P9_TA(2024)0220

Kódex Únie týkajúci sa liekov na humánne použitie

Legislatívne uznesenie Európskeho parlamentu z 10. apríla 2024 o návrhu smernice Európskeho parlamentu a Rady o kódexe Únie o liekoch na humánne použitie a o zrušení smernice 2001/83/ES a smernice 2009/35/ES (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))

(Riadny legislatívny postup: prvé čítanie)

(C/2025/1328)

Európsky parlament,

— so zreteľom na návrh Komisie pre Európsky parlament a Radu (COM(2023)0192),

— so zreteľom na článok 294 ods. 2 a článok 114 ods. 1 a článok 168 ods. 4 písm. c) Zmluvy o fungovaní Európskej únie, v súlade s ktorými Komisia predložila návrh Európskemu parlamentu (C9-0143/2023),

— so zreteľom na článok 294 ods. 3 Zmluvy o fungovaní Európskej únie,

— so zreteľom na stanovisko Európskeho hospodárskeho a sociálneho výboru z 25. októbra 2023 ([1]),

— po porade s Výborom regiónov,

— so zreteľom na článok 59 rokovacieho poriadku,

— so zreteľom na stanovisko Výboru pre priemysel, výskum a energetiku,

— so zreteľom na list Výboru pre právne veci,

— so zreteľom na správu Výboru pre životné prostredie, verejné zdravie a bezpečnosť potravín (A9-0140/2024),

1. prijíma nasledujúcu pozíciu v prvom čítaní;

2. žiada Komisiu, aby mu vec znovu predložila, ak nahrádza, podstatne mení alebo má v úmysle podstatne zmeniť svoj návrh;

3. poveruje svoju predsedníčku, aby postúpila túto pozíciu Rade, Komisii a národným parlamentom.

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

P9_TC1-COD(2023)0132

Pozícia Európskeho parlamentu prijatá v prvom čítaní 10. apríla 2024 na účely prijatia smernice Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2024/… o kódexe Únie o liekoch na humánne použitie a o zrušení smernice 2001/83/ES a smernice 2009/35/ES

(Text s významom pre EHP)

EURÓPSKY PARLAMENT A RADA EURÓPSKEJ ÚNIE,

so zreteľom na Zmluvu o fungovaní Európskej únie, a najmä na jej článok 114 ods. 1 a článok 168 ods. 4 písm. c),

so zreteľom na návrh Európskej komisie,

po postúpení návrhu legislatívneho aktu národným parlamentom,

so zreteľom na stanovisko Európskeho hospodárskeho a sociálneho výboru,

so zreteľom na stanovisko Výboru regiónov,

konajúc v súlade s riadnym legislatívnym postupom,

keďže:

(1) Všeobecné farmaceutické právne predpisy Únie boli zavedené v roku 1965 s dvojakým cieľom ochrany verejného zdravia a harmonizácie vnútorného trhu s liekmi. Odvtedy sa podstatne zmenili, ale tieto všeobecné ciele sa dodržali pri všetkých revíziách. V uvedených právnych predpisoch sa upravuje udeľovanie povolení na uvedenie na trh pre všetky lieky na humánne použitie, a to stanovením podmienok a postupov ich vstupu na trh a zachovania na trhu. Základnou zásadou je to, že povolenie na uvedenie na trh sa udeľuje iba pre lieky s pozitívnou vyváženosťou prínosu a rizika po posúdení ich kvality, bezpečnosti a účinnosti.

(2) Najnovšia komplexná revízia sa uskutočnila v rokoch 2001 až 2004 a následne boli prijaté cielené revízie týkajúce sa monitorovania po vydaní povolenia (farmakovigilancia) a falšovaných liekov. Za takmer 20 rokov od poslednej komplexnej revízie sa farmaceutický sektor zmenil a viac globalizoval v oblasti vývoja aj výroby. Okrem toho sa rýchlym tempom vyvíja aj veda a technológia. Stále však existujú nenaplnené liečebné potreby, t. j. choroby bez liečby alebo len s neoptimálnou liečbou ***alebo s veľmi zaťažujúcou liečbou, alebo liečby zamerané výlučne na subpopulácie zasiahnuté chorobou***. Okrem toho je možné, že niektorí pacienti nevyužívajú výhody inovácie, pretože si lieky nemôžu dovoliť, prípadne lieky nie sú uvedené na trh v dotknutom členskom štáte. Takisto sme už lepšie oboznámení s vplyvom liekov na životné prostredie. Nedávno rámec záťažovo otestovala pandémia ochorenia COVID-19. **[PN 1]**

(2a) Táto smernica by mala prispieť k vykonávaniu prístupu „jedno zdravie“, pričom by sa mala zdôrazniť ustálená vzájomná prepojenosť medzi zdravím ľudí, zvierat a ekosystémov, ako aj potreba zahrnúť tieto tri rozmery do riešenia ohrození verejného zdravia. Environmentálny stres a degradácia životného prostredia vrátane straty biodiverzity prispievajú k prenosu chorôb medzi ľuďmi a zvieratami a k záťaži ochorenia ľudí a zvierat. Znečisťovanie účinnými farmaceutickými látkami navyše negatívne ovplyvňuje kvalitu vôd a ekosystémov, čo predstavuje globálne riziko pre verejné zdravie. **[PN 2]**

(3) Táto revízia je súčasťou vykonávania farmaceutickej stratégie pre Európu a jej cieľom je podporiť inováciu, najmä v oblasti nenaplnených liečebných potrieb, pri súčasnom znížení regulačného zaťaženia a vplyvu liekov na životné prostredie; ***vytvoriť atraktívne prostredie pre výskum, vývoj a výrobu liekov v Únii;*** zabezpečiť prístup ***vrátane cenovej dostupnosti*** pacientov k inovatívnym a zavedeným liekom s osobitným dôrazom na posilnenie zabezpečenia dodávok a riešenie rizík nedostatku pri zohľadnení výziev, ktorým čelia menšie trhy Únie; a vytvoriť vyvážený a konkurenčný systém, v rámci ktorého budú lieky pre systémy zdravotnej starostlivosti ***a pacientov*** cenovo dostupné, a zároveň odmeňovať inováciu. **[PN 3]**

(3a) Súbežne s touto revíziou by Únia mala posilniť európsky farmaceutický ekosystém s cieľom urýchliť výskum a vývoj nového lieku a podporiť inovácie prostredníctvom vytvorenia verejno-súkromných partnerstiev, znásobenia inštitútov univerzitných nemocníc, centier excelentnosti a bioklastrov. **[PN 4]**

(3b) Na financovanie farmaceutických výskumných projektov možno použiť celý rad programov Únie, ako sú Horizont Európa, InvestEU, EU4Health, politika súdržnosti a program Digitálna Európa. Únia by mala vo svojom výskumnom programe uprednostňovať aj účasť na cezhraničnej spolupráci umožňujúcej nadnárodný výskum s cieľom uspokojiť potreby v oblasti verejného zdravia. **[PN 5]**

(4) Táto revízia sa zameriava na ustanovenia týkajúce sa dosahovania jej špecifických cieľov; preto zahŕňa všetky ustanovenia okrem tých, ktoré sa týkajú falšovaných liekov, homeopatických ~~liekov~~***výrobkov*** a tradičných rastlinných liekov. V záujme jednoznačnosti je však potrebné nahradiť smernicu Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES ([1]) novou smernicou. Ustanovenia o falšovaných liekoch, homeopatických ~~liekoch~~***výrobkoch*** a tradičných rastlinných liekoch sa preto v tejto smernici zachovávajú bez zmeny podstaty v porovnaní s predchádzajúcimi harmonizáciami. Vzhľadom na zmeny v riadení agentúry sa však Výbor pre rastlinné lieky nahrádza pracovnou skupinou. **[PN 6]**

(5) Základným cieľom všetkých pravidiel, ktorými sa riadi udeľovanie povolení, výroba, dozor, distribúcia a používanie liekov, musí byť ochrana verejného zdravia. Týmito pravidlami by sa mal zabezpečiť aj voľný pohyb liekov a odstránenie prekážok obchodu s liekmi pre všetkých pacientov v Únii.

(6) V regulačnom rámci ~~na používanie liekov~~***pre lieky na humánne použitie*** by sa mali zohľadňovať aj potreby podnikov vo farmaceutickom sektore a obchod s liekmi v rámci Únie, a to bez ohrozenia kvality, bezpečnosti a účinnosti liekov. **[PN 7]**

(7) EÚ a všetky jej členské štáty ako zmluvné strany Dohovoru o právach osôb so zdravotným postihnutím sú viazané jeho ustanoveniami v rozsahu svojich právomocí. Zahŕňa to právo na prístup k informáciám stanovené v článku 21 a právo na dosiahnutie najvyššej možnej úrovne zdravia bez diskriminácie na základe zdravotného postihnutia stanovené v článku 25.

(8) Pri tejto revízii sa zachováva dosiahnutá úroveň harmonizácie. Tam, kde je to potrebné a vhodné, sa ďalej odstraňujú pretrvávajúce nezrovnalosti stanovením pravidiel dozoru nad liekmi a ich kontroly, ako aj práva a povinnosti príslušných orgánov členských štátov v záujme zabezpečenia dodržiavania právnych požiadaviek. Vzhľadom na skúsenosti získané pri uplatňovaní farmaceutických právnych predpisov Únie a hodnotení ich fungovania je potrebné upraviť regulačný rámec podľa vedeckého a technologického pokroku, súčasných trhových podmienok a hospodárskej reality v Únii. Vedecký a technologický vývoj podnecuje inováciu a vývoj liekov, a to aj v terapeutických oblastiach, v ktorých stále existuje nenaplnená liečebná potreba. V záujme využitia tohto vývoja by sa mal farmaceutický rámec Únie upraviť podľa vedeckého vývoja, napríklad v genomike, prispôsobiť moderným liekom, napr. personalizovaným liekom***, novým liečebným postupom*** a technologickej transformácii, čo zahŕňa napríklad analýzu údajov, digitálne nástroje a využívanie umelej inteligencie. Tieto úpravy prispejú aj ku konkurencieschopnosti farmaceutického priemyslu Únie. **[PN 8]**

(8a) Cieľom tejto smernice by malo byť posilnenie otvorenej strategickej autonómie Únie, pokiaľ ide o jej ciele v oblasti verejného zdravia. Zvyšovanie počtu klinických skúšok v EÚ a miestna výroba účinných farmaceutických látok by podporili odolnejší a udržateľnejší európsky zdravotný ekosystém. **[PN 9]**

(9) Na lieky na zriedkavé choroby a na lieky pre deti by sa mali vzťahovať tie isté podmienky týkajúce sa ich kvality, bezpečnosti a účinnosti ako na akékoľvek iné lieky, napríklad pri vymedzovaní postupov udeľovania povolenia na uvedenie na trh a stanovovaní požiadaviek na kvalitu a farmakovigilanciu. Vzhľadom na ich jedinečné vlastnosti sa však na ne vzťahujú aj osobitné požiadavky. Takéto požiadavky, ktoré sa v súčasnosti vymedzujú v osobitných právnych predpisoch, by mali byť zaradené do všeobecného farmaceutického právneho rámca, aby sa zaistila jednoznačnosť a súdržnosť všetkých opatrení platných pre tieto lieky. Okrem toho by sa mali do tejto smernice začleniť osobitné ustanovenia, keďže niektoré lieky, ktoré je povolené používať v prípade detí, povoľujú členské

([1]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES zo 6. novembra 2001, ktorou sa ustanovuje zákonník Spoločenstva o humánnych liekoch (Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67).

štáty. ***Malo by sa vyvinúť úsilie na riešenie problémov, ktoré sa vyskytli a ktoré sa týkajú liekov pre deti, ako je neschopnosť včas dokončiť pediatrické klinické štúdie a získať údaje potrebné na povolenie na uvedenie na trh, čo vedie k značnému oneskoreniu pri schvaľovaní liekov pre deti v porovnaní s dospelými.*** **[PN 10]**

(10) Systém smernice a nariadenia ako všeobecných farmaceutických právnych predpisov by sa mal zachovať, aby sa zabránilo fragmentácii vnútroštátnych právnych predpisov o liekoch na humánne použitie, keďže tieto právne predpisy vychádzajú zo systému povolení na uvedenie na trh jednotlivých členských štátov a Únie. Vnútroštátne povolenia na uvedenie na trh sa v jednotlivých členských štátoch udeľujú a spravujú na základe vnútroštátneho práva, ktorým sa vykonáva farmaceutické právo Únie. Z hodnotenia všeobecných farmaceutických právnych predpisov nevyplynulo, že by vybratý právny nástroj spôsobil konkrétne problémy alebo disharmonizáciu. Okrem toho zo stanoviska platformy REFIT ([2]) z roku 2019 vyplynulo, že členské štáty nepodporili zmenu smernice 2001/83/ES na nariadenie.

(11) Smernica by mala fungovať v synergii s nariadením, aby sa umožnila inovácia a podporila konkurencieschopnosť farmaceutického priemyslu Únie, najmä MSP. V tomto zmysle sa navrhuje vyvážený systém stimulov, ktorým sa odmeňuje inovácia najmä v oblastiach nenaplnených liečebných potrieb ~~a~~***,*** inovácia, ktorá sa dotýka pacientov a zlepšuje prístup v celej ***Únii, a inovácia, ktorá pochádza z vývoja v*** Únii. S cieľom zefektívniť regulačný systém a zabezpečiť jeho priaznivosť pre inovácie sa smernica zameriava aj na zníženie administratívneho zaťaženia a zjednodušenie postupov podnikov. **[PN 11]**

(11a) Táto smernica by mala byť v súlade s cieľmi Únie týkajúcimi sa podpory výskumu, inovácií, digitalizácie, obchodu, medzinárodného rozvoja a konkurencieschopnosti priemyslu. **[PN 12]**

(12) Mali by sa objasniť vymedzenia a rozsah pôsobnosti smernice 2001/83/ES s cieľom dosiahnuť prísne normy kvality, bezpečnosti a účinnosti liekov a riešiť potenciálne regulačné nedostatky, a to bez zmeny celkového rozsahu ***alebo ovplyvnenia vnútroštátnych kompetencií v tomto ohľade,*** v dôsledku vedeckého a technologického vývoja, napr. nízkoobjemových výrobkov, prípravy pri lôžku pacienta alebo personalizovaných liekov, ktoré si nevyžadujú sériovú výrobu. **[PN 13]**

(13) S cieľom zabrániť duplicite požiadaviek na lieky v tejto smernici a v nariadení sa všeobecné normy kvality, bezpečnosti ~~a~~***,*** účinnosti ***a environmentálneho rizika*** liekov stanovené v tejto smernici uplatňujú na lieky, ktorých sa týka vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh, ako aj na lieky, ktorých sa týka centralizované povolenie na uvedenie na trh. Preto požiadavky na žiadosť týkajúcu sa lieku platia pre oba tieto druhy liekov a pravidlá týkajúce sa viazanosti výdaja na lekársky predpis, informácií o lieku, regulačnej ochrany a pravidlá týkajúce sa výroby, dodávania, reklamy, dozoru a ďalších vnútroštátnych požiadaviek sa uplatňujú na lieky, ktorým bolo udelené centralizované povolenie na uvedenie na trh. **[PN 14]**

(14) To, či výrobok patrí do vymedzenia lieku, sa musí určiť na základe jednotlivých prípadov pri zohľadnení faktorov stanovených v tejto smernici, akými sú obchodná úprava lieku alebo jeho farmakologické, imunologické či metabolické vlastnosti.

