszej sekcji państwa członkowskie podejmują działania niezbędne do zapewnienia, by osoby oferujące pacjentom produkty lecznicze w ramach sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego i działające na ich terytorium, a niebędące osobami, o których mowa w ust. 1, podlegały skutecznym, proporcjonalnym i odstraszającym sankcjom.

Artykuł 173

Wymogi dotyczące wspólnego logo

1. Wprowadza się wspólne logo rozpoznawalne w całej Unii, umożliwiające wskazanie państwa członkowskiego miejsca zamieszkania lub siedziby osoby oferującej pacjentom produkty lecznicze w ramach sprzedaży na odległość. Logo to jest wyraźnie widoczne na stronach internetowych, na których produkty lecznicze są oferowane pacjentom w ramach sprzedaży na odległość zgodnie z art. 172 ust. 1 lit. d).

2. W celu ujednolicenia funkcjonowania wspólnego logo Komisja przyjmuje akty wykonawcze dotyczące:

a) technicznych, elektronicznych i kryptograficznych wymogów umożliwiających sprawdzenie autentyczności wspólnego logo;

b) wzoru wspólnego logo.

W razie potrzeby wprowadza się zmiany do tych aktów wykonawczych w celu uwzględnienia postępu naukowo-technicznego. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą, o której mowa w art. 214 ust. 2.

Artykuł 174

Informacje na temat dostarczania produktów pacjentom w ramach sprzedaży na odległość

1. Każde państwo członkowskie tworzy stronę internetową zawierającą co najmniej:

a) informacje na temat przepisów krajowych mających zastosowanie do oferowania pacjentom produktów leczniczych w ramach sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego, w tym informację o tym, że poszczególne państwa członkowskie mogą stosować różne klasyfikacje produktów leczniczych i warunki ich dostarczania;

([53]) Dyrektywa 2000/31/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 8 czerwca 2000 r. w sprawie niektórych aspektów prawnych usług społeczeństwa informacyjnego, w szczególności handlu elektronicznego w ramach rynku wewnętrznego (dyrektywa o handlu elektronicznym) (Dz.U. L 178 z 17.7.2000, s. 1).

b) informacje na temat celu wspólnego logo;

c) wykaz osób oferujących pacjentom produkty lecznicze ramach w sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego zgodnie z art. 172 oraz adresy ich stron internetowych;

d) ogólne informacje dotyczące ryzyka związanego z produktami leczniczymi dostarczanymi pacjentom nielegalnie w drodze usług społeczeństwa informacyjnego.

Strona internetowa zawiera hiperłącze do strony internetowej, o której mowa w ust. 2.

2. Agencja tworzy stronę internetową zawierającą informacje, o których mowa w ust. 1 akapit pierwszy lit. b) i d), informacje na temat prawa Unii mającego zastosowanie do sfałszowanych produktów leczniczych oraz hiperłącza do stron internetowych państw członkowskich, o których mowa w ust. 1. Strona internetowa Agencji wyraźnie wskazuje, że strony internetowe państw członkowskich zawierają informacje na temat osób uprawnionych lub upoważnionych do dostarczania produktów leczniczych w ramach sprzedaży na odległość w danym państwie członkowskim.

3. Komisja we współpracy z właściwymi organami prowadzi lub wspiera kampanie informacyjne skierowane do ogółu społeczeństwa i dotyczące zagrożeń związanych ze sfałszowanymi produktami leczniczymi. Kampanie te podnoszą świadomość konsumentów na temat zagrożeń związanych z produktami leczniczymi dostarczanymi nielegalnie w ramach sprzedaży na odległość oraz na temat funkcjonowania wspólnego logo i stron internetowych, o których mowa w ust. 1 i 2.

Rozdział XIII

Reklama

Artykuł 175

Definicja reklamy produktów leczniczych

1. Do celów niniejszego rozdziału pojęcie „reklamy produktów leczniczych" obejmuje dowolną formę informowania w ramach marketingu „od drzwi do drzwi", działalności agitacyjnej lub motywowania ukierunkowanego na zachęcanie do przepisywania, dostarczania, sprzedaży lub konsumpcji produktów leczniczych.

Obejmuje ono w szczególności:

a) reklamę produktów leczniczych skierowaną do ogółu społeczeństwa;

b) reklamę produktów leczniczych skierowaną do osób uprawnionych do przepisywania, podawania lub dostarczania tych produktów;

c) wizyty przedstawicieli medycznych składane osobom uprawnionym do przepisywania produktów leczniczych;

d) dostarczanie próbek produktów leczniczych;

e) dostarczanie zachęt do przepisywania lub dostarczania produktów leczniczych poprzez upominki, propozycje lub obietnicę dowolnej korzyści lub gratyfikacji, w formie świadczeń pieniężnych lub rzeczowych~~, z wyjątkiem sytuacji, gdy ich wartość rzeczywista jest znikoma~~; **[Popr. 285]**

f) sponsorowanie spotkań promocyjnych z udziałem osób uprawnionych do przepisywania lub dostarczania produktów leczniczych;

g) sponsorowanie kongresów naukowych z udziałem osób uprawnionych do przepisywania lub dostarczania produktów leczniczych, w szczególności pokrywanie związanych z tym kosztów podróży i zakwaterowania;

h) reklamy związane z produktami leczniczymi, które nie dotyczą konkretnych produktów leczniczych.

2. Niniejszy rozdział nie obejmuje:

a) oznakowania i ulotek dołączonych do opakowania, które podlegają przepisom rozdziału VI;

b) korespondencji, której mogą towarzyszyć materiały niemające charakteru promocyjnego, koniecznej do udzielenia odpowiedzi na szczegółowe pytanie dotyczące konkretnego produktu leczniczego;

c) opartych na faktach, bogatych w informacje ogłoszeń i materiałów referencyjnych odnoszących się na przykład do zmian opakowania, ostrzeżenia na temat niepożądanego działania jako części ogólnych zabezpieczeń leków, katalogów handlowych i cenników, o ile nie zawierają żadnych twierdzeń reklamowych;

d) informacji odnoszących się do zdrowia ludzi lub chorób, o ile nie ma odniesienia, nawet pośredniego, do produktów leczniczych.

Artykuł 176

Przepisy ogólne dotyczące reklamy produktów leczniczych

1. Państwa członkowskie zakazują jakiegokolwiek reklamowania produktu leczniczego, w odniesieniu do którego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie zostało wydane.

2. Wszystkie części reklamy produktu leczniczego muszą odpowiadać danym szczegółowym wymienionym w charakterystyce produktu leczniczego.

3. Reklama produktu leczniczego:

a) zachęca do racjonalnego stosowania produktu leczniczego poprzez przedstawianie go w sposób obiektywny i bez wyolbrzymiania jego właściwości;

b) jest precyzyjna, możliwa do zweryfikowania i nie może wprowadzać w błąd.

ba) nie może zachęcać do nadmiernego lub niewłaściwego stosowania produktu leczniczego. **[Popr. 286]**

4. Jakakolwiek forma reklamy mająca na celu uwydatnianie w negatywny sposób innego produktu leczniczego jest zabroniona. Reklama sugerująca, że dany produkt leczniczy jest bezpieczniejszy lub skuteczniejszy niż inny produkt leczniczy, również jest zabroniona, chyba że zostanie to wykazane i poparte w charakterystyce produktu leczniczego ***w odniesieniu do odpowiednich wskazań i populacji pacjentów***. **[Popr. 287]**

Artykuł 177

Ograniczenia dotyczące reklamy produktów leczniczych

1. Państwa członkowskie wprowadzają zakaz reklamy skierowanej do ogółu społeczeństwa produktów leczniczych, które:

a) są dostępne jedynie na receptę lekarską zgodnie rozdziałem IV;

b) zawierają substancje sklasyfikowane jako psychotropowe lub odurzające w rozumieniu konwencji międzynarodowych.

ba) są antybiotykami lub środkami przeciwdrobnoustrojowymi, w przypadku których istnieje zidentyfikowane ryzyko oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe zgodnie z art. 51 ust. 1a. **[Popr. 288]**

2. Produkty lecznicze, które mogą być objęte reklamą skierowaną do ogółu społeczeństwa, są to produkty, które, z uwagi na ich skład oraz cel działania, są przeznaczone i opracowane do stosowania bez interwencji ~~lekarza~~***pracownika służby zdrowia*** do celów diagnostycznych lub przepisywania lub monitorowania przebiegu leczenia, w razie potrzeby po zasięgnięciu opinii farmaceuty. **[Popr. 289]**

3. Państwa członkowskie są uprawnione do wprowadzenia, na ich terytorium, zakazu reklamy skierowanej do ogółu społeczeństwa produktów leczniczych, w odniesieniu do których może być zwracany koszt zakupu.

4. Zakaz określony w ust. 1 nie ma zastosowania do kampanii szczepień ~~prowadzonych przez sektor i~~ zatwierdzonych przez właściwe organy państw członkowskich. **[Popr. 290]**

5. Zakaz, o którym mowa w ust. 1, stosuje się bez uszczerbku dla przepisów art. 21 dyrektywy 2010/13/UE.

6. Państwa członkowskie wprowadzają zakaz bezpośredniej dystrybucji produktów leczniczych wśród ogółu społeczeństwa przez sektor do celów promocyjnych.

Artykuł 178

Reklama skierowana do ogółu społeczeństwa

1. Bez uszczerbku dla przepisów art. 177 każda reklama produktu leczniczego skierowana do ogółu społeczeństwa:

a) jest określona wyraźnie w taki sposób, że odbiera się ten przekaz jako reklamę i że identyfikuje się ten produkt jednoznacznie jako produkt leczniczy;

b) zawiera co najmniej poniższe informacje:

(i) nazwę produktu leczniczego, a także jego nazwę zwyczajową, jeżeli produkt zawiera tylko jedną substancję czynną;

(ii) informacje ~~niezbędne do~~***konieczne dla*** prawidłowego stosowania ***i usuwania*** produktu leczniczego; **[Popr. 291]**

(iii) wyraźną, czytelną zachętę do uważnego przeczytania instrukcji na ulotce dołączonej do opakowania lub na opakowaniu ***zbiorczym*** zewnętrznym, w zależności od sytuacji***, oraz do zasięgnięcia opinii lekarza lub farmaceuty w celu uzyskania dodatkowych informacji***. **[Popr. 292]**

2. Państwa członkowskie mogą zdecydować, że reklama produktu leczniczego skierowana do ogółu społeczeństwa może, niezależnie od ust. 1, obejmować wyłącznie nazwę produktu leczniczego lub jego substancji czynnej lub znak towarowy jeżeli celem reklamy jest wyłącznie przypomnienie produktu.

2a. Komisja przyjmuje akty delegowane zgodnie z art. 215 w celu uzupełnienia niniejszej dyrektywy poprzez określenie wymogów dotyczących bezpośredniej i pośredniej reklamy produktów leczniczych za pośrednictwem mediów społecznościowych i innych platform medialnych oraz lokowania produktów przez celebrytów i influencerów. **[Popr. 293]**

Artykuł 179

Ograniczenia dotyczące reklamy skierowanej do ogółu społeczeństwa

1. Reklama produktu leczniczego skierowana do ogółu społeczeństwa nie zawiera żadnego elementu, który:

a) sprawia wrażenie, że wizyta u lekarza lub operacja chirurgiczna nie jest konieczna, w szczególności poprzez stawianie diagnozy lub sugerowanie leczenia drogą korespondencyjną;

b) sugeruje, że skutki przyjmowania produktu leczniczego są gwarantowane, nie towarzyszą im reakcje niepożądane lub że są one lepsze niż w przypadku stosowania innego leczenia lub produktu leczniczego albo że są w stosunku do nich równorzędne;

c) sugeruje, że zdrowie może poprawić się dzięki zażywaniu danego produktu leczniczego;

d) sugeruje, że zdrowie mogłoby ucierpieć w wyniku niezażywania produktu leczniczego;

e) skierowany jest wyłącznie lub głównie do dzieci;

f) odnosi się do zaleceń naukowców, pracowników służby zdrowia lub osób, które nie należą do żadnej z tych grup, lecz które z racji swojej pozycji społecznej mogłyby zachęcać do konsumpcji produktów leczniczych;

g) sugeruje, że produkt leczniczy jest środkiem spożywczym, produktem kosmetycznym lub innym produktem konsumpcyjnym;

h) sugeruje, że bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego wynika z faktu, że jest on naturalny ***lub nie jest produktem chemicznym***; **[Popr. 294]**

i) mógłby, przy pomocy opisu lub szczegółowego przedstawienia przebiegu przypadku chorobowego prowadzić do postawienia mylnej autodiagnozy;

j) odnosi się w sposób niewłaściwy, niepokojący lub wprowadzający w błąd do przypisywanych właściwości uzdrawiających;

k) wykorzystuje, w sposób niewłaściwy, niepokojący lub wprowadzający w błąd, materiały obrazkowe przedstawiające zmiany w organizmie ludzkim spowodowane chorobą lub urazem lub działanie produktu leczniczego na organizm ludzki lub jego część.

2. Zakaz określony w ust. 1 lit. d) nie ma zastosowania do kampanii szczepień, o których mowa w art. 177 ust. 4.

Artykuł 180

Reklama skierowana do osób uprawnionych do przepisywania, podawania lub dostarczania produktów leczniczych

1. Każda reklama produktu leczniczego skierowana do osób uprawnionych do przepisywania, podawania lub dostarczania takich produktów obejmuje:

a) istotne informacje zgodne z charakterystyką produktu leczniczego;

b) status produktu leczniczego pod względem jego wydawania na receptę.

Państwa członkowskie mogą także wymagać, aby taka reklama zawierała cenę sprzedaży lub orientacyjną cenę różnych prezentacji oraz warunki refundacji ze strony organów zabezpieczenia społecznego.

2. Państwa członkowskie mogą zdecydować, że reklama produktu leczniczego skierowana do osób uprawnionych do przepisywania, podawania lub dostarczania takiego produktu leczniczego może, niezależnie od ust. 1, obejmować wyłącznie nazwę produktu leczniczego lub jego międzynarodową niezastrzeżoną nazwę, w przypadku gdy taka nazwa istnieje, lub znak towarowy, jeżeli celem reklamy jest wyłącznie przypomnienie produktu.

Artykuł 181

Dokumentacja uzupełniająca dotycząca reklamy skierowanej do osób uprawnionych do przepisywania, podawania lub dostarczania produktów leczniczych

1. Jakakolwiek dokumentacja dotycząca produktu leczniczego przekazywana w ramach promocji tego produktu leczniczego osobom uprawnionym do przepisywania, podawania lub dostarczania takich produktów zawiera co najmniej dane szczegółowe wymienione w art. 180 ust. 1 oraz wskazuje datę opracowania i ostatniej aktualizacji.

2. Wszelkie informacje zawarte w dokumentacji, o której mowa w ust. 1, są dokładne, aktualne, możliwe do zweryfikowania i wystarczająco kompletne, aby umożliwić odbiorcy sformułowanie własnej opinii na temat wartości terapeutycznej danego produktu leczniczego.

3. Cytaty, jak również tabele i inne materiały ilustracyjne pochodzące z pism medycznych lub innych prac naukowych, przeznaczone do wykorzystania w dokumentacji, o której mowa w ust. 1, są wiernie odtworzone z dokładnym wskazaniem źródła ich pochodzenia.

Artykuł 182

Obowiązki dotyczące przedstawicieli medycznych

1. Przedstawiciele medyczni zostają odpowiednio przeszkoleni przez przedsiębiorstwo, które ich zatrudnia, i posiadają wystarczającą wiedzę naukową, aby móc przekazywać dokładne i możliwie najbardziej kompletne informacje na temat promowanych przez siebie produktów leczniczych. Informacje przekazywane przez przedstawicieli medycznych są zgodne z art. 176.

2. W czasie każdej wizyty przedstawiciele medyczni przekazują osobom odwiedzanym lub udostępniają im charakterystyki każdego produktu leczniczego, który prezentują, łącznie z danymi na temat ceny i warunkami refundacji, o których mowa w art. 180 ust. 1 akapit drugi, o ile pozwalają na to przepisy danego państwa członkowskiego.

3. Przedstawiciele medyczni przekazują służbom naukowym, o których mowa w art. 187 ust. 1, wszelkie informacje na temat stosowania produktów leczniczych, które reklamują, ze szczególnym uwzględnieniem jakichkolwiek reakcji niepożądanych zgłoszonych im przez osoby, które odwiedzają.

Artykuł 183

Promowanie produktów leczniczych

1. W przypadku gdy produkty lecznicze promuje się ~~wśród~~***wobec*** osób uprawnionych do ich przepisywania lub ***do*** dostarczania, nie można takim osobom dostarczać, oferować lub obiecywać żadnych ***upominków,*** korzyści ~~majątkowych~~ ***pieniężnych*** lub świadczeń ~~rzeczowych, chyba że mają małą wartość pieniężną i wiążą się z praktyką medyczną lub farmaceutyczną~~***w naturze***. **[Popr. 295]**

2. Przejawy gościnności podczas promocji sprzedaży są zawsze ściśle ograniczone do ich głównego celu oraz nie mogą być adresowane do osób innych niż osoby uprawnione do przepisywania lub dostarczania produktów leczniczych.

3. Osoby uprawnione do przepisywania lub dostarczania produktów leczniczych nie zabiegają o zachęty zakazane na podstawie ust. 1 lub sprzeczne z ust. 2 ani ich nie przyjmują.

4. Zasady określone w ust. 1, 2 i 3 pozostają bez wpływu na istniejące środki lub praktyki handlowe w państwach członkowskich dotyczące cen, marż i rabatów.

Artykuł 184

Przejawy gościnności podczas wydarzeń naukowych

Przepisy art. 183 ust. 1 nie stanowią przeszkody dla bezpośrednich lub pośrednich przejawów gościnności podczas wydarzeń organizowanych wyłącznie w celach zawodowych i naukowych. Takie przejawy gościnności są zawsze ściśle ograniczone do głównego celu naukowego danego wydarzenia. Nie mogą być one adresowane do osób innych niż osoby uprawnione do przepisywania lub dostarczania produktów leczniczych.

Artykuł 185

Dostarczanie próbek produktów leczniczych

1. Bezpłatne próbki produktów leczniczych dostarcza się na zasadzie wyjątku jedynie osobom uprawnionym do ich przepisywania oraz na poniższych warunkach:

a) liczba próbek każdego produktu leczniczego wydawanego corocznie na receptę jest ograniczona;

b) dostarczanie próbek następuje w odpowiedzi na pisemny wniosek, podpisany i opatrzony datą, złożony przez osoby uprawnione do przepisywania lub dostarczania produktów leczniczych;

c) osoby uprawnione do dostarczania próbek prowadzą odpowiedni system kontroli i rozliczalności;

d) żadna próbka nie może być większa niż najmniejsza prezentacja produktu na rynku;

e) każda próbka jest oznaczona jako „bezpłatna próbka medyczna — nieprzeznaczona na sprzedaż" lub opatrzona innym sformułowaniem posiadającym to samo znaczenie;

f) każdej próbce towarzyszy kopia charakterystyki produktu leczniczego;

g) nie można dostarczać próbek produktów leczniczych zawierających substancje sklasyfikowane jako ***antybiotyki,*** psychotropowe lub odurzające w rozumieniu konwencji międzynarodowych. **[Popr. 296]**

2. W wyjątkowych przypadkach bezpłatne próbki produktów leczniczych niewydawanych na receptę lekarską mogą być również dostarczane osobom uprawnionym do ich dostarczania, z zastrzeżeniem warunków określonych w ust. 1.

3. Państwa członkowskie mogą także wprowadzać dalsze ograniczenia w zakresie dystrybucji próbek niektórych produktów leczniczych.

Artykuł 186

Wdrożenie przepisów dotyczących reklamy przez państwa członkowskie

1. Państwa członkowskie zapewniają odpowiednie i skuteczne metody monitorowania reklamy produktów leczniczych. ***Przynajmniej w przypadku reklam skierowanych do ogółu społeczeństwa*** takie metody~~, które mogą się opierać~~ ***opierają się*** na systemie uprzedniej weryfikacji~~,~~ ***i*** w każdym przypadku obejmują przepisy prawne, zgodnie z którymi osoby lub organizacje uznawane na podstawie prawa krajowego za posiadające uzasadniony interes w zakazywaniu jakiejkolwiek reklamy niezgodnej z niniejszym rozdziałem, mogą wszcząć postępowanie sądowe w odniesieniu do takiej reklamy lub wnieść sprawę dotyczącą takiej reklamy do właściwego organu państwa członkowskiego w celu podjęcia decyzji w sprawie skarg albo wszczęcia właściwego postępowania sądowego. **[Popr. 297]**

2. Zgodnie z przepisami prawnymi, o których mowa w ust. 1, państwa członkowskie przyznają sądom i właściwym organom państw członkowskich uprawnienia umożliwiające im, w przypadkach kiedy uznają takie środki za konieczne, biorąc pod uwagę interesy wszystkich zainteresowanych, w szczególności interes publiczny:

a) nakazanie zaprzestania reklamy wprowadzającej w błąd lub wszczęcia właściwego postępowania sądowego w celu nakazania zaprzestania tej reklamy; lub

b) jeżeli reklama wprowadzająca w błąd nie została jeszcze opublikowana, ale jej publikacja ma wkrótce nastąpić, zakazanie takiej reklamy lub wszczęcie właściwego postępowania w celu wydania zakazu takiej publikacji.

Państwa członkowskie przyznają sądom lub właściwym organom państw członkowskich uprawnienia, o których mowa w akapicie pierwszym lit. a) i b), nawet w przypadku braku dowodu rzeczywistej straty lub szkody lub zamiaru lub zaniedbania ze strony reklamującego.

3. Państwa członkowskie ustanawiają przepis dotyczący środków, o których mowa w ust. 2, wprowadzanych w ramach procedury przyspieszonej, ze skutkiem tymczasowym albo ostatecznym.

Do każdego państwa członkowskiego należy decyzja, który z dwóch wariantów określonych w akapicie pierwszym wybrać.

4. Państwa członkowskie mogą przyznać sądom lub właściwym organom państw członkowskich uprawnienia umożliwiające im w celu wyeliminowania trwałych skutków reklamy wprowadzającej w błąd, której zaprzestanie zostało nakazane w wyniku ostatecznej decyzji:

a) nakazanie publikacji tej decyzji w całości lub w części i w takiej formie, którą uznają za właściwą;

b) wymaganie dodatkowo publikacji oświadczenia o sprostowaniu.

4a. Państwa członkowskie tworzą i prowadzą krajowy rejestr służący przejrzystości transferu wartości majątkowych w odniesieniu do działań reklamowych, o których mowa w art. 175, 177, 180 i 182 do 185, nakierowanych na osoby uprawnione do przepisywania produktów leczniczych. Komisja publikuje na swojej stronie internetowej wykaz odsyłający do wszystkich rejestrów krajowych. **[Popr. 298]**

4b. Rejestry krajowe, o których mowa w ust. 4a niniejszego artykułu, obejmują co najmniej następujące informacje:

a) nazwę posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

b) imię i nazwisko osoby uprawnionej do przepisywania recept;

c) dany produkt leczniczy;

d) rodzaj działania reklamowego, o którym mowa w art. 175 ust. 1 akapit drugi lit. b)–g) i art. 184;

e) wartość pieniężna. **[Popr. 299]**

4c. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu korzystają z krajowego rejestru służącego przejrzystości, o którym mowa w ust. 4a, w celu przekazania informacji, o których mowa w ust. 4b, w odniesieniu do każdej osoby uprawnionej do przepisywania produktów leczniczych w państwie członkowskim, w którym takie działanie ma miejsce. **[Popr. 300]**

5. W ust. 1–~~4~~ ***4c*** nie wyklucza się dobrowolnej kontroli reklamy produktów leczniczych przez organy samoregulacyjne ~~oraz odwoływania się do takich organów, jeżeli postępowanie przed takimi organami jest możliwe oprócz postępowania sądowego lub administracyjnego, o którym mowa w ust. 1.~~ **[Popr. 301]**

Artykuł 187

Wdrożenie przepisów dotyczących reklamy przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ustanawiają, w ramach swoich przedsiębiorstw lub podmiotów nienastawionych na zysk, służbę naukową odpowiedzialną za informacje na temat produktów leczniczych, które wprowadzają do obrotu.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

a) udostępnia lub przekazuje właściwym organom państw członkowskich lub organom odpowiedzialnym za monitorowanie reklamy produktów leczniczych próbkę wszystkich reklam pochodzących z jego przedsiębiorstwa lub podmiotów nienastawionych na zysk wraz z oświadczeniem wskazującym osoby, do których jest ona skierowana, metodę upowszechniania i datę pierwszego upowszechnienia;

b) zapewnia, by reklama produktów leczniczych przez jego przedsiębiorstwo lub podmioty nienastawione na zysk spełniała wymogi niniejszego rozdziału;

c) sprawdza, czy przedstawiciele medyczni zatrudnieni w jego przedsiębiorstwie lub podmiotach nienastawionych na zysk zostali odpowiednio przeszkoleni i wypełniają obowiązki nałożone na nich na podstawie art. 182 ust. 2 i 3;

d) przekazuje właściwym organom państw członkowskich lub organom odpowiedzialnym za monitorowanie reklamy produktów leczniczych informacje i zapewnia pomoc, które są niezbędne do wykonywania ich obowiązków;

da) zgłaszania działań w krajowych rejestrach, jak określono w art. 186 ust. 4c. **[Popr. 302]**

e) zapewnia natychmiastowe i pełne wykonanie decyzji podjętych przez właściwe organy państw członkowskich lub organy odpowiedzialne za monitorowanie reklamy produktów leczniczych.

3. Państwa członkowskie nie wprowadzają zakazu wspólnej promocji produktu leczniczego przez posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz co najmniej jedno przedsiębiorstwo przez nich wyznaczone.

Rozdział XIV

Nadzór i kontrole

Sekcja 1

Nadzór

Artykuł 188

System nadzoru i inspekcji

1. Właściwy organ danego państwa członkowskiego, we współpracy z Agencją oraz, w stosownych przypadkach, z innymi państwami członkowskimi, zapewnia zgodność z przepisami niniejszej dyrektywy, a mianowicie z zasadami dobrej praktyki wytwarzania i dobrych praktyk dystrybucyjnych, o których mowa w art. 160 i 161.

Do celów akapitu pierwszego właściwy organ państwa członkowskiego dysponuje systemem nadzoru, który obejmuje następujące środki:

a) zapowiedziane i, w stosownych przypadkach, niezapowiedziane inspekcje na miejscu;

b) w uzasadnionych przypadkach – inspekcje zdalne;

c) środki kontroli zgodności;

d) skuteczne działania następcze w związku ze środkami, o których mowa w lit. a), b) i c).

2. Właściwe organy danego państwa członkowskiego oraz Agencja wymieniają informacje na temat planowanych lub przeprowadzonych inspekcji, o których mowa w ust. 1 akapit drugi lit. a) i b), oraz współpracują w zakresie koordynacji takich inspekcji.

3. Właściwy organ państwa członkowskiego zapewnia, aby środki, o których mowa w ust. 1 akapit drugi, zostały wprowadzone przez oficjalnych przedstawicieli właściwego organu państwa członkowskiego:

a) z częstotliwością odpowiednią do ryzyka, w pomieszczeniach lub w odniesieniu do działalności wytwórców produktów leczniczych z siedzibą w Unii lub w państwach trzecich, w tym w stosownych przypadkach w centralnych lub zdecentralizowanych miejscach wytwarzania, oraz w pomieszczeniach lub w odniesieniu do działalności hurtowników produktów leczniczych z siedzibą w Unii;

b) z częstotliwością odpowiednią do ryzyka, w pomieszczeniach lub w odniesieniu do działalności wytwórców substancji czynnych z siedzibą w Unii lub w państwach trzecich oraz w pomieszczeniach lub w odniesieniu do działalności importerów lub dystrybutorów substancji czynnych z siedzibą w Unii.

4. W celu określenia częstotliwości odpowiedniej do ryzyka, o której mowa w ust. 3 lit. b), właściwy organ państwa członkowskiego może:

a) korzystać ze sprawozdań z inspekcji sporządzonych przez zaufane organy regulacyjne spoza Unii;

b) uwzględnić, czy wytwórca substancji czynnej ma siedzibę w państwie trzecim wymienionym w wykazie, o którym mowa w art. 159 ust. 2.

5. W przypadku gdy właściwy organ państwa członkowskiego uzna to za konieczne, w szczególności w przypadku gdy istnieją podstawy do podejrzeń o nieprzestrzeganie przepisów niniejszej dyrektywy, w tym zasad dobrej praktyki wytwarzania i dobrych praktyk dystrybucyjnych, o których mowa w art. 160 i 161, ***lub na podstawie oceny ryzyka,*** może on zlecić swoim oficjalnym przedstawicielom wprowadzenie środków, o których mowa w ust. 1 akapit drugi, w pomieszczeniach lub w odniesieniu do działalności: **[Popr. 303]**

a) wytwórców lub importerów produktów leczniczych ubiegających się o pozwolenie na wytwarzanie i przywóz lub hurtowników ubiegających się o pozwolenie na dystrybucję hurtową;

b) wytwórców substancji czynnej ubiegających się o rejestrację lub miejsc wytwarzania ubiegających się o rejestrację jako zdecentralizowane miejsca wytwarzania;

c) posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

d) dystrybutorów produktów leczniczych lub ***producentów lub dystrybutorów*** substancji czynnych z siedzibą w państwach trzecich; **[Popr. 304]**

e) wytwórców substancji pomocniczych, funkcjonalnych substancji pomocniczych, materiałów wyjściowych lub produktów pośrednich z siedzibą na jego terytorium lub w państwie trzecim;

f) importerów substancji pomocniczych, funkcjonalnych substancji pomocniczych, materiałów wyjściowych lub produktów pośrednich z siedzibą na jego terytorium;

g) osób pośredniczących w obrocie produktami leczniczymi znajdujących się na jego terytorium.

5a. Agencja opracowuje wytyczne dotyczące korzystania z unijnej bazy danych. **[Popr. 305]**

6. Środki, o których mowa w ust. 1 akapit drugi, mogą być również wprowadzone na wniosek właściwego organu państwa członkowskiego, Komisji lub Agencji w Unii lub w państwach trzecich lub, w stosownych przypadkach, poprzez zwrócenie się do państwowego laboratorium kontroli produktów leczniczych lub laboratorium wyznaczonego przez państwo członkowskie do celu przeprowadzenia badań próbek.

7. Każde państwo członkowskie zapewnia, aby oficjalni przedstawiciele właściwego organu byli uprawnieni i zobowiązani do wykonywania co najmniej jednego z następujących działań:

a) przeprowadzania inspekcji zakładów wytwórczych lub przedsiębiorstw handlowych wytwórców produktów leczniczych, substancji czynnych lub substancji pomocniczych oraz wszelkich laboratoriów zatrudnionych przez posiadacza pozwolenia na wytwarzanie w celu przeprowadzenia weryfikacji i kontroli zgodnie z art. 8;

b) pobierania próbek podczas inspekcji lub żądania próbek w ramach środków, o których mowa w ust. 1 akapit drugi, w tym wszelkich wymaganych podstawowych materiałów do badań lub odczynników w celu przeprowadzenia niezależnych badań przez państwowe laboratorium kontroli produktów leczniczych lub laboratorium wyznaczone do tego celu przez państwo członkowskie;

c) przeprowadzania inspekcji pomieszczeń, rejestrów, dokumentów i pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub jakiegokolwiek przedsiębiorstwa zatrudnionego przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do wykonywania działań opisanych w rozdziale IX.

8. Inspekcje, o których mowa w ust. 1 akapit drugi lit. a) i b), przeprowadza się zgodnie z zasadami, o których mowa w art. 190.

9. Po każdej inspekcji przeprowadzonej zgodnie z ust. 3 i 5 właściwy organ danego państwa członkowskiego wydaje sprawozdanie dotyczące zgodności działalności wytwórczej podlegającej inspekcji z dobrą praktyką wytwarzania i dobrymi praktykami dystrybucyjnymi, o których mowa odpowiednio w art. 160 i 161.

10. Właściwy organ państwa członkowskiego, którego oficjalni przedstawiciele przeprowadzili inspekcje zgodnie z ust. 3 i 5, udostępnia projekt sprawozdania podmiotowi podlegającemu inspekcji.

11. Przed przyjęciem sprawozdania właściwy organ państwa członkowskiego zapewnia podmiotowi podlegającemu inspekcji możliwość przedłożenia uwag.

12. Bez uszczerbku dla jakichkolwiek uzgodnień, jakie mogły zostać dokonane między Unią a państwami trzecimi, państwo członkowskie, Komisja lub Agencja mogą zażądać od wytwórcy produktu leczniczego lub substancji czynnej z siedzibą w państwie trzecim, by poddał się inspekcji, o której mowa w niniejszym artykule.

13. W terminie 90 dni od zakończenia inspekcji przeprowadzonej zgodnie z ust. 3 i 5 właściwy organ danego państwa członkowskiego wydaje podmiotowi podlegającemu inspekcji certyfikat zgodności z zasadami dobrej praktyki wytwarzania lub dobrych praktyk dystrybucyjnych, jeżeli wynik tej inspekcji wskazuje, że podmiot podlegający inspekcji przestrzega zasad dobrej praktyki wytwarzania lub dobrych praktyk dystrybucyjnych, o których mowa w art. 160 i 161.

14. Jeżeli wynik inspekcji przeprowadzonej zgodnie z ust. 3, 4 i 5 wskazuje, że podmiot poddany inspekcji nie przestrzega zasad dobrej praktyki wytwarzania lub dobrych praktyk dystrybucyjnych, o których mowa w art. 160 i 161, właściwy organ danego państwa członkowskiego wydaje oświadczenie o braku zgodności.

15. Właściwy organ państwa członkowskiego wprowadza certyfikaty dobrej praktyki wytwarzania lub dobrych praktyk dystrybucyjnych do odpowiedniej unijnej bazy danych zarządzanej przez Agencję w imieniu Unii. Zgodnie z art. 157 właściwy organ państw członkowskich wprowadza również do tej bazy danych informacje dotyczące rejestracji importerów, wytwórców i dystrybutorów substancji czynnych oraz zdecentralizowanych miejsc wytwarzania prowadzących zdecentralizowaną działalność wytwórczą, w tym ich odnośniki w bazie danych do pozwolenia na wytwarzanie w centralnym miejscu wytwarzania.

16. Jeżeli w wyniku inspekcji przeprowadzonej zgodnie z ust. 5 okaże się, że podmiot podlegający inspekcji nie spełnia wymogów prawnych lub zasad dobrej praktyki wytwarzania lub dobrych praktyk dystrybucyjnych, o których mowa w art. 160 i 161, informacje te wprowadza się do unijnej bazy danych, o której mowa w ust. 15.

17. Jeżeli w wyniku działania przeprowadzonego zgodnie z ust. 7 lit. c) stwierdzono, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie przestrzega systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zgodnie z pełnym opisem systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz przepisów rozdziału IX, właściwy organ danego państwa członkowskiego zwraca uwagę posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na te uchybienia i umożliwia mu przedstawienie uwag.

W takim przypadku dane państwo członkowskie informuje odpowiednio pozostałe państwa członkowskie, Agencję i Komisję.

W stosownych przypadkach dane państwo członkowskie wprowadza niezbędne środki w celu zapewnienia, by posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podlegał skutecznym, proporcjonalnym i odstraszającym sankcjom określonym w art. 206.

Artykuł 189

Współpraca w zakresie inspekcji

1. Na wniosek co najmniej jednego właściwego organu inspekcje, o których mowa w art. 188 ust. 3 i 5, mogą być przeprowadzane przez oficjalnych przedstawicieli z więcej niż jednego państwa członkowskiego wraz z inspektorami Agencji zgodnie z art. 52 ust. 2 lit. a) [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004] („wspólna inspekcja").

Właściwy organ państwa członkowskiego otrzymujący wniosek o wspólną inspekcję dokłada wszelkich uzasadnionych starań w celu przyjęcia takiego wniosku oraz koordynowania i wspierania tej wspólnej inspekcji, w przypadkach gdy:

a) wykazano lub istnieją uzasadnione podstawy, by podejrzewać, że działania prowadzone na terytorium państwa członkowskiego otrzymującego wniosek stanowią ryzyko w zakresie bezpieczeństwa i jakości w państwie członkowskim właściwego organu występującym z wnioskiem o wspólną inspekcję;

b) właściwe organy państwa członkowskiego występującego z wnioskiem o wspólną inspekcję wymagają do przeprowadzenia tej inspekcji specjalistycznej technicznej wiedzy eksperckiej, którą dysponuje państwo członkowskie otrzymujące wniosek o wspólną kontrolę;

c) właściwy organ państwa członkowskiego otrzymującego wniosek zgadza się, że istnieją inne uzasadnione podstawy do przeprowadzenia wspólnej inspekcji, takie jak szkolenie inspektorów, wymiana dobrych praktyk.

2. Właściwe organy uczestniczące we wspólnej inspekcji przed inspekcją zawierają umowę określającą co najmniej następujące elementy:

a) zakres i cel wspólnej inspekcji;

b) role uczestniczących inspektorów podczas inspekcji i po jej zakończeniu, w tym wyznaczenie organu kierującego inspekcją;

c) uprawnienia i obowiązki poszczególnych właściwych organów.

3. Właściwe organy uczestniczące we wspólnej inspekcji zobowiązują się w tej umowie do wspólnej akceptacji wyników inspekcji.

4. W przypadku gdy wspólna inspekcja odbywa się w jednym z państw członkowskich, właściwy organ kierujący wspólną inspekcją zapewnia, aby wspólna inspekcja była przeprowadzana zgodnie z przepisami krajowymi państwa członkowskiego, w którym odbywa się wspólna inspekcja.

5. Państwa członkowskie mogą ustanawiać programy wspólnych inspekcji w celu ułatwienia przeprowadzania rutynowych wspólnych inspekcji. Państwa członkowskie mogą realizować takie programy w ramach umowy, o której mowa w ust. 2 i 3.

6. Właściwy organ państwa członkowskiego może zwrócić się do innego właściwego organu o przejęcie jednej z jego inspekcji, o których mowa w art. 188 ust. 3 i 5.

7. Ten inny właściwy organ państwa członkowskiego informuje właściwy organ występujący z wnioskiem, czy uwzględnia wniosek o przeprowadzenie inspekcji, w terminie 10 dni. W przypadku wyrażenia zgody jest on odpowiedzialny jako właściwy organ za przeprowadzanie inspekcji zgodnie z niniejszą sekcją.

8. Do celów ust. 6 i po zatwierdzeniu wniosku właściwy organ występujący z wnioskiem przedkłada w odpowiednim czasie odpowiednie informacje niezbędne do przeprowadzenia inspekcji właściwemu organowi państwa członkowskiego, który uwzględnił wniosek.

Artykuł 190

Wytyczne dotyczące inspekcji

1. Komisja może przyjmować akty wykonawcze w celu ustanowienia zasad mających zastosowanie do:

a) systemu nadzoru, o którym mowa w art. 188 ust. 1;

b) wspólnych inspekcji, o których mowa w art. 189 ust. 1;

c) wymiany informacji i współpracy między państwami członkowskimi a Agencją w zakresie koordynacji inspekcji w ramach systemu nadzoru; oraz

d) zaufanych organów regulacyjnych spoza Unii.

Akty wykonawcze, o których mowa w akapicie pierwszym, przyjmuje się zgodnie z procedurą, o której mowa w art. 214 ust. 2.

2. Państwa członkowskie we współpracy z Agencją ustalają formę i treść pozwolenia na wytwarzanie, o którym mowa w art. 142 ust. 1, i pozwolenia na dystrybucję hurtową, o którym mowa w art. 163 ust. 1, sprawozdania, o którym mowa w art. 188, certyfikatów dobrej praktyki wytwarzania i certyfikatów dobrych praktyk dystrybucyjnych, o których mowa w art. 188 ust. 13.

Sekcja 2

Kontrole

Artykuł 191

Kontrole dotyczące produktów leczniczych

Państwa członkowskie wprowadzają wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, aby posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego oraz, w stosownych przypadkach, posiadacz pozwolenia na wytwarzanie, dostarczyli dowody kontroli przeprowadzonych w odniesieniu do produktu leczniczego lub składników oraz kontroli przeprowadzonych na etapie pośrednim procesu wytwarzania, zgodnie z metodami określonymi w załączniku I.

Artykuł 192

Składanie sprawozdań z kontroli immunologicznych produktów leczniczych

Do celów wykonania art. 191 państwa członkowskie mogą wymagać od wytwórców produktów immunologicznych przedłożenia właściwemu organowi państwa członkowskiego kopii wszelkich sprawozdań pokontrolnych, podpisanych przez wykwalifikowaną osobę zgodnie z art. 153.

Artykuł 193

Kontrola serii określonego produktu leczniczego przez państwa członkowskie

1. W przypadku gdy uznaje się to za niezbędne w interesie zdrowia publicznego, państwo członkowskie może wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

a) żywych szczepionek,

b) immunologicznych produktów leczniczych stosowanych w początkowym uodpornianiu niemowląt lub innych grup ryzyka,

c) immunologicznych produktów leczniczych stosowanych w programach szczepień w ramach publicznej służby zdrowia,

d) nowych immunologicznych produktów leczniczych lub immunologicznych produktów leczniczych wytwarzanych przy użyciu nowych lub zmienionych rodzajów technologii lub nowych dla konkretnego wytwórcy, w okresie przejściowym wymienionym zwykle w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu,

dostarczania próbek z każdej serii towaru pakowanego luzem lub produktu leczniczego do zbadania przez państwowe laboratorium kontroli produktów leczniczych albo przez laboratorium, które państwo członkowskie wyznaczyło do tego celu, przed wprowadzeniem do obrotu, chyba że właściwy organ w innym państwie członkowskim uprzednio zbadał daną serię i oświadczył, że jest ona zgodna z zatwierdzonymi wymogami. W takim przypadku deklaracja zgodności wydana przez inne państwa członkowskie jest bezpośrednio uznawana. Państwa członkowskie zapewniają, aby takie badanie zostało przeprowadzone w ciągu 30 dni od otrzymania próbek.

2. W przypadku gdy w interesie zdrowia publicznego prawo państwa członkowskiego to przewiduje, właściwe organy państwa członkowskiego mogą wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza dostarczania próbek z każdej serii towaru pakowanego luzem lub produktu leczniczego do zbadania przez państwowe laboratorium kontroli produktów leczniczych albo przez laboratorium, które państwo członkowskie wyznaczyło do tego celu, przed dopuszczeniem obrotu, chyba że właściwe organy innego państwa członkowskiego uprzednio zbadały daną serię i oświadczyły, że jest ona zgodna z zatwierdzonymi specyfikacjami. ***W takim przypadku deklaracja zgodności wydana przez inne państwo członkowskie jest uznawana.*** Państwa członkowskie zapewniają, aby takie badanie zostało przeprowadzone w ciągu 60 dni od daty otrzymania próbek. **[Popr. 306]**

Artykuł 194

Procesy przygotowywania produktów leczniczych otrzymywanych z ~~ludzkiej krwi lub~~***substancji pochodzenia*** ludzkiego ~~osocza~~ **[Popr. 307]**

1. Państwa członkowskie wprowadzają wszelkie niezbędne środki w celu zapewnienia, aby procesy wytwarzania i oczyszczania stosowane w przygotowaniu produktów leczniczych otrzymywanych z ~~ludzkiej krwi lub~~***substancji pochodzenia*** ludzkiego ~~osocza~~ zostały w odpowiedni sposób zatwierdzone, i zapewniały jednorodność między kolejnymi seriami oraz gwarancję braku ~~szczególnego skażenia wirusowego~~***istotnych zagrożeń dla zdrowia ludzkiego, w tym zanieczyszczeń***, w zakresie, w jakim pozwala na to stan technologii. **[Popr. 308]**

2. W tym celu wytwórcy zgłaszają właściwym organom państw członkowskich metody stosowane w celu ~~ograniczenia lub wyeliminowania wirusów chorobotwórczych, które są łatwo przenoszone przez produkty lecznicze otrzymywane z ludzkiej krwi lub~~***zapewnienia jakości i bezpieczeństwa substancji pochodzenia*** ludzkiego***, tak jak zostało to określone w rozporządzeniu (UE) 2024/1938 [rozporządzenie SoHO]*** ~~osocza~~. Właściwy organ państwa członkowskiego może dostarczyć próbki towaru pakowanego luzem lub produktu leczniczego do zbadania przez laboratorium państwowe lub laboratorium wyznaczone do tego celu albo w czasie rozpatrywania wniosku zgodnie z art. 29, albo po udzieleniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. **[Popr. 309]**

Rozdział XV

Ograniczenia dotyczące pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Artykuł 195

Zawieszanie, uchylanie lub zmiana warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Właściwe organy państw członkowskich lub, w przypadku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej – Komisja, zawieszają, uchylają lub zmieniają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w następstwie przyjęcia stanowiska, że produkt leczniczy jest szkodliwy lub nieskuteczny terapeutycznie, że stosunek korzyści do ryzyka nie jest pozytywny lub że jakościowy i ilościowy skład nie jest zgodny z podanym. Uważa się, że brak skuteczności terapeutycznej zachodzi w przypadku gdy zostanie stwierdzone, że produkt leczniczy nie powoduje skutków terapeutycznych.

2. Właściwe organy państw członkowskich lub, w przypadku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej – Komisja, mogą zawiesić, uchylić lub zmienić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, jeżeli stwierdzono poważne zagrożenie dla środowiska naturalnego lub zdrowia publicznego, któremu posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie zaradził w wystarczającym stopniu***, i jeżeli zagrożeń nie można złagodzić za pomocą warunków określonych w art. 44 ust. 1 akapit pierwszy lit. h) lub art. 87 ust. 1 akapit pierwszy lit. c) po decyzji o zawieszeniu lub zmianie. Każda taka decyzja uwzględnia korzyści kliniczne produktu leczniczego i potrzeby pacjentów, w tym dostępne alternatywne metody leczenia.*** **[Popr. 310]**

3. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu można zawiesić, uchylić lub zmienić również w przypadku, gdy dane szczegółowe dołączone do wniosku, jak określono w art. 6, 9–14 lub załącznikach I–V, są nieprawidłowe lub nie zostały zmienione zgodnie z art. 90, w przypadku, gdy nie spełniono warunków, o których mowa w art. 44, 45 i 87, lub w przypadku, gdy nie zostały przeprowadzone kontrole, o których mowa w art. 191.

4. Ust. 2 ma również zastosowanie w przypadku, gdy wytwarzanie produktu leczniczego nie odbywa się zgodnie z danymi szczegółowymi podanymi zgodnie z załącznikiem I lub gdy kontrole nie są prowadzone zgodnie z metodami kontroli opisanymi zgodnie z załącznikiem I.

5. Właściwe organy państwa członkowskiego lub, w przypadku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej – Komisja zawieszają lub uchylają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla kategorii preparatów lub dla wszystkich preparatów, w przypadku gdy którekolwiek z wymagań ustanowionych w art. 143 nie jest już spełniane.

Artykuł 196

Zakaz dostaw lub wycofanie produktu leczniczego z obrotu

1. Bez uszczerbku dla środków przewidzianych w art. 195 właściwe organy państw członkowskich oraz, w przypadku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej – Komisja, wdrażają wszelkie właściwe kroki w celu zapewnienia, aby dostawa produktu leczniczego została zakazana oraz aby produkt leczniczy został wycofany z rynku, jeżeli przyjęto stanowisko, że:

a) produkt leczniczy jest szkodliwy;

b) produkt leczniczy jest nieskuteczny terapeutycznie;

c) stosunek korzyści do ryzyka nie jest pozytywny;

d) jego jakościowy i ilościowy skład nie jest zgodny z podanym;

e) kontrole produktu leczniczego lub jego składników oraz kontrole na etapie pośrednim procesu wytwarzania nie zostały przeprowadzone lub jakikolwiek inny wymóg lub obowiązek odnoszący się do przyznania pozwolenia na wytwarzanie nie został spełniony; lub

f) zidentyfikowano poważne zagrożenie dla środowiska naturalnego lub zdrowia publicznego za pośrednictwem środowiska, któremu posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie zaradził w wystarczającym stopniu ***za pomocą warunków określonych w art. 44 ust. 1 akapit pierwszy lit. h) lub art. 87 ust. 1 akapit pierwszy lit. c); każda taka decyzja uwzględnia również korzyści kliniczne produktu leczniczego i potrzeby pacjentów, w tym dostępne alternatywne metody leczenia.*** **[Popr. 311]**

2. Właściwy organ państwa członkowskiego lub, w przypadku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej – Komisja, może ograniczyć zakaz dostaw produktu lub jego wycofanie z rynku do tych serii, które są przedmiotem sporu.

3. Właściwy organ państwa członkowskiego lub – w przypadku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej – Komisja, może, w odniesieniu do produktu leczniczego, którego dostawa została zakazana lub który został wycofany z obrotu zgodnie z ust. 1 i 2, w wyjątkowych okolicznościach w trakcie okresu przejściowego, zezwolić na dostarczenie produktu leczniczego pacjentom, którzy są już leczeni z zastosowaniem tego produktu leczniczego.

Artykuł 197

Podejrzenia fałszowania produktów leczniczych oraz podejrzenia występowania wad jakościowych w produktach leczniczych

1. Państwa członkowskie dysponują systemem, który ma zapobiegać dostarczaniu pacjentom produktów leczniczych, co do których istnieje podejrzenie, że stanowią zagrożenie dla zdrowia.

2. System, o którym mowa w ust. 1, obejmuje odbieranie i rozpatrywanie powiadomień o podejrzeniach fałszowania produktów leczniczych oraz o podejrzeniach występowania wad jakościowych w produktach leczniczych. System obejmuje także wycofywanie z używania produktów leczniczych przez posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub wycofywanie ich z obrotu na podstawie nakazu właściwych organów państw członkowskich lub, w przypadku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej – Komisji, od wszelkich odpowiednich uczestników łańcucha dostaw w czasie normalnych godzin pracy i poza nimi. System umożliwia również wycofanie, w razie potrzeby z pomocą pracowników służby zdrowia, produktów leczniczych od pacjentów, którym je wydano.

3. Jeżeli podejrzewa się, że dany produkt leczniczy stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego, właściwy organ pierwszego państwa członkowskiego, w którym zidentyfikowano ten produkt, niezwłocznie przekazuje powiadomienie o zagrożeniu w ramach systemu wczesnego ostrzegania wszystkim państwom członkowskim i wszystkim uczestnikom łańcucha dostaw w danym państwie członkowskim. W razie uznania, że tego rodzaju produkty lecznicze wydano już pacjentom, w ciągu 24 godzin wydaje się pilne obwieszenia publiczne w celu wycofania tych produktów leczniczych od pacjentów. Obwieszczenia te zawierają dostateczne informacje na temat podejrzenia o wadzie jakościowej lub fałszerstwie i związanych z tym zagrożeń.

Artykuł 198

Zawieszanie lub uchylanie pozwoleń na wytwarzanie

W uzupełnieniu środków określonych w art. 196, właściwy organ państwa członkowskiego może zawiesić wytwarzanie lub przywóz produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich albo zawiesić lub uchylić pozwolenie na wytwarzanie dla kategorii preparatów lub dla wszystkich preparatów, w przypadku gdy nie są przestrzegane przepisy art. 144, 147, 153 i 191.

Artykuł 199

Odmowa, zawieszenie lub uchylenie w granicach określonych w dyrektywie

1. Odmówić wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, zawiesić je lub uchylić można wyłącznie z przyczyn określonych w niniejszej dyrektywie.

2. Decyzję dotyczącą zawieszenia wytwarzania lub przywozu produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich, zakazu dostaw lub wycofania z rynku produktu leczniczego można podjąć wyłącznie z przyczyn określonych w art. 195 ust. 5 i 196.

Rozdział XVI

Przepisy ogólne

Artykuł 200

Właściwe organy państw członkowskich

1. Państwa członkowskie wyznaczają właściwe organy do celów wykonywania zadań wynikających z niniejszej dyrektywy.

2. Państwa członkowskie zapewniają dostępność odpowiednich środków finansowych pozwalających na zatrudnienie pracowników oraz dostarczenie właściwym organom innych zasobów***, w tym odpowiedniej infrastruktury cyfrowej,*** niezbędnych do prowadzenia działań wymaganych w niniejszej dyrektywie i [zmienionym rozporządzeniu (WE) nr 726/2004]. **[Popr. 312]**

3. Właściwe organy państw członkowskich współpracują ze sobą oraz z Agencją i Komisją przy wykonywaniu swoich zadań przewidzianych w niniejszej dyrektywie i [zmienionym rozporządzeniu (WE) nr 726/2004] w celu zapewnienia właściwego stosowania i należytego egzekwowania przepisów. Właściwe organy państw członkowskich przekazują sobie wszelkie niezbędne informacje.

4. Właściwy organ państwa członkowskiego może przetwarzać dane osobowe dotyczące zdrowia pochodzące ze źródeł innych niż badania biomedyczne***, w tym dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej***, aby wspierać swoje zadania w zakresie zdrowia publicznego, a w szczególności ocenę i monitorowanie produktów leczniczych, w celu poprawy rzetelności oceny naukowej lub weryfikacji oświadczeń wnioskodawcy lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. **[Popr. 313]**

Przetwarzanie danych osobowych na podstawie niniejszej dyrektywy podlega odpowiednio rozporządzeniom (UE) 2016/679 i (UE) 2018/1725.

Artykuł 201

Współpraca z innymi organami

1. Przy stosowaniu niniejszej dyrektywy państwa członkowskie zapewniają, aby w przypadku pojawienia się pytań dotyczących statusu regulacyjnego produktu leczniczego w odniesieniu do jego związku z substancjami pochodzenia ludzkiego, o których mowa w rozporządzeniu (UE) nr [rozporządzenie SoHO], właściwe organy państw członkowskich konsultowały się z ***Agencją i*** odpowiednimi organami ustanowionymi na mocy tego rozporządzenia. **[Popr. 314]**

2. Państwa członkowskie, stosując niniejszą dyrektywę, wprowadzają niezbędne środki, aby zapewnić współpracę między właściwymi organami ds. produktów leczniczych a organami celnymi.

2a. Komisja, w celu zwiększenia pewności regulacyjnej i poprawy współpracy międzysektorowej, organizuje w razie konieczności wspólne posiedzenia Agencji i odpowiednich organów doradczych i regulacyjnych ustanowionych na podstawie innych przepisów Unii w celu oceny, do celów niniejszej dyrektywy, pojawiających się tendencji i pytań dotyczących statusu regulacyjnego produktów oraz osiągnięcia porozumienia w sprawie wspólnych zasad dotyczących statusu regulacyjnego. Podsumowania i wnioski, w tym opinie i wnioski każdego z odpowiednich organów, z tych wspólnych posiedzeń są podawane do wiadomości publicznej. **[Popr. 315]**

Artykuł 202

Wymiana przez państwa członkowskie informacji dotyczących pozwoleń na wytwarzanie lub dystrybucję hurtową produktów leczniczych

1. Państwa członkowskie wprowadzają wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, aby zainteresowane właściwe organy państw członkowskich przekazywały sobie wzajemnie informacje odpowiednie do celów zagwarantowania spełnienia wymogów dotyczących pozwoleń, o których mowa w art. 142 i 163, certyfikatów, o których mowa w art. 188 ust. 13, lub pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

2. Na podstawie uzasadnionego wniosku państwa członkowskie przekazują drogą elektroniczną sprawozdanie, o którym mowa w art. 188, właściwym organom innego państwa członkowskiego lub Agencji.

3. Wnioski wyciągnięte zgodnie z art. 188 ust. 13 lub art. 188 ust. 14 są ważne w całej Unii.

4. W wyjątkowych przypadkach, jeśli państwo członkowskie nie jest w stanie, z powodów uzasadnionych względami ochrony zdrowia publicznego, przyjąć wniosków wyciągniętych w następstwie inspekcji przewidzianej w art. 188 ust. 1, niezwłocznie powiadamia o tym Komisję i Agencję. Agencja powiadamia o tym zainteresowane państwa członkowskie.

5. Gdy Komisja zostanie powiadomiona o takich rozbieżnościach opinii, może, po konsultacji z zainteresowanymi państwami członkowskimi, wystąpić do inspektora, który przeprowadził pierwotną inspekcję, o przeprowadzenie nowej inspekcji; inspektorowi mogą towarzyszyć dwaj inni inspektorzy z państw członkowskich, które nie są stronami sporu.

Artykuł 203

Informacje na temat zakazu dostaw lub innych działań związanych z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu

1. Każde państwo członkowskie wprowadza właściwe środki w celu zapewnienia, aby decyzje w sprawie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, odmowy lub uchylenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, anulowania decyzji o odmowie wydania pozwolenia lub o jego uchyleniu, w sprawie zakazu dostaw lub wycofania produktu z rynku, łącznie z uzasadnieniem, takich decyzji, zostały zgłoszone niezwłocznie do Agencji.

2. Oprócz powiadomienia dokonanego zgodnie z art. 116 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004] posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bez zbędnej zwłoki oświadcza, czy takie zgłoszone działanie opiera się na którymkolwiek ze względów określonych w art. 195 lub art. 196 ust. 1.

3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu również dokonuje powiadomienia zgodnie z ust. 2, w przypadkach gdy działanie jest podejmowane w państwie trzecim i gdy jest spowodowane którymkolwiek ze względów określonych w art. 195 lub art. 196 ust. 1.

4. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powiadamia ponadto Agencję, w przypadku gdy działanie, o którym mowa w ust. 2 lub 3, jest spowodowane którymkolwiek ze względów określonych w art. 195 lub art. 196 ust. 1.

5. Agencja niezwłocznie przekazuje powiadomienia otrzymane zgodnie z ust. 4 wszystkim państwom członkowskim.

6. Państwa członkowskie zapewniają, aby odpowiednie informacje o działaniach podjętych zgodnie z ust. 1 i 2, które mogą wpłynąć negatywnie na ochronę zdrowia publicznego w państwach trzecich, były niezwłocznie przedstawiane Światowej Organizacji Zdrowia, z kopią do Agencji.

7. Każdego roku Agencja podaje do publicznej wiadomości wykaz produktów leczniczych, w przypadku których odmówiono wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii, w przypadku których pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii zostało zawieszone lub uchylone, których dostawy zostały zakazane lub które zostały wycofane z rynku, wraz z uzasadnieniem takiego działania.

Artykuł 204

Powiadamianie o decyzjach w sprawie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

1. Każda decyzja, o której mowa w niniejszej dyrektywie, podejmowana przez właściwy organ państwa członkowskiego zawiera szczegółowe uzasadnienie.

2. O decyzji takiej powiadamia się zainteresowaną stronę wraz z informacją o przysługującym jej odszkodowaniu na mocy obowiązujących przepisów oraz o terminie wystąpienia z roszczeniem o odszkodowanie.

3. Decyzje o przyznaniu lub uchyleniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podaje się do wiadomości publicznej.

Artykuł 205

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego ze względów ochrony zdrowia publicznego

1. W przypadku braku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub w przypadku oczekiwania na rozpatrzenie wniosku odnośnie do produktu leczniczego dopuszczonego w innym państwie członkowskim zgodnie z rozdziałem III państwo członkowskie, z powodów uzasadnionych względami ochrony zdrowia publicznego, może zezwolić na wprowadzenie do obrotu danego produktu leczniczego.

2. W przypadku skorzystania z tej możliwości państwo członkowskie przyjmuje środki niezbędne w celu zapewnienia, by wymogi niniejszej dyrektywy były przestrzegane, w szczególności wymogi określone w rozdziałach IV, VI, IX, XIII i XIV oraz w art. 206. Państwa członkowskie mogą zadecydować, że art. 74 ust. 1–3 nie ma zastosowania do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie ust. 1.

3. Przed wydaniem takiego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu państwo członkowskie:

a) powiadamia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w państwie członkowskim, w którym przedmiotowy produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu, o propozycji wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na podstawie niniejszego artykułu w odniesieniu do przedmiotowego produktu leczniczego;

b) może wystąpić do właściwego organu w tym państwie członkowskim o przedłożenie kopii sprawozdania oceniającego, o którym mowa w art. 43 ust. 5, i pozwolenia na dopuszczenie do obrotu obowiązującego w odniesieniu do danego produktu leczniczego. Jeżeli jest to wymagane, właściwy organ tego państwa członkowskiego przedstawia, w ciągu 30 dni od dnia otrzymania wniosku, kopię sprawozdania oceniającego i pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odnoszącego się do danego produktu leczniczego.

4. Komisja ustanawia publicznie dostępny rejestr produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z ust. 1. Państwa członkowskie powiadamiają Komisję o dopuszczeniu jakiegokolwiek produktu leczniczego albo o unieważnieniu dopuszczenia, zgodnie z ust. 1, łącznie z podaniem imienia i nazwiska lub nazwy i stałego adresu posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Komisja wprowadza odpowiednio zmiany do rejestru produktów leczniczych oraz udostępnia rejestr na swojej stronie internetowej.

Artykuł 206

Sankcje

1. Państwa członkowskie ustanawiają przepisy dotyczące sankcji mających zastosowanie w przypadku naruszeń przepisów krajowych przyjętych na podstawie niniejszej dyrektywy i wprowadzają wszelkie niezbędne środki w celu zapewnienia ich wykonywania. Sankcje te muszą być skuteczne, proporcjonalne i odstraszające. Państwa członkowskie powiadamiają niezwłocznie Komisję o tych przepisach i środkach, a także powiadamiają ją niezwłocznie o wszelkich późniejszych zmianach, które ich dotyczą.

Sankcje te nie mogą być łagodniejsze od sankcji mających zastosowanie do naruszeń prawa krajowego o podobnym charakterze i podobnej wadze.

1a. Określając rodzaj i wysokość kar nakładanych w przypadku naruszeń, właściwe organy państw członkowskich należycie uwzględniają wszystkie istotne okoliczności danego naruszenia oraz następujące kwestie:

a) charakter, wagę i skalę naruszenia;

b) powtarzalny lub jednostkowy charakter naruszenia;

c) w stosownych przypadkach, umyślny lub wynikający z zaniedbania charakter naruszenia;

d) wszelkie działania podjęte przez sprawcę naruszenia w celu złagodzenia lub naprawienia wyrządzonej szkody;

e) stopień współpracy z właściwymi organami w celu usunięcia naruszenia oraz złagodzenia jego ewentualnych negatywnych skutków. **[Popr. 316]**

2. Przepisy, o których mowa w ust. 1 akapit pierwszy, dotyczą między innymi:

a) wytwarzania, dystrybucji, przywozu i wywozu sfałszowanych produktów leczniczych, pośrednictwa w obrocie tymi produktami, jak również sprzedaży na odległość sfałszowanych produktów leczniczych pacjentom;

b) nieprzestrzegania określonych w niniejszej dyrektywie przepisów dotyczących wytwarzania, dystrybucji, przywozu i wywozu substancji czynnych;

c) nieprzestrzegania określonych w niniejszej dyrektywie przepisów dotyczących stosowania substancji pomocniczych;

d) nieprzestrzegania określonych w niniejszej dyrektywie przepisów dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;

e) nieprzestrzegania określonych w niniejszej dyrektywie przepisów dotyczących reklamy.

ea) nieprzestrzeganie obowiązków określonych w art. 58a podlega nałożeniu skutecznych, proporcjonalnych i odstraszających kar finansowych. **[Popr. 317]**

3. W stosownych przypadkach sankcje uwzględniają zagrożenie dla zdrowia publicznego wynikające z fałszowania produktów leczniczych.

Artykuł 207

Gromadzenie niewykorzystanych lub przeterminowanych produktów leczniczych ***i zarządzanie nimi*** **[Popr. 318]**

Państwa członkowskie zapewniają, aby funkcjonowały właściwe systemy gromadzenia ~~danych odnośnie do~~ niewykorzystanych lub przeterminowanych produktów leczniczych ***i zarządzania nimi oraz aby zebranymi produktami leczniczymi odpowiednio zarządzano, bez jakiegokolwiek możliwego do uniknięcia z technicznego punktu widzenia wycieku do środowiska***. **[Popr. 319]**

1a. Do dnia... [18 miesięcy od daty wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r. państwa członkowskie sporządzają krajowe plany obejmujące środki mające na celu:

a) monitorowanie wskaźników prawidłowego i nieprawidłowego usuwania niewykorzystanych i przeterminowanych produktów leczniczych;

b) informowanie ogółu społeczeństwa o ryzyku środowiskowym związanym z nieprawidłowym usuwaniem produktów leczniczych, w szczególności tych, które zawierają substancje, o których mowa w art. 22 ust. 2;

c) informowanie pracowników służby zdrowia o ryzyku środowiskowym związanym z nieprawidłowym usuwaniem niewykorzystanych lub przeterminowanych produktów leczniczych, w szczególności tych, które zawierają substancje, o których mowa w art. 22 ust. 2;

d) zwiększenie wskaźnika prawidłowego usuwania niewykorzystanych lub przeterminowanych produktów leczniczych; oraz

e) wyznaczenie podmiotów publicznych lub prywatnych, lub obu, odpowiedzialnych za systemy gromadzenia, o których mowa w ust. 1. **[Popr. 320]**

1b. Państwa członkowskie przedstawiają plany krajowe Komisji. **[Popr. 321]**

Artykuł 208

Deklaracja interesów

1. W celu zagwarantowania niezależności i przejrzystości państwa członkowskie zapewniają, aby personel właściwego organu odpowiedzialnego za przyznawanie pozwoleń, sprawozdawcy i eksperci, których dotyczy dopuszczanie produktów leczniczych oraz nadzór nad produktami leczniczymi, nie mieli żadnych ***pośrednich lub bezpośrednich*** finansowych lub innych interesów względem przemysłu farmaceutycznego, co mogłoby mieć wpływ na bezstronność ***i niezależność*** tych osób. Osoby te składają roczną deklarację swoich interesów finansowych ***oraz aktualizują ją corocznie i w razie konieczności. Deklaracja ta jest udostępniana na żądanie.*** **[Popr. 322]**

2. Ponadto państwa członkowskie zapewniają, aby właściwy organ udostępniał publicznie regulamin wewnętrzny oraz regulaminy wewnętrzne komitetów***, w tym ich grup roboczych i grup ekspertów***, agendy posiedzeń oraz protokoły posiedzeń, wraz z dołączonymi decyzjami, danymi szczegółowymi dotyczącymi głosowania oraz objaśnieniami głosowań, w tym opiniami mniejszości. **[Popr. 323]**

Rozdział XVII

Przepisy szczegółowe dotyczące Cypru, Irlandii, Malty i Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej

Artykuł 209

Przepisy dotyczące Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 5 właściwe organy Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej mogą tymczasowo zezwolić na dostarczanie pacjentom w Irlandii Północnej produktu leczniczego należącego do kategorii, o których mowa w art. 3 ust. 1 i 2 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004], o ile spełnione są wszystkie poniższe warunki:

a) właściwy organ Zjednoczonego Królestwa wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna;

b) dany produkt leczniczy jest udostępniany pacjentom lub konsumentom końcowym wyłącznie na terytorium Irlandii Północnej i nie jest udostępniany w żadnym państwie członkowskim.

Maksymalny okres ważności tymczasowego pozwolenia wynosi sześć miesięcy.

Niezależnie od wskazanego okresu ważności tymczasowe pozwolenie wygasa, jeżeli w odniesieniu do danego produktu leczniczego wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 13 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004] lub jeżeli odmówiono wydania takiego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z tym artykułem.

2. Na zasadzie odstępstwa od art. 56 ust. 4 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą być wydawane przez właściwe organy Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej:

a) wnioskodawcom prowadzącym działalność gospodarczą w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna;

b) posiadaczom pozwolenia na dopuszczenie do obrotu prowadzącym działalność gospodarczą w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna, zgodnie z procedurą wzajemnego uznawania lub procedurą zdecentralizowaną określoną w rozdziale III sekcje 3 i 4.

Właściwe organy Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej mogą przedłużać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przed dniem 20 kwietnia 2022 r. posiadaczom pozwolenia na dopuszczenie do obrotu prowadzącym działalność gospodarczą w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna.

3. Na zasadzie odstępstwa od art. 33 ust. 1, 3 i 4 oraz art. 35 ust. 1, jeżeli wniosek o dopuszczenie do obrotu został złożony w co najmniej jednym państwie członkowskim oraz w Zjednoczonym Królestwie w odniesieniu do Irlandii Północnej lub jeżeli wniosek o dopuszczenie do obrotu został złożony w Zjednoczonym Królestwie w odniesieniu do Irlandii Północnej dla produktu leczniczego, który jest już poddawany badaniu lub został już dopuszczony do obrotu w państwie członkowskim, wniosek dotyczący Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej nie musi być składany zgodnie z rozdziałem III sekcje 3 i 4, pod warunkiem że spełnione są wszystkie poniższe warunki:

a) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Zjednoczonym Królestwie w odniesieniu do Irlandii Północnej zostało wydane przez właściwy organ Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej zgodnie z prawem Unii i taka zgodność z prawem Unii jest zapewniona w okresie ważności tego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

b) produkty lecznicze dopuszczone do obrotu przez właściwy organ Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej są udostępniane pacjentom lub konsumentom końcowym wyłącznie na terytorium Irlandii Północnej i nie są one udostępniane w żadnym państwie członkowskim.

4. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, dla którego wydano już pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Zjednoczonym Królestwie w odniesieniu do Irlandii Północnej zgodnie z rozdziałem III sekcje 3 i 4 przed dniem 20 kwietnia 2022 r., musi mieć możliwość wycofania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Zjednoczonym Królestwie w odniesieniu do Irlandii Północnej z procedury wzajemnego uznawania lub procedury zdecentralizowanej oraz złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu tego produktu leczniczego do właściwych organów Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej zgodnie z ust. 1.

5. W przypadku badań w ramach kontroli jakości, o których mowa w art. 8, przeprowadzanych w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna dotyczących produktów leczniczych wymienionych w wykazie, o którym mowa w art. 211 ust. 9, innych niż dopuszczone do obrotu przez Komisję, właściwe organy Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej mogą uznać, że istnieje przypadek uzasadniony w rozumieniu art. 8 lit. b), bez przeprowadzania oceny poszczególnych przypadków, pod warunkiem że:

a) każda seria danego produktu leczniczego jest zwalniana przez wykwalifikowaną osobę w miejscu wytwarzania znajdującym się w Unii lub Irlandii Północnej lub przez osobę wykwalifikowaną w miejscu wytwarzania znajdującym się w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna, z zastosowaniem norm jakości, które są równoważne z normami określonymi w art. 153;

b) zakład wyznaczony przez osobę trzecią przeprowadzającą badania w ramach kontroli jakości jest nadzorowany przez właściwy organ Zjednoczonego Królestwa, w tym poprzez wykonywanie kontroli na miejscu;

c) jeżeli zwolnienia serii dokonuje wykwalifikowana osoba, która przebywa i prowadzi działalność w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna, posiadacz pozwolenia na wytwarzanie oświadcza, że nie dysponuje usługami osoby wykwalifikowanej, która zamieszkuje i prowadzi działalność w Unii na dzień 20 kwietnia 2022 r.

6. Na zasadzie odstępstwa od art. 142 ust. 1 właściwe organy Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej zezwalają na przywóz produktów leczniczych z części Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna przez posiadaczy pozwolenia na dystrybucję hurtową, o którym mowa w art. 163 ust. 1, którzy nie posiadają stosownego pozwolenia na wytwarzanie, o ile spełniono wszystkie poniższe warunki:

a) produkty lecznicze zostały poddane badaniom w ramach kontroli jakości albo w Unii, jak przewidziano w art. 153 ust. 3, albo w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna zgodnie z art. 8 lit. b);

b) produkty lecznicze zostały poddane zwolnieniu serii przez wykwalifikowaną osobę w Unii zgodnie z art. 153 ust. 1 lub, w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu przez Zjednoczone Królestwo w odniesieniu do Irlandii Północnej, w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna, z zastosowaniem norm jakości, które są równoważne z normami określonymi w art. 153 ust. 1;

c) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego zostało wydane zgodnie z prawem Unii przez właściwy organ państwa członkowskiego lub przez Komisję lub – w przypadku produktów leczniczych wprowadzonych do obrotu w Irlandii Północnej – przez właściwy organ Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej;

d) produkty lecznicze są udostępniane wyłącznie pacjentom lub konsumentom końcowym w państwie członkowskim, do którego te produkty lecznicze są przywożone, lub, w przypadku przywozu do Irlandii Północnej, są udostępniane jedynie pacjentom lub konsumentom końcowym w Irlandii Północnej;

e) produkty lecznicze zawierają zabezpieczenia, o których mowa w art. 67.

7. W odniesieniu do serii produktów leczniczych, które są wywożone do części Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna z państwa członkowskiego, a następnie przywożone do Irlandii Północnej, kontrole przy przywozie, o których mowa w art. 153 ust. 1 akapit pierwszy i drugi, nie są wymagane, pod warunkiem że serie te zostały poddane takim kontrolom w państwie członkowskim przed wywozem do części Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna oraz że towarzyszą im sprawozdania kontrolne, o których mowa w art. 153 ust. 1 akapit trzeci.

8. W przypadku gdy pozwolenie na wytwarzanie zostało wydane przez właściwy organ Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej, wykwalifikowana osoba, o której mowa w art. 151 ust. 1, może przebywać i prowadzić działalność w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna. Niniejszy ustęp nie ma zastosowania do sytuacji, w których posiadacz pozwolenia na wytwarzanie dysponuje już usługami wykwalifikowanej osoby, która zamieszkuje i prowadzi działalność w Unii na dzień 20 kwietnia 2022 r.

9. Na zasadzie odstępstwa od art. 99 ust. 5, w przypadku gdy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało wydane przez właściwy organ Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej, wykwalifikowana osoba, o której mowa w art. 99 ust. 4 lit. a), może znajdować się i prowadzić działalność w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna. Niniejszy ustęp nie ma zastosowania do sytuacji, w których posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dysponuje już usługami wykwalifikowanej osoby, która zamieszkuje i prowadzi działalność w Unii na dzień 20 kwietnia 2022 r.

10. Właściwe organy Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej publikują na swoich stronach internetowych wykaz produktów leczniczych, w stosunku do których zastosowały lub zamierzają zastosować odstępstwa określone w niniejszym artykule, i zapewniają, aby wykaz ten był aktualizowany co najmniej raz na sześć miesięcy i zarządzany w sposób niezależny.

Artykuł 210

Funkcje regulacyjne realizowane w Zjednoczonym Królestwie

1. Komisja stale monitoruje zmiany zachodzące w Zjednoczonym Królestwie, które mogłyby mieć wpływ na poziom ochrony związany z funkcjami regulacyjnymi, o których mowa w art. 99 ust. 4, art. 151 ust. 3, art. 211 ust. 1, 2, 5 i 6, art. 209 ust. 6 i 7, realizowanymi w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna, uwzględniając w szczególności następujące elementy:

a) przepisy regulujące kwestie wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, obowiązków posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wydawania pozwoleń na wytwarzanie, obowiązków posiadacza pozwolenia na wytwarzanie, wykwalifikowanych osób i ich obowiązków, badań w ramach kontroli jakości, zwalniania serii i nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii określone w prawie Zjednoczonego Królestwa;

b) kwestię, czy właściwe organy Zjednoczonego Królestwa zapewniają skuteczne egzekwowanie na swoim terytorium przepisów, o których mowa w lit. a), poprzez m.in. inspekcje i audyty u posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, posiadaczy pozwoleń na wytwarzanie i hurtowników mających siedzibę na ich terytorium oraz poprzez kontrole na miejscu w ich pomieszczeniach dotyczące wykonywania funkcji regulacyjnych, o których mowa w lit. a).