(15) Na účely zohľadnenia vzniku nových terapií a rastúceho počtu takzvaných „hraničných“ výrobkov medzi sektorom liekov a inými sektormi by sa mali upraviť niektoré vymedzenia a odchýlky, aby sa zabránilo akýmkoľvek pochybnostiam o platných právnych predpisoch***. V prípadoch, keď stále nie je dostatočne jasný regulačný štatút výrobku, by sa príslušné orgány alebo agentúra a príslušné poradné orgány zodpovedné za iné regulačné rámce, konkrétne zdravotnícke pomôcky a látky ľudského pôvodu, mali zapojiť do konzultácií. V takýchto prípadoch by sa v relevantných prípadoch malo konzultovať s kompendiom uvedeným v nariadení Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2024/1938*** ([3])***. Ak po konzultácii kompendia pretrvávajú pochybnosti o regulačnom statuse, príslušné orgány by mali ďalej viesť konzultácie s cieľom určiť regulačný status. Komisia a členské štáty by***

([2]) The EU's efforts to simplify legislation – 2019 Annual Burden survey (Snahy EÚ o zjednodušenie právnych predpisov – ročný prieskum zaťaženia z roku 2019), https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

([3]) ***Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2024/1938 z 13. júna 2024 o normách kvality a bezpečnosti pre látky ľudského pôvodu určené na humánne použitie a o zrušení smerníc 2002/98/ES a 2004/23/ES (Ú. v. EÚ L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj).***

mali uľahčovať spoluprácu medzi agentúrou, príslušnými vnútroštátnymi orgánmi a poradnými orgánmi zriadenými inými právnymi predpismi Únie. Stanoviská a odporúčania agentúry a príslušných poradných orgánov k regulačnému statusu výrobku by sa mali po uskutočnení konzultácií zverejniť. S tým istým cieľom objasniť situácie, keď výrobok v plnej miere patrí do vymedzenia lieku a spĺňa aj vymedzenie iných regulovaných výrobkov, sa uplatňujú pravidlá pre lieky podľa tejto smernice. Ďalej je na účely zabezpečenia zrozumiteľnosti platných pravidiel takisto vhodné lepšie zjednotiť terminológiu farmaceutických právnych predpisov a jednoznačne uviesť výrobky, ktoré sú z rozsahu pôsobnosti tejto smernice vylúčené. **[PN 15]**

(16) Nové vymedzenie látky ľudského pôvodu v [nariadení o látkach ľudského pôvodu] sa týka každej látky získanej z ľudského tela akýmkoľvek spôsobom, bez ohľadu na to, či obsahuje alebo neobsahuje bunky a či spĺňa vymedzenie „krvi“, „tkaniva“ alebo „bunky“, napríklad ľudského materského mlieka, črevnej mikrobioty a akýchkoľvek iných látok ľudského pôvodu, ktoré sa môžu v budúcnosti vzťahovať na človeka. Takéto látky ľudského pôvodu, iné ako tkanivá a bunky, sa môžu stať liekmi ľudského pôvodu inými než liekmi na inovatívnu liečbu, keď sa na látku ľudského pôvodu uplatňuje priemyselný proces zahŕňajúci systematizáciu, reprodukovateľnosť a operácie na rutinnom základe alebo operácie v rámci šarží, ktorých výsledkom je liek normalizovanej konzistencie. Aj vtedy, keď proces obsahuje extrakciu účinnej látky z látky ľudského pôvodu inej ako tkaniva alebo bunky, prípadne transformáciu látky ľudského pôvodu inej ako tkaniva alebo bunky tak, že sa zmenia jej inherentné vlastnosti, by sa mal výrobok považovať za liek ľudského pôvodu. Keď proces obsahuje zahusťovanie, separovanie alebo izolovanie prvkov pri príprave zložiek krvi, nemalo by sa to považovať za zmenu inherentných vlastností látok.

(17) V záujme odstránenia akýchkoľvek pochybností sa bezpečnosť a kvalita ľudských orgánov určených na transplantáciu reguluje iba v smernici Európskeho parlamentu a Rady 2010/53/EÚ ([4]) a bezpečnosť a kvalita látok ľudského pôvodu určených na lekársky asistovanú reprodukciu sa reguluje iba v [nariadení o látkach ľudského pôvodu, prípadne ak nie je účinné, v smernici 2004/23/ES].

(18) Lieky na inovatívnu liečbu, ktoré sa pripravia na nerutinnom základe podľa osobitných noriem kvality a použijú sa v rámci toho istého členského štátu v nemocnici s ~~výhradnou~~***výlučnou*** odbornou zodpovednosťou lekára ***a nemocničného farmaceuta*** tak, aby vyhovovali osobitne vystavenému lekárskemu predpisu pre konkrétneho pacienta, by sa mali vyňať z rozsahu pôsobnosti tejto smernice, pričom by sa zároveň malo zabezpečiť, aby neboli porušené príslušné pravidlá Únie týkajúce sa kvality a bezpečnosti (ďalej len „nemocničná výnimka“). Zo skúseností vyplýva, že medzi členskými štátmi existujú veľké rozdiely v uplatňovaní nemocničnej výnimky. S cieľom zlepšiť ***a harmonizovať*** uplatňovanie nemocničnej výnimky sa v tejto smernici zavádzajú opatrenia na získavanie a nahlasovanie údajov, ako aj každoročné skúmanie týchto údajov príslušnými orgánmi a na ich zverejňovanie agentúrou v registri. Ďalej by mala agentúra predložiť správu o vykonávaní nemocničnej výnimky, vypracovanú na základe príspevkov členských štátov, ktorej cieľom je preskúmať, či by sa mal upravený rámec zaviesť pre menej zložité lieky na inovatívnu liečbu~~, ktoré sa vyvinuli a používajú sa v rámci nemocničnej výnimky~~. Ak sa z dôvodu obáv o bezpečnosť odoberie povolenie na výrobu a používanie liekov na inovatívnu liečbu v rámci nemocničnej výnimky, relevantné príslušné orgány informujú príslušné orgány ostatných členských štátov. ***Príslušné orgány by mali podporovať akademické inštitúcie a iné neziskové subjekty prostredníctvom požiadaviek doložky o nemocničnej výnimke.*** **[PN 16]**

(18a) Agentúra by mala zriadiť program, ktorého cieľom bude asistovať akademickým a iným neziskovým subjektom pri uplatňovaní centralizovaného postupu udeľovania povolení na uvedenie na trh. Tento program by mal môcť vychádzať z výsledkov pilotného programu agentúry zameraného na zvýšenú podporu akademických a neziskových subjektov zaoberajúcich sa vývojom liekov na inovatívnu liečbu, ktorý sa začal v septembri 2022. **[PN 17]**

(19) Touto smernicou by nemali byť dotknuté ustanovenia smernice Rady 2013/59/Euratom ([5]), a to ani tie, ktoré sa týkajú odôvodnenia a optimalizácie ochrany pacientov a ostatných jednotlivcov vystavených lekárskemu ožiareniu ionizujúcim žiarením. Ak sa pri terapii použijú rádioaktívne lieky, v pravidlách týkajúcich sa povolení na ich uvedenie na trh, dávkovania a podávania sa musia dodržať najmä požiadavky smernice na individuálne plánovanie

([4]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2010/45/EÚ zo 7. júla 2010 o normách kvality a bezpečnosti ľudských orgánov určených na transplantáciu (Ú. v. EÚ L 207, 6.8.2010, s. 14).

([5]) Smernica Rady 2013/59/Euratom z 5. decembra 2013, ktorou sa stanovujú základné bezpečnostné normy ochrany pred nebezpečenstvami vznikajúcimi v dôsledku ionizujúceho žiarenia a ktorou sa zrušujú smernice 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom a 2003/122/Euratom (Ú. v. EÚ L 13, 17.1.2014, s. 1).

cieľového množstva žiarenia a vhodný spôsob jeho aplikovania, s prihliadnutím na to, že dávky necieľových množstiev a tkanív sú čo najnižšie a konzistentné s plánovaným terapeutickým účelom ožiarenia.

(20) V záujme verejného zdravia by sa malo povoliť uvedenie lieku na trh v Únii len vtedy, ak sa povolenie na uvedenie na trh udelilo lieku, ktorého kvalita, bezpečnosť ~~a~~***,*** účinnosť ***a environmentálne riziko*** boli preukázané. Výnimka z tejto požiadavky sa však môže udeliť v situáciách, keď je naliehavo potrebné podať liek na uspokojenie osobitných potrieb pacienta alebo na vyriešenie potvrdeného rozšírenia patogénov, toxínov, chemických faktorov alebo jadrového žiarenia, ktoré by mohli spôsobiť ujmu. Konkrétne by sa malo členským štátom povoliť na účely uspokojenia osobitných potrieb vyňať spod ustanovení tejto smernice lieky dodávané s dobrým úmyslom na základe nevyžiadaných objednávok, zhotovené v súlade so špecifikáciami oprávneného odborného zdravotníckeho pracovníka pre konkrétneho pacienta, za ktorého je tento pracovník priamo osobne zodpovedný. Členským štátom by sa takisto mohla dočasne povoliť distribúcia lieku bez povolenia na základe predpokladaného alebo potvrdeného rozšírenia patogénov, toxínov, chemických faktorov alebo jadrového žiarenia, ktoré by mohli spôsobiť ujmu. **[PN 18]**

(21) Rozhodnutia o povolení na uvedenie na trh by sa mali prijímať na základe objektívnych vedeckých kritérií kvality, bezpečnosti a účinnosti dotknutého lieku bez prihliadnutia na hospodárske a akékoľvek iné činitele. Členské štáty by však mali mať možnosť výnimočne zakázať používanie liekov na svojom území.

(22) Údaje a dokumentácia, ktoré sa majú priložiť k žiadosti o povolenie na uvedenie lieku na trh, preukazujú, že terapeutická účinnosť lieku prevažuje nad jeho potenciálnymi rizikami. Vyváženosť prínosu a rizika všetkých liekov sa posudzuje pri ich uvádzaní na trh a kedykoľvek, keď to príslušný orgán pokladá za vhodné.

(22a) Osobitná pozornosť by sa mala venovať zloženiu účastníkov klinického skúšania s cieľom zabezpečiť rodovú rovnosť a komplexné klinické údaje. **[PN 19]**

(23) Keďže samotné trhové sily sa ukázali ako nedostatočné na podnietenie primeraného výskumu, vývoja a povoľovania liekov pre pediatrickú populáciu, bol zavedený systém povinností, odmien a stimulov.

(24) Preto je potrebné, pokiaľ ide o nové lieky alebo vývoj pediatrických indikácií už povolených liekov chránených patentom alebo dodatkovým ochranným osvedčením, zaviesť požiadavku predkladať buď výsledky štúdií na pediatrickej populácii v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom, alebo potvrdenie o získaní výnimky alebo odkladu v čase podania žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo žiadosti o novú terapeutickú indikáciu, novú liekovú formu alebo novú cestu podania. S cieľom zabrániť zbytočnému klinickému skúšaniu na deťoch, prípadne z dôvodu povahy liekov, by sa však táto požiadavka nemala uplatňovať na generiká alebo podobné biologické lieky a lieky povolené na základe postupu osvedčeného lekárskeho použitia, ani na homeopatické ~~lieky~~***výrobky*** a tradičné rastlinné lieky povolené na základe zjednodušených postupov registrácie podľa tejto smernice. **[PN 20]**

(25) S cieľom zabezpečiť správne údaje, na základe ktorých sa povolenie na uvedenie na trh týkajúce sa používania lieku u detí udelí podľa tohto nariadenia, by mali príslušné orgány pri overovaní žiadostí o povolenie na uvedenie na trh skontrolovať súlad so schváleným výskumným pediatrickým plánom a všetkými výnimkami a odkladmi.

(26) S cieľom odmeniť dodržanie všetkých opatrení uvedených v schválenom výskumnom pediatrickom pláne v prípade liekov, na ktoré sa vzťahuje dodatkové ochranné osvedčenie, ak informácie o lieku obsahujú relevantné informácie o výsledkoch uskutočnených štúdií, mala by sa udeliť odmena vo forme šesťmesačného predĺženia dodatkového ochranného osvedčenia vydaného podľa [nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 469/2009 ([6]) – Úrad pre publikácie: nahraďte odkaz novým nástrojom po jeho prijatí].

([6]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 469/2009 zo 6. mája 2009 o dodatkovom ochrannom osvedčení pre liečivá (Ú. v. EÚ L 152, 16.6.2009, s. 10).