2. Jeżeli Komisja ustali, że poziom ochrony zdrowia publicznego zapewniany przez Zjednoczone Królestwo poprzez przepisy regulujące produkcję, dystrybucję i stosowanie produktów leczniczych, jak również skuteczne egzekwowanie tych przepisów nie jest już zasadniczo równoważny z poziomem gwarantowanym w Unii, lub jeżeli Komisja nie ma dostępu do informacji umożliwiających jej ustalenie, czy Zjednoczone Królestwo zapewnia zasadniczo równoważny poziom ochrony zdrowia publicznego, Komisja informuje Zjednoczone Królestwo w drodze pisemnego powiadomienia o takim ustaleniu i jego szczegółowym uzasadnieniu.

W terminie sześciu miesięcy od pisemnego powiadomienia, wystosowanego na podstawie akapitu pierwszego, Komisja rozpoczyna konsultacje ze Zjednoczonym Królestwem w celu rozwiązania sytuacji będącej przyczyną wystosowania tego pisemnego powiadomienia. W uzasadnionych przypadkach Komisja może przedłużyć ten termin o trzy miesiące.

3. Jeżeli sytuacja będąca przyczyną wystosowania pisemnego powiadomienia na podstawie ust. 2 akapit pierwszy nie zostanie rozwiązana w terminie, o którym mowa w ust. 2 akapit drugi, Komisja jest uprawniona do przyjęcia aktu delegowanego zmieniającego lub uzupełniającego przepisy poprzez określenie, które z przepisów, o których mowa w ust. 1, zostają zawieszone.

4. W przypadku przyjęcia aktu delegowanego na podstawie ust. 3 przepisy, o których mowa w ust. 1 wyrażenie wprowadzające, określone w akcie delegowanym przestają mieć zastosowanie pierwszego dnia miesiąca następującego po wejściu w życie tego aktu delegowanego.

5. Jeżeli sytuacja będąca przyczyną przyjęcia aktu delegowanego na podstawie ust. 3 została rozwiązana, Komisja przyjmuje akt delegowany określający te zawieszone przepisy, które ponownie mają zastosowanie. W takim przypadku przepisy określone w akcie delegowanym przyjętym na podstawie niniejszego ustępu mają ponowne zastosowanie od pierwszego dnia miesiąca następującego po wejściu w życie aktu delegowanego, o którym mowa w niniejszym ustępie.

Artykuł 211

Przepisy dotyczące Cypru, Irlandii i Malty i obowiązujące do dnia 31 grudnia 2024 r.

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 56 ust. 4 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą być wydawane zgodnie z procedurą wzajemnego uznawania lub procedurą zdecentralizowaną określoną w rozdziale III sekcje 3 i 4, posiadaczom pozwolenia na dopuszczenie do obrotu prowadzącym działalność gospodarczą w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna.

Do dnia 31 grudnia 2024 r. właściwe organy Cypru, Irlandii i Malty mogą przedłużać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przed dniem 20 kwietnia 2022 r. posiadaczom pozwolenia na dopuszczenie do obrotu prowadzącym działalność gospodarczą w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna.

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane lub przedłużone przez właściwe organy Cypru, Irlandii lub Malty zgodnie z akapitem pierwszym i drugim wygasają najpóźniej w dniu 31 grudnia 2026 r.

2. W przypadku badań w ramach kontroli jakości, o których mowa w art. 8, przeprowadzanych w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna dotyczących produktów leczniczych wymienionych w wykazie, o którym mowa w ust. 9, innych niż dopuszczone do obrotu przez Komisję oraz – do dnia 31 grudnia 2024 r. – właściwe organy Cypru, Irlandii i Malty mogą uznać, że istnieje przypadek uzasadniony w rozumieniu art. 8 lit. b), bez przeprowadzania oceny poszczególnych przypadków, pod warunkiem że:

a) każda seria danego produktu leczniczego jest zwalniana przez wykwalifikowaną osobę w miejscu wytwarzania znajdującym się w Unii lub Irlandii Północnej lub przez osobę wykwalifikowaną w miejscu wytwarzania znajdującym się w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna, z zastosowaniem norm jakości, które są równoważne z normami określonymi w art. 153 ust. 1;

b) zakład wyznaczony przez osobę trzecią przeprowadzającą badania w ramach kontroli jakości jest nadzorowany przez właściwy organ Zjednoczonego Królestwa, w tym poprzez wykonywanie kontroli na miejscu;

c) jeżeli zwolnienia serii dokonuje wykwalifikowana osoba, która przebywa i prowadzi działalność w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna, posiadacz pozwolenia na wytwarzanie oświadcza, że nie dysponuje usługami osoby wykwalifikowanej, która zamieszkuje i prowadzi działalność w Unii na dzień 20 kwietnia 2022 r.

3. Na zasadzie odstępstwa od art. 142 ust. 1 właściwe organy Cypru, Irlandii i Malty zezwalają na przywóz produktów leczniczych z części Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna przez posiadaczy pozwolenia na dystrybucję hurtową, o którym mowa w art. 163 ust. 1, którzy nie posiadają stosownego pozwolenia na wytwarzanie, o ile spełniono wszystkie poniższe warunki:

a) produkty lecznicze zostały poddane badaniom w ramach kontroli jakości albo w Unii, jak przewidziano w art. 153 ust. 3, albo w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna zgodnie z art. 8 lit. b);

b) produkty lecznicze zostały poddane zwolnieniu serii przez wykwalifikowaną osobę w Unii zgodnie z art. 153 ust. 1 lub, w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu przez właściwe organy Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej, w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna, z zastosowaniem norm jakości, które są równoważne z normami określonymi w art. 153 ust. 1;

c) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego zostało wydane zgodnie z prawem Unii przez właściwy organ państwa członkowskiego lub przez Komisję lub – w przypadku produktów leczniczych wprowadzonych do obrotu w Irlandii Północnej – przez właściwy organ Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej;

d) produkty lecznicze są udostępniane wyłącznie pacjentom lub konsumentom końcowym w państwie członkowskim, do którego te produkty lecznicze są przywożone, lub, w przypadku przywozu do Irlandii Północnej, są udostępniane jedynie pacjentom lub konsumentom końcowym w Irlandii Północnej;

e) produkty lecznicze zawierają zabezpieczenia, o których mowa w art. 67.

Art. 166 ust. 1 lit. b) nie ma zastosowania do przywozu, który spełnia warunki określone w akapicie pierwszym.

4. W odniesieniu do serii produktów leczniczych, które są wywożone do części Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna z państwa członkowskiego, a następnie przywożone do dnia 31 grudnia 2024 r. na Cypr, do Irlandii lub na Maltę, kontrole przy przywozie, o których mowa w art. 153 ust. 1 akapit pierwszy i drugi, nie są wymagane, pod warunkiem że serie te zostały poddane takim kontrolom w państwie członkowskim przed wywozem do części Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna oraz że towarzyszą im sprawozdania kontrolne, o których mowa w art. 153 ust. 1 akapit trzeci.

5. Na zasadzie odstępstwa od art. 205 ust. 1, do dnia 31 grudnia 2024 r., w przypadku braku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub oczekiwania na rozpatrzenie wniosku o dopuszczenie do obrotu właściwe organy Cypru i Malty mogą zezwalać, z powodów uzasadnionych względami ochrony zdrowia publicznego, na wprowadzenie do obrotu na ich rynku krajowym produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna.

Właściwe organy Cypru i Malty mogą również utrzymywać w mocy lub – do dnia 31 grudnia 2024 r. – przedłużać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które zostały wydane na podstawie art. 205 ust. 1 przed dniem 20 kwietnia 2022 r. i w których zezwalają na wprowadzenie do obrotu na ich rynku krajowym produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna.

Pozwolenia, które zostały wydane, przedłużone lub utrzymane w mocy na podstawie akapitu pierwszego lub drugiego, tracą ważność po dniu 31 grudnia 2026 r.

6. Na zasadzie odstępstwa od art. 56 ust. 4 właściwe organy Malty i Cypru mogą wydawać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o których mowa w ust. 5, posiadaczom pozwolenia na dopuszczenie do obrotu prowadzącym działalność gospodarczą w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna.

7. W przypadku gdy właściwe organy Cypru lub Malty wydają lub przedłużają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, o którym mowa w ust. 5, zapewniają zgodność z wymogami niniejszej dyrektywy.

8. Przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z ust. 5 właściwe organy Cypru lub Malty:

a) powiadamiają posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna o propozycji przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na podstawie ust. 5–8 w odniesieniu do danego produktu leczniczego;

b) mogą zwrócić się do właściwego organu w Zjednoczonym Królestwie o przekazanie odpowiednich informacji dotyczących pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego.

9. Właściwe organy Cypru, Irlandii, Malty publikują na swoich stronach internetowych wykaz produktów leczniczych, w stosunku do których zastosowały lub zamierzają zastosować odstępstwa określone w niniejszym artykule, i zapewniają, aby wykaz ten był aktualizowany co najmniej raz na sześć miesięcy i zarządzany w sposób niezależny.

Artykuł 212

Odstępstwa w odniesieniu do produktów leczniczych wprowadzanych do obrotu na Cyprze, w Irlandii, na Malcie lub w Irlandii Północnej

Odstępstwa określone w art. 211 ust. 1 i 6, art. 8, art. 209 ust. 6 i 7, art. 153 ust. 3, art. 99 ust. 4 i art. 211 ust. 5 nie mają wpływu na obowiązki posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w zakresie zapewnienia jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego wprowadzanego do obrotu na Cyprze, w Irlandii, na Malcie lub w Irlandii Północnej ustanowione w niniejszej dyrektywie.

Rozdział XVIII

Przepisy końcowe

Artykuł 213

Zmiany załączników

Komisja jest uprawniona do przyjmowania, zgodnie z art. 215, aktów delegowanych zmieniających załączniki I–VI w celu dostosowania ich do postępu naukowo-technicznego oraz zmieniających art. 22 w odniesieniu do wymogów w zakresie oceny ryzyka dla środowiska naturalnego określonych w ust. 2, 3, 4 i 6 tego artykułu.

Artykuł 214

Stały Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi

1. Komisję wspomaga Stały Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi. Komitet ten jest komitetem w rozumieniu rozporządzenia (UE) nr 182/2011.

2. W przypadku odesłania do niniejszego ustępu stosuje się art. 5 rozporządzenia (UE) nr 182/2011.

3. Jeżeli opinia Komitetu ma zostać uzyskana w drodze procedury pisemnej i dokonano odesłania do niniejszego ustępu, procedura ta zostaje zakończona bez osiągnięcia rezultatu wyłącznie wówczas, gdy – przed upływem terminu na wydanie opinii – zdecyduje o tym przewodniczący Komitetu.

4. Regulamin wewnętrzny Stałego Komitetu ds. Produktów Leczniczych***, wykazy podmiotów uczestniczących w jego posiedzeniach, porządki obrad i protokoły posiedzeń, wraz z podjętymi decyzjami, a także, w stosownych przypadkach, szczegółowe informacje dotyczące głosowań i objaśnień głosowań, w tym opinie mniejszości,*** podaje się do wiadomości publicznej. **[Popr. 324]**

5. Stały Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi zapewnia, aby jego regulamin wewnętrzny został dostosowany do potrzeb szybkiego udostępniania produktów leczniczych pacjentom i uwzględniał zadania spoczywające na tym Komitecie na mocy rozdziału III oraz procedurę określoną w art. 42.

Artykuł 215

Wykonywanie przekazanych uprawnień

1. Powierzenie Komisji uprawnień do przyjmowania aktów delegowanych podlega warunkom określonym w niniejszym artykule.

2. Uprawnienia do przyjmowania aktów delegowanych, o których mowa w art. 4 ust. 2, art. 24 ust. 5, art. 25 ust. 9, art. 26 ust. 3, art. 28 ust. 2 i 3, art. 27 ust. 3, art. 63 ust. 5, art. 65 ust. 2, art. 67 ust. 2, art. 88 ust. 1, art. 92 ust. 4, art. 126 ust. 1, art. 150 ust. 3, art. 153 ust. 4, art. 161, art. 210 ust. 4 i art. 213, powierza się Komisji na okres pięciu lat od dnia [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r. Komisja sporządza sprawozdanie dotyczące przekazania uprawnień nie później niż dziewięć miesięcy przed końcem okresu pięciu lat. Przekazanie uprawnień zostaje automatycznie przedłużone na takie same okresy, chyba że Parlament Europejski lub Rada sprzeciwią się takiemu przedłużeniu nie później niż trzy miesiące przed końcem każdego okresu.

Uprawnienia do przyjmowania aktów delegowanych, o których mowa w art. 210 ust. 3 i 5, powierza się Komisji na czas nieokreślony od dnia [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r.

3. Przekazanie uprawnień, o którym mowa w art. 4 ust. 2, art. 24 ust. 5, art. 25 ust. 9, art. 26 ust. 3, art. 27 ust. 3, art. 28 ust. 2 i 3, art. 63 ust. 5, art. 65 ust. 2, art. 67 ust. 2, art. 88 ust. 1, art. 92 ust. 4, art. 126 ust. 1, art. 150 ust. 3, art. 153 ust. 4, art. 161, art. 210 ust. 4 i art. 213, może zostać w dowolnym momencie odwołane przez Parlament Europejski lub przez Radę. Decyzja o odwołaniu kończy przekazanie określonych w niej uprawnień. Decyzja o odwołaniu staje się skuteczna od następnego dnia po jej opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej* lub w późniejszym terminie określonym w tej decyzji. Nie wpływa ona na ważność już obowiązujących aktów delegowanych.

4. Przed przyjęciem aktu delegowanego Komisja konsultuje się z ekspertami wyznaczonymi przez każde państwo członkowskie zgodnie z zasadami określonymi w Porozumieniu międzyinstytucjonalnym z dnia 13 kwietnia 2016 r. w sprawie lepszego stanowienia prawa.

5. Niezwłocznie po przyjęciu aktu delegowanego Komisja przekazuje go równocześnie Parlamentowi Europejskiemu i Radzie.

6. Akt delegowany przyjęty na podstawie art. 6 ust. 2, art. 26 ust. 3, art. 24 ust. 5, art. 28 ust. 2 i 3, art. 27 ust. 3, art. 63 ust. 5, art. 65 ust. 2, art. 67 ust. 2, art. 88 ust. 1, art. 92 ust. 4, art. 126 ust. 1, art. 150 ust. 3, art. 153 ust. 4, art. 161, 210 ust. 4 i 213 wchodzi w życie tylko wówczas, gdy ani Parlament Europejski, ani Rada nie wyraziły sprzeciwu w terminie dwóch miesięcy od przekazania tego aktu Parlamentowi Europejskiemu i Radzie, lub gdy, przed upływem tego terminu, zarówno Parlament Europejski, jak i Rada poinformowały Komisję, że nie wniosą sprzeciwu. Termin ten przedłuża się o dwa miesiące z inicjatywy Parlamentu Europejskiego lub Rady.

Artykuł 216

Sprawozdanie

1. Do dnia [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 10 lat po upływie 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r. Komisja przedstawi Parlamentowi Europejskiemu i Radzie sprawozdanie ze stosowania niniejszej dyrektywy, w tym ocenę realizacji jej celów i zasobów niezbędnych do jej wdrożenia***, w tym odnośnie do zmienionych ram dotyczących okresów obowiązywania ochrony prawnej danych.*** **[Popr. 325]**

1a. Do dnia... [dwa lata od daty wejścia w życie niniejszej dyrektywy] Komisja przedstawia Parlamentowi Europejskiemu i Radzie sprawozdanie oceniające adekwatność ram dotyczących produktów homeopatycznych, w szczególności aspektów zdrowia publicznego i ochrony pacjentów. Takiemu sprawozdaniu towarzyszy, w stosownych przypadkach, wniosek ustawodawczy.

Artykuł 216a

Wspieranie badań naukowych, innowacji i produkcji produktów leczniczych w Unii

1. Komisja opracowuje strategię wspierania badań naukowych i innowacji oraz produkcji produktów leczniczych w Unii w oparciu o wyniki opublikowane w sprawozdaniu określonym w ust. 2. Państwa członkowskie zachęca się do realizowania tej strategii.

2. Do dnia... [dwa lata od daty wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r. Komisja przedstawia ocenę skutków zawierającą ocenę potencjalnych środków, które należy wdrożyć na poziomie Unii i na szczeblu państw członkowskich, aby wspierać badania naukowe, innowacje i produkcję produktów leczniczych o krytycznym znaczeniu w Unii. W sprawozdaniu tym ocenia się skutki takich środków, jak:

a) finansowanie oraz zachęty typu „push" and „pull", które mają wspierać badania naukowe i innowacje w Unii, w tym publiczne i prywatne finansowanie badań przedklinicznych i klinicznych oraz innowacji;

b) partnerstwa publiczno-prywatne w dziedzinie badań i innowacji;

c) wsparcie regulacyjne dla publicznych podmiotów zajmujących się badaniami naukowymi i innowacjami;

d) zachęty do produkcji produktów leczniczych o krytycznym znaczeniu wewnątrz Unii.

***Wszelkie proponowane środki muszą być zgodne z rozwojem strategicznej autonomii Unii w obszarze produktów leczniczych.* [Popr. 327]**

Artykuł 217

Przepisy uchylające

1. Dyrektywa 2001/83/WE traci moc z dniem [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r.

2. Dyrektywa 2009/35/WE traci moc z dniem [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r.

3. Odesłania do uchylonych dyrektyw 2001/83/WE i 2009/35/WE należy rozumieć jako odesłania do niniejszej dyrektywy. Odesłania do uchylonej dyrektywy 2001/83/WE odczytuje się zgodnie z tabelą korelacji w załączniku VIII.

Artykuł 218

Przepisy przejściowe

1. Procedury dotyczące wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, które zostały zatwierdzone zgodnie z art. 19 dyrektywy 2001/83/WE przed dniem [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r. i które były nierozpatrzone w dniu [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = dzień przed upływem 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r., zostają zakończone zgodnie z art. 29.

2. Procedury wszczęte na podstawie art. 29, 30, 31 i 107i dyrektywy 2001/83/WE przed dniem [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r., i które były nierozpatrzone w dniu [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r. zostają zakończone zgodnie z odpowiednio art. 32–34 lub art. 107k tej dyrektywy, mającymi zastosowanie w dniu [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = dzień przed upływem 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r.

3. Niniejsza dyrektywa ma również zastosowanie do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE przed dniem [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r.

Niniejsza dyrektywa ma również zastosowanie do rejestracji homeopatycznych produktów leczniczych i tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych przeprowadzonych zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE przed dniem [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r.

4. Na zasadzie odstępstwa od rozdziału VI produkty lecznicze wprowadzone do obrotu zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE przed dniem [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r. mogą być nadal udostępniane na rynku do dnia [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = pięć lat po upływie 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r., pod warunkiem że są zgodne z przepisami dotyczącymi oznakowania i ulotek dołączonych do opakowania określonymi w tytule V dyrektywy 2001/83/WE, mającymi zastosowanie w dniu [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = dzień przed upływem 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r.

5. Na zasadzie odstępstwa od art. 81 referencyjne produkty lecznicze, w przypadku których wniosek o dopuszczenie do obrotu został złożony przed dniem [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r., podlegają przepisom dotyczącym okresów ochrony danych określonym w art. 10 dyrektywy 2001/83/WE, mającym zastosowanie od dnia [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r. do dnia [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r.

6. Na zasadzie odstępstwa od ust. 3 obowiązki sprawozdawcze, o których mowa w art. 57, nie mają zastosowania do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE przed dniem [Urząd Publikacji: proszę wstawić datę = 18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r.

Artykuł 219

Transpozycja

1. Państwa członkowskie wprowadzają w życie przepisy ustawowe, wykonawcze i administracyjne niezbędne do wykonania niniejszej dyrektywy do dnia [18 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej dyrektywy] r. Niezwłocznie przekazują one Komisji tekst tych przepisów.

2. Przepisy przyjęte przez państwa członkowskie zawierają odniesienie do niniejszej dyrektywy lub odniesienie to towarzyszy ich urzędowej publikacji. Przepisy te zawierają także wskazanie, że w istniejących przepisach ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odniesienia do dyrektyw uchylonych niniejszą dyrektywą odczytuje się jako odniesienia do niniejszej dyrektywy. Sposób dokonywania takiego odniesienia i formułowania takiego wskazania określany jest przez państwa członkowskie.

3. Państwa członkowskie przekazują Komisji teksty podstawowych przepisów prawa krajowego przyjętych w dziedzinie objętej niniejszą dyrektywą.

Artykuł 220

Wejście w życie

Niniejsza dyrektywa wchodzi w życie dwudziestego dnia po jej opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Artykuł 221

Adresaci

Niniejsza dyrektywa skierowana jest do państw członkowskich.

Sporządzono w … dnia […] r.

W imieniu Parlamentu Europejskiego *Przewodnicząca*
W imieniu Rady *Przewodniczący*

Załącznik I

INFORMACJE, O KTÓRYCH MOWA WE WNIOSKU

1) Nazwisko lub nazwa firmy, stały adres wnioskodawcy, oraz, w stosownych przypadkach, wytwórcy.

2) Nazwa produktu leczniczego.

3) Jakościowe i ilościowe dane szczegółowe dotyczące wszystkich elementów produktu leczniczego, włącznie z odniesieniem do międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy (INN) zalecanej przez Światową Organizację Zdrowia w przypadku istnienia INN dla produktu leczniczego, lub odniesieniem do odpowiedniej nazwy chemicznej.

4) Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego (ERA) zgodnie z wymogami określonymi w art. 22 i 23.

5) W przypadku produktów leczniczych stosowanych u ludzi zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub składających się z nich – ocena ryzyka dla środowiska naturalnego określająca i opisująca możliwe zagrożenia dla zdrowia ludzi, zwierząt i środowiska. Ocenę przeprowadza się zgodnie z elementami opisanymi w art. 8 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004] oraz wymogami załącznika II do niniejszej dyrektywy w oparciu o zasady określone w załączniku II do dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/18/WE ([1]) z uwzględnieniem specyfiki produktów leczniczych.

6) Opis metody wytwarzania.

7) Wskazania terapeutyczne, przeciwwskazania oraz reakcje niepożądane.

8) Dawkowanie, postać farmaceutyczna, sposób i droga podania, spodziewany okres trwałości.

9) Powody dla podjęcia jakichkolwiek środków ostrożności lub środków bezpieczeństwa w zakresie przechowywania produktu leczniczego, jego podawania pacjentom oraz w zakresie usuwania odpadów, wraz ze wskazaniem potencjalnego ryzyka, jakie dany produkt leczniczy stanowi dla środowiska naturalnego.

10) Opis metod kontroli stosowanych przez wytwórcę.

11) Pisemne potwierdzenie, że wytwórca produktu leczniczego skontrolował przestrzeganie przez wytwórcę substancji czynnej zasad dobrej praktyki wytwarzania w drodze audytów, zgodnie z art. 160. Pisemne potwierdzenie wskazuje na datę audytu oraz zawiera oświadczenie, iż wyniki audytu potwierdzają, że wytwarzanie zgodne jest z zasadami dobrej praktyki wytwarzania.

12) Wyniki:

   a) badań farmaceutycznych (fizykochemicznych, biologicznych lub mikrobiologicznych),

   b) badań nieklinicznych (toksykologicznych i farmakologicznych),

   c) badań klinicznych.

13) W stosownych przypadkach dowody z innych źródeł danych klinicznych (nieinterwencyjne badania biomedyczne, rejestry).

([1]) Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/18/WE z dnia 12 marca 2001 r. w sprawie zamierzonego uwalniania do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie i uchylająca dyrektywę Rady 90/220/EWG – deklaracja Komisji (Dz.U. L 106 z 17.4.2001, s. 1).

14) Streszczenie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wnioskodawcy, które obejmuje następujące elementy:

a) dowód, że wnioskodawca dysponuje usługami wykwalifikowanej osoby odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii,

b) państwa członkowskie, w których zamieszkuje i prowadzi działalność osoba wykwalifikowana,

c) dane kontaktowe osoby wykwalifikowanej,

d) oświadczenie podpisane przez wnioskodawcę stwierdzające, że wnioskodawca posiada niezbędne środki w celu wypełnienia zadań i obowiązków wymienionych w rozdziale VI,

e) wskazanie miejsca, gdzie znajduje się pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla danego produktu leczniczego.

15) Plan zarządzania ryzykiem zawierający opis systemu zarządzania ryzykiem, który wnioskodawca wprowadzi w odniesieniu do danego produktu leczniczego, wraz ze streszczeniem tego planu.

16) Oświadczenie, że badania kliniczne przeprowadzone poza terytorium Unii Europejskiej spełniają wymogi etyczne rozporządzenia (UE) nr 536/2014.

17) Charakterystyka produktu leczniczego zgodnie z art. 62, projekt graficzny opakowania zewnętrznego zawierająca dane szczegółowe określone w załączniku IV oraz makieta opakowania bezpośredniego produktu leczniczego zawierająca dane szczegółowe określone w art. 66, wraz z ulotką dołączoną do opakowania zgodnie z art. 64.

18) Dokument wskazujący na to, że wytwórca posiada pozwolenie swego własnego państwa na produkcję produktów leczniczych.

19) Kopie następujących dokumentów:

a) wszelkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu uzyskanych w innym państwie członkowskim lub w państwie trzecim w ramach procedury dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu, streszczenia danych w zakresie bezpieczeństwa, w tym, jeśli dostępne, danych zawartych w raporcie okresowym o bezpieczeństwie stosowania i w zgłoszeniach o podejrzewanych reakcjach niepożądanych, wraz z wykazem państw członkowskich, w których rozpatrywany jest wniosek o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedłożony zgodnie z niniejszą dyrektywą,

b) charakterystyki produktu leczniczego proponowanej przez wnioskodawcę zgodnie z art. 62 lub zatwierdzonej przez właściwe organy państwa członkowskiego zgodnie z art. 43 i ulotki dołączanej do opakowania proponowanej zgodnie z art. 64 lub zatwierdzonej przez właściwe organy państwa członkowskiego zgodnie z art. 76,

c) szczegółowych danych na temat wszelkich decyzji o odmowie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zarówno w Unii, jak i w państwie trzecim, wraz z uzasadnieniem takich decyzji;

20) Kopia oznaczenia produktu leczniczego jako sierocego produktu leczniczego zgodnie z definicją w art. 63 [zmienionego rozporządzenia (WE) nr 726/2004], wraz z kopią odpowiedniej opinii Agencji.

21) W przypadku gdy wniosek dotyczy przeciwdrobnoustrojowego produktu leczniczego, wniosek zawiera również:

a) plan zarządzania środkami przeciwdrobnoustrojowymi ***i dostępu do nich***, w którym w szczególności określa się: **[Popr. 328]**

(i) informacje na temat środków ograniczających ryzyko w celu ograniczenia rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe związanej ze stosowaniem, przepisywaniem i podawaniem produktu leczniczego;

(ii) sposób, w jaki posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zamierza monitorować i zgłaszać właściwemu organowi oporność na przeciwdrobnoustrojowy produkt leczniczy;

(iia) informacje na temat środków na rzecz strategii promowania dostępu, w tym proponowanej wydajności łańcucha produkcyjnego; **[Popr. 329]**

(iib) informacje na temat środków zapewnienia terminowego uzyskiwania zatwierdzeń dopuszczenia do obrotu na kluczowych terytoriach; oraz **[Popr. 330]**

(iic) informacje na temat środków monitorowania skuteczności zarządzania i dostępu. **[Popr. 331]**

b) opis szczególnych wymogów informacyjnych określonych w art. 58;

c) informacje dotyczące wielkości opakowania, która odpowiada zwyczajowemu dawkowaniu i czasowi leczenia.

22) W przypadku gdy wniosek dotyczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu generatora radionuklidowego, oprócz wymogów określonych w art. 6 i 9, zawiera on również:

a) ogólny opis systemu wraz ze szczegółowym opisem tych jego elementów, które mogą oddziaływać na skład lub jakość preparatu z rozpadu promieniotwórczego; oraz

b) jakościowe i ilościowe szczegółowe dane dotyczące eluatu lub produktu sublimacji.

23) Certyfikaty dobrej praktyki wytwarzania.

Zalacznik II

ANALITYCZNE, FARMAKOTOKSYKOLOGICZNE I KLINICZNE NORMY I PROTOKOŁY W ODNIESIENIU DO BADAŃ PRODUKTÓW LECZNICZYCH

SPIS TREŚCI

Część I: Znormalizowane wymagania dla dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Moduł 1: informacje administracyjne

1.1. Spis treści

1.2. Formularz wniosku

1.3. Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotki dołączone do opakowania

1.3.1. Charakterystyka produktu leczniczego

1.3.2. Oznakowanie i ulotka dołączona do opakowania

1.3.3. Projekty graficzne i próbki

1.3.4. Charakterystyka produktów leczniczych już zatwierdzonych w państwach członkowskich

1.4. Informacje na temat ekspertów

1.5. Szczególne wymagania dla różnego rodzaju wniosków

1.6. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego

2. Moduł 2: podsumowania

2.1. Ogólny spis treści

2.2. Wstęp

2.3. Ogólne podsumowanie jakości

2.4. Przegląd niekliniczny

2.5. Przegląd kliniczny

2.6. Podsumowanie niekliniczne

2.7. Podsumowanie kliniczne

3. Moduł 3: chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne informacje dotyczące produktów leczniczych zawierających chemiczne i/lub biologiczne substancje czynne

3.1. Format i prezentacja

3.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania

3.2.1. Substancje czynne

3.2.1.1. Ogólne informacje i informacje związane z materiałami wyjściowymi i surowcami

3.2.1.2. Proces wytwarzania substancji czynnej(-ych)

3.2.1.3. Charakterystyka substancji czynnej(-ych)

3.2.1.4. Kontrola substancji czynnej(-ych)

3.2.1.5. Wzorce lub materiały odniesienia

3.2.1.6. Pojemnik i system zamykania substancji czynnej

3.2.1.7. Trwałość substancji czynnych

3.2.2. Gotowy produkt leczniczy

3.2.2.1. Opis i skład gotowych produktów leczniczych

3.2.2.2. Farmaceutyczne badania rozwojowe

3.2.2.3. Proces wytwarzania gotowego produktu leczniczego

3.2.2.4. Kontrola substancji pomocniczych

3.2.2.5. Kontrola gotowego produktu leczniczego

3.2.2.6. Wzorce lub materiały odniesienia

3.2.2.7. Pojemnik i zamknięcie gotowego produktu leczniczego

3.2.2.8. Trwałość gotowego produktu leczniczego

4. Moduł 4: sprawozdania z badań nieklinicznych

4.1. Format i prezentacja

4.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania

4.2.1. Farmakologia

4.2.2. Farmakokinetyka

4.2.3. Toksykologia

5. Moduł 5: sprawozdania z badań biomedycznych

5.1. Format i prezentacja

5.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania

5.2.1. Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych

5.2.2. Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego

5.2.3. Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi

5.2.4. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych u ludzi

5.2.5. Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa

5.2.5.1. Sprawozdania z badań biomedycznych kontrolowanych odpowiednich do wnioskowanego wskazania

5.2.5.2. Sprawozdania z badań biomedycznych niekontrolowanych, sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania i inne sprawozdania z badań biomedycznych

5.2.6. Sprawozdania z doświadczeń po dopuszczeniu do obrotu

5.2.7. Formularze opisu przypadku i wykazy poszczególnych pacjentów

CZĘŚĆ II: Szczególna dokumentacja i wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Ugruntowane zastosowanie medyczne

2 Zasadniczo podobne produkty lecznicze

3. Dodatkowe dane wymagane w szczególnych sytuacjach

4. Podobne biologiczne produkty lecznicze

5. Produkty złożone zawierające ustalone połączenie

6. Dokumentacja dla wniosków w wyjątkowych okolicznościach

7. Mieszane wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

CZĘŚĆ III: Szczególne produkty lecznicze

1. Biologiczne produkty lecznicze

1.1. Produkty lecznicze wytwarzane z osocza

1.2. Szczepionki

2. Produkty radiofarmaceutyczne i prekursory

2.1. Produkty radiofarmaceutyczne

2.2. Prekursory produktów radiofarmaceutycznych do celów radioznakowania

3. Homeopatyczne produkty lecznicze

4. Roślinne produkty lecznicze

5. Sieroce produkty lecznicze

CZĘŚĆ IV: Produkty lecznicze terapii zaawansowanej

1. Wstęp

2. Definicje

2.1. Produkt leczniczy terapii genowej

2.2. Produkt leczniczy somatycznej terapii komórkowej

3. Szczególne wymagania dotyczące modułu 3

3.1. Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej

3.2. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej

3.2.1. Wprowadzenie: produkt gotowy, substancja czynna i materiały wyjściowe

3.2.1.1. Produkt leczniczy terapii genowej zawierający sekwencję (sekwencje) rekombinowanego kwasu nukleinowego lub genetycznie zmodyfikowane mikroorganizmy lub wirusy

3.2.1.2. Produkty lecznicze terapii genowej zawierające komórki zmodyfikowane genetycznie

3.2.2. Szczególne wymagania

3.3. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej

3.3.1. Wprowadzenie: produkt gotowy, substancja czynna i materiały wyjściowe

3.3.2. Szczególne wymagania

3.3.2.1. Materiały wyjściowe

3.3.2.2. Proces wytwarzania

3.3.2.3. Charakterystyka i strategia kontroli

3.3.2.4. Substancje pomocnicze

3.3.2.5. Badania rozwojowe

3.3.2.6. Materiały odniesienia

3.4. Szczególne wymagania dotyczące produktów leczniczych terapii zaawansowanej zawierających wyroby

3.4.1. Produkt leczniczy terapii zaawansowanej zawierający wyroby określony w art. 7 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007

3.4.2. Produkty lecznicze skojarzonej terapii zaawansowanej określone w art. 2 ust. 1 lit. d) rozporządzenia (WE) nr 1394/2007

4. Szczególne wymagania dotyczące modułu 4

4.1. Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej

4.2. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej

4.2.1. Farmakologia

4.2.2. Farmakokinetyka

4.2.3. Toksykologia

4.3. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej

4.3.1. Farmakologia

4.3.2. Farmakokinetyka

4.3.3. Toksykologia

5. Szczególne wymagania dotyczące modułu 5

5.1. Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej

5.2. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej

5.2.1. Badania farmakokinetyczne na ludziach

5.2.2. Badania farmakodynamiczne na ludziach

5.2.3. Badania bezpieczeństwa

5.3. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej

5.3.1. Produkty lecznicze somatycznej terapii komórkowej, których działanie opiera się na wytwarzaniu określonej(-ych) aktywnej(-ych) biocząsteczki(-ek)

5.3.2. Biodystrybucja, trwałość i długotrwałe zasiedlenie składników produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej

5.3.3. Badania bezpieczeństwa

5.4. Szczególne wymagania dla produktów inżynierii tkankowej

5.4.1. Badania farmakokinetyczne

5.4.2. Badania farmakodynamiczne

5.4.3. Badania bezpieczeństwa

Wprowadzenie i zasady ogólne

1) Dane szczegółowe i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 8 i art. 10 ust. 1 przedstawia się zgodnie z wymaganiami określonymi w niniejszym załączniku i z uwzględnieniem wytycznych opublikowanych przez Komisję w publikacji pt. „Zasady dotyczące produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej", tom 2 B, informacja dla wnioskodawcy, produkty lecznicze stosowane u ludzi, prezentacja i zawartość dokumentacji, Wspólny Dokument Techniczny (CTD).

2) Dane szczegółowe i dokumenty przedstawione są w formie pięciu modułów: moduł 1 zawiera specyficzne dla Wspólnoty Europejskiej dane administracyjne; moduł 2 zawiera podsumowanie jakości, podsumowanie danych nieklinicznych i podsumowanie kliniczne; moduł 3 zawiera informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne; moduł 4 zawiera sprawozdania z badań nieklinicznych, a moduł 5 zawiera sprawozdania z badań biomedycznych. Prezentacja ta wprowadza wspólny format dla wszystkich regionów ICH ([1]) (Wspólnota Europejska, Stany Zjednoczone Ameryki, Japonia). Te pięć modułów będzie przedstawionych w ścisłej zgodności z formatem, zawartością i systemem numerowania określonymi w tomie 2 B informacji dla wnioskodawcy, o której mowa powyżej.

3) Prezentacja wspólnego dokumentu technicznego WE ma zastosowanie do wszystkich rodzajów wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu bez względu na zastosowaną procedurę (tj. scentralizowana, wzajemnie uznawana lub krajowa) i niezależnie od tego, czy jest ona oparta na pełnym czy skróconym wniosku. Jest również stosowana do wszystkich rodzajów produktów zawierających nowe jednostki chemiczne (NCE), produktów radiofarmaceutycznych, pochodnych osocza, szczepionek, roślinnych produktów leczniczych itd.

4) Gromadząc dokumentację dołączaną do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wnioskodawca bierze także pod uwagę naukowe wytyczne odnoszące się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych stosowanych u ludzi, przyjęte przez Komitet ds. Leków Gotowych (CPMP) i opublikowane przez Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych, i inne farmaceutyczne wspólnotowe wytyczne publikowane przez Komisję w różnych tomach „Zasad dotyczących produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej".

5) W odniesieniu do jakościowej części (chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej) dokumentacji stosuje się wszystkie monografie, w tym monografie ogólne i rozdziały ogólne Farmakopei Europejskiej.

6) Proces wytwarzania spełnia wymagania dyrektywy Komisji 91/356/EWG ustanawiającej zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi ([2]) oraz zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania opublikowane przez Komisję w „Zasadach dotyczących produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej", tom 4.

7) Wszystkie informacje istotne dla oceny danego produktu leczniczego dołącza się do wniosku bez względu na to, czy są korzystne czy niekorzystne dla tego produktu. W szczególności należy podać wszystkie dane szczegółowe związane z jakimkolwiek niedokończonym lub odrzuconym badaniem farmakotoksykologicznym lub klinicznym czy badaniem odnoszącym się do produktu leczniczego i/lub ukończonymi badaniami dotyczącymi wskazań terapeutycznych nieobjętych wnioskiem.

8) Wszystkie badania kliniczne przeprowadzone w obrębie Wspólnoty Europejskiej muszą być zgodne z wymaganiami dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka ([3]). W trakcie oceny wniosku należy wziąć pod uwagę badania kliniczne przeprowadzone poza Wspólnotą Europejską, które dotyczą produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania we Wspólnocie Europejskiej, zaplanowane, wdrożone i raportowane zgodnie z dobrą praktyką

([1]) Międzynarodowa konferencja w sprawie harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji środków leczniczych stosowanych u ludzi.
([2]) Dz.U. L 193 z 17.7.1991, s. 30.
([3]) Dz.U. L 121 z 1.5.2001, s. 34.

kliniczną i zasadami etycznymi ich dotyczącymi, na podstawie zasad równoważnych z przepisami dyrektywy 2001/20/WE. Muszą być one przeprowadzone zgodnie z zasadami etycznymi, które odzwierciedla na przykład Deklaracja Helsińska.

9) Badania niekliniczne (farmakotoksykologiczne) przeprowadzane są w zgodności z przepisami odnoszącymi się do dobrej praktyki laboratoryjnej ustanowionymi w dyrektywach Rady 87/18/EWG w sprawie harmonizacji przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do stosowania zasad dobrej praktyki laboratoryjnej i weryfikacji jej stosowania na potrzeby badań substancji chemicznych ([4]) i 88/320/EWG sprawie kontroli i weryfikacji dobrej praktyki laboratoryjnej (DPL) ([5]).

10) Państwa członkowskie zapewniają, by wszystkie badania na zwierzętach przeprowadzane były zgodnie z dyrektywą Rady 86/609/EWG z dnia 24 listopada 1986 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich dotyczących ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów doświadczalnych i innych celów naukowych.

11) W celu monitorowania oceny korzyści/ryzyka jakiekolwiek nowe informacje niezawarte w pierwotnym wniosku oraz wszystkie informacje dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przedkłada się właściwemu organowi. Po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jakąkolwiek zmianę danych zawartych w dokumentacji przedkłada się właściwym organom zgodnie z wymogami rozporządzeń Komisji (WE) nr 1084/2003 ([6]) i (WE) nr 1085/2003 ([7]) lub, jeśli właściwe, zgodnie z przepisami krajowymi jak również z wymaganiami z tomu 9 publikacji Komisji „Zasady dotyczące produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej".

Niniejszy załącznik jest podzielony na cztery różne części:

— Część I zawiera informacje na temat formatu wniosku, charakterystyki produktu leczniczego i oznakowania oraz wymogi dotyczące ulotek i prezentacji dla standardowych wniosków (moduły 1–5).

— Część II wprowadza odstępstwo dla „szczególnych wniosków", tj. ugruntowanych zastosowań medycznych, produktów zasadniczo podobnych, ustalonych połączeń, podobnych biologicznych produktów leczniczych, wyjątkowych okoliczności i wniosków mieszanych (część bibliograficzna i część badań własnych).

— Część III dotyczy „szczególnych wymogów wniosku" dla biologicznych produktów leczniczych (główny zbiór danych dotyczących osocza; główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego), produktów radiofarmaceutycznych, homeopatycznych produktów leczniczych, roślinnych produktów leczniczych i sierocych produktów leczniczych.

— Część IV dotyczy „produktów leczniczych terapii zaawansowanej" i zawiera szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej (przy użyciu ludzkiego systemu autologicznego, systemu alogenicznego lub ksenogennego) i produktów leczniczych terapii komórkowej pochodzenia zarówno ludzkiego jak i zwierzęcego oraz produktów leczniczych transplantacji ksenogennej.

CZĘŚĆ I

ZNORMALIZOWANE WYMAGANIA DLA DOKUMENTACJI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1. MODUŁ 1: INFORMACJE ADMINISTRACYJNE

1.1. **Spis treści**

Należy przedstawić wyczerpujący spis treści modułów 1–5 dokumentacji przedłożonej do celów wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

1.2. **Formularz wniosku**

Produkt leczniczy, który jest przedmiotem wniosku, jest zidentyfikowany za pomocą nazwy oraz nazwy substancji czynnej(-ych) łącznie z postacią farmaceutyczną, drogą podania oraz mocą i ostateczną prezentacją, włączając opakowanie.

([4]) Dz.U. L 15 z 17.1.1987, s. 29.
([5]) Dz.U. L 145 z 11.6.1988, s. 35.
([6]) Dz.U. L 159 z 27.6.2003, s. 1.
([7]) Dz.U. L 159 z 27.6.2003, s. 1.

Podana jest nazwa i adres wnioskodawcy oraz nazwa i adres wytwórców oraz miejsc związanych z różnymi etapami wytwarzania produktu (łącznie z wytwórcą produktu gotowego oraz wytwórcą(-ami) substancji czynnej(-ych)), a w stosownym przypadku nazwa i adres importera.

Wnioskodawca określa rodzaj wniosku i wskazuje, jakie próbki, jeżeli są, zostały przedłożone.

Do danych administracyjnych załącza się kopie pozwolenia na wytwarzanie, jak określono w art. 40, razem z wykazem państw, w których udzielono takiego pozwolenia, kopie wszystkich charakterystyk produktu leczniczego zgodnie z art. 11 zatwierdzonych przez państwa członkowskie oraz wykaz państw, w których wniosek został przedłożony.

Jak podkreślono w formularzu wniosku, wnioskodawcy podają między innymi szczegóły dotyczące produktu leczniczego będącego przedmiotem wniosku, podstawy prawne wniosku, proponowanego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wytwórcę(-ów), informacje o statusie sierocego produktu leczniczego, przedstawiają opinie naukowe oraz pediatryczny program badań rozwojowych.

1.3. **Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotki dołączone do opakowania**

1.3.1. *Charakterystyka produktu leczniczego*

Wnioskodawca proponuje charakterystykę produktu leczniczego zgodnie z art. 11 niniejszej dyrektywy.

1.3.2. *Oznakowanie i ulotka dołączona do opakowania*

Przedstawia się proponowany tekst oznakowania dla opakowania bezpośredniego i opakowania zewnętrznego jak również ulotkę dołączoną do opakowania. Muszą być one zgodne z wszystkimi obowiązkowymi pozycjami zamieszczonymi w tytule V w sprawie oznakowania produktów leczniczych stosowanych u ludzi (art. 63) i w sprawie ulotki dołączonej do opakowania (art. 59).

1.3.3. *Projekty graficzne i próbki*

Wnioskodawca dostarcza próbkę i/lub projekty graficzne opakowania bezpośredniego i opakowania zewnętrznego, etykiety i ulotki dołączone do opakowania danego produktu leczniczego.

1.3.4. *Charakterystyka produktów leczniczych już zatwierdzonych w państwach członkowskich*

Do danych administracyjnych formularza wniosku muszą być załączone kopie wszystkich charakterystyk produktu leczniczego zgodnie z art. 11 i 21, jakie zatwierdziły państwa członkowskie, w stosownych przypadkach, oraz wykaz państw, w których wniosek został złożony.

1.4. **Informacje na temat ekspertów**

Zgodnie z art. 12 ust. 2 eksperci muszą dostarczyć szczegółowe sprawozdania z ich uwag odnośnie do dokumentów i danych szczegółowych, które stanowią dokumentację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w szczególności dla modułów 3, 4 i 5 (dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna, dokumentacja niekliniczna oraz dokumentacja kliniczna). Eksperci mają obowiązek odnieść się do uwag do punktów krytycznych związanych z jakością produktu leczniczego i badań przeprowadzonych na zwierzętach i ludziach oraz zwrócić uwagę na wszystkie dane istotne dla oceny.

Wymagania te są spełnione przez dostarczenie ogólnego podsumowania jakości, przeglądu nieklinicznego (dane z badań przeprowadzonych na zwierzętach) i przeglądu klinicznego, które są zawarte w module 2 dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Deklaracja podpisana przez ekspertów wraz z krótką informacją o ich wykształceniu, szkoleniach i doświadczeniu zawodowym musi być przedstawiona w module 1. Eksperci mają odpowiednie techniczne lub zawodowe kwalifikacje. Musi być określony zawodowy stosunek eksperta do wnioskodawcy.

1.5. **Szczególne wymagania dla różnego rodzaju wniosków**

Szczególne wymagania dla różnego rodzaju wniosków są zawarte w części II niniejszego załącznika.

1.6. **Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego**

W stosownych przypadkach wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zawierają ogólny zarys oceny ryzyka, oceniający możliwe ryzyko dla środowiska z powodu użycia i/lub usuwania produktu leczniczego i przedstawiają propozycję odpowiednich przepisów dotyczących oznakowania. Należy odnieść się do ryzyka dla środowiska związanego z uwalnianiem produktów leczniczych zawierających lub składających się z GMO (organizmy zmodyfikowane genetycznie) w rozumieniu art. 2 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/18/WE z dnia 12 marca 2001 r. w sprawie zamierzonego uwalniania do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie i uchylającej dyrektywę Rady 90/220/EWG ([8]).

Informacje dotyczące ryzyka dla środowiska przedstawia się jako dodatek do modułu 1.

Informacje przedstawia się zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/18/WE, biorąc pod uwagę wszystkie wytyczne opublikowane przez Komisję w związku z wykonaniem omawianej dyrektywy.

Informacje składają się z:

— wprowadzenia;

— kopii pisemnej zgody na zamierzone uwolnienie do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie (GMO) do celów badawczo-rozwojowych zgodnie z częścią B dyrektywy 2001/18/WE;

— informacji wymaganych w załącznikach II–IV do dyrektywy 2001/18/WE, w tym metod wykrywania i identyfikacji i niepowtarzalnego kodu GMO, a także wszelkich dodatkowych informacji dotyczących GMO lub produktu przydatnych do ocenienia ryzyka dla środowiska;

— sprawozdania z oceny ryzyka dla środowiska naturalnego (ERA) przygotowanego na podstawie informacji wyszczególnionych w załącznikach III i IV do dyrektywy 2001/18/WE i w zgodności z załącznikiem II do dyrektywy 2001/18/WE;

— uwzględniając powyższe informacje i ocenę ryzyka dla środowiska naturalnego – wniosku proponującego odpowiednią strategię zarządzania ryzykiem, która zawiera, jeśli właściwe dla GMO i przedmiotowego produktu, plan monitorowania rynku po wprowadzeniu do obrotu i identyfikacje wszelkich specjalnych danych szczegółowych, które muszą pojawić się w charakterystyce produktu leczniczego, w ramach oznakowania i na ulotce dołączonej do opakowania;

— odpowiednich materiałów do celów informowania opinii publicznej.

Należy dołączyć: podpis autora opatrzony datą, informacja o jego wykształceniu, szkoleniach i posiadanym doświadczeniu zawodowym, oraz deklaracja autora o relacji łączących go z wnioskodawcą.

2. MODUŁ 2: PODSUMOWANIA

Niniejszy moduł ma na celu podsumowanie danych chemicznych, farmaceutycznych i biologicznych, nieklinicznych i klinicznych przedstawionych w modułach 3, 4 i 5 dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i dostarczenie sprawozdań/przeglądów opisanych w art. 12 niniejszej dyrektywy.

Krytyczne punkty muszą zostać określone i przeanalizowane. Przedstawia się podsumowania oparte na faktach, w tym zestawienia tabelaryczne. Sprawozdania te zawierają odniesienia do zestawień tabelarycznych lub do informacji zawartych w głównej dokumentacji przedstawionej w module 3 (dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna), module 4 (dokumentacja niekliniczna) i module 5 (dokumentacja kliniczna).

Informacje zawarte w module 2 przedstawiane są zgodnie z formatem, zawartością i systemem numerowania określonym w tomie 2 informacji dla wnioskodawcy. Przeglądy i podsumowania odpowiadają podstawowym zasadom i wymaganiom określonym poniżej:

2.1. **Ogólny spis treści**

Moduł 2 zawiera spis treści dla naukowej dokumentacji przedłożonej w modułach 2–5.

([8]) Dz.U. L 106 z 17.4.2001, s. 1.

2.2. **Wstęp**

Podawane są informacje na temat klasy farmakologicznej, sposobu działania i proponowanego zastosowania klinicznego produktu leczniczego, dla którego wnioskuje się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

2.3. **Ogólne podsumowanie jakości**

Przegląd informacji związanej z danymi chemicznymi, farmaceutycznymi i biologicznymi przedstawiany jest w ogólnym podsumowaniu jakości.

Podkreśla się kluczowe krytyczne parametry i kwestie związane z aspektami jakościowymi, jak również uzasadnienie, w przypadkach gdzie odpowiednie wytyczne nie były wykonane. Niniejszy dokument odpowiada zakresowi i zarysowi odnośnych szczegółowych danych przedstawionych w module 3.

2.4. **Przegląd niekliniczny**

Wymagana jest zintegrowana i krytyczna ocena nieklinicznego badania produktu leczniczego u zwierząt/*in vitro*. Dołączane są dyskusje i uzasadnienia strategii badań oraz odchyleń od właściwych wytycznych.

Z wyjątkiem biologicznych produktów leczniczych, dołącza się ocenę zanieczyszczeń i produktów degradacji zgodnie z ich potencjalnym działaniem farmakologicznym i toksykologicznym. Omawiane są implikacje wszelkich różnic w chiralności, postaci chemicznej i profilu zanieczyszczeń między składnikiem zastosowanym w badaniach nieklinicznych a produktem, który ma być dopuszczony do obrotu.

W przypadku biologicznych produktów leczniczych ocenia się porównywalność materiału zastosowanego w badaniach nieklinicznych, badaniach biomedycznych i produkcie leczniczym przeznaczonym do obrotu.

Każda nowa substancja pomocnicza musi być poddana szczególnej ocenie bezpieczeństwa.

Określa się właściwości produktu leczniczego, jakie wykazano w badaniach nieklinicznych oraz omawia się implikacje uzyskanych danych dla bezpieczeństwa produktu leczniczego w przypadku zamierzonego zastosowania klinicznego u ludzi.

2.5. **Przegląd kliniczny**

Celem klinicznego przeglądu jest otrzymanie krytycznej analizy danych klinicznych zawartych w klinicznym podsumowaniu i module 5. Przedstawia się podejście do klinicznego rozwoju produktu leczniczego, w tym planowanie badań krytycznych, decyzje z nimi związane i wykonanie badań.

Przedstawia się krótki przegląd klinicznych wyników badań, w tym ważne ograniczenia jak również ocenę korzyści i ryzyka opartą o wnioski z badań biomedycznych. Wymagana jest interpretacja, w jaki sposób ustalenia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uzasadniają proponowaną dawkę oraz wskazania docelowe, oraz ocena tego, jak charakterystyka produktu leczniczego i inne podejścia zoptymalizują korzyści i umożliwią zarządzanie ryzykiem.

Wyjaśnia się kwestie dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa napotkane w trakcie rozwoju oraz kwestie nierozwiązane.

2.6. **Podsumowanie niekliniczne**

Wyniki badań farmakologicznych, farmakokinetycznych i toksykologicznych przeprowadzonych na zwierzętach/*in vitro* muszą być przedstawione jako podsumowanie oparte na faktach i tabelaryczne, które musi być przedstawione w następującym porządku:

— Wstęp

— Pisemne podsumowanie farmakologiczne

— Tabelaryczne podsumowanie farmakologiczne

— Pisemne podsumowanie farmakokinetyczne

— Tabelaryczne podsumowanie farmakokinetyczne

— Pisemne podsumowanie toksykologiczne

— Tabelaryczne podsumowanie toksykologiczne

2.7. **Podsumowanie kliniczne**

Przedstawia się szczegółowe, oparte na faktach podsumowanie informacji klinicznych na temat produktu leczniczego w module 5. Zawiera ono wyniki wszystkich badań biofarmaceutycznych, badań farmakologii klinicznej oraz badań klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa. Wymagane jest streszczenie indywidualnych badań.

Podsumowanie informacji klinicznych przedstawione jest w następującym porządku:

— Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i powiązanych metod analitycznych

— Podsumowanie badań farmakologii klinicznej

— Podsumowanie skuteczności klinicznej

— Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego

— Streszczenie indywidualnych badań

3. MODUŁ 3: CHEMICZNE, FARMACEUTYCZNE I BIOLOGICZNE INFORMACJE DOTYCZĄCE PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH CHEMICZNE I/LUB BIOLOGICZNE SUBSTANCJE CZYNNE

3.1. **Format i prezentacja**

Ogólny zarys modułu 3 jest następujący:

— Spis treści

— Ogół danych

— *Substancja czynna*

Informacje ogólne

— Nomenklatura

— Struktura

— Właściwości ogólne

Wytwarzanie

— Wytwórca

— Opis procesu wytwarzania i kontroli procesu

— Kontrola materiałów

— Kontrola etapów krytycznych i produktów pośrednich

— Walidacja i/lub ocena procesu

— Rozwój procesu wytwarzania

Charakterystyka

— Wyjaśnienie struktury i innych właściwości

— Zanieczyszczenia

Kontrola substancji czynnej

— Specyfikacja

— Procedury analityczne

— Walidacja procedur analitycznych

— Analizy serii

— Uzasadnienie specyfikacji

Wzorce lub materiały odniesienia

System zamykania pojemnika

Trwałość

— Podsumowanie trwałości i wnioski

— Protokół trwałości po zatwierdzeniu i zobowiązanie dotyczące trwałości

— Dane dotyczące trwałości

— *Gotowy produkt leczniczy*

Opis i skład produktu leczniczego

Farmaceutyczne badania rozwojowe

— Składniki produktu leczniczego
  — Substancja czynna
  — Substancje pomocnicze
— Produkt leczniczy
  — Rozwój formulacji
  — Nadwyżka wsadu
  — Właściwości fizykochemiczne i biologiczne
— Rozwój procesu wytwarzania
— System zamykania pojemnika
— Cechy mikrobiologiczne
— Zgodność

Wytwarzanie

— Wytwórca
— Skład serii
— Opis procesu wytwarzania i kontroli procesu
— Kontrola etapów krytycznych i produktów pośrednich
— Walidacja i/lub ocena procesu

Kontrola substancji pomocniczych

— Specyfikacja
— Procedury analityczne
— Walidacja procedur analitycznych
— Uzasadnienie specyfikacji
— Substancje pomocnicze pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego
— Nowe substancje pomocnicze

Kontrola gotowego produktu leczniczego

— Specyfikacje
— Procedury analityczne
— Walidacja procedur analitycznych
— Analizy serii
— Charakterystyka zanieczyszczeń
— Uzasadnienie specyfikacji

Wzorce lub materiały odniesienia

System zamykania pojemnika

Trwałość

— Podsumowanie trwałości i wnioski
— Protokół trwałości po zatwierdzeniu i zobowiązanie dotyczące trwałości
— Dane dotyczące trwałości

— *Dodatki*
  — Obiekty i wyposażenie (tylko w przypadku biologicznych produktów leczniczych)
  — Ocena bezpieczeństwa czynników przypadkowych
  — Substancje pomocnicze

— *Informacje dodatkowe Wspólnoty Europejskiej*

— System walidacji procesu dla produktu leczniczego

— Wyroby medyczne

— Certyfikat(-y) zgodności

— Produkty lecznicze zawierające materiały pochodzenia zwierzęcego i/lub ludzkiego lub wytwarzane z ich zastosowaniem (procedura TSE)

— Bibliografia

3.2. **Zawartość: podstawowe zasady i wymagania**

1) Przedkładane dane chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne zawierają dla substancji czynnej(-ych) i dla gotowego produktu leczniczego wszystkie istotne informacje na temat: rozwoju, procesu wytwarzania, charakterystyki i właściwości, działań i wymagań dotyczących kontroli jakości, trwałości, a także opis składu i prezentacji gotowego produktu leczniczego.

2) Przedstawia się dwa główne zestawy informacji dotyczące odpowiednio substancji czynnej(-ych) i gotowego produktu leczniczego.

3) Niniejszy moduł dostarcza dodatkowo szczegółowe informacje na temat materiałów wyjściowych i surowców używanych w trakcie działań wytwórczych substancji czynnej(-ych) i substancji pomocniczych wprowadzonych do formulacji gotowego produktu leczniczego.

4) Wszystkie procedury i metody stosowane do celów wytwarzania i kontroli substancji czynnej i gotowego produktu leczniczego są opisane na tyle szczegółowo, aby zapewnić ich powtarzalność w badaniach kontrolnych przeprowadzanych na żądanie właściwego organu. Wszystkie procedury badań odpowiadają aktualnemu stanowi wiedzy naukowej i są walidowane. Przedstawia się wyniki badań walidacyjnych. W przypadku procedur badania zawartych w Farmakopei Europejskiej opis zastępuje się odpowiednio szczegółowym odniesieniem do monografii i rozdziału(-ów) ogólnego(-ych).

5) Monografie Farmakopei Europejskiej mają zastosowanie do wszystkich substancji, preparatów i postaci farmaceutycznych w niej występujących. W odniesieniu do innych substancji każde państwo członkowskie może wymagać przestrzegania jego własnej krajowej farmakopei.

Jednakże jeżeli materiał w Farmakopei Europejskiej lub farmakopei jednego z państw członkowskich został przygotowany za pomocą metody, która może pozostawić zanieczyszczenia niekontrolowane przez monografię farmakopei, to należy zgłaszać te zanieczyszczenia oraz ich maksymalne granice tolerancji, jak również należy opisać odpowiednią procedurę badania. W przypadkach, gdy specyfikacja zawarta w monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei krajowej państwa członkowskiego jest niewystarczająca do zapewnienia jakości substancji, właściwe organy mogą wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bardziej odpowiednich specyfikacji. Właściwe organy informują organy odpowiedzialne za daną farmakopeę. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarcza organom tej farmakopei szczegóły rzekomej niewystarczalności oraz zastosowane dodatkowe specyfikacje.

W przypadku procedur analitycznych zawartych w Farmakopei Europejskiej opis zastępuje się w każdej właściwej sekcji właściwym szczegółowym odniesieniem do monografii i rozdziału(-ów) ogólnego(-ych).

6) W przypadku gdy materiały wyjściowe i surowce, substancja(-e) czynna(-e) lub substancja(-e) pomocnicza(-e) nie zostały opisane ani w Farmakopei Europejskiej ani w farmakopei państwa członkowskiego, można zaakceptować zgodność z monografią farmakopei państwa trzeciego. W takich przypadkach wnioskodawca przedkłada kopię monografii, której towarzyszy walidacja procedur analitycznych zawartych w monografii i tłumaczenie, gdzie właściwe.

7) Jeżeli substancja czynna i/lub surowiec i materiał wyjściowy lub substancja(-e) pomocnicza(-e) są przedmiotem monografii Farmakopei Europejskiej, wnioskodawca może złożyć wniosek o certyfikat zgodności, tak by po przyznaniu go przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków, był przedstawiony w odpowiedniej sekcji niniejszego modułu. Certyfikaty zgodności monografii Farmakopei Europejskiej są uważane za zastępujące stosowne dane w odpowiadających sekcjach opisanych w niniejszym module. Wytwórca potwierdza wnioskodawcy na piśmie, że nie zmodyfikował procesu wytwarzania od momentu przyznania certyfikatu zgodności przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków.

8) Dla wyraźnie określonej substancji czynnej wytwórca substancji czynnej lub wnioskodawca może ustalić, aby:

(i) szczegółowy opis procesu wytwarzania,

(ii) kontrolę jakości w trakcie wytwarzania i

(iii) walidacja procesu

dostarczano w oddzielnym dokumencie bezpośrednio do właściwych organów przez wytwórcę substancji czynnej, jako główny zbiór danych dotyczących substancji czynnej (ASMF).

W tym przypadku jednakże wytwórca dostarcza wnioskodawcy wszystkie dane, które mogą być dla niego niezbędne do wzięcia odpowiedzialności za produkt leczniczy. Wytwórca potwierdza wnioskodawcy na piśmie, że zapewni jednorodność między kolejnymi seriami i nie zmieni procesu wytwarzania ani specyfikacji bez poinformowania o tym wnioskodawcy. Dokumenty i dane szczegółowe wspierające wniosek o taką zmianę dostarczane są właściwym organom; te dokumenty i dane szczegółowe dostarcza się także wnioskodawcy, gdy dotyczą otwartej części głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej.

9) Szczególne środki dotyczące zapobiegania przenoszeniu zwierzęcych encefalopatii gąbczastych (materiał pochodzący od przeżuwaczy): na każdym etapie procesu wytwarzania wnioskodawca musi wykazać zgodność użytych materiałów z wytycznymi dotyczącymi minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze i z ich aktualizacjami, publikowanymi przez Komisję w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*. Wykazania zgodności z powyższymi wytycznymi dokonuje się najlepiej przez dostarczenie zalecanego certyfikatu zgodności z odpowiednią monografią Farmakopei Europejskiej, przyznanego przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków albo przez dostarczenie danych naukowych dowodzących tej zgodności.

10) Dla czynników ubocznych przedstawia się informacje oceniające ryzyko potencjalnego zanieczyszczenia czynnikami przypadkowymi niezależnie od tego, czy są one wirusowe czy nie, jak ustanowiono w odpowiednich wytycznych, jak również w odpowiedniej ogólnej monografii i rozdziale ogólnym Farmakopei Europejskiej.

11) Jakiekolwiek urządzenia i wyposażenie, używane na każdym etapie procesu wytwarzania i czynności kontrolnych w odniesieniu do produktu leczniczego opisane są w odpowiednich szczegółach.

12) W przypadku gdy zgodnie z art. 1 ust. 8 akapit drugi lub z art. 1 ust. 9 akapit drugi rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 ([9]) dany produkt podlega przepisom niniejszej dyrektywy, dokumentacja dołączana do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zawiera, o ile są dostępne, wyniki oceny zgodności części stanowiącej wyrób z odpowiednimi ogólnymi wymogami dotyczącymi bezpieczeństwa i działania określonymi w załączniku I do tego rozporządzenia, zawarte w deklaracji zgodności UE wytwórcy lub w odpowiednim certyfikacie wydanym przez jednostkę notyfikowaną, zezwalającym wytwórcy na umieszczenie na wyrobie medycznym oznakowania CE.

([9]) Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych, zmiany dyrektywy 2001/83/WE, rozporządzenia (WE) nr 178/2002 i rozporządzenia (WE) nr 1223/2009 oraz uchylenia dyrektyw Rady 90/385/EWG i 93/42/EWG (Dz.U. L 117 z 5.5.2017, s. 1).

Jeżeli dokumentacja nie zawiera wyników oceny zgodności, o których mowa w akapicie pierwszym, i jeżeli do oceny zgodności wyrobu – w przypadku użycia osobno – wymagany jest zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2017/745 udział jednostki notyfikowanej, dany organ żąda od wnioskodawcy przedstawienia opinii w sprawie zgodności części stanowiącej wyrób z odpowiednimi ogólnymi wymogami dotyczącymi bezpieczeństwa i działania określonymi w załączniku I do tego rozporządzenia, wydanej przez jednostkę notyfikowaną wyznaczoną zgodnie z tym rozporządzeniem dla danego rodzaju wyrobu.

3.2.1. *Substancja(-e) czynna(-e)*

3.2.1.1. Ogólne informacje i informacje związane z materiałami wyjściowymi i surowcami

a) Przedstawia się informacje na temat nomenklatury substancji czynnej, włączając zalecaną międzynarodową niezastrzeżoną nazwę (INN), nazwę Farmakopei Europejskiej, w stosownych przypadkach, oraz nazwę(-y) związku(-ów) chemicznego(-ych).

Przedstawia się wzór strukturalny, włączając względną i absolutną stereochemię, wzór cząsteczkowy i masę cząsteczkową. Dla biotechnologicznych produktów leczniczych w stosownych przypadkach przedstawia się schematyczną sekwencję aminokwasów i masę cząsteczkową.

Przedstawia się wykaz fizykochemicznych i innych istotnych właściwości substancji czynnej, w tym aktywność biologiczną w przypadku biologicznych produktów leczniczych.

b) Do celów niniejszego załącznika materiały wyjściowe oznaczają wszystkie materiały, z których substancja czynna jest wytwarzana lub ekstrahowana.

W przypadku biologicznych produktów leczniczych materiały wyjściowe oznaczają jakiekolwiek substancje pochodzenia biologicznego takie jak drobnoustroje, organy i tkanki, pochodzenia roślinnego albo zwierzęcego, komórki lub płyny (w tym krew lub osocze) pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego oraz biotechnologiczne konstrukcje komórkowe (substraty komórkowe, zarówno rekombinowane jaki i nie, w tym komórki pierwotne).

Biologiczny produkt leczniczy to produkt, którego substancją czynną jest substancja biologiczna. Substancja biologiczna to substancja produkowana lub ekstrahowana ze źródła biologicznego, a do jej scharakteryzowania i oznaczenia jej jakości wymagane jest połączenie badań fizyko-chemiczno-biologicznych, wraz z procesem produkcyjnym i kontrolą. Następujące należy uznać za biologiczne produkty lecznicze: immunologiczne produkty lecznicze i produkty lecznicze na bazie ludzkiej krwi i ludzkiego osocza, zdefiniowane odpowiednio w art. 1 pkt 4 i 10; produkty lecznicze objęte zakresem części A załącznika do rozporządzenia (EWG) nr 2309/93; produkty lecznicze terapii zaawansowanej, zdefiniowane w części IV niniejszego załącznika.

Jakiekolwiek inne substancje używane do wytwarzania lub ekstrahowania substancji czynnej(-ych), lecz z których ta substancja nie pochodzi bezpośrednio, takie jak odczynniki, pożywki, płodowa surowica cielęca, dodatki, bufory stosowane w chromatografii itd., są znane jako surowce.

3.2.1.2. Proces wytwarzania substancji czynnej(-ych)

a) Opis procesu wytwarzania substancji czynnej stanowi zobowiązanie wnioskodawcy w związku z wytwarzaniem substancji czynnej. Na potrzeby odpowiedniego opisu procesu wytwarzania i kontroli procesu przedstawia się stosowne informacje, jak określono w wytycznych opublikowanych przez Agencję.

b) Wymienia się w wykazie wszystkie materiały niezbędne do wytworzenia substancji czynnej(-ych), określając, gdzie materiał jest użyty w procesie. Przedstawia się informacje o jakości i kontroli tych materiałów. Przedstawia się informacje wykazujące, że materiały spełniają normy właściwe do ich zamierzonego zastosowania.

Surowce wymienia się w wykazie, a ich jakość i kontrole muszą być także udokumentowane.

Przedstawia się nazwę, adres i odpowiedzialność każdego wytwórcy, w tym wytwórców kontraktowych, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub obiekt, w którym odbywa się wytwarzanie i badanie.

c) Dla biologicznych produktów leczniczych stosuje się poniższe dodatkowe wymagania.

Opisuje się i dokumentuje pochodzenie i historię materiałów wyjściowych.

Odnośnie do szczególnych środków dotyczących zapobiegania przenoszeniu się zwierzęcej encefalopatii gąbczastej wnioskodawca musi wykazać, że substancja czynna spełnia wymagania wytycznych dotyczących minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze oraz ich aktualizacji, publikowanych przez Komisję w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

W przypadku korzystania z banku komórek wskazuje się właściwości komórki, aby wykazać, że pozostały niezmienione na poziomie pasażowania stosowanym w produkcji i później.

Materiały posiewowe, banki komórek, pule surowicy lub osocza i inne materiały pochodzenia biologicznego oraz, w każdym przypadku, gdy będzie to możliwe, materiały, z których zostały pozyskane, badane są na obecność czynników przypadkowych.

Jeżeli obecność potencjalnie patogenicznych czynników przypadkowych jest nieunikniona, materiał używany jest jedynie wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni ich usunięcie oraz/lub inaktywację, co musi zostać poddane walidacji.

W każdym przypadku, gdy to możliwe, produkcja szczepionek opiera się na systemie serii posiewowych oraz na ustanowionych bankach komórek. Dla szczepionek bakteryjnych i wirusowych przedstawia się właściwości czynnika zakaźnego na posiewie. Dodatkowo dla żywych szczepionek trwałość właściwości atenuacji przedstawia się na posiewie; jeżeli ten dowód nie jest wystarczający, właściwości atenuacji muszą być także przedstawione na etapie produkcyjnym.

Dla produktów leczniczych pochodzących z krwi ludzkiej lub osocza pochodzenie i kryteria oraz procedury pobierania, transportu i przechowywania materiału wyjściowego są opisane i udokumentowane zgodnie z przepisami ustanowionymi w części III niniejszego załącznika.

Należy opisać obiekty wytwórcze i wyposażenie.

d) W stosownych przypadkach przedstawia się badania i kryteria akceptacji przeprowadzane na każdym krytycznym etapie, informacje o jakości i kontroli produktów pośrednich oraz walidacji procesu i/lub badaniach oceniających.

e) Jeżeli obecność potencjalnie patogenicznych czynników przypadkowych jest nieunikniona, materiał używany jest jedynie wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni ich usunięcie i/lub inaktywację, co musi zostać poddane walidacji.

f) Przedstawia się opis i uzasadnienie znaczących zmian dokonanych w procesie wytwarzania podczas rozwoju i/lub miejscu wytwarzania substancji czynnej.

3.2.1.3. C h a r a k t e r y s t y k a s u b s t a n c j i c z y n n e j (-y c h)

Przedstawia się dane obrazujące strukturę i inne właściwości substancji czynnej(-ych).

Przedstawia się potwierdzenie struktury substancji czynnej(-ych) w oparciu o dowolne metody fizykochemiczne i/lub immunochemiczne i/lub biologiczne, jak również informacje o zanieczyszczeniach.

3.2.1.4. K o n t r o l a s u b s t a n c j i c z y n n e j (- y c h)

Przedstawia się szczegółowe informacje o specyfikacjach stosowanych w rutynowej kontroli substancji czynnych, uzasadnienie wyboru tych specyfikacji, metody analiz i ich walidację.

Przedstawia się wyniki kontroli przeprowadzonych na poszczególnych seriach wytworzonych w trakcie rozwoju.

3.2.1.5. W z o r c e l u b m a t e r i a ł y o d n i e s i e n i a

Preparaty odniesienia i wzorce są identyfikowane i opisywane w szczegółach. W stosownych przypadkach stosuje się chemiczny i biologiczny materiał odniesienia z Farmakopei Europejskiej.

3.2.1.6. P o j e m n i k i s y s t e m z a m y k a n i a s u b s t a n c j i c z y n n e j

Przedstawia się opis pojemnika i systemu(-ów) zamykania oraz ich specyfikacje.

3.2.1.7. T r w a ł o ś ć s u b s t a n c j i c z y n n e j (- y c h)

a) Podsumowuje się rodzaje przeprowadzonych badań, stosowane protokoły oraz wyniki badań.

b) Szczegółowe wyniki badań trwałości, w tym informacje o stosowanych procedurach analitycznych używanych do generacji danych i walidacji tych procedur są przedstawiane w odpowiednim formacie.

c) Przedstawia się protokół trwałości po dopuszczeniu do obrotu i zobowiązanie dotyczące trwałości

3.2.2. *Gotowy produkt leczniczy*

3.2.2.1. O p i s i s k ł a d g o t o w e g o p r o d u k t u l e c z n i c z e g o

Przedstawia się opis gotowego produktu leczniczego i jego składu. Informacja zawiera opis postaci farmaceutycznej i składu ze wszystkimi elementami gotowego produktu leczniczego, ich ilość na jednostkę podstawową, funkcje:

— elementów substancji czynnej(-ych),

— elementów substancji pomocniczych, niezależnie od ich charakteru lub użytej ilości, w tym substancji barwiących, konserwantów, adjuwantów, stabilizatorów, zagęszczaczy, emulgatorów, środków aromatyzujących i substancji aromatycznych itd.,

— elementów – przeznaczonych do przyjmowania drogą pokarmową lub w inny sposób podania pacjentowi – zewnętrznego pokrycia produktu leczniczego (kapsułki twarde, kapsułki miękkie, kapsułki doodbytnicze, tabletki drażowane, tabletki powlekane itp.),

— te dane szczegółowe są uzupełnione wszelkimi odnośnymi danymi dotyczącymi rodzaju pojemnika oraz w stosownych przypadkach sposobu jego zamykania, wraz ze szczegółami dotyczącymi wyrobu, za pomocą którego produkt leczniczy będzie stosowany lub podawany oraz który jest dostarczany wraz z produktem leczniczym.

„Powszechna terminologia" stosowana przy opisywaniu elementów produktów leczniczych, bez względu na zastosowania innych przepisów art. 8 ust. 3 lit. c), oznacza:

— w odniesieniu do substancji, które występują w Farmakopei Europejskiej, lub, jeżeli nie występują, w farmakopei krajowej jednego z państw członkowskich – tytuł główny na początku danej monografii, z odniesieniem do danej farmakopei,

— w odniesieniu do innych substancji – międzynarodową niezastrzeżoną nazwę (INN) zalecaną przez Światową Organizację Zdrowia, lub, w przypadku jej braku, dokładne naukowe oznaczenie; w przypadku substancji, które nie posiadają międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy lub dokładnego naukowego oznaczenia – opis, jak i z czego zostały przygotowane, w stosownych przypadkach z dodatkiem innych istotnych szczegółów,

— w odniesieniu do substancji barwiących – określenie za pomocą kodu „E" przypisanego im w dyrektywie Rady 78/25/EWG z dnia 12 grudnia 1977 r. w sprawie zbliżania ustawodawstw państw członkowskich dotyczących substancji barwiących, które mogą być dodawane do produktów leczniczych ([10]) i/lub dyrektywie 94/36/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 30 czerwca 1994 r. w sprawie barwników używanych w środkach spożywczych ([11]).

W celu podania „składu ilościowego" substancji czynnej(-ych) gotowego produktu leczniczego konieczne jest, w zależności od danej postaci farmaceutycznej, podanie masy lub liczby jednostek aktywności biologicznej na jednostkę dawki lub na jednostkę masy albo objętości każdej substancji czynnej.