(27) Niektoré údaje a dokumentácia, ktoré sa majú za bežných okolností predložiť spolu so žiadosťou o povolenie na uvedenie na trh, by sa nemali vyžadovať, ak je liek generickým liekom alebo podobným biologickým liekom (biologicky podobným), ktorý je alebo bol povolený v Únii. Generické aj biologicky podobné lieky sú dôležité na zabezpečenie prístupu širšej populácie pacientov k ***cenovo dostupnejším*** liekom a vytvorenie konkurenčného vnútorného trhu. V spoločnom vyhlásení orgánov členských štátov sa potvrdilo, že skúsenosti so schválenými biologicky podobnými liekmi za posledných 15 rokov ukázali, že pokiaľ ide o účinnosť, bezpečnosť a imunogenitu, sú porovnateľné so svojimi referenčnými liekmi, a preto zameniteľné, takže ich možno použiť namiesto referenčného lieku (alebo naopak), prípadne nahradiť inými liekmi, ktoré sú biologicky podobné tomu istému referenčnému lieku. **[PN 21]**

(28) Skúsenosti ukázali, že je vhodné presnejšie určiť prípady, keď nie je nutné poskytnúť výsledky toxikologických a farmakologických testov alebo klinických štúdií na získanie povolenia na liek, ktorý je v podstate rovnaký ako iný už povolený liek, pričom sa zabezpečí, aby podniky ponúkajúce nové lieky neboli znevýhodnené. V prípade týchto osobitných kategórií liekov skrátené konanie umožňuje žiadateľom využiť údaje predložené predchádzajúcimi žiadateľmi, a teda predložiť iba určitú špecifickú dokumentáciu.

(29) V prípade generických liekov je potrebné preukázať len rovnocennosť generického lieku s referenčným liekom. V prípade biologických liekov sa príslušným orgánom predkladajú iba výsledky testov a štúdií porovnateľnosti. V prípade hybridných liekov, t. j. ak liek nepatrí do vymedzenia generického lieku alebo sa zmenila jeho sila, lieková forma, cesta podania alebo terapeutické indikácie v porovnaní s referenčným liekom, sa predložia výsledky vhodných predklinických testov alebo klinických štúdií v rozsahu potrebnom na stanovenie vedeckého premostenia k údajom, na základe ktorých sa referenčnému lieku udelilo povolenie na uvedenie na trh. To isté sa týka hybridných biologicky podobných liekov, t. j. prípadov, keď sa zmenila sila, lieková forma, cesta podania alebo terapeutické indikácie biologicky podobného lieku v porovnaní s referenčným biologickým liekom. V posledných dvoch prípadoch sa vedeckým premostením stanoví, že účinná látka hybridu sa podstatne nelíši svojimi vlastnosťami, pokiaľ ide o bezpečnosť alebo účinnosť. Ak sa týmito vlastnosťami podstatne líši, žiadateľ musí predložiť úplnú žiadosť.

(30) Regulačné rozhodovanie o vývoji a povoľovaní liekov, ako aj o dozore nad nimi môže byť podporené prístupom k zdravotným údajom a ich analýzou vrátane údajov z praxe, t. j. zdravotných údajov generovaných mimo klinických štúdií, ak je to vhodné. Príslušné orgány by mali mať možnosť takéto údaje využiť, a to aj cez interoperabilnú infraštruktúru európskeho priestoru pre zdravotné údaje. ***Na podporu regulačného rozhodovania by sa v prípade potreby mohli použiť aj údaje získané pomocou metód in silico, ako sú výpočtové modelovanie a simulácia, molekulárne modelovanie, mechanistické modelovanie, digitálne dvojčatá a umelá inteligencia.*** **[PN 22]**

(31) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2010/63/EÚ ([7]) obsahuje ustanovenia o ochrane zvierat používaných na vedecké účely, ktoré sú založené na zásadách nahradenia, obmedzenia a zjemnenia. V každej štúdii týkajúcej sa používania zvierat, ktorá poskytuje základné informácie o kvalite, bezpečnosti a účinnosti lieku, by sa mali zohľadňovať uvedené zásady nahradenia, obmedzenia a zjemnenia, ak sa týkajú starostlivosti o živé zvieratá a ich používania na vedecké účely, a mali by sa ***používať iba podľa potreby a*** optimalizovať, aby poskytovali čo najuspokojivejšie výsledky pri použití čo najnižšieho počtu zvierat***. Žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh by nemal vykonávať testovanie na zvieratách, ak sú k dispozícii vedecky uspokojivé metódy, ktoré si nevyžadujú testovanie na zvieratách. Ak nie sú k dispozícii vedecky uspokojivé metódy, ktoré si nevyžadujú testovanie na zvieratách, žiadatelia, ktorí využívajú testovanie na zvieratách, by mali zaručiť, aby sa pri štúdiách na zvieratách uskutočnených na účely podloženia žiadosti postupovalo podľa zásad nahradenia, obmedzenia a zjemnenia, pokiaľ ide o akékoľvek testovanie na zvieratách na vedecké účely***. Postupy takéhoto testovania by mali byť navrhnuté tak, aby zabránili spôsobovaniu bolesti, utrpenia, strachu alebo trvalého poškodenia zvierat, a mali by sa pri nich dodržiavať dostupné usmernenia agentúry EMA a konferencie ICH. Konkrétne by mali žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh a držiteľ povolenia na uvedenie na trh zohľadniť zásady stanovené v smernici 2010/63/EÚ a tam, kde je to možné, aj použiť namiesto testovania na zvieratách metodiky nového prístupu. Tie môžu okrem iného zahŕňať: modely in vitro, akými sú mikrofyziologické systémy vrátane orgánu na čipe, (2D a 3D) modelov bunkových kultúr, organoidov a modelov ľudských kmeňových buniek; nástroje in silico alebo ***zoskupovanie a*** krížové modely***, modely vodných vajec, ako aj druhy bezstavovcov***. **[PN 23]**

([7]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2010/63/EÚ z 22. septembra 2010 o ochrane zvierat používaných na vedecké účely (Ú. v. EÚ L 276, 20.10.2010, s. 33).

(32) Mali by byť zavedené postupy na uľahčenie spoločného testovania na zvieratách vždy, keď je to možné, aby sa zabránilo ~~zbytočnej duplicite testovania~~***bytočnému testovaniu*** na živých zvieratách, ~~ktorého sa týka~~***na ktoré sa vzťahuje*** smernica 2010/63/EÚ. Žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh a držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mali vyvinúť maximálne úsilie o opakované využitie výsledkov štúdií na zvieratách a zverejnenie výsledkov získaných zo štúdií na zvieratách. V prípade skrátených žiadostí by mali žiadatelia o povolenie na uvedenie na trh odkázať na relevantné štúdie vypracované pre referenčný liek. **[PN 24]**

(33) Najmä v prípade klinických skúšok vykonávaných mimo Únie pre lieky určené na získanie povolenia v Únii by sa malo pri posudzovaní žiadosti o povolenie na uvedenie na trh overiť, či tieto skúšky boli vykonané v súlade so zásadami správnej klinickej praxe a s etickými požiadavkami rovnocennými s ustanoveniami nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) č. 536/2014 ([8]).

(34) Za určitých okolností je možné udeliť povolenia na uvedenie na trh na základe osobitných povinností alebo podmienok, a to buď podmienečne, alebo výnimočne. V právnych predpisoch by sa malo za podobných okolností umožňovať podmienečné alebo výnimočné povolenie liekov na nové terapeutické indikácie, ktoré už majú štandardné povolenie na uvedenie na trh. Lieky, ktoré sú povolené podmienečne alebo výnimočne, by mali v zásade spĺňať požiadavky na štandardné povolenie na uvedenie na trh s výnimkou osobitných odchýlok alebo podmienok uvedených v príslušnom podmienečnom alebo výnimočnom povolení na uvedenie na trh a malo by sa na ne vzťahovať osobitné preskúmanie splnenia uložených osobitných podmienok alebo povinností. Dôvody zamietnutia povolenia na uvedenie na trh by sa mali v takýchto prípadoch uplatňovať mutatis mutandis.

(34a) Ak je posúdenie environmentálnych rizík neúplné alebo nedostatočne podložené v prípade lieku povoleného pred 30. októbrom 2005, malo by byť možné zrušiť vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh. Náležitá pozornosť by sa však mala venovať tomu, aby sa zabránilo obmedzeniu prístupu pacientov k takýmto liekom, pred prijatím akéhokoľvek rozhodnutia o ich zrušení. **[PN 25]**

(35) S výnimkou tých liekov, ktoré podliehajú centralizovanému postupu udeľovania povolení zavedenému v [revidovanom nariadení (EÚ) č. 726/2004], by mal povolenie na uvedenie lieku na trh udeliť príslušný orgán v jednom členskom štáte. S cieľom predísť zbytočnému administratívnemu a finančnému zaťaženiu žiadateľov a príslušných orgánov by sa mala žiadosť o povolenie lieku úplne a dôkladne posúdiť iba raz. Preto je vhodné stanoviť osobitné postupy vzájomného uznávania vnútroštátnych povolení. Okrem toho by malo byť možné predložiť tú istú žiadosť súčasne vo viacerých členských štátoch, aby sa zabezpečilo spoločné posúdenie pod vedením jedného dotknutého členského štátu.

(36) Okrem toho by sa mali v rámci týchto postupov stanoviť pravidlá na bezodkladné riešenie všetkých nezhôd medzi príslušnými orgánmi v Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy (ďalej len „koordinačná skupina“). V prípade, že sa členské štáty nezhodnú na kvalite, bezpečnosti alebo účinnosti lieku, malo by sa v súlade s normami Únie vykonať vedecké hodnotenie v dotknutej veci, ktoré bude viesť k jednotnému rozhodnutiu v sporných bodoch a ktoré bude pre dotknuté členské štáty záväzné. Toto rozhodnutie sa má prijať skráteným rokovacím postupom, ktorým sa zabezpečí úzka spolupráca medzi Komisiou a členskými štátmi.

(37) V niektorých prípadoch zásadných sporov, ktoré nie je možné vyriešiť, by sa mala vec postúpiť na vypracovanie vedeckého stanoviska agentúry, ktoré sa potom vykoná prostredníctvom rozhodnutia Komisie.

(38) V záujme lepšej ochrany verejného zdravia a vylúčenia zbytočnej duplicity pri hodnotení žiadostí o povolenie na uvedenie liekov na trh by mali členské štáty systematicky vypracúvať hodnotiace správy pre každý liek, pre ktorý majú vydať povolenie, a na požiadanie si tieto správy vymieňať. Okrem toho by členské štáty mali mať možnosť pozastaviť hodnotenie žiadosti o povolenie na uvedenie na trh v prípade lieku, ktorý je práve predmetom aktívneho hodnotenia v inom členskom štáte, aby mohlo byť uznané rozhodnutie tohto členského štátu.

([8]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) č. 536/2014 zo 16. apríla 2014 o klinickom skúšaní liekov na humánne použitie, ktorým sa zrušuje smernica 2001/20/ES (Ú. v. EÚ L 158, 27.5.2014, s. 1).

(39) V záujme čo najširšieho prístupu k liekom by mal mať členský štát, ktorý má záujem o prístup ku konkrétnemu lieku povoľovanému na základe decentralizovaného postupu a postupu vzájomného uznávania, možnosť zúčastniť sa na danom postupe.

(40) Na zlepšenie dostupnosti liekov, predovšetkým na menších trhoch, by sa malo umožniť, aby sa v prípadoch, keď žiadateľ nežiada o povolenie pre liek v rámci postupu vzájomného uznávania v danom členskom štáte, umožnilo danému členskému štátu z opodstatnených dôvodov ochrany verejného zdravia povoliť uvedenie lieku na trh.

(41) V prípade generických liekov, ktorých referenčný liek získal povolenie na uvedenie na trh na základe centralizovaného postupu, by sa mala žiadateľom o povolenie na uvedenie na trh za určitých podmienok umožniť voľba medzi týmito dvomi postupmi. Podobne by sa mala umožniť voľba medzi postupom vzájomného uznávania alebo decentralizovaným postupom v prípade určitých liekov, a to aj vtedy, keď predstavujú terapeutickú novinku alebo sú prínosom pre spoločnosť alebo pre pacientov. Keďže generické lieky tvoria veľkú časť trhu s liekmi, ich prístup na trh Únie by sa mal vzhľadom na získané skúsenosti uľahčiť, a preto by sa mali ďalej zjednodušiť postupy na zahrnutie ďalších dotknutých členských štátov do takéhoto postupu.

(42) Zjednodušenie postupov by nemalo mať vplyv na normy alebo kvalitu vedeckého hodnotenia liekov s cieľom zaistiť ich kvalitu, bezpečnosť a účinnosť, a preto by sa malo ponechať obdobie vedeckého hodnotenia. Predpokladá sa však skrátenie celkového obdobia postupu udeľovania povolenia na uvedenie na trh z 210 dní na 180 dní.

(43) Členské štáty by mali zabezpečiť dostatočné financovanie príslušných orgánov na vykonávanie úloh podľa tejto smernice a [revidovaného nariadenia (EÚ) č. 726/2004]. Okrem toho by mali členské štáty zabezpečiť, aby príslušné orgány vyčlenili dostatočné zdroje na to, aby mohli prispievať k činnosti agentúry, pričom sa zohľadní odmena založená na nákladoch, ktorú dostávajú od agentúry.