Substancje czynne obecne w postaci związków lub pochodnych są opisane ilościowo przez ich masę całkowitą, a jeżeli jest to niezbędne lub istotne, przez masę jednostki lub jednostek aktywnych w cząsteczce.

([10]) Dz.U. L 11 z 14.1.1978, s. 18.
([11]) Dz.U. L 237 z 10.9.1994, s. 13.

Dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną, która jest przedmiotem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w którymkolwiek państwie członkowskim po raz pierwszy, określenie ilościowe substancji czynnej, która jest solą lub wodzianem, jest systematycznie wyrażone masą jednostki lub jednostek aktywnych w cząsteczce. Wszystkie późniejsze produkty lecznicze dopuszczone w państwach członkowskich muszą posiadać skład ilościowy stwierdzony dla tej samej substancji czynnej w taki sam sposób.

Jednostki aktywności biologicznej są stosowane w odniesieniu do substancji, które nie mogą być określone cząsteczkowo. W przypadku gdy jednostka międzynarodowa aktywności biologicznej została określona przez Światową Organizację Zdrowia, należy ją zastosować. W przypadku braku określenia tej jednostki międzynarodowej należy określić jednostki aktywności biologicznej w taki sposób, aby dostarczyć jednoznacznych informacji na temat aktywności substancji, stosując w stosownych przypadkach jednostki Farmakopei Europejskiej.

3.2.2.2. R o z w ó j l e k ów

Niniejszy rozdział poświęcony jest informacjom o badaniach w zakresie rozwoju prowadzonych w celu ustalenia, że postać farmaceutyczna, formulacja, proces wytwarzania, system zamykania pojemnika, cechy mikrobiologiczne i instrukcje stosowania są właściwe do zamierzonego zastosowania wyszczególnionego w dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Badania opisane w niniejszym rozdziale są odmienne od rutynowych badań kontrolnych prowadzonych zgodnie ze specyfikacją. Parametry krytyczne formulacji i cechy procesu, które wpływają na odtwarzalność serii, działanie produktu leczniczego i jakość produktu leczniczego, muszą być zidentyfikowane i opisane. Dodatkowe dane pomocnicze w stosownych przypadkach odnoszą się do odpowiednich rozdziałów modułu 4 (sprawozdania z badań nieklinicznych) i modułu 5 (sprawozdania z badań biomedycznych) dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

a) Zgodność substancji czynnej z substancjami pomocniczymi jak również kluczowe fizykochemiczne właściwości substancji czynnej, które mogą wpływać na działanie produktu gotowego lub zgodność różnych substancji czynnych w przypadku łączenia produktów, jest udokumentowana.

b) Wybór substancji pomocniczych, w szczególności związany z ich odnośnymi funkcjami i stężeniem, jest udokumentowany.

c) Przedstawia się opis rozwoju produktu gotowego, uwzględniając proponowaną drogę podania i stosowanie.

d) Należy uzasadnić wszelkie nadwyżki wsadu w formulacji.

e) Tak dalece, jak dotyczy to właściwości fizykochemicznych i biologicznych, jakikolwiek parametr istotny dla działania produktu gotowego jest przedstawiony i udokumentowany.

f) Przedstawia się wybór i optymalizację procesu wytwarzania, jak również różnice między procesem wytwarzania stosowanym do produkcji głównych serii klinicznych a procesem stosowanym do wytwarzania proponowanego gotowego produktu leczniczego.

g) Zgodność pojemnika i systemu zamykania stosowanego do przechowywania, wysyłanie oraz stosowanie produktu gotowego muszą być udokumentowane. Należy rozważyć możliwe oddziaływania produktu leczniczego z pojemnikiem.

h) Cechy mikrobiologiczne postaci farmaceutycznej w zależności od produktu sterylnego i niesterylnego są zgodne z Farmakopeą Europejską i zgodnie z nią opisane.

i) W celu dostarczenia właściwej i pomocniczej informacji do celów oznakowania, należy udokumentować zgodność produktu gotowego z rozcieńczalnikiem(-ami) do odtwarzania lub wyrobami dozującymi.

3.2.2.3. P r o c e s w y t w a r z a n i a g o t o w e g o p r o d u k t u l e c z n i c z e g o

a) Opis metody wytwarzania dołączony do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 8 ust. 3 lit. d) sporządzony jest w taki sposób, aby podać odpowiednie streszczenie charakteru podejmowanych działań.

W tym celu zawiera on co najmniej:

— uwagi dotyczące różnych etapów wytwarzania, włączając kontrolę procesu i odpowiadające kryteria akceptacji, tak aby można było ocenić, czy proces stosowany przy produkcji postaci farmaceutycznej mógł doprowadzić do niepożądanych zmian w elementach produktu,

— w przypadku wytwarzania ciągłego – wszystkie szczegóły dotyczące środków ostrożności wprowadzonych w celu zapewnienia jednorodności produktu gotowego,

— badania eksperymentalne walidujące proces wytwarzania, gdy jest stosowana niestandardowa metoda wytwarzania, lub gdy jest to krytyczne dla produktu,

— w przypadku sterylnych produktów leczniczych – szczegóły procesu sterylizacji i/lub zastosowanych procedur aseptycznych,

— szczegółowy skład serii.

Przedstawia się nazwę, adres i odpowiedzialność każdego wytwórcy, w tym wytwórców kontraktowych, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub obiekt, w którym odbywa się wytwarzanie i badanie.

b) Dołączane są szczegółowe dane odnoszące się do badań kontrolnych produktu, które mogą być przeprowadzane na etapie pośrednim procesu wytwarzania, w celu zapewnienia stabilności procesu produkcyjnego.

Badania te są istotne dla sprawdzania zgodności produktu leczniczego z wzorem, gdy w drodze wyjątku wnioskodawca proponuje analityczną metodę badania produktu gotowego, która nie obejmuje oznaczenia wszystkich substancji czynnych (lub wszystkich elementów substancji pomocniczej, które podlegają tym samym wymaganiom co substancje czynne).

To samo stosuje się do przypadku, gdy kontrola jakości produktu gotowego zależy od badań kontrolnych w trakcie procesu, zwłaszcza jeżeli produkt leczniczy jest zasadniczo określony metodą przygotowania.

c) Przedstawia się opis, dokumentację i wyniki badań walidacyjnych dla etapów krytycznych lub oznaczeń krytycznych stosowanych w procesie wytwarzania.

3.2.2.4. K o n t r o l a s u b s t a n c j i p o m o c n i c z y c h

a) Wszystkie materiały potrzebne w celu wytworzenia substancji pomocniczej(-ych) wymienione są na wykazie określającym, gdzie każdy materiał jest używany w procesie. Przedstawia się informacje o jakości i kontroli tych materiałów. Przedstawia się informacje wykazujące, że materiały spełniają normy właściwe do ich zamierzonego zastosowania.

Substancje barwiące muszą spełniać, we wszystkich przypadkach, wymagania dyrektywy 78/25/EWG i/lub dyrektywy 94/36/WE. Dodatkowo substancje barwiące muszą spełniać kryteria czystości ustanowione w dyrektywie 95/45/WE ze zmianami.

b) Dla każdej substancji pomocniczej podaje się specyfikację oraz jej uzasadnienie. Procedury analityczne są opisane i należycie zwalidowane.

c) Szczególną uwagę należy zwrócić na substancje pomocnicze pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego.

Odnośnie do szczególnych środków mających na celu zapobieganie przenoszeniu zwierzęcej encefalopatii gąbczastej, wnioskodawca musi wykazać, także dla substancji pomocniczych, że produkt leczniczy jest wytwarzany zgodnie z wytycznymi dotyczącymi minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze i z ich aktualizacjami, publikowanymi przez Komisję w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Wykazania zgodności ze wspomnianymi wytycznymi dokonuje się najlepiej przez przedłożenie certyfikatu zgodności z odpowiednią monografią na temat pasażowalnych encefalopatii gąbczastych Farmakopei Europejskiej, albo przez przedłożenie danych naukowych potwierdzających zgodność.

d) Nowe substancje pomocnicze:

Dla substancji pomocniczej użytej po raz pierwszy w produkcie leczniczym lub przez nową drogę podania przedstawia się zgodnie z opisanym uprzednio formatem dla substancji czynnych wszystkie dane szczegółowe wytwarzania, charakterystykę i kontrole, wraz z odniesieniami do pomocniczych danych na temat bezpieczeństwa, zarówno nieklinicznych jak i klinicznych.

Przedstawia się dokument zawierający szczegółowe informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne. Wspomniane informacje muszą są formatowane w taki sam sposób jak w rozdziale poświęconym substancjom czynnym modułu 3.

Informacje na temat nowej substancji pomocniczej mogą być przedstawiane jako samodzielny dokument zgodny z formatem opisanym w poprzednich akapitach. Gdy wnioskodawca nie jest wytwórcą nowej substancji pomocniczej, wspomniany samodzielny dokument jest udostępniany wnioskodawcy do celów przedłożenia go właściwemu organowi.

Dodatkowe informacje na temat badań toksyczności nowej substancji pomocniczej przestawia się w module 4 dokumentacji.

Badania biomedyczne przedstawia się w module 5.

3.2.2.5. K o n t r o l a g o t o w e g o p r o d u k t u l e c z n i c z e g o

Do celów kontroli gotowego produktu leczniczego seria gotowego produktu leczniczego zawiera wszystkie jednostki postaci farmakologicznej, które są wykonane z tej samej początkowej ilości materiału i które przeszły ten sam ciąg działań wytwórczych i/lub sterylizacyjnych lub, w przypadku produkcji ciągłej, wszystkie jednostki wytworzone w danym okresie.

Jeżeli nie istnieje właściwe uzasadnienie, to maksymalne dopuszczalne odchylenie od zawartości substancji czynnej w produkcie gotowym nie może przekraczać w momencie wytwarzania ± 5 %.

Przedstawia się szczegółowe informacje o specyfikacji (zwolnienie, okres trwałości), uzasadniając ich wybór, metody analiz i ich walidację.

3.2.2.6. W z o r c e l u b m a t e r i a ł y o d n i e s i e n i a

Preparaty odniesienia i wzorce używane do badań gotowego produktu leczniczego określane są i szczegółowo opisywane, o ile uprzednio nie podano ich w sekcji związanej z substancją czynną.

3.2.2.7. P o j e m n i k i z a m k n i ę c i e g o t o w e g o p r o d u k t u l e c z n i c z e g o

Przedstawia się opis pojemnika i systemu(-ów) zamykania, w tym identyfikację każdego materiału opakowania bezpośredniego i jego specyfikację. Specyfikacje muszą zawierać opis i identyfikację. Gdzie właściwe, dołącza się metody niefarmakopealne (z walidacją).

Dla niefunkcjonalnych materiałów opakowań zewnętrznych przedstawia się tylko skrótowy opis. Dla funkcjonalnych materiałów opakowań zewnętrznych dodatkowo przedstawia się informacje o materiale.

3.2.2.8. T r w a ł o ś ć g o t o w e g o p r o d u k t u l e c z n i c z e g o

a) Podsumowuje się wykonane rodzaje badań, użyte protokoły i wyniki badań.

b) Szczegółowe wyniki badań trwałości, w tym informacje o stosowanych procedurach analitycznych używanych do generacji danych i walidacji tych procedur, przedstawiane są we właściwym formacie; w przypadku szczepionek przedstawia się informacje o łącznej trwałości, w miarę potrzeb.

c) Przedstawia się protokół trwałości po dopuszczeniu do obrotu i zobowiązanie dotyczące trwałości.

4. MODUŁ 4: SPRAWOZDANIA Z BADAŃ NIEKLINICZNYCH

4.1. **Format i prezentacja**

Ogólny zarys modułu 4 jest następujący:

- Spis treści
- Sprawozdania z badań
  - *Farmakologia*
    - Pierwotna farmakodynamika
    - Wtórna farmakodynamika
    - Farmakologia bezpieczeństwa
    - Wzajemne oddziaływania farmakodynamiczne
  - *Farmakokinetyka*
    - Metody analityczne i sprawozdania z walidacji
    - Wchłanianie
    - Dystrybucja
    - Metabolizm
    - Wydalanie
    - Wzajemne oddziaływania farmakokinetyczne (niekliniczne)
    - Inne badania farmakokinetyczne
  - *Toksykologia*
    - Toksyczność po podaniu jednorazowym
    - Toksyczność po podaniu wielokrotnym
    - Genotoksyczność
      - In vitro
      - *In vivo* (w tym pomocnicza ocena badań toksykokinetycznych)
    - Rakotwórczość
      - Badania długoterminowe
      - Badania krótko- lub średnioterminowe
      - Inne badania
    - Działanie szkodliwe na rozrodczość i toksyczność rozwojowa
      - Płodność i wczesny rozwój zarodka
      - Rozwój zarodka i płodu
      - Rozwój przed- i pourodzeniowy
      - Badania obejmujące podanie produktu leczniczego potomstwu (zwierzęta niedojrzałe) lub dalszą ocenę potomstwa
    - Tolerancja miejscowa
  - *Inne badania toksyczności*
    - Antygenowość
    - Immunotoksyczność
    - Badania mechanizmu działania
    - Uzależnienie
    - Metabolity
    - Zanieczyszczenia
    - Inne
    - Bibliografia

4.2. **Zawartość: podstawowe zasady i wymagania**

Zwraca się specjalną uwagę na następujące wybrane elementy:

1) Badania farmakologiczne i toksykologiczne muszą wykazać:

   a) potencjalną toksyczność produktu leczniczego oraz wszelkie niebezpieczne lub niepożądane skutki toksyczne, które mogą wystąpić w przypadku stosowania u ludzi przy zastosowaniu proponowanych warunków; powinno to być oceniane w odniesieniu do warunków patologicznych, których dotyczy;

   b) farmakologiczne właściwości produktu, w relacji zarówno jakościowej jak i ilościowej do proponowanego zastosowania na ludziach. Wszystkie wyniki muszą być wiarygodne i ogólnego zastosowania. W stosownych przypadkach przy planowaniu metod eksperymentalnych oraz przy ocenie wyników stosuje się procedury matematyczne i statystyczne.

   Dodatkowo, konieczne jest podanie klinicystom informacji o terapeutycznym i toksykologicznym potencjale produktu.

2) Możliwe jest, że w przypadku biologicznych produktów leczniczych takich jak immunologiczne produkty lecznicze i produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi i osocza wymagania niniejszego modułu trzeba będzie dostosować do poszczególnych produktów; dlatego wnioskodawca uzasadnia przeprowadzany program badawczy.

   Przy ustanawianiu programu badawczego bierze się pod uwagę, co następuje:

   wszystkie badania wymagające wielokrotnego podania produktu planowane są z uwzględnieniem możliwego wystąpienia przeciwciał i spowodowanych przez nie zakłóceń;

   uwzględnia się badanie funkcji rozrodczych, toksyczności dla zarodka/płodu i toksyczności okołoporodowej, działania mutagennego i rakotwórczego. W przypadkach gdy takie działanie przypisuje się elementom innym niż substancja czynna, badanie można zastąpić walidacją ich usunięcia.

3) Badana jest toksykologia i farmakokinetyka substancji pomocniczej użytej po raz pierwszy na w dziedzinie farmaceutyki.

4) Tam, gdzie jest możliwa znacząca degradacja w trakcie przechowywania produktu leczniczego, należy uwzględnić toksykologię produktów degradacji.

4.2.1. *Farmakologia*

Badanie farmakologiczne należy prowadzić według dwóch odrębnych sposobów postępowania.

— Po pierwsze, działania odnoszące się do proponowanego zastosowania terapeutycznego są odpowiednio zbadane i opisane. Tam, gdzie możliwe, stosuje się rozpoznane i zwalidowane oznaczenia zarówno *in vivo* jak i *in vitro*. Nowe techniki eksperymentalne muszą być opisane na tyle szczegółowo, by można je było powtórzyć. Wyniki muszą być wyrażone ilościowo, z zastosowaniem na przykład krzywych dawka-efekt, krzywych czas-odpowiedź itp. Gdzie możliwe, dokonuje się porównań z danymi odnoszącymi się do substancji o podobnym działaniu terapeutycznym.

— Po drugie, wnioskodawca bada potencjalne niepożądane skutki farmakodynamiczne substancji dla funkcji fizjologicznych. Badania te prowadzi się przy narażeniu w przewidzianym terapeutycznie zakresie i powyżej. Techniki eksperymentalne, poza tymi, które są procedurami standardowymi, muszą być opisane tak szczegółowo, by dały się powtórzyć, a badacz ustala ich ważność. Wszystkie podejrzane zmiany reakcji wynikające z wielokrotnego podania są badane.

  W odniesieniu do wzajemnych oddziaływań farmakodynamicznych produktu leczniczego decyzja o przeprowadzeniu badań połączeń substancji czynnych może zostać podjęta w oparciu przesłanki farmakologiczne albo wskazania efektu terapeutycznego. W pierwszym przypadku badania farmakodynamiczne wykazują te wzajemne oddziaływania, które mogą stanowić wartościową kombinację w zastosowaniu terapeutycznym. W drugim przypadku, gdy uzasadnienie naukowe dla połączenia produktów leczniczych uzyskuje się poprzez eksperymenty terapeutyczne, badanie określa, czy oczekiwane skutki połączenia mogą być wykazane na zwierzętach, oraz bada się co najmniej znaczenie wszystkich skutków ubocznych.

4.2.2. *Farmakokinetyka*

Farmakokinetyka oznacza badania losu substancji czynnej i jej metabolitów w obrębie organizmu i obejmuje badania wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu (biotransformacji) i wydalania tych substancji.

Badania tych różnych faz prowadzone są głównie za pomocą metod fizycznych, chemicznych lub ewentualnie biologicznych, oraz przez obserwację rzeczywistego działania farmakodynamicznego samej substancji.

Informacja o dystrybucji i usuwaniu jest konieczna we wszystkich przypadkach, gdzie takie dane są niezbędne do określenia dawkowania dla ludzi, i w odniesieniu do substancji chemoterapeutycznych (antybiotyki itp.) oraz substancji, których stosowanie zależy od ich niefarmakodynamicznego działania (na przykład liczne środki diagnostyczne itp.).

Można również prowadzić badania *in vitro*, których przewaga polega na możliwości wykorzystania ludzkiego materiału dla porównania z materiałem zwierzęcym (tj. wiązanie białek, metabolizm, interakcja leków).

Konieczne są badania farmakokinetyczne wszystkich substancji farmakologicznie czynnych. W przypadku nowych połączeń znanych substancji, które badano zgodnie z przepisami niniejszej dyrektywy, badania farmakokinetyczne nie muszą być wymagane, jeżeli badania toksyczności i eksperymentowanie terapeutyczne usprawiedliwiają ich pominięcie.

Program farmakokinetyczny jest tak zaplanowany, by umożliwić porównanie i ekstrapolacje między zwierzęciem a człowiekiem.

4.2.3. *Toksykologia*

a) Toksyczność po podaniu jednorazowym

Badanie toksyczności po podaniu jednorazowym oznacza jakościowe i ilościowe badanie reakcji toksycznych powstałych po jednorazowym podaniu substancji czynnej lub substancji czynnych zawartych w produkcie leczniczym, w proporcjach i stanie fizykochemicznym, w którym są obecne w rzeczywistym produkcie.

Badanie toksyczności po podaniu jednorazowym musi być przeprowadzone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi publikowanymi przez Agencję.

b) Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym zmierzają do ujawnienia wszelkich fizjologicznych i/lub anatomopatologicznych zmian wywołanych przez wielokrotne podanie badanej substancji czynnej lub połączenie badanych substancji czynnych i ustalenia, jak te zmiany są związane z dawkowaniem.

Ogólnie pożądane jest przeprowadzenie dwóch badań: jednego krótkoterminowego, trwającego od dwóch do czterech tygodni, drugiego długookresowego. Czas trwania tego ostatniego zależy od warunków zastosowania klinicznego. Jego celem jest opisanie potencjalnych skutków niepożądanych, na które należy zwrócić uwagę w badaniach biomedycznych. Czas trwania jest zdefiniowany w odpowiednich wytycznych publikowanych przez Agencję.

c) Genotoksyczność

Celem badania działania mutagennego i klastogennego jest ujawnienie zmian, które może powodować substancja w materiale genetycznym osobników albo komórek. Substancje mutagenne mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia, gdyż narażenie na mutagen niesie ryzyko powstania mutacji germinalnej z możliwością dziedzicznego zaburzenia, a także ryzyko wystąpienia mutacji somatycznych, w tym mutacji prowadzących do nowotworu. Badania takie są obowiązkowe dla wszystkich nowych substancji.

d) Rakotwórczość

Badanie na ujawnienie skutków rakotwórczych zwykle są wymagane:

1. Badania są wykonywane dla wszystkich produktów leczniczych, dla których jest oczekiwane zastosowanie kliniczne w dłuższym okresie życia pacjenta w sposób ciągły albo wielokrotnie w sposób okresowy.

2. Badania te są zalecane dla produktów leczniczych, jeżeli istnieją obawy dotyczące ich działania rakotwórczego, na przykład w związku z produktem tej samej klasy lub o podobnej strukturze, lub na podstawie dowodów w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym.

3. Badania z jednoznacznie genotoksycznymi związkami nie są potrzebne, gdyż istnieje domniemanie, że są międzygatunkowymi czynnikami rakotwórczymi stanowiącymi zagrożenie dla ludzi. Jeżeli taki produkt leczniczy zamierza się podawać przewlekle ludziom, może być konieczne przeprowadzenie badań toksyczności przewlekłej w celu wykrycia wczesnych tumorogenności.

e) Działanie szkodliwe na rozrodczość i toksyczność rozwojowa

Należy przeprowadzić właściwe badania osłabienia funkcji rozrodczych u samców i samic jak również badania szkodliwych skutków dla potomstwa.

Badania te obejmują badania działania na funkcje rozrodcze na dorosłych samcach lub samicach, badania skutków toksycznych i teratogennych na wszystkich etapach rozwoju od zapłodnienia do dojrzałości płciowej, jak również działania utajone, gdy badany produkt leczniczy podano samicy podczas ciąży.

Pominięcie tych badań musi być właściwie uzasadnione.

W zależności od wskazanego zastosowania produktu leczniczego mogą być wymagane dodatkowe badania skierowane na rozwój, gdy podaje się produkt leczniczy potomstwu.

Badania toksyczności zarodka/płodu zwykle prowadzi się na dwóch gatunkach ssaków, z których jeden nie może być gryzoniem. Badania okołoporodowe i pourodzeniowe przeprowadza się przynajmniej na jednym gatunku. Jeżeli wiadomo, że metabolizm produktu leczniczego u danego gatunku jest podobny do metabolizmu człowieka, pożądane jest, by włączyć do badań ten gatunek. Jest również pożądane, by jeden z gatunków był taki sam jak w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym.

Przy projektowaniu badań należy brać pod uwagę stan wiedzy naukowej w momencie składania wniosku.

f) Tolerancja miejscowa

Celem badania tolerancji miejscowej jest stwierdzenie, czy produkty lecznicze (zarówno substancje czynne jak i substancje pomocnicze) są tolerowane w miejscach ciała, które mogą wchodzić w kontakt z produktem leczniczym w wyniku jego podania w zastosowaniu klinicznym. Strategia badania jest taka, aby wszelkie skutki mechaniczne podania lub czysto fizykochemiczne działania produktu odróżniały się od toksykologicznych lub farmakodynamicznych.

Badanie miejscowej tolerancji prowadzone jest z preparatem rozwijanym do celów stosowania u ludzi, z użyciem nośnika i/lub substancji pomocniczych w badaniu grupy kontrolnej. Kontrole dodatnie/substancje odniesienia należy włączyć do badań, jeśli konieczne.

Zaplanowanie badań tolerancji miejscowej (wybór gatunków, czas trwania, częstotliwość i droga podania oraz dawki) zależy od problemu, jaki ma być zbadany, i proponowanych warunków podania w zastosowaniu klinicznym. W stosownych przypadkach badana jest odwracalność miejscowych zmian patologicznych.

Badania na zwierzętach można zastąpić zwalidowanymi badaniami *in vitro* pod warunkiem, że wyniki badań są porównywalnej jakości i przydatności w celu oszacowania bezpieczeństwa.

Dla chemikaliów nanoszonych na skórę (np. skórnych, odbytniczych, pochwowych) należy ocenić potencjalne działanie uczulające na skórę w co najmniej jednym z bieżąco dostępnych systemów badań (oznaczenie na świnkach morskich lub test lokalnych węzłów chłonnych).

5. MODUŁ 5: SPRAWOZDANIA Z BADAŃ BIOMEDYCZNYCH

5.1. **Format i prezentacja**

Ogólny zarys modułu 5 jest następujący:

- Spis treści sprawozdań z badań biomedycznych
- Tabelaryczny wykaz wszystkich badań biomedycznych
- Sprawozdania z badań biomedycznych
  - *Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych*
    - Sprawozdania z badań biodostępności
    - Sprawozdania z badań porównawczych biodostępności i biorównoważności
    - Sprawozdanie z badania korelacji *in vitro – in vivo*
    - Sprawozdania z metod analitycznych i bioanalitycznych

— *Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego*

  — Sprawozdania z badań wiązania z białkami osocza

  — Sprawozdania z badań metabolizmu w wątrobie i wzajemnego oddziaływania z lekami

  — Sprawozdania z badań z zastosowaniem innych biomateriałów pochodzenia ludzkiego

— *Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi*

  — Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u uczestników zdrowych

  — Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u pacjentów

  — Sprawozdania z badań farmakokinetyki, z uwzględnieniem czynników wewnętrznych

  — Sprawozdania z badań farmakokinetyki, z uwzględnieniem czynników zewnętrznych

  — Sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej

— *Sprawozdania z badań farmakodynamicznych u ludzi*

  — Sprawozdania z badań farmakodynamicznych i farmakokinetycznych/farmakodynamicznych u uczestników zdrowych

  — Sprawozdania z badań farmakodynamicznych i farmakokinetycznych/farmakodynamicznych u pacjentów

— *Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa*

  — Sprawozdania z badań biomedycznych kontrolowanych odpowiednich do wnioskowanego wskazania

  — Sprawozdania z badań biomedycznych niekontrolowanych

  — Sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania obejmujące każdą sformalizowaną analizę zbiorczą, metaanalizę i analizę pomostową

  — Sprawozdania z innych badań

— *Sprawozdania z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu*

  — Bibliografia

5.2. **Zawartość: podstawowe zasady i wymagania**

Zwraca się specjalną uwagę na następujące wybrane elementy:

a) Kliniczne dane szczegółowe, które mają być dostarczone na podstawie art. 8 ust. 3 lit. i) i art. 10 ust. 1, muszą umożliwiać sformułowanie wystarczająco uzasadnionej i naukowo potwierdzonej opinii, czy produkt leczniczy spełnia kryteria regulujące przyznawanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W konsekwencji zasadniczym wymogiem jest, by wyniki wszystkich badań klinicznych, zarówno pomyślne, jak i niepomyślne, były przekazane.

b) Badania kliniczne muszą zawsze być poprzedzone przez odpowiednie badania farmakologiczne i toksykologiczne, przeprowadzone na zwierzętach zgodnie z wymaganiami modułu 4 niniejszego załącznika. Badacz musi zapoznać się z wnioskami wyciągniętymi z badań farmakologicznych i toksykologicznych i w związku z tym wnioskodawca musi przekazać mu co najmniej broszurę badacza, składającą się ze wszystkich istotnych informacji znanych przed rozpoczęciem badania klinicznego, w tym dane chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne, dane toksykologiczne, farmakokinetyczne i farmakodynamiczne z badań na zwierzętach i wyniki wcześniejszych badań klinicznych, a także odpowiednie dane dla uzasadnienia istoty, skali i czasu trwania proponowanego badania; zakończone sprawozdania farmakologiczne i toksykologiczne przedstawiane są na życzenie. W przypadku materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego należy stosować wszystkie dostępne środki zabezpieczające przed przenoszeniem czynnika zakaźnego przed rozpoczęciem badania.

c) Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi zadbać o to, by podstawowe dokumenty badania klinicznego (w tym formularze opisu przypadku) inne niż dokumentacja medyczna uczestnika były przechowywane przez właścicieli danych:

  — przez co najmniej 15 lat po zakończeniu lub przerwaniu badania,

  — lub przez co najmniej dwa lata po przyznaniu ostatniego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we Wspólnocie Europejskiej i gdy nie ma nierozpatrzonych lub rozważanych wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we Wspólnocie Europejskiej,

  — lub co najmniej dwa lata po formalnym przerwaniu rozwoju klinicznego badanego produktu.

Dokumentacja medyczna uczestnika powinna zostać zachowana zgodnie z obowiązującym prawodawstwem i zgodnie z maksymalnym okresem czasu dopuszczonym przez szpital, instytucje lub prywatny zakład opieki zdrowotnej.

Dokumenty mogą zostać zachowane przez dłuższy czas, jeśli tak przewidują stosowne wymogi regulacyjne lub poprzez umowę ze sponsorem. Sponsor jest odpowiedzialny za poinformowanie szpitala, instytucji lub praktyki prywatnej, do kiedy dokumenty należy zachować.

Sponsor lub inny właściciel danych utrzymuje całą pozostałą dokumentację badania tak długo, jak produkt jest dopuszczony. Dokumentacja ta obejmuje: protokół obejmujący przesłanki, cele, plan statystyczny i metodologię badania, a także warunki, zgodnie z którymi jest ono przeprowadzane i nadzorowane, oraz dane szczegółowe zastosowanego badanego produktu, referencyjnego produktu leczniczego oraz placebo; standardowe procedury operacyjne; wszystkie pisemne opinie do protokołu i procedur; broszurę badacza; formularze opisu przypadku każdego uczestnika badania; sprawozdanie końcowe; świadectwo audytu, jeżeli jest dostępne. Sprawozdanie końcowe przechowywane jest przez sponsora lub następnego właściciela przez okres pięciu lat po wygaśnięciu dopuszczenia produktu leczniczego.

Dodatkowo w przypadku badań przeprowadzonych w obrębie Wspólnoty Europejskiej posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dokonuje wszystkich dodatkowych uzgodnień dotyczących archiwizacji dokumentów zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/20/WE i wdrożenia szczegółowych wytycznych.

Wszelka zmiana własności danych musi być udokumentowana.

Wszystkie dane i dokumenty zostają udostępnione na żądanie właściwych organów.

d) Dane szczegółowe każdego badania klinicznego muszą zawierać wystarczające szczegóły pozwalające na wydanie obiektywnego orzeczenia:

— protokół obejmujący przesłanki, cele, plan statystyczny i metodologię badania, a także warunki, zgodnie z którymi jest ono przeprowadzane i nadzorowane, oraz dane szczegółowe wykorzystanego badanego produktu

— świadectwo audytu, jeżeli jest dostępne

— listę badaczy; każdy badacz podaje swoje nazwisko, adres, nominacje, kwalifikacje i obowiązki kliniczne, miejsce, gdzie przeprowadzono badanie i zestaw informacji w odniesieniu do każdego pacjenta indywidualnie, włączając formularze opisu przypadku każdego uczestnika

— sprawozdanie końcowe podpisane przez badacza, a w przypadku badań wieloośrodkowych – przez wszystkich badaczy lub (głównego) koordynatora badania.

e) Dane szczegółowe określonych powyżej badań klinicznych przekazuje się do właściwych organów. Za zgodą właściwych organów wnioskodawca może jednak pominąć część tych informacji. Kompletna dokumentacja przedstawiana jest niezwłocznie na żądanie.

Badacz, w swoich wnioskach na temat dowodów doświadczalnych, wyraża swoją opinię o bezpieczeństwie produktu w normalnych warunkach stosowania, jego tolerancji i skuteczności oraz podaje wszelkie użyteczne informacje odnoszące się do wskazań i przeciwwskazań, dawkowania i średniego okresu czasu leczenia, jak również wszystkich szczególnych środków ostrożności, które należy wprowadzić w trakcie leczenia, oraz objawów klinicznych przy przedawkowaniu. W raportowaniu wyników wieloośrodkowych badań, główny badacz musi w swoich wnioskach wyrazić opinię o bezpieczeństwie i skuteczności badanego produktu leczniczego w imieniu wszystkich ośrodków.

f) Obserwacje kliniczne dla każdego badania podsumowuje się, wskazując:

1) liczbę oraz płeć uczestników poddanych leczeniu;

2) wybór i zróżnicowanie wieku w grupach pacjentów podlegających badaniu oraz badania porównawcze;

3) liczbę pacjentów wycofanych z badań przed czasem i powody tego wycofania;

4) gdzie przeprowadzono kontrolowane badania w powyższych warunkach i czy grupa kontrolna:

— nie była leczona

— otrzymała placebo

— otrzymała inny produkt leczniczy o znanym działaniu

— poddana została innemu leczeniu niż terapia z użyciem produktów leczniczych

5) częstotliwość obserwowanych reakcji niepożądanych;

6) dane szczegółowe dotyczące pacjentów o podwyższonym ryzyku, np. ludzie starsi, dzieci, kobiety w ciąży lub w trakcie menstruacji, lub osoby, których fizjologiczne lub patologiczne warunki wymagają szczególnej uwagi;

7) parametry lub kryteria oceny skuteczności i wyniki w świetle tych parametrów;

8) statystyczna ocena wyników, gdy wymaga tego projekt badań oraz występujące w nich czynniki zmienne.

g) Ponadto badacz musi zawsze przekazać swoje uwagi na temat:

1) wszelkich oznak przyzwyczajenia, uzależnienia albo trudności w odstawieniu produktu leczniczego u pacjentów;

2) wszystkich zaobserwowanych interakcji z innymi produktami leczniczymi wspólnie podawanymi;

3) kryteriów określających wykluczenie niektórych pacjentów z badań;

4) wszystkich zgonów zaistniałych w trakcie badania lub w dalszym okresie.

h) Dane szczegółowe dotyczące nowego połączenia substancji leczniczych muszą być identyczne z danymi wymaganymi dla nowego produktu leczniczego i muszą udowodnić bezpieczeństwo i skuteczność połączenia.

i) Całkowite lub częściowe pominięcie tych danych musi zostać wyjaśnione. W razie wystąpienia niespodziewanych wyników w trakcie prowadzenia badania należy podjąć dalsze badania toksykologicznie i farmakologiczne i dokonać ich przeglądu.

j) Jeżeli produkt leczniczy jest przeznaczony do długoterminowego podawania, należy podać szczegółowe dane wszystkich modyfikacji działania farmakologicznego następujących po podaniu wielokrotnym, jak również ustalone dawkowanie długoterminowe.

5.2.1. *Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych*

Przedstawia się sprawozdania z badań biodostępności, porównawczych badań biodostępności i biorównoważności, sprawozdania z badań korelacji *in vitro* i *in vivo* oraz metody bioanalityczne i analityczne.

Dodatkowo dokonuje się oceny biodostępności, jeśli jest konieczna do wykazania biorównoważności dla produktów leczniczych, o których mowa w art. 10 ust. 1 lit. a).

5.2.2. *Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego*

Do celów niniejszego załącznika biomateriały pochodzenia ludzkiego oznaczają wszystkie białka, komórki, tkanki i powiązane materiały pochodzące ze źródeł ludzkich, które są używane *in vitro* lub *ex vivo* do oceny właściwości farmakokinetycznych leków.

W tym zakresie przedstawia się sprawozdania z badań wiązania białek osocza, badań metabolizmu wątrobowego i badań interakcji substancji czynnych oraz badań przy użyciu innych biomateriałów pochodzenia ludzkiego.

5.2.3. *Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi*

a) Opisuje się następujące właściwości farmakokinetyczne:

— wchłanianie (szybkość i zasięg),

— dystrybucja,

— metabolizm,

— wydalanie.

Opisuje się cechy o znaczeniu klinicznym, włączając implikacje z danych kinetycznych dla schematu dawkowania, szczególnie dla pacjentów z grup ryzyka, i różnice między człowiekiem a gatunkami zwierząt użytych w badaniach przedklinicznych.

W uzupełnieniu standardowych, wielopróbkowych badań farmakokinetycznych badania farmakokinetyki populacyjnej na podstawie oszczędnego próbkowania w trakcie badań biomedycznych mogą się również odnosić do wpływu czynników wewnętrznych i zewnętrznych na zmienność zależności dawka-odpowiedź farmakokinetyczna. Przedstawia się sprawozdania z badań farmakokinetycznych i tolerancji wstępnej u zdrowych uczestników i pacjentów, sprawozdania z badań farmakokinetycznych w celu oceny działania czynników wewnętrznych i zewnętrznych oraz sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej.

b) Jeżeli produkt leczniczy jest zwykle podawany razem z innymi produktami leczniczymi, podaje się szczegółowe dane z badań wspólnego podawania przeprowadzonych w celu wykazania możliwych zmian działania farmakologicznego.

Badane są farmakokinetyczne interakcje między substancją czynną a innymi produktami leczniczymi lub substancjami.

5.2.4. *Sprawozdania z badań farmakodynamicznych u ludzi*

a) Należy wykazać działanie farmakodynamiczne skorelowane ze skutecznością, w tym:

— zależność dawka-odpowiedź i jej przebieg czasowy,

— uzasadnienie dawkowania i warunki podania,

— sposób działania, jeśli możliwe.

Opisuje się działanie farmakodynamiczne niezwiązane ze skutecznością.

Wykazanie skutków farmakodynamicznych u ludzi samo w sobie nie jest wystarczające do uzasadnienia wniosków dotyczących jakichkolwiek szczególnych potencjalnych efektów terapeutycznych.

b) Jeżeli produkt leczniczy jest zwykle podawany razem z innymi produktami leczniczymi, podaje się szczegółowe dane z badań wspólnego podawania przeprowadzonych w celu wykazania możliwych zmian działania farmakologicznego.

Badane są farmakodynamicznie interakcje między substancją czynną a innymi produktami leczniczymi lub substancjami.

5.2.5. *Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa*

5.2.5.1. Sprawozdania z badań klinicznych kontrolowanych odpowiednich do wnioskowanego wskazania

W zasadzie badania kliniczne należy wykonywać w miarę możliwości jako „badania kliniczne z grupą kontrolną", randomizowane i w stosownych przypadkach z wykorzystaniem placebo i ugruntowanego produktu leczniczego o udowodnionej wartości terapeutycznej; wszystkie inne projekty są uzasadniane. Podejście do grup kontrolnych różni się w zależności od przypadku i zależy także od kwestii etycznych i obszaru terapeutycznego; w niektórych przypadkach porównanie skuteczności nowego produktu leczniczego ze skutecznością ugruntowanego produktu leczniczego o udowodnionej wartości terapeutycznej może być zatem bardziej adekwatne niż porównanie z placebo.

1) Tak dalece, jak to możliwe, w szczególności w badaniach, gdzie skutek produktu nie może być obiektywnie zmierzony, należy podjąć kroki dla uniknięcia błędu systematycznego, włączając metody wykorzystujące randomizację i zaślepianie.

2) Protokół z badania musi zawierać przekrojowy opis metod statystycznych, które będą zastosowane, liczbę i przyczyny włączenia pacjentów (w tym obliczenia siły badania), poziom istotności, który ma być użyty, oraz opis jednostki statystycznej. Środki wprowadzone w celu uniknięcia błędu systematycznego, w szczególności metoda randomizacji, są udokumentowane. Włączenie bardzo dużej liczby uczestników do badania nie może być traktowane jako właściwy zamiennik prawidłowo kontrolowanego badania.

Dane bezpieczeństwa zostaną poddane przeglądowi z uwzględnieniem wytycznych opublikowanych przez Komisję, ze szczególnym naciskiem na zdarzenia powodujące zmianę dawek lub potrzebę wspomagania leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń skutkujących wycofaniem i zgonów. Pacjenci lub grupa pacjentów o podwyższonym ryzyku są identyfikowani i zwraca się szczególną uwagę na potencjalnie wrażliwych pacjentów, którzy mogą występować w małej liczbie np. dzieci, kobiety ciężarne, osoby starsze o słabym zdrowiu, ludzi z oznakami zaburzeń metabolizmu lub wydalania itp. Opisuje się skutki oceny bezpieczeństwa dla możliwych zastosowań produktu leczniczego.

5.2.5.2. Sprawozdania z badań klinicznych niekontrolowanych, sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania, sprawozdania z innych badań klinicznych

Sprawozdania te przedstawia się.

5.2.6. *Sprawozdania z doświadczeń po dopuszczeniu do obrotu*

Jeżeli produkt leczniczy został już dopuszczony w państwach trzecich, podaje się informację o reakcjach niepożądanych danego produktu leczniczego i produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną, jeżeli możliwe w zależności od poziomów stosowania.

5.2.7. *Formularze opisu przypadku i wykazy poszczególnych pacjentów*

Formularze opisu przypadku i wykazy danych poszczególnych pacjentów przedkładane zgodnie z odpowiednimi wytycznymi publikowanymi przez Agencję dostarcza się i przedstawia w tej samej kolejności co sprawozdania z badań biomedycznych i indeksuje według badań.

CZĘŚĆ II

SZCZEGÓLNA DOKUMENTACJA I WYMAGANIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Niektóre produkty lecznicze wykazują szczególne cechy, które powodują, iż wszystkie wymagania dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ustanowione w części I niniejszego załącznika wymagają dostosowania. W celu uwzględnienia tych szczególnych sytuacji wnioskodawcy odpowiednio dostosowują prezentację dokumentacji.

1. UGRUNTOWANE ZASTOSOWANIE MEDYCZNE

Dla produktów leczniczych, których substancja czynna ma „ugruntowane zastosowanie medyczne", o którym mowa w art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt (ii), o uznanej skuteczności i akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa, stosuje się następujące zasady szczególne.

Wnioskodawca przedkłada moduły 1, 2 i 3, tak jak zostało to opisane w części I niniejszego załącznika.

W przypadku modułów 4 i 5 szczegółowa naukowa bibliografia odnosi się do nieklinicznych i klinicznych właściwości.

Następujące szczególne zasady stosuje się w celu wykazania ugruntowanego zastosowania medycznego:

a) Czynniki, jakie powinny być wzięte pod uwagę w celu ustanowienia ugruntowanego zastosowania medycznego elementów produktów leczniczych, są następujące:

— od jak dawna dana substancja jest używana,

— ilościowy aspekt stosowania danej substancji,

— stopień naukowego zainteresowania stosowaniem danej substancji (mający odzwierciedlenie w opublikowanej literaturze naukowej) oraz

— spójność naukowych ocen.

Dlatego też różne okresy czasu mogą być niezbędne do ustanowienia ugruntowanego zastosowania leczniczego dla różnych substancji. W każdym przypadku jednakże czas wymagany do ustanowienia ugruntowanego zastosowania medycznego elementu produktu leczniczego nie może być krótszy niż dziesięć lat od czasu pierwszego systematycznego i udokumentowanego zastosowania tej substancji jako produktu leczniczego we Wspólnocie.

b) Dokumentacja przedłożona przez wnioskodawcę powinna uwzględniać wszystkie aspekty oceny bezpieczeństwa i/lub skuteczności i musi zawierać lub odwoływać się do przeglądu właściwej literatury, uwzględniając badania przed i po wprowadzeniu do obrotu oraz opublikowaną literaturę naukową dotyczącą zdobytego doświadczenia w formie badań epidemiologicznych, a w szczególności w formie porównawczych badań epidemiologicznych. Całość dokumentacji, zarówno korzystnej jak i niekorzystnej, musi zostać przedstawiona. Zgodnie z przepisami na temat „ugruntowanego zastosowania medycznego" szczególnie niezbędne jest wyjaśnienie, że „odniesienia bibliograficzne" do innych źródeł dowodowych (badania po wprowadzeniu na rynek, badania epidemiologiczne itd.), a nie same tylko dane odnoszące się do testów i badań, mogą służyć jako ważny dowód bezpieczeństwa i skuteczności produktu, jeżeli wniosek w sposób zadowalający wyjaśnia i uzasadnia wykorzystanie tych źródeł informacji.

c) Szczególna uwaga musi być zwrócona na każdą brakującą informację a także musi być przedłożone wyjaśnienie, dlaczego wykazanie akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa i/lub skuteczności może być podtrzymane pomimo braku niektórych badań.

d) Niekliniczne i/lub kliniczne przeglądy muszą wyjaśniać przydatność wszystkich przedłożonych danych, które dotyczą produktu innego niż produkt przeznaczony do wprowadzenia do obrotu. Należy stwierdzić, czy produkt badany może być uznany za podobny do produktu, dla którego złożony został wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, pomimo istniejących różnic.

e) Doświadczenie zdobyte po wprowadzeniu do obrotu innych produktów zawierających te same elementy jest szczególnie ważne i wnioskodawca powinien położyć specjalny nacisk na tę kwestię.

2. ZASADNICZO PODOBNE PRODUKTY LECZNICZE

a) Wnioski na podstawie art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt (i) (produkty zasadniczo podobne) zawierają dane opisane w modułach 1, 2 i 3 części I niniejszego załącznika, pod warunkiem że wnioskodawca otrzymał zgodę od posiadacza pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na powoływanie się na zawartość jego modułów 4 i 5.

b) Wnioski na podstawie art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt (iii) (produkty zasadniczo podobne, tj. produkty generyczne) zawierają dane opisane w modułach 1, 2 i 3 części I niniejszego załącznika razem z danymi pokazującymi biodostępność i biorównoważność z pierwotnym produktem leczniczym, pod warunkiem że produkt oryginalny nie jest biologicznym produktem leczniczym (patrz część II, 4. Podobne biologiczne produkty lecznicze).

Dla tych produktów niekliniczne/kliniczne przeglądy/podsumowania są szczególnie skoncentrowane na następujących elementach:

— podstawy twierdzenia o zasadniczym podobieństwie;

— podsumowanie dotyczące zawartości zanieczyszczeń w seriach substancji czynnej, jak również w gotowym produkcie leczniczym (i tam, gdzie ma to znaczenie, w produktach rozkładu pojawiających się podczas przechowywania) w ramach wnioskowanego zastosowania w produkcie, który ma być wprowadzony do obrotu, razem z oceną tych zanieczyszczeń;

— ocena badań biorównoważności lub wyjaśnienie, dlaczego badania takie nie zostały przeprowadzone, w odniesieniu do wytycznych „Badania biodostępności i biorównoważności”;

— aktualizacja publikowanej literatury odnoszącej się do substancji i danego wniosku. W tym celu można zamieścić odniesienia do artykułów w czasopismach recenzowanych;

— każde twierdzenie w charakterystyce produktu leczniczego, które nie jest znane lub nie może zostać wywnioskowane na podstawie właściwości produktu leczniczego i/lub jego grupy terapeutycznej, powinno być przedyskutowane w nieklinicznych/klinicznych przeglądach/podsumowaniach i uzasadnione przez publikację i/lub dodatkowe badania;

— w stosownych przypadkach wnioskodawca powinien przedstawić dodatkowe dane w celu przedstawienia dowodów na równoważność bezpieczeństwa i skuteczności różnych soli, estrów lub pochodnych dopuszczonej substancji czynnej, gdy powołuje się on na zasadnicze podobieństwo.

3. DODATKOWE DANE WYMAGANE W SZCZEGÓLNYCH SYTUACJACH

Gdy substancja czynna produktu zasadniczo podobnego zawiera tę samą cząsteczkę terapeutyczną co pierwotnie dopuszczony produkt, w połączeniu z innymi kompleksami/pochodnymi soli/estrów, przedstawia się dowody na to, że nie ma żadnej zmiany w farmakokinetyce tej cząsteczki, farmakodynamice i/lub toksyczności, która mogłaby zmienić profil bezpieczeństwa/skuteczności. W każdym innym przypadku takie połączenia należy traktować jako nowe substancje czynne.

Gdy produkt leczniczy jest przeznaczony do innego zastosowania terapeutycznego lub przedstawiony w innej postaci farmaceutycznej lub ma być podany innymi drogami lub w różnych dawkach lub z innym dawkowaniem, przedstawia się wyniki właściwych badań toksykologicznych i farmakologicznych i/lub badań klinicznych.

4. PODOBNE BIOLOGICZNE PRODUKTY LECZNICZE

Przepisy art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt (iii) mogą być niewystarczające w przypadku biologicznych produktów leczniczych. Jeżeli informacja wymagana w przypadku produktów zasadniczo podobnych (generycznych) nie pozwala na wykazanie podobnego charakteru dwóch biologicznych produktów leczniczych, przedstawia się dodatkowe dane, w szczególności profil kliniczny i toksykologiczny.

Gdy biologiczny produkt leczniczy zdefiniowany w części I pkt 3.2 niniejszego załącznika, który odnosi się do pierwotnego produktu leczniczego, któremu zostało przyznane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we Wspólnocie, jest przedłożony do otrzymania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez niezależnego wnioskodawcę po wygaśnięciu okresu ochrony danych, stosuje się następujące podejście.

— Informacje, która maję zostać dostarczone, nie ograniczają się do modułów 1, 2 i 3 (dane farmaceutyczne, chemiczne i biologiczne), uzupełnionych danymi o biorównoważności i biodostępności. Rodzaj i ilość dodatkowych danych (takich jak toksykologiczne i inne niekliniczne i odpowiednie kliniczne dane) ustala się osobno dla konkretnych przypadków zgodnie z odpowiednimi wytycznymi naukowymi.

— Z powodu różnorodności biologicznych produktów leczniczych właściwy organ wymaga określonych badań przewidzianych w module 4 i 5 z uwzględnieniem szczególnych właściwości każdego produktu leczniczego.

Zasady ogólne, jakie mają być stosowane, są wymienione w publikowanej przez Agencję wytycznej uwzględniającej właściwości rozpatrywanego biologicznego produktu leczniczego. W przypadku gdy pierwotnie dopuszczony produkt leczniczy ma więcej niż jedno wskazanie, skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego zgłoszonego jako podobny należy uzasadnić lub, jeśli konieczne, wykazać oddzielnie dla każdego wnioskowanego wskazania.

5. PRODUKTY ZŁOŻONE ZAWIERAJĄCE USTALONE POŁĄCZENIE

Wnioski oparte na art. 10 ust. 1 lit. b) odnoszą się do nowych produktów leczniczych zrobionych z przynajmniej dwóch substancji czynnych do tej pory niedopuszczonych jako produkt złożony zawierający ustalone połączenie.

Dla tych wniosków przedstawia się pełną dokumentację (moduły 1–5) w odniesieniu do produktu złożonego zawierającego ustalone połączenie. W stosownych przypadkach przedstawia się informacje dotyczące miejsc wytwarzania i czynników przypadkowych oraz ocenę bezpieczeństwa.

6. DOKUMENTACJA DLA WNIOSKÓW W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

Gdy, jak przewidziano w art. 22, wnioskodawca może wykazać, że nie jest w stanie dostarczyć wyczerpujących danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa dla normalnych warunków stosowania, ponieważ:

— wskazania, dla których produkt jest przewidziany, występują tak rzadko, że nie można racjonalnie oczekiwać, że wnioskodawca może przedstawić wyczerpujące dowody, lub

— przy obecnym stanie wiedzy naukowej nie można przedstawić wyczerpujących informacji;

— zbieranie takich informacji byłoby sprzeczne z ogólnie przyjętymi zasadami etyki lekarskiej,

może zostać przyznane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu z zastrzeżeniem pewnych szczególnych zobowiązań.

Zobowiązania mogą być następujące:

— wnioskodawca kończy określony program badań w czasie określonym przez właściwy organ, a wyniki tych badań tworzą podstawy ponownej oceny profilu korzyści i ryzyka,

— przedmiotowy produkt leczniczy może być wydany jedynie na podstawie recepty lekarskiej i może w niektórych przypadkach być podany jedynie pod ścisłym nadzorem lekarskim, możliwie w szpitalu i, w przypadku produktu radiofarmaceutycznego, przez osobę uprawnioną,

— ulotka dołączona do opakowania oraz wszystkie informacje medyczne zwracają uwagę lekarza na fakt, że pod niektórymi szczególnymi względami dostępne szczegółowe dane odnoszące się do danego produktu leczniczego są jeszcze niedostateczne.

7. MIESZANE WNIOSKI O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mieszane wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oznaczają dokumentację dołączaną do wniosku o pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, gdzie moduły 4 i/lub 5 zawierają połączenie sprawozdań na temat ograniczonych nieklinicznych i/lub biomedycznych badań przeprowadzonych przez wnioskodawcę oraz bibliograficzne odniesienia. Wszystkie inne moduły są zgodne ze strukturą opisaną w części I niniejszego załącznika. Właściwy organ akceptuje zaproponowany przez wnioskodawcę sposób przedstawienia danych, rozpatrując każdy wniosek indywidualnie.

CZĘŚĆ III

SZCZEGÓLNE PRODUKTY LECZNICZE

Niniejsza część ustanawia szczególne wymagania odnoszące się do charakteru określonych produktów leczniczych.

1. BIOLOGICZNE PRODUKTY LECZNICZE

1.1. Produkty lecznicze wytwarzane z osocza

Dla produktów leczniczych pochodzących z krwi człowieka lub osocza i na zasadzie odstępstwa od przepisów modułu 3 wymagania dotyczące dokumentacji wymienione w „Informacjach związanych z materiałami wyjściowymi i surowcami" dla materiałów wyjściowych zrobionych z ludzkiej krwi/osocza mogą być zastąpione przez główny zbiór danych dotyczących osocza certyfikowany zgodnie z niniejszą częścią.

a) Zasady

Do celów niniejszego załącznika:

— Główny zbiór danych dotyczących osocza oznacza samodzielną dokumentację, oddzieloną od dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, która zawiera wszystkie właściwe, szczegółowe informacje na temat właściwości całego ludzkiego osocza używanego jako materiał wyjściowy i/lub jako surowiec do wytwarzania podfrakcji/frakcji pośrednich, elementów substancji pomocniczych i substancji czynnej(-ych), stanowiących część produktów leczniczych lub wyrobów medycznych, o których mowa w dyrektywie 2000/70/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 listopada 2000 r. zmieniającej dyrektywę Rady 93/42/WE w odniesieniu do wyrobów medycznych zawierających stabilne pochodne krwi ludzkiej lub osocza ludzkiego ([12]).

— Każdy ośrodek lub zakład wykonujący frakcjonowanie/przetwarzanie ludzkiego osocza musi przygotować i przechowywać uaktualniony zestaw szczegółowych istotnych informacji, o których mowa w głównym zbiorze danych dotyczących osocza.

— Główny zbiór danych dotyczących osocza jest przedkładany Agencji lub właściwemu organowi przez wnioskodawcę o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Gdy wnioskodawca lub posiadacz takiego pozwolenia nie są posiadaczami głównego zbioru danych dotyczących osocza, główny zbiór danych dotyczących osocza zostaje udostępniony wnioskodawcy o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub posiadaczowi takiego pozwolenia w celu przedłożenia właściwemu organowi. W każdym przypadku wnioskodawca lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu biorą odpowiedzialność za produkt leczniczy.

— Właściwy organ, który ocenia pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, musi zaczekać na wydanie certyfikatu przez Agencję przed podjęciem decyzji dotyczącej wniosku.

— Jakakolwiek dokumentacja pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dotycząca elementów pochodzących z ludzkiego osocza odnosi się do głównego zbioru danych dotyczących osocza użytego jako materiał wyjściowy/surowiec.

b) Zawartość

Zgodnie z przepisami art. 109 zmienionego dyrektywą 2002/98/WE, który odnosi się do wymagań stawianych dawcom i badaniom pobranego od dawcy materiału, główny zbiór danych dotyczących osocza zawiera informacje na temat osocza użytego jako materiał wyjściowy/surowiec, w szczególności:

1) Pochodzenie osocza

(i) Informacja na temat ośrodków lub zakładów, w których przeprowadzane jest pobieranie krwi/osocza, zawierająca dane dotyczące kontroli i zatwierdzenia oraz dane epidemiologiczne o infekcjach przenoszonych przez krew.

(ii) Informacja na temat ośrodków lub zakładów, w których przeprowadzane jest badanie pobranego od dawcy materiału i pul osocza, w tym status kontroli i zatwierdzenia.

(iii) Kryteria selekcji i wykluczenia dawców krwi i osocza.

(iv) System, jaki zastosowano, aby umożliwić prześledzenie dla każdego dawcy drogi od zakładu pobierającego krew/osocze aż do produktu gotowego, i w drugą stronę.

([12]) Dz.U. L 313 z 13.12.2000, s. 22.

2) Jakość i bezpieczeństwo osocza

(i) Zgodność z monografią Farmakopei Europejskiej.

(ii) Badanie pobranej krwi/osocza i ich pul na obecność czynników zakaźnych, włączając informację o metodach badania i, w przypadku pul osocza, dane walidacyjne dla zastosowanych badań.

(iii) Techniczne właściwości torebek do pobierania krwi i osocza, w tym informacje o zastosowanych antykoagulantach.

(iv) Warunki przechowywania i transportowania osocza.

(v) Procedury dotyczące trzymania zapasów i/lub okresu kwarantanny.

(vi) Charakterystyka puli osocza.

3) System, jaki ustalono między wytwórcą produktów leczniczych wytwarzanych z osocza i/lub podmiotem dokonującym przetwarzania/frakcjonowania osocza z jednej strony a ośrodkami i zakładami pobierającymi i badającymi krew/osocze z drugiej strony, który określa warunki ich współpracy i uzgodnione między nimi specyfikacje.

Dodatkowo główny zbiór danych dotyczących osocza przedstawia wykaz produktów leczniczych, dla których ten główny zbiór danych dotyczących osocza jest ważny, zarówno jeśli chodzi o produkty lecznicze, którym przyznano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, jak i te, które są w trakcie przyznawania takiego pozwolenia, w tym produkty lecznicze, o których mowa w art. 2 dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady odnoszącej się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka.

c) Ocena i certyfikacja

— Dla produktów leczniczych jeszcze niedopuszczonych, wnioskodawca wnioskujący o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedkłada właściwemu organowi pełną dokumentację, której towarzyszy osobny główny zbiór danych dotyczących osocza, jeżeli takowy jeszcze nie istnieje.

— Główny zbiór danych dotyczących osocza podlega naukowo-technicznej ocenie przeprowadzanej przez Agencję. Wynikiem pozytywnej oceny jest certyfikat zgodności z prawodawstwem wspólnotowym przyznany dla głównego zbioru danych dotyczących osocza, któremu towarzyszy sprawozdanie z oceny. Wydany certyfikat ma zastosowanie w całej Wspólnocie.

— Główny zbiór danych dotyczących osocza jest aktualizowany i ponownie certyfikowany co roku.

— Zmiany wprowadzone później do warunków głównego zbioru danych dotyczących osocza muszą być zgodne z procedurą oceny ustanowioną w rozporządzeniu Komisji (WE) nr 542/95 ([13]) dotyczącym badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wchodzących w zakres rozporządzenia Rady (EWG) nr 2309/93 z dnia 22 lipca 1993 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych ([14]). Warunki oceny takich zmian zostały ustanowione w rozporządzeniu (WE) nr 1085/2003.

— W drugim etapie po zastosowaniu przepisów w tiret pierwszym, drugim, trzecim i czwartym właściwy organ, który ma przyznać pozwolenie lub już przyznał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, bierze pod uwagę certyfikację, ponowną certyfikację lub zmianę w głównym zbiorze danych dotyczących osocza danego (-ych) produktu(-ów) leczniczego(-ych).

— Na zasadzie odstępstwa od przepisów tiret drugiego niniejszego punktu (ocena i certyfikacja) tam, gdzie główny zbiór danych dotyczących osocza odnosi się tylko do produktów leczniczych wytwarzanych z krwi/osocza, dla których pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ograniczone do pojedynczego państwa członkowskiego, naukowo-techniczna ocena danego głównego zbioru danych dotyczących osocza jest przeprowadzana przez właściwy organ krajowy tego państwa członkowskiego.

([13]) Dz.U. L 55 z 11.3.1995, s. 15.
([14]) Dz.U. L 214 z 24.8.1993, s. 1.

1.2. **Szczepionki**

W przypadku szczepionek stosowanych u ludzi i w drodze odstępstwa od przepisów modułu 3 w sekcji „Substancja(-e) czynna(-e)" stosuje się następujące wymagania w przypadku stosowania systemu głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego.

Dokumentacja dołączana do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu szczepionki innej niż szczepionki przeciwko grypie u ludzi wymaga włączenia głównego zbioru danych dotyczącego antygenu szczepionkowego, który jest substancją czynną tej szczepionki.

a) Zasady

Do celów niniejszego załącznika:

— Główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego oznacza samodzielną część dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu szczepionki, która zawiera wszystkie istotne informacje o biologicznym, farmaceutycznym i chemicznym charakterze każdej substancji czynnej, jaka jest częścią tego produktu leczniczego. Ta samodzielna część może być wspólna dla jednej lub więcej szczepionek monowalentnych i/lub skojarzonych przedstawionych przez tego samego wnioskodawcę lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

— Szczepionka może zawierać jeden lub więcej różnych antygenów szczepionkowych. Jest tyle substancji czynnych w szczepionce, ile obecnych jest w niej antygenów szczepionkowych.

— Szczepionka skojarzona zawiera co najmniej dwa różne antygeny szczepionkowe ukierunkowane na zapobieganie jednej lub wielu chorobom zakaźnym.

— Szczepionka monowalentna jest szczepionką, która zawiera jeden antygen szczepionkowy ukierunkowany na zapobieganie jednej chorobie zakaźnej.

b) Zawartość

Główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego zawiera następujące informacje pochodzące z odpowiedniej części (substancje czynne) modułu 3 o „danych jakościowych", tak jak zostały one opisane w części I niniejszego załącznika:

Substancja czynna

1. Ogólne informacje obejmujące zgodność z odpowiednią(-mi) monografią(-ami) Farmakopei Europejskiej.
2. Informacja o wytwarzaniu substancji czynnej: ta pozycja musi obejmować proces wytwarzania, informacje o materiałach wyjściowych i surowcach, szczególne środki dotyczące TSE i ocenę bezpieczeństwa czynników przypadkowych oraz obiekty i wyposażenie.
3. Charakterystyka substancji czynnej
4. Kontrola jakości substancji czynnej
5. Wzorzec odniesienia i materiały
6. Pojemnik i system zamykania substancji czynnej
7. Trwałość substancji czynnej.

c) Ocena i certyfikacja

— Dla nowych szczepionek, które zawierają nowe antygeny szczepionkowe, wnioskodawca przedstawia właściwemu organowi pełną dokumentację dołączaną do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, w tym wszystkie główne zbiory danych dotyczących antygenu szczepionkowego odnoszące się do każdego antygenu szczepionkowego, który jest częścią tej nowej szczepionki, jeżeli żaden taki zbiór danych dla danego antygenu szczepionkowego jeszcze nie istnieje. Główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego poddany jest naukowo-technicznej ocenie przeprowadzanej przez Agencję. Wynikiem pozytywnej oceny jest certyfikat zgodności z prawodawstwem wspólnotowym przyznany dla głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego, któremu towarzyszy sprawozdanie z oceny. Wydany certyfikat stosowany jest w całej Wspólnocie.

— Przepisy w tiret pierwszym mają również zastosowanie do każdej szczepionki, która składa się z nowego połączenia antygenów szczepionkowych, niezależnie od tego, czy jeden lub więcej tych antygenów szczepionkowych jest częścią szczepionek już dopuszczonych do obrotu we Wspólnocie.

— Zmiany wprowadzone do zawartości głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego dla szczepionki dopuszczonej we Wspólnocie poddane są naukowo-technicznej ocenie przeprowadzonej przez Agencję zgodnie procedurą ustanowioną w rozporządzeniu Komisji (WE) nr 1085/2003. W przypadku pozytywnej oceny Agencja wydaje certyfikat zgodności z prawodawstwem wspólnotowym dla głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego. Wydany certyfikat ma zastosowanie w całej Wspólnocie.

— Na zasadzie odstępstwa od przepisów tiret pierwszego, drugiego i trzeciego niniejszego punktu (ocena i certyfikacja), tam gdzie główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego odnosi się tylko do szczepionki, która jest przedmiotem dopuszczenia do obrotu, które nie było/nie będzie przyznane zgodnie z procedurą wspólnotową, i pod warunkiem, że ta dopuszczona do obrotu szczepionka zawiera antygeny szczepionkowe, które nie były oceniane zgodnie procedurą wspólnotową, ocena naukowo-techniczna tego głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego i jego późniejszych zmian przeprowadzana jest przez właściwy organ krajowy, który wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

— W drugim etapie po zastosowaniu przepisów tiret pierwszego, drugiego, trzeciego i czwartego właściwy organ, który ma przyznać pozwolenie lub już przyznał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, bierze pod uwagę certyfikację, ponowną certyfikację lub zmianę w głównym zbiorze danych dotyczących antygenu szczepionkowego dla danego produktu leczniczego.

2. PRODUKTY RADIOFARMACEUTYCZNE I PREKURSORY

2.1. **Produkty radiofarmaceutyczne**

Do celów niniejszego rozdziału wnioski oparte na art. 6 ust. 2 i art. 9 przedstawiają pełną dokumentację, w której muszą być zawarte następujące szczegóły:

Moduł 3

a) W kontekście zestawu radiofarmaceutycznego, który ma być znakowany izotopowo po dostarczeniu przez wytwórcę, za substancję czynną uznaje się tę część formulacji, która ma przenosić lub wiązać radionuklid. Opis metody wytwarzania zestawu radiofarmaceutycznego zawiera dane szczegółowe wytwarzania zestawu i szczegóły jego zalecanego końcowego przetworzenia dla wyprodukowania radioaktywnego produktu leczniczego. Konieczne specyfikacje radionuklidu opisane są w stosownych przypadkach zgodnie z ogólną monografią lub odpowiednimi monografiami Farmakopei Europejskiej. Dodatkowo opisuje się wszystkie związki niezbędne do radioznakowania. Struktura związku znakowanego izotopowo również jest opisana.

W przypadku radionuklidów muszą być omówione zachodzące reakcje jądrowe.

W generatorze, zarówno radionuklidy macierzyste, jak i pochodne uznaje się za substancje czynne.

b) Przedstawia się dane szczegółowe na temat charakteru radionuklidów, identyfikacji izotopu, prawdopodobnych zanieczyszczeń, nośnika i aktywności właściwej.

c) Materiały wyjściowe obejmują materiały tarczowe do napromieniania.

d) Przedstawia się uwagi na temat czystości chemicznej/radiochemicznej i jej związku z biorozmieszczeniem.

e) Opisuje się czystość radionuklidu, czystość radiochemiczną i aktywność właściwą.

f) Dla generatorów wymagane są dane szczegółowe badań radionuklidów macierzystych i pochodnych. W przypadku eluatów z generatorów przedstawia się badania dla radionuklidów macierzystych oraz dla innych elementów systemu generującego.

g) Wymaganie wyrażenia zawartości substancji czynnych w masie aktywnych jednostek stosuje się jedynie do zestawu radiofarmaceutycznego. W przypadku radionuklidów radioaktywność musi być wyrażona w bekerelach w danym dniu i, jeśli konieczne, w danej godzinie z odniesieniem do strefy czasowej. Wskazuje się rodzaj promieniowania.

h) W przypadku zestawów specyfikacje produktu gotowego zawierają badania działania produktów po radioznakowaniu. Włącza się stosowne kontrole czystości radiochemicznej i radionuklidowej związków znakowanych izotopowo. Każdy materiał niezbędny do radioznakowania jest zidentyfikowany i oznaczony.

i) Podaje się informację o trwałości generatorów radionuklidowych, zestawów radionuklidów i produktów radioznakowanych. Trwałość w trakcie użycia produktów radiofarmaceutycznych w fiolkach wielodawkowych musi być udokumentowana.

Moduł 4

Uznaje się, że toksyczność można powiązać z dawką napromieniowania. W diagnozie jest to konsekwencją użycia produktów radiofarmaceutycznych; w terapii jest właściwością pożądaną. Oszacowanie bezpieczeństwa i skuteczności produktów radiofarmaceutycznych odnosi się zatem do wymagań dla produktów leczniczych i aspektów dozymetrii promieniowania. Narażenie na promieniowanie organu/tkanki jest udokumentowane. Ocena pochłoniętej dawki promieniowania szacowana jest zgodnie z wyszczególnionym, międzynarodowo uznanym systemem dla poszczególnych dróg podania.

Moduł 5

Przedstawia się wyniki badań klinicznych, gdzie stosowne, lub uzasadnienia na podstawie przeglądów klinicznych.

2.2. **Prekursory produktów radiofarmaceutycznych do celów radioznakowania**

W konkretnym przypadku radiofarmaceutycznego prekursora przeznaczonego wyłącznie do celów radioznakowania, głównym celem jest przedstawienie informacji dotyczących możliwych konsekwencji słabej wydajności znakowania izotopem lub dysocjacji *in vivo* znakowanego izotopowo sprzężenia, tj. kwestii związanych ze skutkami u pacjenta działania wolnego radionuklidu. Dodatkowo jest także konieczne przedstawienie istotnych informacji związanych z ryzykiem zawodowym, tj. narażeniem na promieniowanie personelu szpitala i środowiska.

W szczególności przedstawia się, gdzie stosowne, następujące informacje:

Moduł 3

Przepisy modułu 3 stosuje się do rejestracji prekursorów radiofarmaceutycznych jak zdefiniowano powyżej (lit. a)–i)), gdzie stosowne.

Moduł 4

Przedstawia się wyniki badań dotyczące toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym przeprowadzonych w zgodności z przepisami związanymi z dobrą praktyką laboratoryjną ustanowionymi w dyrektywach Rady 87/18/EWG i 88/320/EWG, chyba że przedstawiono inne uzasadnienie.

Badań mutagenności z użyciem radionuklidów nie uznaje się za użyteczne w tym szczególnym przypadku.

Przedstawia się informacje związane z chemiczną toksycznością i rozmieszczeniem stosownego „zimnego” nuklidu.

Moduł 5

Informacji klinicznych uzyskanych z badań biomedycznych z użyciem samych prekursorów nie uznaje się za stosowne w konkretnym przypadku radiofarmaceutycznego prekursora przeznaczonego wyłącznie do celów radioznakowania.

Jednakże przedstawia się informacje wykazujące kliniczną użyteczność radiofarmaceutycznego prekursora, jeżeli dołączony jest do odpowiednich cząsteczek nośnika.

3. HOMEOPATYCZNE PRODUKTY LECZNICZE

Niniejsza sekcja ustanawia przepisy szczególne w sprawie stosowania modułów 3 i 4 do homeopatycznych produktów leczniczych, jak zdefiniowano w art. 1 ust. 5.

Moduł 3

Przepisy modułu 3 stosuje się do dokumentów przedłożonych zgodnie z art. 15 w ramach uproszczonej rejestracji homeopatycznych produktów leczniczych, o których mowa w art. 14 ust. 1, jak również do dokumentów dla dopuszczenia innych homeopatycznych produktów leczniczych, o których mowa w art. 16 ust. 1, z następującymi zmianami.

a) Terminologia

Łacińska nazwa homeopatycznego preparatu wyjściowego opisanego w dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi być zgodna z łacińskim tytułem w Farmakopei Europejskiej lub, przy jego braku, w urzędowej farmakopei państwa członkowskiego. W stosownych przypadkach podaje się nazwę lub nazwy zwyczajowe używane w każdym państwie członkowskim.

b) Kontrola materiałów wyjściowych

Dane szczegółowe i dokumenty na temat materiałów wyjściowych, tj. wszystkich materiałów używanych, włączając surowce i produkty pośrednie do końcowego rozcieńczenia włączonego w gotowy produkt leczniczy, towarzyszące wnioskowi, są uzupełniane dodatkowymi danymi na temat homeopatycznego preparatu wyjściowego.

Ogólne wymogi jakości należy zastosować do wszystkich materiałów wyjściowych i surowców, jak również do wszystkich etapów pośrednich procesu wytwarzania do końcowego rozcieńczenia włączonego w gotowy produkt leczniczy. Jeżeli możliwe, wymagane jest oznaczenie, jeśli są obecne toksyczne składniki i jeżeli jakość nie może być skontrolowana w końcowym rozcieńczeniu z powodu wysokiego stopnia rozcieńczenia. Każdy etap procesu wytwarzania od materiału wyjściowego do końcowego rozcieńczenia włączonego do gotowego produktu leczniczego musi być w pełni opisany.

W przypadku gdy stosowane są rozcieńczenia, etapy rozcieńczenia muszą być przeprowadzone zgodnie z metodami homeopatycznego wytwarzania ustanowionymi w odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej lub wobec jej braku, w urzędowej farmakopei państwa członkowskiego.

c) Badanie kontrolne gotowego produktu leczniczego

Stosuje się ogólne wymogi jakości do gotowych homeopatycznych produktów leczniczych, wszystkie wyjątki wymagają należytego uzasadnienia wnioskodawcy.

Przeprowadza się identyfikację i oznaczenie wszystkich elementów istotnych toksykologicznie. Jeżeli da się uzasadnić, że identyfikacja i/lub oznaczenie wszystkich elementów istotnych toksykologicznie nie są możliwe, np. z powodu ich rozcieńczenia w gotowym produkcie leczniczym, jakość wykazuje się przez pełną walidację procesu wytwarzania i rozcieńczania.

d) Badania trwałości

Trwałość gotowego produktu leczniczego musi zostać wykazana. Dane dotyczące trwałości homeopatycznego preparatu wyjściowego można zasadniczo przenosić na produkt rozcieńczony/sproszkowany, z niego uzyskany. Jeżeli niemożliwe jest zidentyfikowanie i oznaczenie substancji czynnej z powodu rozcieńczenia, należy uwzględnić dane dotyczące trwałości postaci farmaceutycznej.

Moduł 4

Przepisy modułu 4 stosuje się do uproszczonej rejestracji homeopatycznych produktów leczniczych, o których mowa w art. 14 ust. 1, z następującymi specyfikacjami.

Wszelkie brakujące informacje muszą być uzasadnione. Trzeba np. podać uzasadnienie, dlaczego wykazanie dopuszczalnego poziomu bezpieczeństwa jest podtrzymywane, chociaż brakuje niektórych badań.

4. ROŚLINNE PRODUKTY LECZNICZE

Wnioski dla roślinnych produktów leczniczych zawierają pełną dokumentację, w tym następujące dane szczegółowe.

Moduł 3

Przepisy modułu 3, w tym zgodność z monografią(-ami) Farmakopei Europejskiej, stosuje się do dopuszczenia roślinnych produktów leczniczych. Bierze się pod uwagę bieżący stan wiedzy naukowej w momencie przedkładania wniosku.

Rozważa się następujące aspekty właściwe dla roślinnych produktów leczniczych:

1) Substancje ziołowe i preparaty ziołowe

Do celów niniejszego załącznika terminy „substancje roślinne i przetwory roślinne" uznaje się za równoważne terminom „substancje roślinne i przetwory roślinne" (ang. *herbal drugs and herbal drug preparations*) zdefiniowanym w Farmakopei Europejskiej.

Odnośnie do nomenklatury substancji roślinnej należy przedstawić dwuczłonową nazwę naukową rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor) oraz chemotyp (gdy stosowne), części roślin, definicję substancji roślinnej, inne nazwy (synonimy wspomniane w innych farmakopeach) i kod laboratoryjny.

Odnośnie do nomenklatury przetworu roślinnego przedstawia się dwuczłonową nazwę naukową rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor), oraz chemotyp (gdy stosowne), części roślin, definicję przetworu roślinnego, proporcje substancji roślinnej do przetworu roślinnego, rozpuszczalnik(-i) do ekstrakcji, inne nazwy (synonimy wspomniane w innych farmakopeach) oraz kod laboratoryjny.

Dla udokumentowania sekcji dotyczącej struktury substancji roślinnej(-ych) i przetworu(-ów) roślinnego(-ych), w stosownych przypadkach, podaje się fizyczną formę, opis elementów o znanym działaniu terapeutycznym lub znaczników (wzór cząsteczkowy, masa cząsteczkowa, wzór strukturalny, włączając względną i absolutną stereochemię) jak również inny(-e) element(-y).