(44) Pokiaľ ide o prístup k liekom, v prechádzajúcich zmenách farmaceutických právnych predpisov Únie sa táto problematika riešila zabezpečením zrýchleného posúdenia žiadostí o udelenie povolenia na uvedenie na trh alebo umožnením vydania podmienečného povolenia na uvedenie liekov na trh v prípade nenaplnenej liečebnej potreby. Hoci sa týmito opatreniami ***v niektorých oblastiach*** zrýchlilo povoľovanie inovatívnych a sľubných liečebných postupov, ***stále existujú neriešené priority v oblasti verejného zdravia a*** uvedené lieky sa k pacientovi nedostanú vždy, takže pacienti v Únii stále nemajú rovnaký prístup k liekom. Prístup pacientov k liekom závisí od viacerých faktorov. Držitelia povolenia na uvedenie na trh nie sú povinní uvádzať liek na trh vo všetkých členských štátoch; môžu sa rozhodnúť, že svoje lieky v jednom alebo vo viacerých členských štátoch neuvedú na trh alebo z trhu stiahnu***, často z obchodných dôvodov***. Ďalšími faktormi, ktoré majú vplyv na uvádzanie na trh a prístup pacientov, sú vnútroštátne politiky určovania cien a úhrad, veľkosť populácie, organizácia systémov zdravotnej starostlivosti a vnútroštátne administratívne postupy. ***Okrem toho zložité regulačné prostredie a súvisiaca administratívna záťaž môžu MSP, výskumným ústavom a akademickým inštitúciám brániť vo vývoji sľubných inovatívnych liečebných postupov a v podávaní žiadostí o podmienečné povolenie na uvedenie na trh.*** **[PN 26]**

(44a) S cieľom zlepšiť dostupnosť liekov a prispieť k zníženiu nerovností v prístupe v rámci Únie by držitelia povolenia na uvedenie na trh mali na požiadanie predložiť žiadosť o určenie cien a úhrad v členských štátoch. **[PN 27]**

(45) Riešenie nerovnakého prístupu pacientov a cenovej dostupnosti liekov sa stalo kľúčovou prioritou farmaceutickej stratégie pre Európu, ako sa to zdôrazňuje aj v záveroch Rady ([9]) a uznesení Európskeho parlamentu ([10]). Členské štáty vyzvali na revidované mechanizmy a stimuly v oblasti vývoja liekov, ktoré by boli na mieru prispôsobené úrovni nenaplnených liečebných potrieb a zároveň by zabezpečovali udržateľnosť systému zdravotnej starostlivosti, prístupu pacientov a existencie cenovo dostupných liekov vo všetkých členských štátoch. ***Monitorovanie a hodnotenie prístupu k liekom na úrovni Únie je dôležité na porozumenie výsledkom dosiahnutým prostredníctvom stimulov.*** **[PN 28]**

([9]) Závery Rady o posilnení vyváženosti farmaceutických systémov v Európskej únii a jej členských štátoch (Ú. v. EÚ C, C/269, 23.7.2016, s. 31). Závery Rady o prístupe k liekom a zdravotníckym pomôckam pre silnejšiu a odolnú EÚ (2021/C 269 I/02).

([10]) Uznesenie Európskeho parlamentu z 2. marca 2017 o možnostiach EÚ na zlepšenie prístupu k liekom [2016/2057(INI)], o nedostatku liekov [2020/2071(INI)].

(46) Súčasťou prístupu je aj cenová dostupnosť. V tomto zmysle sa vo farmaceutických právnych predpisoch Únie rešpektuje právomoc členských štátov, pokiaľ ide o určovanie cien a úhrad. V doplňujúcom zmysle sa usiluje o pozitívny vplyv na cenovú dostupnosť a udržateľnosť systémov zdravotnej starostlivosti pomocou opatrení, ktorými sa podporuje hospodárska súťaž vyplývajúca z generických a biologicky podobných liekov. Hospodárska súťaž vyplývajúca z generických a biologicky podobných liekov by mala zároveň zlepšovať prístup pacientov k liekom.

(46a) Členské štáty uplatňujú rôzne postupy a opatrenia pri určovaní cien a úhrad za lieky. Tieto postupy a opatrenia výrazne ovplyvňujú prístup k liekom, najmä pokiaľ ide o to, ako rýchlo sa dá k lieku dostať. Rovnako tak členské štáty uplatňujú osobitné postupy a opatrenia v súvislosti s podporou konkurencieschopnosti generických a biologicky podobných liekov. Vzhľadom na právomoci členských štátov, ako aj na rozdiely, ktoré možno pozorovať v prístupe k liekom v celej Únii, mala by výmena najlepších postupov medzi príslušnými vnútroštátnymi orgánmi v tejto oblasti dostať vyššiu prioritu. Komisia by v tejto súvislosti mala zohrávať osobitnú úlohu pri uľahčovaní výmeny najlepších postupov. **[PN 29]**

(47) V záujme zabezpečenia dialógu medzi všetkými aktérmi v životnom cykle liekov sa diskusie o politických otázkach týkajúcich sa uplatňovania pravidiel spojených s predĺžením regulačnej dátovej ochrany ~~z dôvodu uvedenia na trh~~ uskutočňujú vo Farmaceutickom výbore. Komisia môže podľa potreby vyzvať orgány zodpovedné za hodnotenie zdravotníckej technológie uvedenej v nariadení (EÚ) 2021/2282, prípadne vnútroštátne orgány zodpovedné za určovanie cien a úhrad, aby sa zúčastňovali na zasadnutiach Farmaceutického výboru. **[PN 30]**

(48) Hoci rozhodnutia o určovaní cien a úhrad sú v právomoci členských štátov, vo farmaceutickej stratégii pre Európu sa oznámili opatrenia na podporu spolupráce členských štátov s cieľom zlepšiť cenovú dostupnosť. ***Zatiaľ čo cena zaplatená v danom členskom štáte odráža preferencie vnútroštátneho systému zdravotnej starostlivosti, lepšia koordinácia určovania cien a verejného obstarávania by mohla prispieť k spravodlivejšiemu a včasnejšiemu prístupu k liekom, a to aj pre členské štáty s nižšou kúpnou silou. Komisia môže podporiť iniciatívy, ako sú iniciatíva Beneluxa týkajúca sa farmaceutickej politiky a vyhlásenie z Valletty***. Komisia zmenila charakter skupiny vnútroštátnych orgánov pre určovanie cien a úhrad a verejných platcov zdravotnej starostlivosti (National Competent Authorities on Pricing and Reimbursement and public healthcare payers – NCAPR) z ad hoc fóra na platformu pre nepretržitú dobrovoľnú spoluprácu s cieľom zabezpečiť výmenu informácií a najlepších postupov v oblasti politík určovania cien, platieb a obstarávania na zlepšenie cenovej dostupnosti a nákladovej účinnosti liekov a udržateľnosti systému zdravotnej starostlivosti. Komisia je odhodlaná zintenzívniť túto spoluprácu a ďalej podporovať výmenu informácií medzi vnútroštátnymi orgánmi vrátane informácií o verejnom obstarávaní liekov, a to pri plnom rešpektovaní právomocí členských štátov v tejto oblasti. Komisia ***by mala vydať usmernenie o tom, ako čo najlepšie uplatňovať kritériá „ekonomicky najvýhodnejšej ponuky“ vo verejnom obstarávaní, ktorého cieľom je zabezpečiť najlepší pomer medzi kvalitou a cenou namiesto samotného kritéria najnižšej ceny. Komisia*** môže takisto vyzvať členov siete NCAPR, aby sa zúčastňovali na zasadnutiach Farmaceutického výboru týkajúcich sa tém, ktoré môžu mať vplyv na politiky určovania cien alebo úhrad, akou je napríklad stimul na uvedenie na trh. ***Cieľom spoločného obstarávania by nemalo negatívne ovplyvniť prístup k liekom pre krajiny, ktoré sa na procese predkladania ponúk nezúčastňujú.*** **[PN 31]**

(49) Spoločným obstarávaním, či už v rámci krajiny alebo medzi krajinami, sa môže zlepšiť prístup, cenová dostupnosť a zabezpečenie dodávok liekov, a to najmä v menších krajinách. Členské štáty, ktoré majú záujem o spoločné obstarávanie liekov, môžu využiť smernicu 2014/24/EÚ ([11]), v ktorej sa stanovujú postupy nákupu pre verejných obstarávateľov, dohodu o spoločnom obstarávaní ([12]) a navrhované revidované nariadenie o rozpočtových pravidlách ([13]). Na žiadosť členských štátov môže Komisia podporiť zainteresované členské štáty tým, že uľahčí koordináciu, aby sa umožnil prístup pacientov v Únii k liekom, ako aj výmenu informácií, a to najmä v prípade

([11]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2014/24/EÚ z 26. februára 2014 o verejnom obstarávaní a o zrušení smernice 2004/18/ES (Ú. v. EÚ L 94, 28.3.2014, s. 65).

([12]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2022/2371 z 23. novembra 2022 o závažných cezhraničných ohrozeniach zdravia, ktorým sa zrušuje rozhodnutie č. 1082/2013/EÚ.

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

liekov na zriedkavé a chronické choroby. ***Pri spoločnom obstarávaní liekov ako zdravotníckeho protiopatrenia v prípadoch závažných cezhraničných ohrození zdravia sa uplatňuje nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2022/2371*** [14]**. [PN 32]**

(50) Na podporu vývoja liekov v terapeutických oblastiach, ktorým sa v súčasnosti nevenuje dostatočná pozornosť, sa vyžaduje, aby sa na základe kritérií vymedzil pojem „nenaplnené liečebné potreby“. S cieľom zabezpečiť, aby pojem nenaplnené liečebné potreby odrážal vedecký a technologický vývoj a súčasné poznatky o chorobách, ktorým sa nevenuje dostatočná pozornosť, ***a zabraňoval rozšíreniu ochrany údajov, ktoré by nebolo v súlade s týmto cieľom z dôvodu nejasného výkladu pojmu „nenaplnenej liečebnej potreby“,*** by Komisia po vykonaní vedeckého hodnotenia agentúrou mala ~~prostredníctvom vykonávacích aktov~~ stanoviť ~~a aktualizovať~~ kritériá uspokojivej diagnostickej metódy, prevencie alebo liečby, „pretrvávajúcej vysokej chorobnosti a úmrtnosti“ a „relevantnej populácie pacientov“. Agentúra bude požadovať vstupy od najrôznejších orgánov alebo subjektov pôsobiacich v rámci životného cyklu liekov v kontexte konzultačného procesu zavedeného podľa [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] a takisto zohľadní vedecké iniciatívy na úrovni EÚ alebo medzi členskými štátmi, ktoré súvisia s analyzovaním nenaplnených liečebných potrieb, so záťažou ochorenia a s prioritizovaním výskumu a vývoja. ***Agentúra by sa mala snažiť získať informácie aj od iných relevantných zainteresovaných strán, a to aj od príslušných populácií pacientov.*** Kritériá týkajúce sa „nenaplnených liečebných potrieb“ môžu následne použiť členské štáty na určenie osobitných terapeutických oblastí záujmu***, ale nemusia mať žiadny automatický vplyv na rozhodnutia členských štátov o stanovovaní cien a úhradách liekov, ktoré by mali zohľadňovať iné faktory, najmä hodnotenie zdravotníckych technológií, než je definícia stanovená v tejto smernici***. **[PN 33]**

(50a) Pojem chorobnosť vo vymedzení pojmu „nenaplnená liečebná potreba“ by mal zahŕňať viacero faktorov. Chorobnosť by sa mala chápať tak, že zahŕňa aspekty kvality života pacientov, vysokého zaťaženia chorobou a liečbou a neschopnosti vykonávať každodenné činnosti. Pri posudzovaní „nenaplnenej liečebnej potreby“ by sa preto mali zohľadniť relevantné údaje o skúsenostiach pacientov. **[PN 34]**

(51) Zaradenie nových terapeutických indikácií do povolených liekov prispieva k prístupu pacientov k ďalším terapiám, a preto by sa malo podporovať.

(51a) Mala by sa podporovať zmena indikácie nepatentovaných liekov s cieľom vyvinúť nové terapeutické možnosti, pretože tak možno cenovo dostupným spôsobom rozšíriť prístup a poskytnúť pacientom značné výhody. **[PN 35]**

(52) V prípade žiadosti o ~~prvotné~~ povolenie na uvedenie liekov obsahujúcich novú účinnú látku na trh by sa malo podporovať predkladanie klinických skúšok, pri ktorých sa ako komparátor používa existujúca liečba založená na dôkazoch, aby sa posilnilo získavanie komparatívnych klinických dôkazov, ktoré sú relevantné, a preto dokážu fungovať ako podklady pre následné hodnotenie zdravotníckej technológie a prijímanie rozhodnutí členských štátov o určovaní cien a úhrad. ***Príslušné vnútroštátne orgány a agentúra by mali, ak je to možné, podporovať používanie komparatívnych štúdií, ktoré porovnávajú nové účinné látky s existujúcou liečbou pri poskytovaní regulačného poradenstva pred udelením povolenia na uvedenie liekov na trh.*** **[PN 36]**

(53) Držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal ***v rámci svojich povinností*** zabezpečiť ~~vhodné~~***primerané*** a nepretržité ~~dodávanie~~***dodávky*** lieku počas ~~celej~~ jeho životnosti~~, a to bez ohľadu na to, či sa na liek vzťahuje podpora dodávok~~. **[PN 37]**

(54) Mikropodniky, malé a stredné podniky (ďalej len „MSP“), neziskové subjekty alebo subjekty s obmedzenými skúsenosťami v systéme Únie by mali ***môcť*** využiť výhodu dodatočného času na ~~uvedenie lieku na trh~~***podanie žiadosti o určenie ceny a výšky úhrady za liek*** v členských štátoch, v ktorých platí povolenie na uvedenie na trh, ~~na získanie dodatočnej regulačnej dátovej ochrany~~***a kde to členský štát požaduje***. **[PN 38]**

(55) ~~Pri uplatňovaní ustanovení o stimuloch na uvedenie na trh by mali~~ Držitelia povolenia na uvedenie na trh a členské štáty ***by mali*** urobiť všetko pre to, aby sa vzájomne dohodli na dodávkach liekov v súlade s potrebami dotknutého členského štátu bez zbytočných odkladov alebo bránenia druhej strane vo využití jej práv podľa tejto smernice. **[PN 39]**

---

[14] ***Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2022/2371 z 23. novembra 2022 o závažných cezhraničných ohrozeniach zdravia, ktorým sa zrušuje rozhodnutie č. 1082/2013/EÚ (Ú. v. EÚ L 314, 6.12.2022, s. 26).***

~~(56) Členské štáty majú možnosť na účely predĺženia dátovej ochrany z dôvodu uvedenia na trh vyňať podmienku uvedenia na trh na svojom území. Môžu to urobiť prostredníctvom vyhlásenia o nevznesení námietok voči predĺženiu obdobia regulačnej dátovej ochrany. To by sa malo podľa očakávaní stať najmä v prípadoch, keď je uvedenie na trh v konkrétnom členskom štáte reálne nemožné alebo existujú osobitné dôvody, pre ktoré chcú členské štáty uvedenie na trh odložiť.~~ **[PN 40]**