Aby udokumentować sekcję dotyczącą wytwórcy substancji roślinnej, w stosownych przypadkach przedstawia się nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego dostawcy, w tym wytwórców kontraktowych, i każde proponowane miejsce lub obiekt, w którym odbywa się produkcja/zbiór i badanie substancji roślinnej.

Aby udokumentować sekcję dotyczącą wytwórcy przetworu roślinnego, w stosownych przypadkach przedstawia się nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego wytwórcy, w tym wytwórców kontraktowych, i każde proponowane miejsce lub obiekt, w którym odbywa się wytwarzanie i badanie przetworu roślinnego.

W odniesieniu do opisu procesu wytwarzania i kontroli procesu dla substancji roślinnej przedstawia się informacje, które pozwalają stosownie opisać produkcję roślin i ich zbieranie, w tym źródło geograficzne rośliny leczniczej i warunki uprawy, zbioru, suszenia i przechowywania.

W odniesieniu do opisu procesu wytwarzania i kontroli procesu dla przetworu roślinnego przedstawia się informacje, które pozwalają stosownie opisać wytwarzanie przetworu roślinnego, w tym opis przetwarzania, rozpuszczalniki i odczynniki, etapy oczyszczania i normalizacji.

W odniesieniu do rozwoju procesu wytwarzania należy przedstawić krótkie podsumowanie rozwoju substancji roślinnej(-ych) i przetworu(-ów) roślinnego(-ych), tam gdzie stosowne, uwzględniając proponowaną drogę podania i stosowanie. W razie potrzeby omawia się wyniki porównawcze składu fitochemicznego substancji roślinnych i przetworów roślinnych, w stosownych przypadkach, wykorzystane w towarzyszących danych bibliograficznych oraz substancji roślinnych i przetworów roślinnych, w stosownych przypadkach, zawartych jako substancja(-e) czynna(-e) w roślinnym produkcie leczniczym.

W odniesieniu do wyjaśnienia struktury i innych właściwości substancji roślinnej przedstawia się informacje o charakterystyce botanicznej, makroskopowej, mikroskopowej, fitochemicznej i aktywności biologicznej, w razie konieczności.

W odniesieniu do wyjaśnienia struktury i innych właściwości przetworu roślinnego przedstawia się informacje o charakterystyce fito- i fizykochemicznej i aktywności biologicznej, jeżeli jest to konieczne.

W stosownych przypadkach przedstawia się specyfikacje dla substancji roślinnej(-ych) i przetworu(-ów) roślinnego(-ych).

W stosownych przypadkach przedstawia się procedury analityczne używane do badania substancji roślinnej(-ych) i przetworu(-ów) roślinnego(-ych).

W odniesieniu do walidacji procedur analitycznych w stosownych przypadkach przedstawia się informacje o zatwierdzeniu procedur analitycznych stosowanych do badania substancji roślinnych i przetworów roślinnych, włączając dane doświadczalne.

W odniesieniu do analiz serii przedstawia się opis serii i wyniki analizy serii dla substancji roślinnych i przetworów roślinnych, w stosownych przypadkach, w tym dla substancji farmakopealnych.

Podaje się uzasadnienie, tam gdzie stosowne, dla specyfikacji substancji roślinnych i przetworów roślinnych.

Podaje się informacje o wzorcach i materiałach odniesienia używanych dla badań substancji roślinnych i przetworów roślinnych, w stosownych przypadkach.

Jeżeli substancja roślinna lub przetwór roślinny są przedmiotem monografii, wnioskodawca może zwrócić się o certyfikat zgodności przyznany przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków.

2) Ziołowe produkty lecznicze

W odniesieniu do rozwoju formulacji przedstawia się krótkie podsumowanie opisujące rozwój roślinnego produktu leczniczego, uwzględniając proponowane drogi podania i stosowanie. W stosownych przypadkach omawia się wyniki porównawcze składu fitochemicznego produktów występujących w przedstawionych danych bibliograficznych oraz roślinnego produktu leczniczego objętego wnioskiem.

5. SIEROCE PRODUKTY LECZNICZE

— W przypadku sierocych produktów leczniczych w rozumieniu rozporządzenia (WE) nr 141/2000 można stosować przepisy ogólne części II-6 (wyjątkowe okoliczności). Wnioskodawca musi zatem uzasadnić w podsumowaniach nieklinicznych i klinicznych przyczyny, dla których nie jest możliwe dostarczenie kompletnej informacji i przedstawić uzasadnienie stosunku korzyści do ryzyka dla danego sierocego produktu leczniczego.

— Jeżeli wnioskodawca wnioskujący o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu sierocego produktu leczniczego przywołuje przepisy art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt (ii) i części II-1 niniejszego załącznika (ugruntowane zastosowanie medyczne), systematyczne i udokumentowane stosowanie odnośnej substancji odnosi się – na zasadzie odstępstwa – do stosowania tej substancji zgodnie z przepisami art. 5 niniejszej dyrektywy.

CZĘŚĆ IV

PRODUKTY LECZNICZE TERAPII ZAAWANSOWANEJ

1. WPROWADZENIE

Wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych terapii zaawansowanej określonych w art. 2 ust. 1 lit. a) rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 spełniają wymagania w zakresie formatu (moduły 1, 2, 3, 4 i 5) opisane w części I niniejszego załącznika.

Stosuje się wymagania techniczne w modułach 3, 4 i 5 dotyczące biologicznych produktów leczniczych, tak jak opisano to w części I niniejszego załącznika. W szczególnych wymaganiach dla produktów leczniczych terapii zaawansowanej opisanych w sekcjach 3, 4 i 5 niniejszej części wyjaśniono, w jaki sposób wymagania zawarte w części I stosuje się do produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Ponadto, w stosownych przypadkach, uwzględniając specyfikę produktów leczniczych terapii zaawansowanej, określono dodatkowe wymagania.

Z uwagi na szczególny charakter produktów leczniczych terapii zaawansowanej, w celu określenia zakresu nieklinicznych i klinicznych danych odpowiedniej jakości, które należy włączyć do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, można zastosować podejście oparte na analizie ryzyka, zgodnie z wytycznymi naukowymi odnoszącymi się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych określonymi w pkt 4 „Wprowadzenie i zasady ogólne”.

Analiza ryzyka może objąć wszystkie etapy rozwoju produktu. Czynniki ryzyka, które można uwzględnić, obejmują: pochodzenie komórek (autologiczne, alogeniczne, ksenogenne), zdolność do rozmnażania się lub różnicowania oraz wywoływania reakcji odpornościowej, stopień manipulacji komórkami, połączenie komórek z cząsteczkami bioaktywnymi lub materiałami strukturalnymi, charakter produktów leczniczych terapii genowej, zakres w jakim używane *in vivo* wirusy i drobnoustroje są zdolne do replikacji, stopień integracji sekwencji kwasu nukleinowego lub genów z genomem, aktywność w długim okresie czasu, ryzyko onkogenności oraz sposób podawania lub stosowania.

W analizie ryzyka można również uwzględnić odpowiednie dostępne dane niekliniczne i kliniczne lub doświadczenie z innymi pokrewnymi produktami leczniczymi terapii zaawansowanej.

Wszelkie odstępstwa od wymogów niniejszego załącznika muszą być naukowo uzasadnione w module 2 dokumentacji dołączanej do wniosku. W przypadku gdy stosuje się opisaną powyżej analizę ryzyka, należy również włączyć jej opis do modułu 2. W tym przypadku należy omówić zastosowaną metodologię, rodzaj zidentyfikowanego ryzyka i implikacje podejścia opartego na analizie ryzyka dla programu rozwoju i oceny oraz opisać wszelkie odchylenia od wymogów niniejszego załącznika wynikające z analizy ryzyka.

2. DEFINICJE

Oprócz definicji zawartych w rozporządzeniu (WE) nr 1394/2007 do celów niniejszego załącznika stosuje się definicje określone w sekcjach 2.1 i 2.2.

2.1. **Produkt leczniczy terapii genowej**

Produkt leczniczy terapii genowej oznacza biologiczny produkt leczniczy, który posiada następujące właściwości:

a) zawiera substancję czynną zawierającą lub składającą się z rekombinowanego kwasu nukleinowego, stosowaną lub podawaną ludziom w celu regulacji, naprawy, zastąpienia, dodania lub usunięcia sekwencji genetycznej;

b) jego skutki terapeutyczne, profilaktyczne lub diagnostyczne wiążą się bezpośrednio z zawartą w nim sekwencją rekombinowanego kwasu nukleinowego lub z produktem ekspresji genetycznej tej sekwencji.

Produkty lecznicze terapii genowej nie obejmują szczepionek przeciwko chorobom zakaźnym.

2.2. **Produkt leczniczy somatycznej terapii komórkowej**

Produkt leczniczy somatycznej terapii komórkowej oznacza biologiczny produkt leczniczy, który posiada następujące właściwości:

a) zawiera komórki lub tkanki lub składa się z komórek lub tkanek, które poddano znaczącej manipulacji prowadzącej do zmiany charakterystyki biologicznej, funkcji fizjologicznych lub właściwości strukturalnych istotnych dla zamierzonego zastosowania klinicznego, lub z komórek lub tkanek, które nie są przeznaczone do tej samej podstawowej funkcji lub tych samych podstawowych funkcji u biorcy co u dawcy;

b) jest stosowany lub podawany ludziom w celu leczenia, zapobiegania chorobom lub ich diagnozowania, poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne jego komórek lub tkanek lub jest prezentowany jako posiadający takie właściwości.

Do celów lit. a) manipulacje wymienione w szczególności w załączniku I do rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 nie są uznawane za znaczące manipulacje.

3. SZCZEGÓLNE WYMAGANIA DOTYCZĄCE MODUŁU 3

3.1. **Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej**

Należy przedstawić opis systemu identyfikowalności, który zamierza ustanowić i utrzymać posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, aby zapewnić możliwość prześledzenia drogi danego produktu oraz związanych z nim materiałów wyjściowych i surowców, włącznie z wszystkimi substancjami mającymi kontakt z komórkami lub tkankami, które może zawierać, od źródła, poprzez wytwarzanie, pakowanie, przechowywanie, transport oraz dostarczanie do szpitala, instytucji lub prywatnego zakładu opieki zdrowotnej, w których produkt ten jest stosowany.

System identyfikowalności uzupełnia wymogi ustanowione na mocy dyrektywy 2004/23/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ([15]) w odniesieniu do komórek i tkanek ludzkich, z wyjątkiem komórek krwi, oraz dyrektywy 2002/98/WE w odniesieniu do komórek krwi ludzkiej i jest z nimi zgodny.

3.2. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej**

3.2.1. *Wprowadzenie: produkt gotowy, substancja czynna i materiały wyjściowe*

3.2.1.1. Produkt leczniczy terapii genowej zawierający sekwencję (sekwencje) rekombinowanego kwasu nukleinowego lub genetycznie zmodyfikowane mikroorganizmy lub wirusy

Gotowy produkt leczniczy składa się z sekwencji kwasu nukleinowego lub genetycznie zmodyfikowanych mikroorganizmów lub wirusów zawartych w postaci farmaceutycznej w swoim końcowym bezpośrednim opakowaniu do zamierzonego zastosowania medycznego. Gotowy produkt leczniczy może być połączony z wyrobem medycznym lub aktywnym wyrobem medycznym do implantacji.

Substancja czynna składa się z sekwencji kwasu nukleinowego lub genetycznie zmodyfikowanego(-ych) mikroorganizmu(-ów) lub wirusa(-ów).

([15]) Dz.U. L 102 z 7.4.2004, s. 48.

3.2.1.2. Produkty lecznicze terapii genowej zawierające komórki zmodyfikowane genetycznie

Gotowy produkt leczniczy składa się z komórek zmodyfikowanych genetycznie zawartych w postaci farmaceutycznej w swoim końcowym bezpośrednim opakowaniu do zamierzonego zastosowania medycznego. Gotowy produkt leczniczy może być połączony z wyrobem medycznym lub aktywnym wyrobem medycznym do implantacji.

Substancja czynna składa się z komórek genetycznie zmodyfikowanych przez jeden z produktów wymienionych w sekcji 3.2.1.1 powyżej.

3.2.1.3. W przypadku produktów składających się z wirusów lub wektorów wirusowych materiałami wyjściowymi są składniki, z których otrzymuje się wektora wirusowego, tj. macierzysty siewny wektor wirusowy lub plazmidy stosowane do transfekcji komórek pakujących oraz banku macierzystego linii komórek pakujących.

3.2.1.4. W przypadku produktów składających się z plazmidów, wektorów niewirusowych i genetycznie zmodyfikowanego(-ych) mikroorganizmu(-ów) innego(-ych) niż wirusy lub wektory wirusowe materiałami wyjściowymi są składniki stosowane do wytworzenia komórki produkującej, tj. plazmid, bakteria gospodarz oraz bank macierzysty rekombinowanych komórek drobnoustrojów.

3.2.1.5. W przypadku komórek genetycznie zmodyfikowanych materiałami wyjściowymi są składniki stosowane do otrzymania komórek genetycznie zmodyfikowanych, tj. materiały wyjściowe do wytworzenia wektora, wektor oraz ludzkie lub zwierzęce komórki. Zasady dobrej praktyki wytwarzania obowiązują od systemu banku stosowanego do wytworzenia wektora.

3.2.2. *Szczególne wymagania*

Oprócz wymogów określonych w sekcjach 3.2.1 i 3.2.2 części I niniejszego załącznika stosuje się następujące wymagania:

a) przedstawiane są informacje dotyczące wszystkich materiałów wyjściowych stosowanych do wytwarzania substancji czynnej, włącznie z produktami niezbędnymi do modyfikacji genetycznej ludzkich lub zwierzęcych komórek oraz, w stosownych przypadkach, dalszej hodowli i konserwacji genetycznie zmodyfikowanych komórek, biorąc pod uwagę możliwy brak etapów oczyszczania;

b) dla produktów zawierających mikroorganizm lub wirusa przedstawiane są dane dotyczące modyfikacji genetycznej, analizy sekwencji, atenuacji wirulencji, tropizmu dla specyficznych tkanek i rodzajów komórek, zależności mikroorganizmu lub wirusa od cyklu komórkowego, patogenności i charakterystyki macierzystego szczepu;

c) w odpowiednich sekcjach dokumentacji opisuje się zanieczyszczenia związane z procesem oraz zanieczyszczenia związane z produktem, w szczególności zdolne do replikacji zanieczyszczenia wirusowe, jeżeli wektor zaprojektowano jako niezdolny do replikacji;

d) dla plazmidów dokonuje się kwantyfikacji różnych form plazmidów przez cały okres trwałości produktu.

e) dla komórek zmodyfikowanych genetycznie bada się właściwości komórek przed i po modyfikacji genetycznej, a także przed i po każdej kolejnej procedurze zamrażania/przechowywania.

Dla komórek zmodyfikowanych genetycznie, poza szczególnymi wymaganiami dotyczącymi produktów leczniczych terapii genowej, stosuje się wymogi jakości dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej (zob. sekcja 3.3).

3.3. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej**

3.3.1. *Wprowadzenie: produkt gotowy, substancja czynna i materiały wyjściowe*

Gotowy produkt leczniczy składa się z substancji czynnej zawartej w postaci użytkowej w swoim końcowym bezpośrednim opakowaniu do zamierzonego zastosowania medycznego oraz, dla produktów leczniczych skojarzonej terapii zaawansowanej, w swoim końcowym składzie.

Substancja czynna składa się ze zmodyfikowanych komórek lub tkanek.

Dodatkowe substancje (np. rusztowania, matryce, wyroby, biomateriały, biocząsteczki lub inne składniki) połączone z manipulowanymi komórkami i stanowiące ich integralną część uznaje się za materiały wyjściowe, nawet jeśli nie są one pochodzenia biologicznego.

Materiały używane w trakcie wytwarzania substancji czynnej (np. pożywki, czynniki wzrostu), które nie wchodzą w skład substancji czynnej, uznaje się za surowce.

3.3.2. *Szczególne wymagania*

Oprócz wymogów określonych w sekcjach 3.2.1 i 3.2.2 części I niniejszego załącznika stosuje się następujące wymagania:

3.3.2.1. Materiały wyjściowe

a) Przedstawia się informacje zbiorcze dotyczące dawstwa, pobierania i testowania tkanek i komórek ludzkich stosowanych jako materiały wyjściowe, zgodnie z dyrektywą 2004/23/WE. Jeżeli niezdrowe komórki lub tkanki (np. tkanka nowotworowa) stosowane są jako materiały wyjściowe, należy uzasadnić ich użycie.

b) Jeżeli łączy się populacje komórek alogenicznych, należy opisać strategie łączenia i środki umożliwiające ich śledzenie.

c) Potencjalną zmienność wprowadzoną poprzez komórki i tkanki pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego należy uwzględnić przy walidacji procesu wytwarzania, określaniu charakterystyki substancji czynnej i produktu gotowego, rozwoju badań, określaniu specyfikacji i trwałości.

d) Dla ksenogennych produktów pochodzenia komórkowego przedstawia się informacje dotyczące pochodzenia zwierząt (takie jak pochodzenie geograficzne, hodowla zwierząt, wiek), szczególnych kryteriów akceptacji, środków zapobiegania i monitorowania infekcji u zwierząt-dawców, badań zwierząt na obecność czynników zakaźnych(w tym na pionowo przenoszone drobnoustroje i wirusy) oraz informacje o odpowiednich pomieszczeniach dla zwierząt.

e) W przypadku produktów pochodzenia komórkowego pochodzących od zwierząt zmodyfikowanych genetycznie opisuje się szczególne właściwości komórek związane z modyfikacją genetyczną. Przedstawia się szczegółowy opis metody hodowli i charakterystykę zwierzęcia transgenicznego.

f) Dla modyfikacji genetycznej komórek stosuje się wymogi techniczne określone w sekcji 3.2.

g) Opisuje się i uzasadnia procedury badania wszelkich dodatkowych substancji (np. rusztowań, matryc, wyrobów, biomateriałów, biocząsteczek lub innych składników), połączonych ze zmodyfikowanymi komórkami i stanowiących ich integralną część.

h) Dla rusztowań, matryc i wyrobów objętych zakresem definicji wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji przedstawia się informacje do oceny produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej wymagane zgodnie z sekcją 3.4.

3.3.2.2. Proces wytwarzania

a) Proces wytwarzania waliduje się, aby zapewnić stabilność procesu i jednorodność poszczególnych serii, integralność czynnościową komórek w całym procesie wytwarzania i transporcie, aż do momentu zastosowania lub podania, oraz odpowiedni stan zróżnicowania.

b) Jeżeli komórki są hodowane bezpośrednio wewnątrz lub na matrycy, rusztowaniu lub wyrobie, przedstawia się informacje o walidacji procesu hodowli komórek w odniesieniu do wzrostu komórek, funkcji i integralności połączenia.

3.3.2.3. Charakterystyka i strategia kontroli

a) Przedstawia się istotne informacje na temat charakterystyki populacji komórek lub mieszaniny komórek dotyczące ich identyfikacji, czystości (ubocznych czynników drobnoustrojowych i zanieczyszczeń komórkowych), żywotności, potencji, kariologii, tumorogenności i przydatności do zamierzonego zastosowania leczniczego. Wykazuje się genetyczną trwałość komórek.

b) Przedstawia się dane jakościowe oraz, jeżeli jest to możliwe, dane ilościowe dotyczące zanieczyszczeń związanych z procesem oraz produktem, a także wszelkich materiałów, które podczas produkcji mogą wprowadzić produkty degradacji. Uzasadnia się zakres określania zanieczyszczeń.

c) Jeżeli niektórych badań warunkujących zwolnienie nie można przeprowadzić na substancji czynnej lub produkcie gotowym, a jedynie na głównych produktach pośrednich lub jako badania w trakcie procesu, należy to uzasadnić.

d) Jeżeli cząsteczki aktywne biologicznie (takie jak czynniki wzrostu, cytokiny) są obecne jako składniki produktu pochodzenia komórkowego, charakteryzuje się ich wpływ i interakcje z innymi składnikami substancji czynnej.

e) Jeżeli struktura trójwymiarowa stanowi część zamierzonej funkcji, to część charakterystyki dla tych produktów pochodzenia komórkowego stanowią: stan zróżnicowania, strukturalna i funkcjonalna organizacja komórek oraz, w stosownych przypadkach, utworzona macierz zewnątrzkomórkowa. W razie potrzeby charakterystykę fizykochemiczną uzupełnia się badaniami nieklinicznymi.

3.3.2.4. Substancje pomocnicze

Dla substancji pomocniczych używanych w produktach pochodzenia komórkowego lub tkankowego (np. składników podłoża transportowego) stosuje się wymagania dotyczące nowych substancji pomocniczych ustanowione w części I niniejszego załącznika, chyba że istnieją dane dotyczące interakcji pomiędzy komórkami lub tkankami oraz substancjami pomocniczymi.

3.3.2.5. Badania rozwojowe

Opis programu rozwojowego obejmuje wybór materiałów i procesów. W szczególności omawia się w nim integralność populacji komórek w końcowej formulacji.

3.3.2.6. Materiały odniesienia

Opisuje się i dokumentuje istotny i specyficzny dla substancji czynnej lub produktu gotowego wzorzec odniesienia.

3.4. **Szczególne wymagania dotyczące produktów leczniczych terapii zaawansowanej zawierających wyroby**

3.4.1. *Produkt leczniczy terapii zaawansowanej zawierający wyroby określony w art. 7 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007*

Przedstawia się opis właściwości fizycznych i działania produktu oraz opis metod projektowania produktu.

Opisuje się interakcje i zgodność pomiędzy genami, komórkami lub tkankami oraz składnikami strukturalnymi.

3.4.2. *Produkty lecznicze skojarzonej terapii zaawansowanej określone w art. 2 ust. 1 lit. d) rozporządzenia (WE) nr 1394/2007*

Dla części komórkowej lub tkankowej produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej stosuje się szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej określone w sekcji 3.3, a w przypadku komórek zmodyfikowanych genetycznie, szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej określone w sekcji 3.2.

Wyrób medyczny lub aktywny wyrób medyczny do implantacji może stanowić integralną część substancji czynnej. Jeżeli wyrób medyczny lub aktywny wyrób medyczny do implantacji jest połączony z komórkami w czasie wytwarzania, stosowania lub podawania produktów gotowych, uznaje się go za integralną część produktu gotowego.

Przedstawia się informacje związane z wyrobem medycznym lub aktywnym wyrobem medycznym do implantacji (który stanowi integralną część substancji czynnej lub produktu gotowego) istotne dla oceny produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej. Informacje te obejmują:

a) informacje dotyczące wyboru i zamierzonej funkcji wyrobu medycznego lub wyrobu medycznego do implantacji oraz wykazanie zgodności wyrobu z innymi składnikami produktu;

b) dowód zgodności części wyrobu medycznego z zasadniczymi wymogami ustanowionymi w załączniku I do dyrektywy Rady 93/42/EWG ([16]) lub zgodności części aktywnego wyrobu medycznego do implantacji z zasadniczymi wymogami ustanowionymi w załączniku 1 do dyrektywy Rady 90/385/EWG ([17]);

c) w stosownych przypadkach dowód zgodności wyrobu medycznego lub wyrobu medycznego do implantacji z wymogami dotyczącymi BSE/TSE ustanowionymi w dyrektywie Komisji 2003/32/WE ([18]);

d) jeśli jest to możliwe, wyniki każdej oceny części wyrobu medycznego lub części aktywnego wyrobu medycznego do implantacji dokonanej przez jednostkę notyfikowaną zgodnie z dyrektywą 93/42/EWG lub dyrektywą 90/385/EWG.

Jednostka notyfikowana, która przeprowadziła ocenę, o której mowa w lit. d) niniejszej sekcji, udostępnia na żądanie właściwego organu oceniającego wniosek wszelkie informacje związane z wynikami oceny zgodnie z dyrektywą 93/42/EWG lub dyrektywą 90/385/EWG. Może to obejmować informacje i dokumenty zawarte w danym wniosku o ocenę zgodności, jeśli jest to konieczne do oceny całego produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej.

4. SZCZEGÓLNE WYMAGANIA DOTYCZĄCE MODUŁU 4

4.1. **Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej**

Wymagania zawarte w module 4 części I niniejszego załącznika dotyczące badań farmakologicznych i toksykologicznych produktów leczniczych nie zawsze są odpowiednie z powodu wyjątkowych i różnorodnych biologicznych i strukturalnych właściwości produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Wymogi techniczne zawarte w poniższych sekcjach 4.1, 4.2 i 4.3 wyjaśniają, w jaki sposób wymagania określone w części I niniejszego załącznika stosuje się do produktów leczniczych terapii zaawansowanej. W stosownych przypadkach określono dodatkowe wymagania, uwzględniając specyfikę produktów leczniczych terapii zaawansowanej.

Przesłanki dla nieklinicznych badań rozwojowych i kryteria doboru właściwych gatunków i modeli (*in vitro* i *in vivo*) omawia się i uzasadnia w przeglądzie nieklinicznym. Wybrane zwierzęce modele mogą obejmować zwierzęta mające obniżoną odporność, zwierzęta typu knock-out, humanizowane lub transgeniczne. Należy uwzględnić użycie modeli homologicznych (np. komórki myszy analizowane u myszy) lub modeli choroby, szczególnie w przypadku badań immunogenności i immunotoksyczności.

Oprócz wymogów określonych w części I przedstawia się dane dotyczące bezpieczeństwa, odpowiedniości i biokompatybilności wszystkich składników strukturalnych (takich jak rusztowania, matryce i wyroby) oraz wszelkich substancji dodatkowych (takich jak produkty komórkowe, biocząsteczki, biomateriały i substancje chemiczne) obecnych w produkcie gotowym. Bierze się pod uwagę ich fizyczne, mechaniczne, chemiczne i biologiczne właściwości.

4.2. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej**

Aby ustalić zasięg i rodzaj badań nieklinicznych niezbędnych do określenia odpowiedniego poziomu danych nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa, bierze się pod uwagę projekt i rodzaj produktu leczniczego terapii genowej.

4.2.1. *Farmakologia*

a) Badania (*in vitro* i *in vivo*) działań odnoszących się do proponowanego zastosowania terapeutycznego (tj. badania farmakodynamiczne polegające na udowodnieniu słuszności koncepcji) przedstawia się, wykorzystując modele i stosowne gatunki zwierząt w celu wykazania, że sekwencja kwasu nukleinowego osiąga zamierzony cel (docelowy organ lub komórki) i spełnia swoją zamierzoną funkcję (poziom ekspresji i działalność funkcjonalną). W badaniach biomedycznych przedstawia się czas działania sekwencji kwasu nukleinowego oraz proponowany schemat dawkowania.

b) Selektywność działania: jeżeli produkt leczniczy terapii genowej ma mieć działanie selektywne lub swoiste, przedstawia się badania potwierdzające specyficzność i czas trwania jego funkcjonalności i działania w docelowych komórkach lub tkankach.

([16]) Dz.U. L 169 z 12.7.1993, s. 1.
([17]) Dz.U. L 189 z 20.7.1990, s. 17.
([18]) Dz.U. L 105 z 26.4.2003, s. 18.

4.2.2. *Farmakokinetyka*

a) Badania biodystrybucji obejmują badania trwałości, klirensu i mobilizacji. Badania biodystrybucji dodatkowo zajmują się ryzykiem transmisji w linii germinalnej.

b) Wyniki badań rozprzestrzeniania się i ryzyka przeniesienia na osoby trzecie przekazuje się wraz z oceną ryzyka dla środowiska naturalnego, chyba że postanowiono inaczej i odpowiednio uzasadniono we wniosku w oparciu o rodzaj produktu.

4.2.3. *Toksykologia*

a) Ocenia się toksyczność gotowego produktu leczniczego terapii genowej. Ponadto, w zależności od rodzaju produktu, należy rozważyć indywidualne badanie substancji czynnej i substancji pomocniczych oraz ocenić skutek *in vivo* produktów związanych z ekspresją sekwencji kwasu nukleinowego, które nie mają spełniać funkcji fizjologicznej.

b) Badania toksyczności po podaniu jednorazowym można połączyć z badaniami farmakologii bezpieczeństwa i farmakokinetycznymi, np. w celu zbadania trwałości.

c) W przypadku gdy przewiduje się wielokrotne podawanie ludziom, przedstawia się badania toksyczności po podaniu wielokrotnym. Sposób i schemat podawania powinien ściśle odpowiadać planowanemu dawkowaniu klinicznemu. W przypadkach gdy podanie jednorazowe może spowodować przedłużenie działania sekwencji kwasu nukleinowego u ludzi, należy rozważyć przeprowadzenie badań toksyczności po podaniu wielokrotnym. Czas trwania takich badań może być dłuższy niż w standardowych badaniach toksyczności, w zależności od trwałości produktu leczniczego terapii genowej oraz przewidywanego potencjalnego ryzyka. Przedstawia się uzasadnienie czasu trwania badań.

d) Badana jest genotoksyczność. Standardowe badania genotoksyczności prowadzone są jednak wyłącznie, jeżeli są niezbędne do zbadania określonego zanieczyszczenia lub składnika systemu dostarczania.

e) Badana jest rakotwórczość. Nie są wymagane standardowe, przeprowadzane na gryzoniach badania rakotwórczości, obejmujące cały okres ich życia. W zależności od rodzaju produktu należy jednak ocenić tumorogenność na odpowiednich modelach *in vivo*/*in vitro*.

f) Działanie szkodliwe na rozrodczość i toksyczność rozwojowa: przedstawia się badania wpływu na płodność i ogólne funkcje reprodukcyjne. Przedstawia się badania embriotoksyczności, fetotoksyczności i toksyczności okołoporodowej oraz badania transmisji w linii germinalnej, chyba że postanowiono inaczej i odpowiednio uzasadniono we wniosku na podstawie rodzaju produktu.

g) *Dodatkowe badania toksyczności*

— Badania integracji: dla każdego produktu leczniczego terapii genowej przedstawia się badania integracji, chyba że nieprzeprowadzenie tych badań jest naukowo uzasadnione, np. jeżeli sekwencje kwasu nukleinowego nie zostaną wprowadzone do jądra komórkowego. Dla produktów leczniczych terapii genowej, w przypadku których nie oczekuje się zdolności do integracji, przeprowadza się badania integracji, jeżeli dane dotyczące biodystrybucji wskazują na niebezpieczeństwo transmisji w linii germinalnej.

— Immunogenność i immunotoksyczność: bada się potencjalne skutki immunogenne i immunotoksyczne.

4.3. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej**

4.3.1. *Farmakologia*

a) Pierwotne badania farmakologiczne muszą pozwolić na udowodnienie słuszności koncepcji. Bada się interakcję produktów pochodzenia komórkowego z otaczającą je tkanką.

b) Określa się ilość produktu niezbędną do osiągnięcia pożądanego efektu/skutecznej dawki oraz, w zależności od rodzaju produktu, częstotliwość dawkowania.

c) Uwzględnia się wtórne badania farmakologiczne, aby ocenić potencjalne efekty fizjologiczne niezwiązane z pożądanym efektem terapeutycznym produktu leczniczego somatycznej terapii komórkowej, produktu inżynierii tkankowej lub dodatkowych substancji, ponieważ poza będącym(-i) przedmiotem zainteresowania białkiem(-ami) mogą być wydzielane cząsteczki aktywne biologicznie lub będące przedmiotem zainteresowania białko(-a) może(-gą) mieć niepożądane miejsca docelowe.

4.3.2. *Farmakokinetyka*

a) Nie wymaga się konwencjonalnych badań farmakokinetycznych w celu zbadania wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania. Bada się jednak parametry takie jak żywotność, długość życia, dystrybucja, wzrost, zróżnicowanie oraz migracje, chyba że postanowiono inaczej i odpowiednio uzasadniono we wniosku rodzajem produktu.

b) Dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej i produktów inżynierii tkankowej wytwarzających biocząsteczki czynne układowo bada się dystrybucję, czas trwania i poziom ekspresji tych cząsteczek.

4.3.3. *Toksykologia*

a) Ocenia się toksyczność produktu gotowego. Bierze się pod uwagę indywidualne badanie substancji czynnej(-ych), substancji pomocniczych, dodatkowych substancji oraz wszelkich zanieczyszczeń związanych z procesem.

b) Czas trwania obserwacji może być dłuższy niż w standardowych badaniach toksyczności; uwzględnia się przewidywany cykl życia produktu leczniczego, łącznie z jego profilem farmakodynamicznym i farmakokinetycznym. Uzasadnia się czas trwania obserwacji.

c) Konwencjonalne badania rakotwórczości i genotoksyczności nie są wymagane, z wyjątkiem badania tumorogenności produktu.

d) Bada się potencjalne skutki immunogenne i immunotoksyczne.

e) W przypadku produktów pochodzenia komórkowego zawierających komórki zwierzęce bierze się pod uwagę związane z nimi szczególne obawy dotyczące bezpieczeństwa, np. ryzyko przeniesienia na ludzi patogenów ksenogennych.

5. SZCZEGÓLNE WYMAGANIA DOTYCZĄCE MODUŁU 5

5.1. **Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej**

5.1.1. Szczególne wymagania w tej sekcji części IV są wymaganiami dodatkowymi wobec wymogów zawartych w module 5 części I niniejszego załącznika.

5.1.2. W przypadku gdy zastosowanie kliniczne produktów leczniczych terapii zaawansowanej wymaga specyficznej terapii towarzyszącej i obejmuje zabiegi chirurgiczne, należy zbadać i opisać całą procedurę terapeutyczną. Przedstawia się informacje dotyczące standaryzacji i optymalizacji tych procedur w trakcie rozwoju klinicznego.

Jeżeli wyroby medyczne zastosowane podczas zabiegów chirurgicznych do celów stosowania, implantacji lub podawania produktu leczniczego terapii zaawansowanej mogą mieć wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo produktu terapii zaawansowanej, przedstawia się informacje dotyczące tych wyrobów.

Określa się specjalistyczne kompetencje wymagane do stosowania, implantacji, podawania lub dla działań uzupełniających. W razie potrzeby przedstawia się plan szkolenia pracowników służby zdrowia w zakresie procedur używania, stosowania, implantacji lub podawania tych produktów.

5.1.3. Z uwagi na to, że ze względu na charakter produktów leczniczych terapii zaawansowanej ich proces wytwarzania może się zmienić w trakcie rozwoju klinicznego, mogą być wymagane dodatkowe badania w celu wykazania porównywalności.

5.1.4. Podczas rozwoju klinicznego uwzględnia się ryzyko wynikające z potencjalnych czynników zakaźnych lub użycia materiałów pochodzenia zwierzęcego oraz środki wprowadzane w celu ograniczenia takiego ryzyka.

5.1.5. Dobór dawek i schemat stosowania określa się na podstawie badań nad dawkowaniem.

5.1.6. Skuteczność proponowanych wskazań należy wykazać poprzez odpowiednie wyniki badań biomedycznych, w których zastosowano punkty końcowe istotne z klinicznego punktu widzenia dla zamierzonego zastosowania. W pewnych warunkach klinicznych mogą być wymagane dowody na długotrwałą skuteczność. Przedstawia się strategię oceny długotrwałej skuteczności.

5.1.7. Plan zarządzania ryzykiem obejmuje strategię długoterminowej realizacji zaleceń dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

5.1.8. Dla produktów leczniczych skojarzonej terapii zaawansowanej badania bezpieczeństwa i skuteczności są projektowane i prowadzone dla całego produktu terapii skojarzonej.

5.2. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej**

5.2.1. *Badania farmakokinetyczne na ludziach*

Badania farmakokinetyczne na ludziach obejmują następujące aspekty:

a) badania rozprzestrzeniania się w celu uwzględnienia wydalania produktów leczniczych terapii genowej;

b) badania biodystrybucji;

c) badania farmakokinetyczne produktu leczniczego i cząsteczek odpowiadających za ekspresję genu (np. białka ulegające ekspresji lub sygnatury genomowe).

5.2.2. *Badania farmakodynamiczne na ludziach*

Badania farmakodynamiczne na ludziach dotyczą ekspresji i działania sekwencji kwasu nukleinowego po podaniu produktu leczniczego terapii genowej.

5.2.3. *Badania bezpieczeństwa*

Badania bezpieczeństwa obejmują następujące aspekty:

a) pojawienie się wektora zdolnego do replikacji;

b) pojawienie się nowych szczepów;

c) reasortacja istniejących sekwencji genomowych;

d) rozrost nowotworowy spowodowany mutagennością insercyjną.

5.3. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej**

5.3.1. *Produkty lecznicze somatycznej terapii komórkowej, których działanie opiera się na wytwarzaniu określonej(-ych) aktywnej(-ych) biocząsteczki(-ek)*

Dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej, których działanie opiera się na wytwarzaniu określonej(-ych) aktywnej(-ych) biocząsteczki(-ek), uwzględnia się, jeśli to możliwe, profil farmakokinetyczny tych cząsteczek (w szczególności dystrybucję, czas trwania i poziom ekspresji).

5.3.2. *Biodystrybucja, trwałość i długotrwałe zasiedlenie składników produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej*

W trakcie rozwoju klinicznego uwzględnia się biodystrybucję, trwałość i długotrwałe zasiedlenie składników produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej.

5.3.3. *Badania bezpieczeństwa*

Badania bezpieczeństwa obejmują następujące aspekty:

a) dystrybucję i wszczepienie po podaniu;

b) wszczepienie ektopowe;

c) transformację onkogenną oraz wierność linii komórkowej/tkankowej.

5.4. **Szczególne wymagania dla produktów inżynierii tkankowej**

5.4.1. *Badania farmakokinetyczne*

W przypadku gdy konwencjonalne badania farmakokinetyczne nie są istotne dla produktów inżynierii tkankowej, w trakcie rozwoju klinicznego uwzględnia się biodystrybucję, trwałość i degradację składników produktu inżynierii tkankowej.