(57) ~~Vydanie dokumentácie členských štátov týkajúcej sa predĺženia dátovej ochrany na účely dodávky liekov vo všetkých~~***Žiadosť o určenie cien a úhrad v*** členských štátoch~~, v ktorých platí povolenie na uvedenie na trh, najmä vyňatie podmienok takéhoto predĺženia,~~ nikdy neovplyvní právomoci členských štátov, pokiaľ ide o dodávky, určenie cien liekov, ani pokiaľ ide o ich zaradenie do národných systémov zdravotného poistenia. ~~Členské štáty sa nezriekajú možnosti požiadať o uvedenie dotknutého lieku na trh alebo o jeho dodanie kedykoľvek pred predĺžením obdobia dátovej ochrany, počas neho alebo po ňom.~~ **[PN 41]**

(58) Alternatívnym spôsobom zabezpečenia dodávok je zaradenie liekov do kladného zoznamu liekov hradených národným systémom zdravotného poistenia v súlade so smernicou ***Rady*** 89/105/EHS ([15]). Súvisiace rokovania medzi spoločnosťami a členským štátom by sa mali viesť v dobrej viere ***a všetky strany by mali dodržiavať lehoty stanovené v smernici 89/105/EHS***. **[PN 42]**

(58a) Cezhraničná zdravotná starostlivosť je dôležitá cesta, ako sa pacienti môžu dostať k liekom, ktoré by inak pre nich nemuseli byť dostupné. V záujme podpory prístupu k liekom, najmä v prípade menších populácií pacientov, ako sú pediatrické alebo zriedkavé ochorenia, ktoré sú často znevýhodnené, pokiaľ ide o prístup k liekom, alebo v prípadoch, keď si podávanie lieku vyžaduje osobitné kompetencie alebo infraštruktúru, by sa malo podporovať úplné vykonávanie smernice Európskeho parlamentu a Rady 2011/24/EÚ ([16])***. V tejto súvislosti je dôležité zvážiť všetky alternatívne spôsoby sprístupnenia liekov pacientom. Príslušné orgány členských štátov by preto mali využívať sieť príslušných vnútroštátnych orgánov pre určovanie cien a úhrad a verejných platcov zdravotnej starostlivosti (NCAPR) na výmenu a zdieľanie najlepších postupov implementovania dohôd o cezhraničnom prístupe a rokovaní.*** **[PN 43]**

~~(59) Členský štát, ktorý sa domnieva, že podmienky dodávky na jeho územie neboli splnené, by mal predložiť odôvodnené vyhlásenie o nesúlade najneskôr počas konania o zmene v rámci Stálého výboru pre lieky na humánne použitie týkajúceho sa ustanovenia o relevantnom stimule.~~ **[PN 44]**

(60) Komisia a členské štáty by mali neustále monitorovať všetky údaje a zistenia z uplatňovania systému stimulov, aby mohli zlepšovať uplatňovanie uvedených ustanovení, a to aj prostredníctvom vykonávacích aktov. Komisia na tieto účely zostaví zoznam národných kontaktných bodov.

(61) Keď príslušný orgán v Únii ~~vydá~~***vydal*** nútenú licenciu ~~na riešenie núdzovej situácie v oblasti verejného zdravia~~***podľa podmienok stanovených v práve Únie a v súlade s medzinárodnými dohodami***, regulačná dátová ochrana môže, ak je stále v platnosti, brániť účinnému využívaniu nútenej licencie, keďže obmedzuje povoľovanie generických liekov, a tým aj prístup k liekom potrebný na riešenie krízy. Z tohto dôvodu by sa ~~v prípade vydania nútenej licencie na riešenie núdzovej situácie v oblasti verejného zdravia~~ mala dátová a trhová ochrana pozastaviť. Takéto pozastavenie regulačnej dátovej ochrany by sa malo povoliť iba v súvislosti s vydanou nútenou licenciou a jej príjemcom. Pozastavenie je v súlade s cieľom, územnou pôsobnosťou, trvaním a predmetom vydanej nútenej licencie. **[PN 45]**

(62) Regulačná dátová ochrana by sa mala pozastaviť iba na obdobie trvania nútenej licencie ***v členských štátoch, v ktorých bola udelená nútená licencia***. „Pozastavenie“ dátovej a trhovej ochrany v ~~prípadoch núdzovej situácie v oblasti verejného zdravia~~***súlade s nútenou licenciou udelenou príslušným orgánom v Únii podľa podmienok stanovených v práve Únie a v súlade s medzinárodnými dohodami,*** znamená, že dátová a trhová ochrana nemajú žiadny vplyv na konkrétneho nadobúdateľa nútenej licencie, kým je daná nútená licencia účinná. Keď sa účinnosť

([15]) ***Smernica Rady 89/105/EHS z 21. decembra 1988 o transparentnosti opatrení upravujúcich stanovovanie cien humánnych liekov a ich zaraďovanie do vnútroštátnych systémov zdravotného poistenia (Ú. v. ES L 40, 11.2.1989, s. 8).***

([16]) ***Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2011/24/EÚ z 9. marca 2011 o uplatňovaní práv pacientov pri cezhraničnej zdravotnej starostlivosti (Ú. v. EÚ L 88, 4.4.2011, s. 45).***

nútenej licencie skončí, dátová a trhová ochrana sa začnú znovu uplatňovať. Pozastavenie by nemalo mať za následok predĺženie pôvodného trvania. **[PN 46]**

(63) Žiadatelia o povolenie na uvedenie generických, biologicky podobných, hybridných a hybridných biologicky podobných liekov na trh môžu v súčasnosti uskutočňovať štúdie, skúšky a následné praktické požiadavky na získanie regulačných schválení uvedených liekov počas obdobia ochrany referenčného lieku na základe patentu alebo dodatkového ochranného osvedčenia bez toho, aby sa to považovalo za porušenie patentu alebo dodatkového ochranného osvedčenia. Uplatňovanie tejto obmedzenej výnimky je však v Únii fragmentované a na účely uľahčenia vstupu generických, biologicky podobných, hybridných a hybridných biologicky podobných liekov vychádzajúcich z referenčného lieku na trh sa považuje za potrebné objasniť jej rozsah, aby sa zabezpečilo jej harmonizované uplatňovanie vo všetkých členských štátoch na príjemcov aj na činnosti, ktoré zahŕňa. Výnimka sa musí obmedzovať na uskutočňovanie štúdií a skúšok a ďalších činností potrebných pri procese regulačného schvaľovania, hodnotení zdravotníckej technológie a žiadosti o určenie cien a úhradu, a to aj napriek tomu, že si to môže vyžadovať rozsiahlu testovaciu výrobu na preukázanie spoľahlivej výroby. Počas obdobia trvania ochrany referenčného lieku na základe patentu alebo dodatkového ochranného osvedčenia sa výsledné konečné lieky získané na účely procesu regulačného schvaľovania nemôžu komerčne využívať.

(64) Okrem iného sa tým ~~umožní~~***umožnia všetky potrebné kroky na podporu včasného prístupu ku generickým liekom,*** vykonávanie štúdií na podporu určovania cien a úhrad, ako aj výroby alebo obstarávania účinných látok chránených patentom na účely získania povolení na uvedenie na trh počas daného obdobia, čím sa prispeje k ***včasnému*** vstupu ***liekov na trh, najmä vstupu na trh*** generických a biologicky podobných liekov na trh v prvý deň po uplynutí platnosti ochrany na základe patentu alebo dodatkového ochranného osvedčenia. **[PN 47]**

(65) ***Včasná dostupnosť generických a biologicky podobných liekov bola zdôraznená ako priorita v záveroch Rady o posilnení rovnováhy vo farmaceutických systémoch v Európskej únii a jej členských štátoch*** ([17])***, v záveroch Rady o prístupe k liekom a zdravotníckym pomôckam pre silnejšiu a odolnú EÚ*** ([18]) ***a v uznesení Európskeho parlamentu z 2. marca 2017 o možnostiach EÚ na zlepšenie prístupu k liekom*** ([19])**.** Príslušné orgány by mali zamietnuť validáciu žiadosti o povolenie na uvedenie na trh, ktorá sa odvoláva na údaje o referenčnom lieku, iba na základe dôvodov stanovených v tejto smernici. To isté sa týka každého rozhodnutia o udelení, zmene, pozastavení, obmedzení alebo odobratí povolenia na uvedenie na trh. Príslušné orgány nemôžu svoje rozhodnutie podložiť žiadnymi inými dôvodmi. Konkrétne sa tieto rozhodnutia nemôžu podložiť stavom patentu alebo dodatkového ochranného osvedčenia referenčného lieku. ***Je preto vhodné túto prax výslovne zakázať.*** **[PN 48]**

(65a) Prístup „jedno zdravie“ je potrebný na riešenie antimikrobiálnej rezistencie, ktorá je jedným z najvýznamnejších súčasných ohrození zdravia. Odhaduje sa, že viac ako 35 000 ľudí v Únii/Európskom hospodárskom priestore a viac ako 1,2 milióna ľudí na celom svete umiera každý rok na priame následky infekcie spôsobenej baktériami rezistentnými voči antibiotikám ([20])***. Vyžaduje sa vysoká úroveň medziodvetvovej a medzinárodnej spolupráce. Táto smernica zavádza koordinované opatrenia na zabezpečenie prevencie a minimalizácie environmentálnych rizík v celom dodávateľskom reťazci, používania a likvidácie antimikrobiálnych látok, zvyšovania informovanosti pacientov, spotrebiteľov a zdravotníckych pracovníkov a obozretného a zodpovedného používania antimikrobiálnych látok.*** **[PN 49]**

(66) S cieľom riešiť problematiku antimikrobiálnej rezistencie by sa antimikrobiálne látky mali baliť v množstvách vhodných na jeden terapeutický cyklus relevantný pre daný liek***, a to aj v prípade potreby dispenzácie na jednotku***, pričom by vnútroštátne pravidlá týkajúce sa antimikrobiálnych látok, ktorých výdaj je viazaný na predpis, mali zabezpečiť, aby sa tieto látky vydávali v množstvách stanovených v predpise. ***Dispenzácia presného počtu potrebných jednotiek by mohla pomôcť riešiť antimikrobiálnu rezistenciu, ako aj vplyv na životné prostredie.*** **[PN 50]**

([17]) ***Ú. v. EÚ C 269, 23.7.2016, s. 31.***
([18]) ***Ú. v. EÚ C 269 I, 7.7.2021, s. 3.***
([19]) ***Ú. v. EÚ C 263, 25.7.2018, s. 4.***
([20]) ***Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., a kol. „Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis (Globálna záťaž bakteriálnej antimikrobiálnej rezistencie v roku 2019: systematická analýza)“, Lancet, zv. 399, č. 10325, s. 629-655.***

(67) Poskytovanie informácií zdravotníckym pracovníkom a pacientom o vhodnom použití, uskladňovaní a likvidácii antimikrobiálnych látok je spoločnou povinnosťou držiteľov povolenia na uvedenie na trh a členských štátov~~, ktoré~~. ***Členské štáty*** by mali zabezpečovať vhodný systém zberu ***a likvidácie*** všetkých liekov. **[PN 51]**

(67a) Lekárnici a iní zdravotnícki pracovníci by mali zohrávať zodpovedajúcu úlohu v oblasti uvážlivého používania antimikrobiálnych látok vrátane poradenstva o obozretnom používaní antibiotík a iných antimikrobiálnych látok, ako aj o ich správnej likvidácii. **[PN 52]**

(68) Hoci sa v tejto smernici obmedzuje používanie antimikrobiálnych látok stanovením ~~určitých kategórií~~***antibiotík a*** antimikrobiálnych látok***, ktoré majú identifikované riziko rezistencie*** podľa viazanosti výdaja na lekársky predpis, v dôsledku zvyšujúcej sa antimikrobiálnej rezistencie v Únii by príslušné orgány členských štátov mali zvážiť ~~ďalšie opatrenia, napríklad rozšírenie~~***viacero opatrení vrátane rozšírenia*** viazanosti výdaja antimikrobiálnych látok na predpis***, obmedzenia používania určitých antimikrobilánych látok v nemocniciach, povinného školenia zdravotníckych pracovníkov o environmentálnych dôsledkoch používania liekov a uvážlivom používaní antimikrobiálnych látok*** alebo ~~povinné uskutočnenie~~***povinného uskutočnenia*** diagnostických testov pred ich predpísaním. ***Členské štáty by tiež mali zabezpečiť, aby sa zaviedli opatrenia na ochranu predpisovania antibiotík pred vplyvom akejkoľvek formy hospodárskeho stimulu poskytovaného priamo alebo nepriamo osobám, ktoré predpisujú lieky, vzhľadom na riziká spojené s antimikrobiálnou rezistenciou a na predchádzanie rizikám pre životné prostredie v súlade so strategickým prístupom Európskej únie k liekom v životnom prostredí. Kombinované použitie viacerých antimikrobiálnych účinných látok môže navyše predstavovať osobitné riziko, pokiaľ ide o vznik antimikrobiálnej rezistencie. Takéto kombinované použitie by sa preto malo predpisovať len vo výnimočných prípadoch, keď je vyváženosť prínosu a rizika kombinácie priaznivá.*** Príslušné orgány členských štátov by mali ***podporovať dostupnosť rýchlych diagnostických testov v členských štátoch a mali by zabezpečiť dostupnosť rýchlych diagnostických testov v členských štátoch a*** zvážiť takéto ďalšie opatrenia podľa toho, akú úroveň dosiahla antimikrobiálna rezistencia na ich území, a podľa potrieb pacientov. **[PN 53]**

(69) Znečistenie vody a pôdy rezíduami liekov predstavuje nový environmentálny problém, pričom z vedeckých dôkazov vyplýva, že prítomnosť týchto látok v životnom prostredí v dôsledku ich výroby, používania a likvidácie predstavuje riziko pre životné prostredie a verejné zdravie. Z hodnotenia právnych predpisov vyplynulo, že sa vyžaduje posilnenie existujúcich opatrení na zníženie vplyvu životného cyklu liekov na životné prostredie a verejné zdravie. Opatrenia podľa ~~tohto nariadenia~~***tejto smernice*** dopĺňajú hlavné environmentálne právne predpisy, ktorými sú rámcová smernica o vode (2000/60/ES ([21])), smernica o environmentálnych normách kvality (2008/105/ES ([22])), smernica o ochrane podzemných vôd (2006/118/ES ([23])), smernica o čistení komunálnych odpadových vôd (91/271/EHS ([24])), smernica o kvalite vody určenej na ľudskú spotrebu (2020/2184 ([25])) a smernica o priemyselných emisiách (2010/75/EÚ ([26])) ***a rámcová smernica o odpade (2008/98/ES*** ([27])**.** **[PN 54]**

(69a) Emisie účinných látok uvoľnené počas výroby môžu byť hrozbou pre životné prostredie a verejné zdravie. Preto by sa mali posúdiť a riešiť environmentálne riziká počas celého životného cyklu liekov, počnúc výrobou, cez používanie až po likvidáciu. **[PN 55]**

(69b) Jednotné balenie liekov, najmä v nemocničných lekárňach, kde sa takéto lieky balia a distribuujú voľne vyložené, by mohlo viesť k zníženiu používania obalových materiálov, a tým prispieť k environmentálnej stope liekov vrátane ich odpadu. Môže tiež prispieť k zmierneniu nedostatku liekov a antimikrobiálnej rezistencie. Používanie balenia na jednorazové podanie, ktoré obsahuje všetky relevantné informácie, v nemocničnom

([21]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2000/60/ES z 23. októbra 2000, ktorou sa stanovuje rámec pôsobnosti pre opatrenia Spoločenstva v oblasti vodného hospodárstva (Ú. v. ES L 327, 22.12.2000, s. 1).