5.4.2. *Badania farmakodynamiczne*

Badania farmakodynamiczne projektuje się i dostosowuje, uwzględniając specyfikę produktów inżynierii tkankowej. Należy udowodnić słuszność koncepcji i określić kinetykę produktu, umożliwiającą uzyskanie zamierzonej regeneracji, naprawy lub zamiany. Bierze się pod uwagę odpowiednie znaczniki farmakodynamiczne, związane z zamierzoną(-ymi) funkcją(-ami) i strukturą.

5.4.3. *Badania bezpieczeństwa*

Stosuje się przepisy sekcji 5.3.3.

Załącznik III

WARUNKI, KTÓRE MUSI SPEŁNIAĆ OSOBA WYKWALIFIKOWANA

1. Osoba wykwalifikowana musi posiadać dyplom ukończenia studiów wyższych w co najmniej jednej z następujących dziedzin naukowych: farmacja, medycyna, weterynaria, chemia, chemia i technologia farmaceutyczna, biologia.

2. Osoba wykwalifikowana musi mieć co najmniej dwuletnie praktyczne doświadczenie w pełnym wymiarze czasu pracy w jednym lub kilku przedsiębiorstwach, które są upoważnionymi wytwórcami, dzięki czemu uzyskała wystarczającą wiedzę na temat wytwarzania, badania, łańcuchów dostaw, dobrej praktyki wytwarzania i systemów jakości farmaceutycznej, a także procesów regulacyjnych i treści dokumentacji w celu zapewnienia jakości produktów leczniczych.

3. Osoba wykwalifikowana posiada dyplom, świadectwo lub inny dokument potwierdzający posiadanie kwalifikacji, uzyskane po ukończeniu studiów uniwersyteckich lub studiów uznanych za równoważne przez dane państwo członkowskie, trwających co najmniej cztery lata w zakresie teoretycznym i praktycznym, w jednej z następujących dyscyplin naukowych: farmacja, medycyna, weterynaria, chemia, chemia i technologia farmaceutyczna, biologia.

   Jednakże minimalny czas trwania studiów uniwersyteckich może wynosić trzy i pół roku, w przypadku gdy następuje po nich okres kształcenia teoretycznego i praktycznego trwający przynajmniej jeden rok z zawartym w nim przynajmniej sześciomiesięcznym okresem szkolenia w aptece, potwierdzony egzaminem na poziomie uniwersyteckim.

   W przypadku gdy w państwie członkowskim istnieją dwa rodzaje studiów uniwersyteckich lub dwa rodzaje studiów uznane przez to państwo za równoważne i gdy jeden z nich trwa ponad cztery lata, a drugi ponad trzy lata, studia trwające trzy lata prowadzące do uzyskania dyplomu, świadectwa lub innego dokumentu potwierdzającego posiadanie kwalifikacji, uzyskanych po ukończeniu studiów uniwersyteckich lub ich uznanego ekwiwalentu, uważane są jako spełniające warunki dotyczące czasu trwania, o których mowa w akapicie drugim, o ile dyplomy, świadectwa i inne dokumenty potwierdzające posiadanie kwalifikacji uzyskane po ukończeniu obu rodzajów studiów uznawane są za równoważne przez dane państwo członkowskie.

   Studia obejmują nauczanie praktyczne i teoretyczne dotyczące co najmniej jednego z niżej podanych podstawowych przedmiotów:

   a) fizyka eksperymentalna,

   b) chemia ogólna i nieorganiczna,

   c) chemia organiczna,

   d) chemia analityczna,

   e) chemia farmaceutyczna, w tym analiza produktów leczniczych,

   f) biochemia ogólna i stosowana (medyczna),

   g) fizjologia,

   h) mikrobiologia,

   i) farmakologia,

   j) technologia farmaceutyczna,

   k) toksykologia,

   l) farmakognozja (badanie składu i skutków działania naturalnych substancji czynnych pochodzenia roślinnego i zwierzęcego).

   Badania w zakresie powyższych przedmiotów powinny zostać wyważone w taki sposób, aby umożliwić danej osobie spełnienie zobowiązań określonych w art. 153.

   W przypadku niektórych dyplomów, świadectw lub innych dowodów potwierdzających posiadanie kwalifikacji wymienionych w akapicie pierwszym, które nie spełniają kryteriów ustanowionych w niniejszym akapicie, właściwy organ państwa członkowskiego zapewnia, by dana osoba dostarczyła dowody posiadania odpowiedniej wiedzy w zakresie wyżej wymienionych przedmiotów.

4. Wykwalifikowana osoba uzyskała co najmniej dwuletnie doświadczenie praktyczne w co najmniej jednym przedsiębiorstwie lub co najmniej jednej jednostce nienastawionej na zysk, które są upoważnione do wytwarzania produktów leczniczych, w zakresie analizy jakościowej produktów leczniczych, analizy ilościowej substancji czynnych oraz badania i kontroli koniecznych do zapewnienia jakości produktów leczniczych.

5. Osoba zaangażowana w państwie członkowskim w działalność osoby, o której mowa w art. 152 od dnia rozpoczęcia stosowania drugiej dyrektywy Rady 75/319/EWG ([1]), niestosująca się do przepisów niniejszego załącznika, uznana jest za kwalifikującą się do dalszej takiej działalności w Unii.

6. Posiadacz dyplomu, świadectwa lub innego dowodu potwierdzającego posiadanie kwalifikacji przyznawanych po zakończeniu studiów uniwersyteckich – lub studiów uznawanych za równorzędne przez dane państwo członkowskie – w dziedzinie nauki umożliwiającej mu podejmowanie działań osoby określonej w art. 48 zgodnie z przepisami tego państwa członkowskiego może – jeżeli rozpoczął studia przed dniem 21 maja 1975 r. – być uznany za wykwalifikowanego do wykonywania w tym państwie członkowskim obowiązków osoby, o której mowa w art. 152, pod warunkiem że przez co najmniej dwa lata przed dniem 21 maja 1985 r. po notyfikacji niniejszej dyrektywy, w co najmniej jednym przedsiębiorstwie lub co najmniej jednej jednostce nienastawionej na zysk, które są upoważnione do wytwarzania, był zaangażowany w następujące działania: nadzór produkcji lub analiza jakościowa i ilościowa substancji czynnych oraz niezbędne badania i kontrole pod bezpośrednim nadzorem osoby, o której mowa w art. 152, w celu zapewnienia jakości produktów leczniczych.

([1]) Druga dyrektywa Rady 75/319/EWG z dnia 20 maja 1975 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych dotyczących leków oryginalnych (Dz.U. L 147 z 9.6.1975, s. 13). Dyrektywa już nie obowiązuje.

Załącznik IV

DANE SZCZEGÓŁOWE NA POTRZEBY OZNAKOWANIA

Następujące dane szczegółowe muszą być umieszczone na opakowaniu zewnętrznym produktów leczniczych lub, w przypadku gdy nie ma opakowania zewnętrznego, na opakowaniu bezpośrednim:

a) nazwa produktu leczniczego, również alfabetem Braille'a, po której umieszcza się informację o mocy produktu leczniczego i postaci farmaceutycznej oraz, jeśli właściwe, informację czy produkt jest przeznaczony dla niemowląt, dzieci czy dorosłych; w przypadku gdy produkt leczniczy zawiera do trzech substancji czynnych, podaje się międzynarodową niezastrzeżoną nazwę (INN)***, chyba że jest ona już częścią nazwy produktu leczniczego,*** lub~~,~~ jeżeli taka nazwa nie istnieje, nazwę zwyczajową; **[Popr. 332]**

b) zestawienie substancji czynnych, wyrażonych jakościowo i ilościowo na jednostkę dawkowania lub zgodnie z formą podania dla danej objętości lub masy, przy użyciu ich nazw zwyczajowych;

c) postać farmaceutyczna oraz zawartość według masy, objętości lub liczby dawek produktu leczniczego;

d) wykaz tych substancji pomocniczych, które mają uznane działanie lub skutek i ujęte są w szczegółowych wytycznych opublikowanych na podstawie art. 68;

e) sposób podawania oraz, w miarę potrzeb, droga podania. Należy zachować miejsce dla wskazania przepisanej dawki;

f) specjalne ostrzeżenie o tym, że produkt leczniczy należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci i poza zasięgiem ich wzroku.

g) specjalne ostrzeżenie, jeżeli jest ono niezbędne dla produktu leczniczego;

ga) w przypadku środków przeciwdrobnoustrojowych ostrzeżenie, że niewłaściwe stosowanie i usuwanie produktu leczniczego bez zachowania zasad bezpieczeństwa przyczynia się do oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe; **[Popr. 333]**

h) czytelna data ważności (miesiąc/rok);

i) specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, jeżeli są wymagane;

j) specjalne środki ostrożności przy usuwaniu niewykorzystanych produktów leczniczych lub odpadów pochodzących z produktów leczniczych~~, w stosownych przypadkach,~~ oraz wskazanie na ewentualne istniejące systemy ich odbioru; **[Popr. 334]**

k) nazwa oraz siedziba posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz w stosownych przypadkach nazwisko lub nazwa przedstawiciela wyznaczonego do celów reprezentacji przez posiadacza pozwolenia;

l) numer pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu;

m) numer serii nadany przez wytwórcę;

n) w przypadku produktów leczniczych wydawanych bez recepty – instrukcje stosowania;

o) w przypadku produktów leczniczych innych niż produkty radiofarmaceutyczne, o których mowa w art. 67 ust. 1, zabezpieczenia umożliwiające hurtownikom i osobom uprawnionym lub upoważnionym do dostawy produktów leczniczych dla ludności:

(i) weryfikację autentyczności produktu leczniczego, oraz

(ii) identyfikację opakowań jednostkowych;

— jak również elementy umożliwiające sprawdzenie, czy opakowanie zewnętrzne zostało naruszone.

Załącznik V

ZAWARTOŚĆ CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka produktu leczniczego zawiera, według wskazanej poniżej kolejności, następujące informacje:

1) nazwa produktu leczniczego wraz z określeniem mocy produktu leczniczego i postaci farmaceutycznej;

2) skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz substancji pomocniczej, istotny dla właściwego podawania danego produktu leczniczego. Stosuje się powszechną nazwę zwyczajową lub opis chemiczny;

3) postać farmaceutyczna;

4) szczegółowe dane kliniczne:

   a) wskazania terapeutyczne,

   b) dawkowanie i sposób podawania dorosłym oraz, w miarę potrzeb, dzieciom,

   c) przeciwwskazania,

   d) specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przy stosowaniu oraz, w przypadku immunologicznych produktów leczniczych, wszelkie specjalne środki ostrożności wprowadzane przez osoby obchodzące się z takim produktem leczniczym oraz podające je pacjentom, wraz ze środkami ostrożności stosowanymi przez pacjenta,

   e) interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne formy interakcji,

   f) stosowanie w czasie ciąży i laktacji,

   g) wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn,

   h) działania niepożądane,

   i) przedawkowanie (objawy, ratunkowe, odtrutki);

5) właściwości farmakologiczne:

   a) właściwości farmakodynamiczne,

   b) właściwości farmakokinetyczne,

   c) dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa;

6) szczegółowe dane farmaceutyczne:

   a) wykaz substancji pomocniczych,

   b) główne niezgodności,

   c) okres trwałości, w razie potrzeby po odtworzeniu produktu leczniczego lub po pierwszym otworzeniu opakowania bezpośredniego.

   d) specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu,

   e) rodzaj i zawartość pojemnika,

   f) specjalne środki ostrożności przy ~~usuwaniu wykorzystanego~~***bycie*** produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z takiego produktu leczniczego, ~~w stosownych przypadkach~~***a takżewszelkie wskazane istniejące systemy odbioru***. W przypadku przeciwdrobnoustrojowych produktów leczniczych – oprócz środków ostrożności – ostrzeżenie, że niewłaściwe usuwanie produktu leczniczego przyczynia się do oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe; **[Popr. 335]**

7) posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

8) numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

9) data przyznania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

10) data przeglądu tekstu;

11) w odniesieniu do produktów radiofarmaceutycznych – kompletne dane szczegółowe dozymetrii promieniowania wewnętrznego;

12) w odniesieniu do produktów radiofarmaceutycznych – dodatkowe szczegółowe instrukcje dla produktu leczniczego przygotowanego doraźnie oraz kontroli jakości takiego przygotowania oraz, w stosownych przypadkach, maksymalna długość okresu przechowywania, podczas którego jakikolwiek pośredni preparat, taki jak eluat lub środek farmaceutyczny gotowy do zastosowania, będzie zgodny ze specyfikacjami.

W odniesieniu do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przyznanych na mocy art. 9–12 i późniejszych modyfikacji nie jest konieczne dołączanie tych części charakterystyki referencyjnego produktu leczniczego odnoszących się do wskazań lub postaci farmaceutycznych, które są nadal chronione prawem patentowym w chwili wprowadzania do obrotu generycznego lub biopodobnego produktu leczniczego.

Załącznik VI

TREŚĆ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

Ulotka dołączona do opakowania zawiera, według wskazanej poniżej kolejności, następujące informacje:

1) do celów identyfikacji produktu leczniczego:

   a) nazwa produktu leczniczego, po której następuje informacja o mocy produktu leczniczego i postaci farmaceutycznej oraz, w stosownych przypadkach, informacja, czy produkt jest przeznaczony dla niemowląt, dzieci czy dorosłych. Uwzględnia się nazwę zwyczajową, w przypadku gdy produkt leczniczy zawiera wyłącznie jedną substancję czynną, a jej nazwa jest nazwą własną;

   b) grupa farmako-terapeutyczna lub rodzaj działania w języku łatwo zrozumiałym dla pacjenta;

2) wskazania terapeutyczne;

***2a) sekcja zawierająca kluczowe informacje, odzwierciedlająca wyniki konsultacji z organizacjami pacjentów, w celu zapewnienia, że ulotka jest czytelna, zrozumiała i łatwa w użyciu;* [Popr. 336]**

3) wykaz informacji niezbędnych przed zastosowaniem produktu leczniczego:

   a) przeciwskazania,

   b) odpowiednie środki ostrożności przy stosowaniu,

   c) formy interakcji z innymi produktami leczniczymi oraz inne formy interakcji (np. alkohol, tytoń, żywność), które mogą mieć wpływ na działanie produktu leczniczego,

   d) specjalne ostrzeżenia;

4) niezbędne i zwyczajowe instrukcje odpowiedniego stosowania, w szczególności:

   a) dawkowanie,

   b) ~~sposób~~***metoda*** podawania oraz, ~~w razie potrzeby~~***jeśli niezbędne***, droga ~~podania~~***podawania, oraz, w stosownych przypadkach, opis przyrządu do odmierzania lub podawania, jak również odpowiednie poszczególne etapy przygotowywania i podawania leku***; **[Popr. 337]**

   c) częstotliwość przyjmowania z określeniem, w razie potrzeby, odpowiednich godzin, w których produkt leczniczy może lub musi być przyjmowany,

      — oraz, w stosownych przypadkach, w zależności od charakteru produktu leczniczego:

   d) okres leczenia, w przypadku gdy powinien być ograniczony,

   e) działanie, które powinno być podjęte w przypadku przedawkowania (takie jak objawy, działania ratunkowe),

   f) postępowanie w przypadku, gdy przynajmniej jedna z dawek nie została przyjęta,

   g) wskazanie, w miarę potrzeb, ryzyka skutków zaprzestania stosowania,

   h) szczególne zalecenie, aby skonsultować się odpowiednio z lekarzem lub farmaceutą celem uzyskania wyjaśnień odnośnie do stosowania produktu leczniczego;

5) opis reakcji niepożądanych, które mogą wystąpić przy zwykłym stosowaniu produktu leczniczego, oraz, w razie potrzeby, działania, jakie należy podjąć w takim przypadku;

6) następujące informacje:

   a) data ważności wskazana na etykiecie, z ostrzeżeniem o niestosowaniu produktu leczniczego po upływie tego terminu,

   b) w miarę potrzeb – szczególne środki ostrożności odnośnie do przechowywania,

   c) w miarę potrzeb — ostrzeżenie dotyczące niektórych widocznych objawów zepsucia się produktu,

   d) pełny skład jakościowy (substancje czynne i substancje pomocnicze) oraz skład ilościowy obejmujący substancje czynne, z zastosowaniem nazw zwyczajowych, w odniesieniu do każdej prezentacji produktu leczniczego,

e) w odniesieniu do każdej prezentacji produktu leczniczego – postać farmaceutyczna oraz zawartość określona według masy, objętości lub w jednostkach dawkowania,

f) informacje o tym, gdzie znaleźć ulotkę w formatach dostępnych dla osób z niepełnosprawnościami,

g) nazwa oraz siedziba posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz, jeśli dotyczy, nazwisko lub nazwa jego wyznaczonych przedstawicieli w państwach członkowskich,

h) nazwa i adres wytwórcy;

7) data ostatniej weryfikacji ulotki dołączanej do opakowania;

8) w przypadku środków przeciwdrobnoustrojowych ostrzeżenie, że niewłaściwe stosowanie i usuwanie produktu leczniczego przyczynia się do oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

Wykaz wymieniony w pkt 3:

a) uwzględnia szczególny stan niektórych kategorii osób stosujących (dzieci, kobiety w ciąży, kobiety karmiące, osoby starsze, osoby z określonymi schorzeniami i osoby z niepełnosprawnościami);

b) w stosownych przypadkach określa możliwy wpływ produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługę maszyn;

c) wymienia te substancje pomocnicze, o których informacje są istotne ze względów bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego oraz które zostały ujęte w szczegółowych wytycznych, o których mowa w art. 77.

Ulotka dołączona do opakowania może również zawierać informacje na temat znaczenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych i dostępnego wsparcia w zakresie przestrzegania zaleceń w państwie członkowskim. **[Popr. 338]**

Załącznik VII

OBSZARY DLA DOSTOSOWANYCH RAM, O KTÓRYCH MOWA W ART. 28

Produkty lecznicze zawierające fagi, w przypadku gdy produkt leczniczy ma zmienny skład w zależności od konkretnego kontekstu klinicznego.

Załącznik VIII

TABELA KORELACJI

Dyrektywa 2001/83/WE	Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006	Niniejsza dyrektywa
Art. 2 ust. 1		Art. 1 ust. 1 i 2
Art. 2 ust. 2		Art. 1 ust. 4
Art. 2 ust. 3		Art. 1 ust. 3 i art. 142 ust. 1 zdanie drugie
Art. 3 pkt 1, 2 i 3		Art. 1 ust. 5 lit. a), b) i c)
Art. 3 pkt 7		Art. 2 ust. 1 i 2
Art. 4 ust. 4		Art. 1 ust. 10 lit. a)
Art. 110		Art. 1 ust. 7
Art. 4 ust. 3		Art. 1 ust. 9
Art. 4 ust. 5		Art. 1 ust. 8
Art. 5 ust. 1		Art. 3 ust. 1
Art. 5 ust. 2		Art. 3 ust. 2
Art. 5 ust. 3		Art. 3 ust. 3
Art. 5 ust. 4		Art. 3 ust. 4
Art. 6 ust. 1		Art. 5
Art. 6 ust. 2		Art. 16 ust. 1
Art. 7		Art. 16 ust. 2
Art. 6 ust. 1		Art. 5 ust. 1
Art. 8 ust. 3		Art. 6 ust. 2 i załącznik I
Art. 8 ust. 3 akapit drugi i trzeci		Art. 6 ust. 3 i 4
	Art. 7 i 8	Art. 6 ust. 5
	Art. 9	Art. 6 ust. 6
Art. 12		Art. 7
Art. 10 ust. 1 akapit pierwszy		Art. 9 ust. 1
Art. 10 ust. 2 lit. b) zdanie trzecie		Art. 9 ust. 3 akapit drugi
Art. 10 ust. 1 akapit trzeci		Art. 9 ust. 3
Art. 10 ust. 2 lit. b) zdanie drugie		Art. 9 ust. 4
Art. 10 ust. 3		Art. 10
Art. 10 ust. 4		Art. 11
Art. 10a		Art. 13
Art. 10c		Art. 14
Art. 17 ust. 1 akapit pierwszy		Art. 30
Art. 17 ust. 1 akapit drugi		Art. 33 ust. 1 i 2 oraz art. 35
Art. 17 ust. 2		Art. 33 ust. 3
Art. 18		Art. 33 ust. 4

Dyrektywa 2001/83/WE	Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006	Niniejsza dyrektywa
Art. 19 pkt 1		Art. 29 ust. 1 lit. a), b) i c)
	Art. 23 ust. 1	Art. 48 ust. 1 i 2
	Art. 23 ust. 2 akapit pierwszy formuła wprowadzająca i lit. a) i b)	Art. 48 ust. 3
	Art. 23 ust. 2 akapit drugi	Art. 48 ust. 4
	Art. 23 ust. 3 akapit drugi	Art. 48 ust. 5
	Art. 24	Art. 48 ust. 6
	Art. 28 ust. 1 akapit drugi	Art. 49 ust. 1
	Art. 28 ust. 2	Art. 49 ust. 2
	Art. 28 ust. 3 zdanie pierwsze	Art. 49 ust. 3
	Art. 29 akapit trzeci	Art. 49 ust. 4
Art. 20 akapit pierwszy		Art. 8
Art. 21		Art. 43
Art. 21a akapit pierwszy		Art. 44 ust. 1 lit. a)–f)
Art. 21a akapit drugi		Art. 44 ust. 2
Art. 22		Art. 45 ust. 1 i 2
Art. 26 ust. 1		Art. 47 ust. 1 lit. a), b) i c)
Art. 26 ust. 2 i 3		Art. 47 ust. 2 i 3
Art. 6 ust. 1a		Art. 56 ust. 1
Art. 23a akapit pierwszy		Art. 56 ust. 2
Art. 8 ust. 2		Art. 56 ust. 6
Art. 23a akapit trzeci		Art. 56 ust. 9
Art. 25		Art. 61
Art. 70		Art. 50
Art. 71 ust. 1		Art. 51 ust. 1 lit. a)–d)
Art. 71 ust. 2		Art. 51 ust. 3
Art. 71 ust. 3		Art. 51 ust. 4
Art. 71 ust. 4 i 5		Art. 51 ust. 5 i 6
Art. 72		Art. 52
Art. 73		Art. 53
Art. 74		Art. 54
Art. 74a		Art. 55
Art. 11 akapit pierwszy formuła wprowadzająca		Art. 62 ust. 1
Art. 11 akapit drugi		Art. 62 ust. 2
Art. 11 akapit czwarty		Art. 62 ust. 3
Art. 58		Art. 63 ust. 1
Art. 63 ust. 2 akapit pierwszy zdanie pierwsze		Art. 63 ust. 2

Dyrektywa 2001/83/WE	Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006	Niniejsza dyrektywa
Art. 58		Art. 63 ust. 4
Art. 59 ust. 1 akapit pierwszy formuła wprowadzająca		Art. 64 ust. 1
Art. 59 ust. 1 akapit trzeci		Art. 64 ust. 2
Art. 59 ust. 3		Art. 64 ust. 3
Art. 54 formuła wprowadzająca		Art. 65 ust. 1
Art. 54a		Art. 67
Art. 66		Art. 68 ust. 1, 2 i 3
Art. 67		Art. 68 ust. 4
Art. 56		Art. 70
Art. 56a		Art. 71
Art. 57		Art. 72
Art. 62		Art. 73
Art. 63 ust. 1 akapit pierwszy i drugi		Art. 74 ust. 1 i 2
Art. 63 ust. 2 akapit pierwszy zdanie drugie		Art. 74 ust. 3
Art. 63 ust. 3 zdanie drugie		Art. 74 ust. 4
Art. 63 ust. 3 zdanie pierwsze		Art. 75 formuła wprowadzająca i lit. a) i b)
Art. 61		Art. 76
Art. 60		Art. 78
Art. 64		Art. 79
Art. 65		Art. 77
Art. 10 ust. 5		Art. 81 ust. 2 lit. d)
Art. 10 ust. 6		Art. 85
Art. 27		Art. 37
Art. 28 ust. 1		Art. 34 ust. 1 i 2 oraz art. 36 ust. 1 i 2
Art. 28 ust. 2		Art. 36 ust. 5 i 6
Art. 28 ust. 3		Art. 34 ust. 5
Art. 28 ust. 4 i 5		Art. 34 ust. 6 i 7 oraz art. 36 ust. 6 i 8
Art. 29 ust. 1, 2 i 3		Art. 38 ust. 1, 2 i 3
Art. 29 ust. 4 zdanie pierwsze		Art. 38 ust. 4
Art. 29 ust. 6		Art. 38 ust. 5
Art. 30 ust. 1		Art. 39
Art. 30 ust. 2		Art. 40
Art. 32 ust. 1, 2 i 3		Art. 41 ust. 1, 2 i 3
Art. 32 ust. 4 akapit pierwszy formuła wprowadzająca i lit. a)–d)		Art. 41 ust. 4 akapit pierwszy formuła wprowadzająca i lit. a)–d)

Dyrektywa 2001/83/WE	Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006	Niniejsza dyrektywa
Art. 32 ust. 4 akapit drugi i trzeci		Art. 41 ust. 4 akapit drugi i trzeci
Art. 32 ust. 5		Art. 41 ust. 5
Art. 33		Art. 42
Art. 81 akapit trzeci		Art. 56 ust. 3 akapit drugi
	Art. 33	Art. 59
	Art. 35	Art. 60
Art. 34		Art. 42
	Art. 36 ust. 1	Art. 86 ust. 1
	Art. 36 ust. 2	Art. 86 ust. 2
	Art. 36 ust. 3	Art. 86 ust. 3
	Art. 36 ust. 5	Art. 86 ust. 4
Art. 22a akapit pierwszy formuła wprowadzająca i lit. a) i b)		Art. 87 ust. 1 akapit pierwszy formuła wprowadzająca i lit. a) i b)
Art. 22a akapit drugi		Art. 87 ust. 1 akapit drugi
Art. 22a ust. 2 i 3		Art. 87 ust. 2 i 3
Art. 22b		Art. 88
Art. 22c		Art. 89
Art. 23 ust. 1, 2 i 3		Art. 90 ust. 1, 2 i 3
Art. 23 ust. 4 akapit pierwszy		Art. 90 ust. 4 zdanie pierwsze
Art. 23 ust. 4 akapit drugi		Art. 90 ust. 5
Art. 23b ust. 1		Art. 92 ust. 2
Art. 23b ust. 2		Art. 92 ust. 3 zdanie pierwsze i drugie
Art. 23b ust. 2a		Art. 92 ust. 4 formuła wprowadzająca i lit. a) i b)
Art. 35		Art. 93
	Art. 45 ust. 1	Art. 94 ust. 1
	Art. 46 ust. 3	Art. 94 ust. 3
	Art. 46 ust. 4	Art. 94 ust. 4
	Art. 46 ust. 5	Art. 94 ust. 5
Art. 31 ust. 1 akapit pierwszy		Art. 95 ust. 1 akapit pierwszy zdanie pierwsze
		Art. 95 ust. 1 akapit pierwszy zdanie drugie
Art. 31 ust. 1 akapity od drugiego do piątego		Art. 95 ust. 1 akapity od drugiego do piątego
Art. 31 ust. 2, 3 i 4		Art. 95 ust. 2, 3 i 4
Art. 101		Art. 96
Art. 102 akapit pierwszy lit. a)–e)		Art. 97 ust. 1

Dyrektywa 2001/83/WE	Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006	Niniejsza dyrektywa
Art. 102 akapit drugi		Art. 97 ust. 2
Art. 103		Art. 98
Art. 104 ust. 1 i 2		Art. 99 ust. 1, 2 i 3
Art. 104 ust. 3 akapit pierwszy		Art. 99 ust. 4
Art. 104 ust. 3 akapit drugi		Art. 99 ust. 5
Art. 104 ust. 4		Art. 99 ust. 6
Art. 104a		Art. 100
Art. 105		Art. 101
Art. 106		Art. 102 ust. 1 formuła wprowadzająca i lit. a)–c) oraz e)
Art. 107l		Art. 103
Art. 106a		Art. 104
Art. 107		Art. 105 ust. 1–5
Art. 107a ust. 1 akapit pierwszy zdanie pierwsze		Art. 106 ust. 1 akapit pierwszy zdanie pierwsze
Art. 107a ust. 1 akapit pierwszy zdanie drugie		Art. 106 ust. 1 akapit pierwszy zdanie trzecie
Art. 107a ust. 1 akapit drugi		Art. 106 ust. 1 akapit drugi
Art. 107a ust. 2–6		Art. 106 ust. 2–6
Art. 107b ust. 1 akapit pierwszy		Art. 107 ust. 1 akapit pierwszy
Art. 107b ust. 1 akapity drugi i trzeci		Art. 107 ust. 2
Art. 107b ust. 2 i 3		Art. 107 ust. 3 i 4
Art. 107c		Art. 108
Art. 107d		Art. 109
Art. 107e		Art. 110
Art. 107f		Art. 111
Art. 107g		Art. 112
Art. 107h		Art. 113
Art. 107i		Art. 114
Art. 107j		Art. 115
Art. 107k		Art. 116
Art. 107m		Art. 117
Art. 107n		Art. 118
Art. 107o		Art. 119
Art. 107p		Art. 120
Art. 107q		Art. 121
Art. 108		Art. 122
Art. 108a		Art. 123
Art. 108b		Art. 124

Dyrektywa 2001/83/WE	Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006	Niniejsza dyrektywa
Art. 13		Art. 125
Art. 14		Art. 126
Art. 15		Art. 127
Art. 39		Art. 128
Art. 68		Art. 129
Art. 69		Art. 130
Art. 100		Art. 131
Art. 124		Art. 132
Art. 16 ust. 1 i 2		Art. 133
Art. 16 ust. 3, art. 53, 85 i 119		Art. 133 ust. 3
Art. 16a		Art. 134
Art. 16b		Art. 135
Art. 16c		Art. 136
Art. 16d		Art. 137
Art. 16e		Art. 138
Art. 16f		Art. 139
Art. 16g		Art. 140
Art. 16h ust. 1		Art. 141 ust. 1
Art. 16h ust. 2		Art. 141 ust. 2 akapity pierwszy i drugi
Art. 16h ust. 2 akapit piąty		Art. 141 ust. 2 akapit trzeci
Art. 16h ust. 3 i 4		Art. 141 ust. 3 i 4
Art. 40 ust. 1		Art. 142 ust. 1
Art. 40 ust. 2 akapit pierwszy		Art. 142 ust. 2
Art. 40 ust. 2 akapit drugi		Art. 142 ust. 3 formuła wprowadzająca i lit. a)
Art. 40 ust. 3		Art. 142 ust. 4
Art. 40 ust. 4		Art. 142 ust. 5
Art. 41 akapit pierwszy		Art. 143 ust. 1 formuła wprowadzająca i lit. a), b) i c)
Art. 41 akapit drugi		Art. 143 ust. 2
Art. 42		Art. 144 ust. 1 akapit pierwszy, art. 144 ust. 2 i 3
Art. 43		Art. 144 ust. 1 akapit drugi
Art. 44		Art. 145
Art. 45		Art. 146
Art. 46		Art. 147 ust. 1 i 2
Art. 47a		Art. 149
Art. 52b ust. 1		Art. 150 ust. 1
Art. 118b		Art. 150 ust. 2

Dyrektywa 2001/83/WE	Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006	Niniejsza dyrektywa
Art. 52b ust. 2		Art. 150 ust. 3
Art. 48 ust. 1 i 2		Art. 151 ust. 1 i 2
Art. 49 ust. 1		Art. 152 ust. 1
Art. 51		Art. 153 ust. 1, 2 i 3
Art. 52		Art. 154
Art. 52a		Art. 157
Art. 47 akapity od pierwszego do czwartego		Art. 160
Art. 47 akapit piąty		Art. 161
Art. 127		Art. 155
Art. 46a		Art. 156
Art. 52a		Art. 157
Art. 46b ust. 1, 2 i 3		Art. 158 ust. 1, 2 i 3
Art. 46b ust. 4		Art. 158 ust. 4
Art. 111b		Art. 159
Art. 76		Art. 162
Art. 77		Art. 163
Art. 78		Art. 165 ust. 1 zdanie drugie
Art. 79		Art. 164
Art. 80		Art. 166 ust. 1–4
Art. 81		Art. 167
Art. 82		Art. 168
Art. 83		Art. 169
Art. 85a		Art. 170
Art. 85b ust. 1		Art. 171 ust. 1
Art. 85b ust. 2 akapity pierwszy i trzeci		Art. 171 ust. 2
Art. 85b ust. 3 i 4		Art. 171 ust. 3 i 4
Art. 85c ust. 1 i 2		Art. 172 ust. 1 i 2
Art. 85c ust. 6		Art. 172 ust. 3
Art. 85c ust. 3		Art. 173 ust. 1 i 2
Art. 85c ust. 4		Art. 174 ust. 1
Art. 85c ust. 5		Art. 174 ust. 2
Art. 85d		Art. 174 ust. 3
Art. 86		Art. 175
Art. 87		Art. 176 ust. 1, 2 i 3
Art. 88		Art. 177
Art. 89		Art. 178
Art. 90		Art. 179
Art. 91		Art. 180

Dyrektywa 2001/83/WE	Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006	Niniejsza dyrektywa
Art. 92		Art. 181
Art. 93		Art. 182
Art. 94		Art. 183
Art. 95		Art. 184
Art. 96 ust. 1		Art. 185 ust. 1
Art. 96 ust. 2		Art. 185 ust. 3
Art. 97		Art. 186
Art. 98		Art. 187
Art. 111 ust. 1		Art. 188 ust. 1, 2 i 6
Art. 111 ust. 1a		Art. 188 ust. 3 lit. a)
Art. 111 ust. 1b akapit pierwszy		Art. 188 ust. 3 lit. b)
Art. 111 ust. 1b akapit drugi lit. a) i b)		Art. 188 ust. 5 lit. b), d) i f)
Art. 111 ust. 1c		Art. 188 ust. 6
Art. 111 ust. 1d		Art. 188 ust. 5 lit. g)
Art. 111 ust. 1g		Art. 188 ust. 7
Art. 111 ust. 1h		Art. 188 ust. 8
Art. 111 ust. 3 akapit pierwszy		Art. 188 ust. 9
Art. 111 ust. 3 akapit drugi		Art. 188 ust. 10
Art. 111 ust. 3 akapit trzeci		Art. 188 ust. 11
Art. 111 ust. 4		Art. 188 ust. 12
Art. 111 ust. 5 akapit pierwszy		Art. 188 ust. 13
Art. 111 ust. 6		Art. 188 ust. 15
Art. 111 ust. 7		Art. 188 ust. 16
Art. 111 ust. 8		Art. 188 ust. 17
Art. 111a akapit pierwszy		Art. 190 ust. 1
Art. 111a akapit drugi		Art. 190 ust. 2
Art. 112		Art. 191
Art. 113		Art. 192
Art. 114		Art. 193
Art. 115		Art. 194
Art. 116 akapit pierwszy		Art. 195 ust. 1
Art. 116 akapity drugi i trzeci		Art. 195 ust. 3 i 4
Art. 118 ust. 1		Art. 195 ust. 5
Art. 117 ust. 1		Art. 196 ust. 1 formuła wprowadzająca i lit. a)–e)
Art. 117 ust. 2 i 3		Art. 196 ust. 2 i 3
Art. 117a ust. 1–3		Art. 197
Art. 118 ust. 2		Art. 198

Dyrektywa 2001/83/WE	Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006	Niniejsza dyrektywa
Art. 126		Art. 199
Art. 118a		Art. 206
Art. 118c		Art. 201 ust. 2
Art. 122		Art. 202
Art. 123		Art. 203
Art. 125		Art. 204
Art. 126a ust. 1–4		Art. 205
Art. 126b		Art. 208
Art. 127b		Art. 207
Art. 5a		Art. 209 ust. 1
Art. 8 ust. 2a, art. 8 ust. 2b akapit pierwszy		Art. 209 ust. 2 akapit pierwszy
Art. 8 ust. 2b akapit drugi		Art. 209 ust. 2 akapit drugi
Art. 18a ust. 1 i 2		Art. 209 ust. 3 i 4
Art. 20 akapit drugi		Art. 209 ust. 5
Art. 40 ust. 1a akapit pierwszy		Art. 209 ust. 6
Art. 40 ust. 3a		Art. 209 ust. 7
Art. 48 ust. 3		Art. 209 ust. 8
Art. 104 ust. 3 akapit trzeci		Art. 209 ust. 9
Art. 127d ust. 1		Art. 209 ust. 10
Art. 111c		Art. 210
Art. 8 ust. 2b		Art. 211 ust. 1
Art. 20 akapit drugi		Art. 211 ust. 2
Art. 40 ust. 1a		Art. 211 ust. 3
Art. 40 ust. 3a		Art. 211 ust. 4
Art. 126c		Art. 211 ust. 5
Art. 127d		Art. 211 ust. 9
Art. 127c		Art. 212
Art. 120		Art. 213
Art. 121 ust. 1		Art. 214 ust. 1
Art. 121 ust. 2 akapit pierwszy		Art. 214 ust. 2
Art. 121 ust. 3 akapit pierwszy		Art. 214 ust. 3
Art. 121 ust. 4		Art. 214 ust. 4
Art. 121a		Art. 215
Art. 8 ust. 3 lit. a)–c)		Załącznik I pkt 1, 2 i 3
Art. 8 ust. 3 lit. d)–i)		Załącznik I pkt 6–12
Art. 8 ust. 3 lit. ia)–m)		Załącznik I pkt 14–20
Art. 9		Załącznik I pkt 22
Załącznik I		Załącznik II
Art. 49 ust. 2		Załącznik IV pkt 1

Dyrektywa 2001/83/WE	Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006	Niniejsza dyrektywa
Art. 49 ust. 2		Załącznik IV pkt 4
Art. 49 ust. 3 akapit pierwszy		Załącznik IV pkt 5
Art. 50 ust. 1		Załącznik IV pkt 6
Art. 50 ust. 2 akapit pierwszy		Załącznik IV pkt 7
Art. 54		Art. 65; Załącznik V
Art. 11		Załącznik VI
Art. 59		Załącznik VII pkt 1–7