([22]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2008/105/ES zo 16. decembra 2008 o environmentálnych normách kvality v oblasti vodnej politiky, o zmene a doplnení a následnom zrušení smerníc Rady 82/176/EHS, 83/513/EHS, 84/156/EHS, 84/491/EHS a 86/280/EHS a o zmene a doplnení smernice Európskeho parlamentu a Rady 2000/60/ES (Ú. v. EÚ L 348, 24.12.2008, s. 84).

([23]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2006/118/ES z 12. decembra 2006 o ochrane podzemných vôd pred znečistením a zhoršením kvality (Ú. v. EÚ L 372, 27.12.2006, s. 19).

([24]) Smernica Rady 91/271/EHS z 21. mája 1991 o čistení komunálnych odpadových vôd (Ú. v. ES L 135, 30.5.1991, s. 40).

([25]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2020/2184 zo 16. decembra 2020 o kvalite vody určenej na ľudskú spotrebu (prepracované znenie) (Ú. v. EÚ L 435, 23.12.2020, s. 1).

([26]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2010/75/EÚ z 24. novembra 2010 o priemyselných emisiách (integrovaná prevencia a kontrola znečisťovania životného prostredia) (prepracované znenie) (Ú. v. EÚ L 334, 17.12.2010, s. 17).

([27]) ***Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2008/98/ES z 19. novembra 2008 o odpade a o zrušení určitých smerníc (Ú. v. EÚ L 312, 22.11.2008, s. 3).***

prostredí by mohlo ďalej zlepšiť situáciu a minimalizovať riziko chyby v medikácii, a zvýšila by sa tak aj ochrana pacientov. Členské štáty by mali podporovať používanie vopred oddelených pretlačovacích balení v nemocničnom prostredí a v prípade potreby postupne vo vydávajúcich lekárňach. **[PN 56]**

(69c) Za posledných 20 rokov sa zvýšilo používanie liekov, vrátane antimikrobiálnych látok, v humánnych a veterinárnych liekoch a zvýšili sa ich koncentrácie v mnohých prírodných rezervoároch, ako sú pôdy, sedimenty a vodné útvary, a predpokladá sa, že ich koncentrácia v životnom prostredí sa ďalej zvýši v dôsledku rastu a starnutia populácie. Vypúšťanie liekov do životného prostredia môže nielen poškodiť ekosystémy a voľne žijúce živočíchy, ale môže tiež oslabiť účinnosť týchto liekov. Chemická a metabolická stabilita niektorých liekov spôsobuje, že až 90 % ich účinnej látky sa po použití vylúči do životného prostredia v pôvodnej forme. **[PN 57]**

(70) Žiadosti o povolenie na uvedenie liekov na trh v Únii by mali obsahovať posúdenie rizík pre životné prostredie a opatrenia na zmiernenie rizík. Ak žiadateľ nepredloží úplné alebo dostatočne podložené posúdenie rizík pre životné prostredie alebo nenavrhne opatrenia na zmiernenie rizík na dostatočné riešenie rizík zistených v posúdení rizík pre životné prostredie, povolenie na uvedenie na trh sa zamietne. Posúdenie rizík pre životné prostredie by sa malo aktualizovať, keď budú dostupné nové údaje alebo poznatky o príslušných rizikách.

(70a) Vo výnimočných prípadoch, keď je posúdenie rizík pre životné prostredie pre chýbajúce údaje neúplné a držiteľ povolenia na uvedenie na trh to môže riadne odôvodniť a podložiť, malo by byť stále možné v záujme verejného zdravia uviesť liek na trh s určitými podmienkami a povinnosťami po vydaní povolenia na uvedenie na trh. Ak bol liek povolený a posúdenie rizík pre životné prostredie je neúplné z dôvodu chýbajúcich údajov, držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal predložiť úplné posúdenie rizík pre životné prostredie v lehote dohodnutej s orgánmi a splniť všetky ďalšie povinnosti po vydaní povolenia na uvedenie na trh. **[PN 58]**

(71) Žiadatelia o povolenie na uvedenie na trh by mali prihliadnuť aj na postupy posúdenia rizík pre životné prostredie podľa iných právnych rámcov EÚ, ktoré sa môžu uplatňovať na chemikálie v závislosti od ich používania. Okrem tohto nariadenia existujú ďalšie štyri hlavné rámce: i) priemyselné chemikálie [REACH – nariadenie (ES) č. 1907/2006]; ii) biocídy [nariadenie (ES) č. 528/2012]; iii) pesticídy [nariadenie (ES) č. 1107/2009] a iv) veterinárne lieky [nariadenie (EÚ) 2019/6]. V rámci Zelenej dohody Komisia navrhuje pre chemikálie prístup „jedna látka – jedno posúdenie“ ([28]) s cieľom zvýšiť účinnosť registračného systému, znížiť náklady a zbytočné testovanie na zvieratách. ***Posúdenie rizík pre životné prostredie sa vzťahuje na riziká spojené s výrobou. Súlad s príslušnými právnymi predpismi Únie a členských štátov, pokiaľ ide o ochranu životného prostredia vo fáze výroby, by sa mal vo všeobecnosti považovať za relevantné opatrenie na zmiernenie rizika z hľadiska výroby. Malo by sa to vzťahovať aj na výrobu v tretích krajinách s úrovňou ochrany životného prostredia rovnocennou s úrovňou ochrany Únie. Lieky šetrnejšie k životnému prostrediu by pozitívne prispeli k ľudskému zdraviu.*** **[PN 59]**

(72) Emisie a úniky antimikrobiálnych látok do životného prostredia z miest výroby môžu viesť k antimikrobiálnej rezistencii, ktorá predstavuje globálny problém bez ohľadu na to, kde k emisiám alebo únikom dochádza. Preto by sa mal rozsah posúdenia rizík pre životné prostredie rozšíriť tak, aby zahŕňal aj riziko výberu na základe antimikrobiálnej rezistencie počas celého životného cyklu antimikrobiálnych látok vrátane výroby. ***V deň prijatia tejto smernice neexistuje na účely posúdenia rizík pre životné prostredie vedecky dohodnutá metóda merania antimikrobiálnej rezistencie okrem rezistencie voči antibiotikám. Komisia by preto mala po konzultácii s Európskou agentúrou pre lieky (EMA), Európskym centrom pre prevenciu a kontrolu chorôb (ECDC) a Európskou environmentálnou agentúrou (EEA) vydať usmernenia o tom, ako vykonávať posúdenia rizík pre životné prostredie pri výbere antimikrobiálnej rezistencie pre iné mikrobiálne látky ako baktérie.*** **[PN 60]**

(73) Návrh obsahuje aj ustanovenia týkajúce sa prístupu založeného na riziku, pokiaľ ide o povinnosti držiteľov povolenia na uvedenie na trh v rámci posúdenia rizík pre životné prostredie do októbra 2005, a zavedenia systému monografií posúdenia rizík pre životné prostredie pre účinné látky. Tento systém monografií posúdenia rizík pre životné prostredie by mal byť k dispozícii žiadateľom pri vykonávaní posudzovania rizík pre životné prostredie na účely novej žiadosti.

([28]) Oznámenie Komisie Európskemu parlamentu, Európskej rade, Rade, Európskemu hospodárskemu a sociálnemu výboru a Výboru regiónov s názvom Európska zelená dohoda, Brusel (2019) [COM(2019) 640 final].

(74) Pre lieky povolené do októbra 2005 bez vykonania posúdenia rizík pre životné prostredie by sa mali zaviesť osobitné ustanovenia na zavedenie programu prioritizácie na základe rizík, aby mohli držitelia povolenia na uvedenie na trh predkladať alebo aktualizovať posúdenia rizík pre životné prostredie.

(74a) Podľa Aarhuského dohovoru o prístupe k informáciám, účasti verejnosti na rozhodovacom procese a prístupe k spravodlivosti v záležitostiach životného prostredia [29] ***má verejnosť právo získať informácie o záležitostiach životného prostredia vrátane informácií o posúdení rizík pre životné prostredie farmaceutického výrobku.*** **[PN 61]**

(75) Cyprus, Írsko, Malta a Severné Írsko sa spravidla spoliehajú na dodávky liekov zo Spojeného kráľovstva či jeho častí (okrem Severného Írska) alebo ich prostredníctvom. Po vystúpení Spojeného kráľovstva Veľkej Británie a Severného Írska z Európskej únie a Európskeho spoločenstva pre atómovú energiu je s cieľom zabrániť nedostatku liekov a napokon zabezpečiť vysokú úroveň ochrany verejného zdravia potrebné zahrnúť určité odchýlky od tejto smernice týkajúce sa liekov dodávaných na Cyprus, do Írska, na Maltu a do Severného Írska zo Spojeného kráľovstva či jeho častí (okrem Severného Írska) alebo ich prostredníctvom. V snahe zabezpečiť jednotné uplatňovanie práva Únie v členských štátoch by výnimky uplatniteľné na Cypre, v Írsku a na Malte mali mať len dočasný charakter.

(76) S cieľom zabezpečiť, aby mali všetky deti v Únii prístup k liekom, ktoré boli osobitne povolené na pediatrické použitie, keď schválený výskumný pediatrický plán viedol k povoleniu pediatrickej indikácie lieku, ktorý bol už uvedený na trh pre iné terapeutické indikácie, by mal byť držiteľ povolenia na uvedenie na trh povinný uviesť liek na tie isté trhy do dvoch rokov od dátumu schválenia indikácie.

(77) V záujme verejného zdravia je potrebné zabezpečiť neustálu dostupnosť bezpečných a účinných liekov povolených na účely pediatrických indikácií. Preto, ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh zamýšľa stiahnuť takýto liek z trhu, mali by sa zaviesť opatrenia, aby pediatrická populácia mala naďalej prístup k danému lieku. Na dosiahnutie tohto cieľa by agentúra mala byť včas informovaná o každom takomto zámere a mala by ho uverejniť.

(78) S cieľom zabrániť zbytočnému administratívnemu a finančnému zaťaženiu držiteľov povolenia na uvedenie na trh a príslušných orgánov by sa mali zaviesť určité zjednodušujúce opatrenia v súlade so zásadou digitálnych služieb ako štandardu. Mala by sa zaviesť elektronická žiadosť o povolenie na uvedenie na trh a o zmeny podmienok povolenia na uvedenie na trh.

(79) Vo všeobecnosti platí, že plány riadenia rizík pre generické a biologicky podobné lieky by sa s výnimkou osobitných prípadov, keď sa predloženie plánu riadenia rizík vyžaduje, nemali vypracúvať a predkladať, pretože takýto plán má referenčný liek. Ďalej vo všeobecnosti platí, že povolenie na uvedenie na trh by sa malo udeliť na neobmedzené obdobie; výnimočne možno rozhodnúť o jednom obnovení na základe opodstatnených dôvodov týkajúcich sa bezpečnosti lieku.

(80) Ak hrozí riziko pre verejné zdravie, držiteľ povolenia na uvedenie na trh alebo príslušné orgány by mali mať možnosť zaviesť naliehavé obmedzenia bezpečnosti alebo účinnosti z vlastnej iniciatívy. V takom prípade by sa malo po začatí postupu preskúmania zabrániť akejkoľvek duplicite posúdenia.

(81) V záujme riešenia potrieb pacientov sa čoraz viac inovatívnych liekov získava z iných liekov alebo sa kombinuje s inými liekmi, ktoré môžu byť vyrábané alebo testované a regulované podľa viacerých právnych rámcov Únie. Podobne aj nad tými istými miestami čoraz častejšie vykonávajú dohľad orgány zriadené podľa rôznych právnych rámcov Únie. Na zaistenie bezpečnej a efektívnej výroby a dozoru nad takýmito liekmi, ako aj vhodných dodávok pacientom je dôležité zabezpečiť súdržnosť. Súdržnosť a dostatočné zosúladenie je možné zabezpečiť iba prostredníctvom vhodnej spolupráce pri vývoji postupov a zásad uplatňovaných podľa rôznych právnych rámcov Únie. Vhodná spolupráca by preto mala byť súčasťou viacerých ustanovení tejto smernice, napríklad tých, ktoré sa týkajú poradenstva o klasifikácii, dohľadu alebo vypracovania usmernení.

[29] ***Ú. v. EÚ L 124, 17.5.2005, s. 4.***

(82) V prípade výrobkov, ktoré sú kombináciou lieku a zdravotníckej pomôcky, by sa mala stanoviť uplatniteľnosť dvoch príslušných regulačných rámcov a zabezpečiť správny vzťah medzi dvomi príslušnými regulačnými rámcami. To isté by sa malo uplatňovať na kombinácie liekov a výrobkov iných než zdravotnícke pomôcky.

(83) S cieľom zabezpečiť, aby mali príslušné orgány všetky informácie potrebné na vykonanie posúdenia v prípade integrálnych kombinácií lieku so zdravotníckou pomôckou alebo kombinácií lieku s iným výrobkom než so zdravotníckou pomôckou, predloží žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh údaje, ktorými sa preukazuje bezpečné a účinné používanie integrálnej kombinácie lieku so zdravotníckou pomôckou alebo kombinácie lieku s iným výrobkom. Príslušný orgán by mal posúdiť vyváženosť prínosu a rizika integrálnej kombinácie, pričom zohľadní vhodnosť používania lieku spoločne so zdravotníckou pomôckou alebo s iným výrobkom.

(84) S cieľom zabezpečiť, aby mali príslušné orgány všetky informácie potrebné na vykonanie posúdenia liekov na výlučné použitie so zdravotníckou pomôckou (čiže liekov, ktoré sa dodávajú v balíku so zdravotníckou pomôckou alebo sa majú používať so zdravotníckou pomôckou uvedenou v súhrne charakteristických vlastností lieku), by mal žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh predložiť údaje, ktorými sa preukazuje bezpečné a účinné používanie lieku pri prihliadnutí na jeho používanie so zdravotníckou pomôckou. Príslušný orgán by mal posúdiť vyváženosť prínosu a rizika lieku, a to aj vzhľadom na používanie lieku spoločne so zdravotníckou pomôckou.

(85) V smernici sa okrem toho objasňuje, že zdravotnícka pomôcka, ktorá je súčasťou integrálnej kombinácie, musí spĺňať všeobecné požiadavky na bezpečnosť a výkon stanovené v prílohe I k nariadeniu Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2017/745 ([30]). Zdravotnícka pomôcka na výlučné použitie so zdravotníckou pomôckou musí spĺňať všetky požiadavky nariadenia (EÚ) 2017/745. Liek na výlučné použitie so zdravotníckou pomôckou, ktorý nie je pomocným vo vzťahu k danej zdravotníckej pomôcke, spĺňa požiadavky tejto smernice a [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] pri prihliadnutí na jeho používanie so zdravotníckou pomôckou, pričom nie sú dotknuté osobitné požiadavky nariadenia (EÚ) 2017/745.

(86) V prípade všetkých týchto výrobkov (integrálnych kombinácií lieku so zdravotníckou pomôckou, liekov na výlučné použitie so zdravotnou pomôckou a kombinácií lieku s iným výrobkom než so zdravotníckou pomôckou) by mal mať príslušný orgán takisto možnosť požiadať žiadateľa o povolenie na uvedenie na trh o postúpenie všetkých potrebných dodatočných informácií, pričom žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh by mal byť povinný predložiť všetky takého požadované informácie. V prípade liekov na výlučné použitie so zdravotníckou pomôckou, ktoré nie sú pomocné vo vzťahu k danej zdravotníckej pomôcke, žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh takisto na žiadosť príslušného orgánu predloží všetky dodatočné informácie týkajúce sa zdravotníckej pomôcky pri prihliadnutí na jej používanie s liekom a informácie relevantné na monitorovanie po vydaní povolenia lieku, a to bez toho, aby boli dotknuté osobitné požiadavky [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

(87) V prípade integrálnej kombinácie lieku so zdravotníckou pomôckou a kombinácií lieku s iným výrobkom než so zdravotníckou pomôckou by mal držiteľ povolenia na uvedenie na trh takisto niesť celkovú zodpovednosť za celý výrobok, pokiaľ ide o súlad lieku s požiadavkami tejto smernice a [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004], a mal by zabezpečiť koordináciu toku informácií medzi sektormi v celom postupe posudzovania a životnom cykle lieku.

(88) S cieľom zabezpečenia kvality, bezpečnosti a účinnosti lieku vo všetkých fázach výroby a distribúcie nesie držiteľ povolenia na uvedenie na trh zodpovednosť vždy, keď je potrebné vysledovať účinnú, pomocnú alebo akúkoľvek inú látku, ktorá bola použitá pri výrobe lieku a mala byť súčasťou lieku alebo sa očakávalo, že bude prítomná v lieku, napríklad nečistoty, produkty rozkladu alebo kontaminanty.

([30]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2017/745 z 5. apríla 2017 o zdravotníckych pomôckach, zmene smernice 2001/83/ES, nariadenia (ES) č. 178/2002 a nariadenia (ES) č. 1223/2009 a o zrušení smerníc Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS (Ú. v. EÚ L 117, 5.5.2017, s. 1).

(89) V záujme verejného zdravia by mali mať držitelia povolenia na uvedenie na trh možnosť zabezpečiť vysledovateľnosť akejkoľvek látky, ktorá sa použila, mala sa použiť alebo sa očakávala jej prítomnosť v lieku, a to vo všetkých fázach výroby a distribúcie, a určiť každú fyzickú alebo právnickú osobu, ktorá tieto látky dodala. Preto by mali byť zavedené postupy a systémy na poskytovanie uvedených informácií pre prípad, že by boli potrebné z hľadiska kvality, bezpečnosti a účinnosti liekov.

(90) Uznáva sa, že vývoj liekov je oblasťou, v ktorej veda ani technológie nestoja na mieste. V posledných desaťročiach sme boli svedkami vývoja nových kategórií liekov z biologických liekov na biologicky podobné lieky alebo lieky na inovatívnu liečbu, prípadne v budúcich fágových terapiách. Uvedené kategórie liekov si môžu v niektorých prípadoch vyžadovať upravené pravidlá na plné zohľadnenie ich osobitných vlastností. Z tohto dôvodu by mal právny rámec orientovaný na budúcnosť obsahovať ustanovenia, ktorými sa umožní, aby sa na takéto upravené rámce vzťahovali prísne kritériá a právomoc Komisie, ktorá sa riadi vedeckými informáciami Európskej agentúry pre lieky.

(91) Úpravy môžu v porovnaní so štandardnými liekmi obsahovať prispôsobené, posilnené, vyňaté alebo odložené požiadavky. Konkrétne môžu obsahovať zmeny požiadaviek na dokumentáciu takýchto liekov, požiadaviek na spôsob preukazovania ich kvality, bezpečnosti a účinnosti žiadateľmi alebo na prispôsobené výrobné kontroly a správnu výrobnú prax, ako aj metódy dodatočných kontrol pred podávaním a používaním liekov a počas ich podávania a používania. Úpravy by však nemali prekračovať to, čo je nevyhnutné na dosiahnutie cieľa úpravy konkrétnych vlastností.

(92) S cieľom zlepšiť pripravenosť a schopnosť reagovať na ohrozenia zdravia, a najmä na vznik antimikrobiálnej rezistencie, upravené rámce môžu byť relevantné z hľadiska umožnenia rýchlej zmeny zloženia antimikrobiálnych látok, aby sa zachovala ich účinnosť. Použitie zavedených platforiem by umožnilo efektívnu a včasnú úpravu uvedených liekov podľa klinického kontextu.

(93) S cieľom optimalizovať využívanie zdrojov žiadateľov o povolenie na uvedenie na trh a príslušných orgánov a zabrániť duplicite posudzovania účinných chemických látok liekov***, ktoré zahŕňa bunkové a génové terapie,*** by mali mať žiadatelia o povolenie na uvedenie na trh možnosť využiť osvedčenie hlavného súboru účinnej látky alebo monografiu Európskeho liekopisu namiesto predkladania príslušných údajov, ako sa to vyžaduje podľa prílohy II. Osvedčenie hlavného súboru účinnej látky môže vydať agentúra, keď sa príslušné údaje o dotknutej účinnej látke nenachádzajú v monografii Európskeho liekopisu alebo v inom osvedčení hlavného súboru účinnej látky. Komisia by mala byť splnomocnená zaviesť postup jednotného posúdenia hlavného súboru účinnej látky. S cieľom ďalej optimalizovať využívanie zdrojov by Komisia mala byť splnomocnená povoliť použitie systému osvedčovania aj na ďalšie hlavné súbory ***vrátane súborov*** o kvalite, t. j. v prípade účinných látok iných než chemické účinné látky alebo iných látok prítomných alebo použitých pri výrobe lieku, ako sa vyžaduje podľa prílohy II, napr. ak ide o nové pomocné látky, adjuvans, ***suroviny, virálne vektory a iné východiskové materiály, rastové médiá,*** prekurzory rádioaktívnych liekov a medziprodukty účinnej látky a keď je medziprodukt účinnou chemickou látkou sám alebo po použití v konjugácii s biologickou látkou***, ako aj v prípade surovín a vstupných surovín používaných na výrobu bunkových a génových terapií***. **[PN 62]**

(94) Z dôvodu verejného zdravia a právnej konzistentnosti a s cieľom znížiť administratívnu záťaž a zvýšiť predvídateľnosť pre hospodárske subjekty by mali zmeny všetkých typov povolení na uvedenie na trh podliehať harmonizovaným pravidlám.

(95) Podmienky povolenia na uvedenie lieku na trh sa môžu po jeho udelení líšiť. Hoci základné prvky zmeny sa stanovujú v tejto smernici, Komisia by mala byť splnomocnená doplniť ich stanovením ďalších potrebných prvkov na úpravu systému na základe vedeckého a technologického pokroku vrátane digitalizácie a zabezpečiť, aby sa zabránilo zbytočnému administratívnemu zaťaženiu držiteľov povolenia na uvedenie na trh a príslušných orgánov.

(96) Vedecký a technologický pokrok v analýze údajov a dátovej infraštruktúre poskytuje cennú podporu pri vývoji a povoľovaní liekov, ako aj pri dozore nad nimi. Digitálna transformácia ovplyvňuje regulačné rozhodovanie, ktoré sa stáva viac orientovaným na údaje, čím sa zvyšujú možnosti regulačných orgánov na prístup k dôkazom počas celého životného cyklu lieku. V tejto smernici sa uznáva možnosť príslušných orgánov členských štátov získať prístup k údajom, ktoré nezávisle predkladá žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh alebo držiteľ povolenia na

uvedenie na trh, a analyzovať ich. Na tomto základe by mali príslušné orgány členských štátov prevziať iniciatívu a aktualizovať súhrn charakteristických vlastností lieku v prípade, že nové údaje o účinnosti alebo bezpečnosti majú vplyv na vyváženosť prínosu a rizika lieku.

(97) Dôležitý je prístup k údajom z klinických štúdií o jednotlivých pacientoch, ktorý sa zabezpečuje v štruktúrovanom formáte, aby bola možná štatistická analýza, pretože regulačným orgánom umožňuje pochopiť predložené dôkazy a podložiť nimi regulačné rozhodovanie o vyváženosti prínosu a rizika lieku. Zavedenie takejto možnosti v právnych predpisoch je dôležité na ďalšie umožnenie posúdení vyváženosti prínosu a rizika na základe údajov vo všetkých fázach životného cyklu lieku. V tejto smernici sa preto príslušným orgánom členských štátov udeľuje právomoc žiadať o takéto údaje v rámci posudzovania žiadosti o prvotné povolenie na uvedenie na trh a žiadosti po vydaní povolenia na uvedenie na trh. Vzhľadom na citlivú povahu zdravotných údajov by príslušné orgány mali zaistiť svoje operácie spracúvania údajov a zabezpečiť, aby sa dodržiavali zásady dátovej ochrany, a to zákonnosť, spravodlivosť a transparentnosť, obmedzenie účelu, minimalizácia údajov, správnosť, minimalizácia uchovávania, integrita a dôvernosť. Ak je na účely tejto smernice potrebné spracúvať osobné údaje, takéto spracúvanie by sa malo vykonávať v súlade s právom Únie v oblasti ochrany osobných údajov. Akékoľvek spracúvanie osobných údajov podľa tejto smernice by sa malo vykonávať v súlade s nariadením Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2016/679 ([31]) a nariadením Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2018/1725 ([32]).

(98) Pravidlá farmakovigilancie sú potrebné na ochranu verejného zdravia, aby bolo možné predchádzať nežiaducim účinkom liekov uvedených na trh v Únii, zisťovať a posudzovať ich, pretože celkový bezpečnostný profil liekov je možné spoznať až po ich uvedení na trh.

(99) Aby sa zachovala bezpečnosť používaných liekov, je potrebné zabezpečiť, aby sa systémy farmakovigilancie v Únii sústavne upravovali tak, aby sa zohľadnil vedecký a technický pokrok.

(100) Je nevyhnutné zohľadniť zmeny vyplývajúce z medzinárodnej harmonizácie vymedzení, terminológie a technického rozvoja v oblasti farmakovigilancie.

(101) Zvýšené používanie elektronických sietí na odovzdávanie informácií o nežiaducich účinkoch liekov uvedených na trh v Únii umožní príslušným orgánom zároveň si tieto informácie vymieňať. ***V tejto súvislosti by sa členské štáty mali snažiť priamo informovať tie zainteresované strany, ktoré nahlasujú nežiaduce účinky v prípade akýchkoľvek aktuálnych informácií o bezpečnostnom profile liekov.*** **[PN 63]**

(102) Únia má záujem zabezpečiť, aby systémy farmakovigilancie v prípade centrálne povoľovaných liekov a liekov povoľovaných inými postupmi boli zhodné.

(103) Držitelia povolenia na uvedenie na trh majú byť proaktívne zodpovední za prebiehajúcu farmakovigilanciu v prípade liekov, ktoré uvádzajú na trh.

(104) Používanie farbív v humánnych a veterinárnych liekoch sa v súčasnosti reguluje v smernici Európskeho parlamentu a Rady 2009/35/ES ([33]) a obmedzuje sa na používanie povolené v súlade s nariadením Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1333/2008 o prídavných látkach v potravinách ([34]), pre ktoré sa stanovujú špecifikácie v nariadení

([31]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2016/679 z 27. apríla 2016 o ochrane fyzických osôb pri spracúvaní osobných údajov a o voľnom pohybe takýchto údajov, ktorým sa zrušuje smernica 95/46/ES (všeobecné nariadenie o ochrane údajov) (Ú. v. EÚ L 119, 4.5.2016, s. 1).

([32]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2018/1725 z 23. októbra 2018 o ochrane fyzických osôb pri spracúvaní osobných údajov inštitúciami, orgánmi, úradmi a agentúrami Únie a o voľnom pohybe takýchto údajov, ktorým sa zrušuje nariadenie (ES) č. 45/2001 a rozhodnutie č. 1247/2002/ES (Ú. v. EÚ L 295, 21.11.2018, s. 39).

([33]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2009/35/ES z 23. apríla 2009 o farbivách, ktoré sa môžu pridávať do liekov (Ú. v. EÚ L 109, 30.4.2009, s. 10).

([34]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1333/2008 zo 16. decembra 2008 o prídavných látkach v potravinách (Ú. v. EÚ L 354, 31.12.2008, s. 16).

Komisie (EÚ) č. 231/2012 ([35]). Používanie pomocných látok iných ako farbivá v liekoch podlieha pravidlám Únie o liekoch a hodnotí sa ako súčasť celkového profilu prínosu a rizika lieku.

(105) Zo skúseností vyplynulo, že do istej miery je potrebné zachovať zásadu používania len tých farbív v liekoch, ktoré sú povolené ako prídavné látky v potravinách. Takisto je však primerané predpokladať osobitné posúdenie používania farbiva v liekoch, keď je prídavná látka v potravinách odstránená zo zoznamu Únie obsahujúceho prídavné látky v potravinách. V tomto konkrétnom prípade by preto mala EMA vykonať vlastné posúdenie používania farbív v liekoch, pri ktorom zohľadní stanovisko úradu EFSA a jeho základné vedecké dôkazy, ako aj všetky ďalšie vedecké dôkazy a osobitne prihliadne na ich používanie v liekoch. EMA by takisto mala zodpovedať za rešpektovanie všetkých vedeckých dôkazov týkajúcich sa farbív naďalej používaných len v liekoch. Smernica 2009/35/ES by sa preto mala zrušiť.

(106) Pokiaľ ide o dozor a inšpekcie, nad výrobou a dovozom vstupných surovín alebo medziproduktov, ako aj funkčných pomocných látok sa musí vykonávať dohľad, a to z dôvodu ich pôsobenia, ktoré má vzhľadom na účinnú látku pomocnú funkciu, a ich možného vplyvu na kvalitu, bezpečnosť a účinnosť liekov.

(107) Hlavným účelom každého predpisu o výrobe a distribúcii liekov by mala byť ochrana verejného zdravia.

(108) Je potrebné zabezpečiť, aby dozor nad výrobou a distribúciou liekov a kontrolu výroby a distribúcie liekov v členských štátoch vykonávali oficiálni zástupcovia príslušného orgánu, ktorí spĺňajú minimálne kvalifikačné požiadavky.

(109) V niektorých prípadoch môže byť potrebné uskutočňovať kroky výroby alebo testovania liekov na miestach v blízkosti pacientov, napríklad v prípade liekov na inovatívnu liečbu, ktoré majú krátky čas použiteľnosti. V takýchto prípadoch môže byť potrebné takéto kroky výroby alebo testovania decentralizovať na viaceré miesta, aby sa lieky dostali k pacientom v celej Únii. Keď sa kroky výroby alebo testovania decentralizujú, za ich vykonávanie by mala byť zodpovedná kvalifikovaná osoba na povolenom centrálnom pracovisku***. S cieľom zabezpečiť bezproblémové fungovanie decentralizovaných pracovísk podľa tohto rámca s činnosťami relevantnými pre iné právne rámce Únie by príslušné orgány členských štátov, ktoré vykonávajú dohľad nad decentralizovaným pracoviskom, mali koordinovať svoje činnosti a úlohy dohľadu s príslušnými orgánmi zodpovednými za dohľad nad výrobnými alebo skúšobnými činnosťami podľa iných aktov Únie***. Decentralizované pracoviská by si nemali vyžadovať samostatné povolenie na výrobu okrem povolenia udeleného príslušnému centrálnemu pracovisku, ale mal by ich zaregistrovať príslušný orgán členského štátu, v ktorom príslušné decentralizované pracovisko sídli. V prípade liekov obsahujúcich autológne látky ľudského pôvodu, pozostávajúcich z takýchto látok alebo z nich získaných musia byť decentralizované pracoviská registrované ako subjekt zaobchádzajúci s látkami ľudského pôvodu, ako sa vymedzuje v [nariadení o látkach ľudského pôvodu] a v súlade s ním, na účely preskúmavania darcov a posudzovania ich oprávnenosti, testovania darcov a odberu, prípadne len odberu v prípade liekov vyrábaných na autológne použitie. **[PN 64]**

(110) Kvalita liekov vyrobených alebo dostupných v Únii by mala byť zaručená tým, že sa bude požadovať, aby účinné látky použité v ich zložení vyhovovali zásadám správnej výrobnej praxe, pokiaľ ide o dané lieky. Ukázalo sa, že je potrebné posilniť ustanovenia Únie o inšpekciách a zriadiť databázu Únie, ktorá bude obsahovať výsledky takýchto inšpekcií.

(111) Overenie dodržania zákonných požiadaviek na výrobu, distribúciu a používanie liekov príslušnými subjektmi prostredníctvom systému dozoru má mimoriadny význam pre účinné dosahovanie cieľov tejto smernice. Preto by mali mať príslušné orgány členských štátov právomoc vykonávať v rámci systému dozoru inšpekcie na mieste alebo inšpekcie na diaľku vo všetkých fázach výroby, distribúcie a používania liekov alebo účinných látok a využívať výsledky inšpekcií vykonávaných dôveryhodnými príslušnými orgánmi tretích krajín. V záujme zachovania účinnosti inšpekcií by príslušné orgány mali mať možnosť vykonávať spoločné inšpekcie a v prípade potreby aj neohlásené inšpekcie.

([35]) Nariadenie Komisie (EÚ) č. 231/2012 z 9. marca 2012, ktorým sa ustanovujú špecifikácie prídavných látok uvedených v prílohách II a III k nariadeniu Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1333/2008 (Ú. v. EÚ L 83, 22.3.2012, s. 1).

(112) Frekvenciu kontrol by mali určiť príslušné orgány s ohľadom na riziko a očakávanú úroveň dodržiavania predpisov v rôznych situáciách. Uvedený prístup by mal týmto príslušným orgánom umožniť prideliť zdroje tam, kde je riziko najvyššie. V niektorých prípadoch by sa systém dozoru mal uplatňovať bez ohľadu na úroveň rizika alebo predpokladaného nedodržiavania predpisov, napríklad pred udelením povolení na výrobu.

(113) V rámci postupu „osvedčovania vhodnosti podľa monografií Európskeho liekopisu“ Európske riaditeľstvo pre kvalitu liekov a zdravotnej starostlivosti inšpekciami overuje, či údaje predložené žiadateľom, ako ich stanovila Rada Európy, potvrdzujú vhodnosť monografií na kontrolu chemickej čistoty, mikrobiologickej kvality a rizika TSE (v prípade relevantnosti). Takisto sa overuje, či sa pri výrobe dodržiava správna výrobná prax pre účinné látky. V závislosti od výsledku inšpekcie vydá Európske riaditeľstvo pre kvalitu liekov a zdravotnej starostlivosti alebo členský štát, ktorý sa zúčastňuje na inšpekcii, osvedčenie o dodržaní alebo nedodržaní správnej výrobnej praxe.

(114) Každý podnik, ktorý vyrába alebo dováža lieky, si musí vytvoriť mechanizmus, ktorý zabezpečí, aby všetky poskytnuté informácie o lieku boli v súlade so schválenými podmienkami na používanie.

(115) Podmienky vzťahujúce sa na výdaj liekov verejnosti by mali byť harmonizované.

(116) V tejto súvislosti majú osoby pohybujúce sa v rámci Únie právo nosiť so sebou primerané množstvo legálne získaných liekov pre svoju osobnú potrebu. Osoba, ktorá sa usadí v jednom členskom štáte, by mala mať tiež možnosť dostávať z iného členského štátu primerané množstvo liekov určených na jej osobnú potrebu.

(117) V zmysle [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] niektoré lieky podliehajú povoleniu na uvedenie na trh v rámci Únie. V tomto kontexte treba v prípade liekov, na ktoré sa vzťahuje povolenie na uvedenie na trh v rámci Únie, stanoviť viazanosť výdaja na lekársky predpis. Preto je dôležité určiť kritériá, na základe ktorých bude Únia rozhodovať.

(118) Je preto vhodné harmonizovať základné zásady platné pre lieky, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis, v Únii alebo v dotknutom členskom štáte, pričom východiskovým bodom môžu byť zásady, ktoré v tejto oblasti už zaviedla Rada Európy, ako aj ukončené práce na harmonizácii omamných látok a psychotropných látok, ktoré sa vykonali v rámci Organizácie Spojených národov – Jednotný dohovor OSN z roku 1961 o omamných látkach a Dohovor o psychotropných látkach z roku 1971.

(119) Mnoho činností súvisiacich s veľkoobchodnou distribúciou liekov môže zahŕňať súčasne niekoľko členských štátov.

(120) Je potrebné vykonávať kontrolu nad celým reťazcom distribúcie liekov, od ich výroby alebo dovozu do Únie až po ich výdaj verejnosti, aby bolo zaručené, že tieto výrobky budú skladované, prepravované a bude sa s nimi manipulovať vo vhodných podmienkach. Požiadavky, ktoré by sa mali na tento účel prijať, významne uľahčia sťahovanie chybných výrobkov z trhu a umožnia účinnejšie pôsobiť proti falšovaným výrobkom.

(121) Každá osoba podieľajúca sa na veľkoobchodnej distribúcii liekov musí byť držiteľom osobitného povolenia. Lekárnici a osoby oprávnené vydávať lieky verejnosti, ktoré vykonávajú iba túto činnosť, majú byť vyňaté z povinnosti získať takéto povolenie. Z dôvodu kontroly celého distribučného reťazca liekov je však potrebné, aby lekárnici a osoby oprávnené vydávať lieky verejnosti viedli záznamy o transakciách s liekmi, ktoré dostanú.

(122) Na povolenia na uvedenie na trh sa majú vzťahovať určité základné podmienky a dotknutý členský štát je zodpovedný za to, že zabezpečí, aby sa tieto podmienky plnili; pričom každý členský štát má uznávať povolenia vydané inými členskými štátmi.

(123) Niektoré členské štáty ukladajú veľkoobchodníkom, ktorí dodávajú lieky lekárnikom, a osobám oprávneným vydávať lieky verejnosti niektoré záväzky vyplývajúce zo služieb vo verejnom záujme. Tieto členské štáty by mali mať možnosť naďalej ukladať uvedené záväzky veľkoobchodníkom pôsobiacim na ich území. Takisto by mali mať možnosť ukladať ich veľkoobchodníkom v iných členských štátoch za podmienky, že neukladajú prísnejšie záväzky, ako sú tie, ktoré ukladajú svojim vlastným veľkoobchodníkom, a že tieto záväzky môžu byť považované

za oprávnené z dôvodu ochrany verejného zdravia a primerané cieľom tejto ochrany.

(123a) Lekárnici a iní zdravotnícki pracovníci plnia dôležitú úlohu v primárnej starostlivosti, najmä pokiaľ ide o miešanie, vydávanie a predaj liekov, ktoré pacienti potrebujú, poskytovanie poradenstva o ich správnom užívaní a možných nežiaducich účinkoch a podporu pacientov trpiacich akútnymi a chronickými chorobami. V nemocničnom prostredí lekárnici v nemocniciach pripravujú farmaceutické konzultácie a vypracúvajú personalizované farmaceutické plány v spolupráci s inými zdravotníckymi pracovníkmi, pacientmi a opatrovateľmi. Nemocniční lekárnici a komunitní lekárnici by mohli zohrávať významnú úlohu pri používaní elektronických písomných informácií pre používateľa, ako aj pri pochopení informácií uvedených na papierových letákoch. **[PN 65]**

(124) Je potrebné stanoviť pravidlá označovania liekov a vypracovania písomnej informácie pre používateľov. ***Písomná informácia pre používateľov by mala byť ľahko čitateľná, jasne pochopiteľná, najmä v prípade cieľových skupín pacientov, a neodstrániteľná. Písomné informácie pre používateľov patria do kategórie náučného čítania, čo znamená, že príslušné informácie by sa mali dať nájsť bez potreby čítania celej písomnej informácie. Pokiaľ ide o čitateľnosť a zrozumiteľnosť, je v písomnej informácii pre používateľov možné používať typografickú hierarchiu a čitateľný typ písma. Výber dizajnu by mal byť v prvom rade funkčný a zrozumiteľný, a nie zameraný na estetiku.*** **[PN 66]**

(125) ***Kľúčovým aspektom je výmena presných informácií so širokou verejnosťou s cieľom podporiť dôveru vo vedu a regulačný systém a podporovať zdravotnú gramotnosť pacientov a spotrebiteľov. V prípade potreby by si príslušné orgány mohli vymieňať aktuálne informácie aj so zdravotníckymi pracovníkmi vrátane lekárnikov a s vedeckou komunitou.*** Ustanovenia~~, ktorými sa upravujú~~ ***platné pre*** informácie poskytované používateľom~~,~~ by mali zabezpečovať vysoký stupeň ochrany spotrebiteľa, aby sa lieky mohli používať správne na základe úplných a zrozumiteľných informácií. **[PN 67]**

(126) Uvedenie na trh liekov, ktorých označenie a písomná informácia pre používateľov sú v súlade s touto smernicou, by sa nemalo zakázať alebo obmedzovať z dôvodov súvisiacich s označením alebo s písomnou informáciou pre používateľov.

(127) Využívanie elektronických a technologických možností namiesto papierovej písomnej informácie pre používateľov***, ktorá dopĺňa písomné informácie v papierovej podobe, ktoré sú kľúčové pre pacientov s obmedzenou gramotnosťou v oblasti digitálneho zdravia,*** môže uľahčiť prístup k liekom a distribúciu liekov a malo by vždy všetkým pacientom zaručovať rovnako kvalitné alebo kvalitnejšie informácie ako papierové informácie o lieku. ***V tejto súvislosti je potrebné zabezpečiť ochranu osobných údajov podľa nariadenia (EÚ)2016/679 a zabrániť identifikácii, profilovaniu alebo sledovaniu fyzických osôb.*** **[PN 68]**

(128) Členské štáty majú rôzne úrovne digitálnej gramotnosti a prístupu na internet. Okrem toho sa v nich môžu líšiť potreby pacientov a zdravotníckych pracovníkov. Preto je potrebné, aby mali členské štáty možnosť na základe vlastnej úvahy rozhodnúť o prijatí opatrení, ktorými sa umožňuje elektronické poskytovanie informácií o lieku a zároveň zabezpečuje, aby sa nezabudlo na žiadneho pacienta, pričom sa prihliadne na potreby rôznych vekových kategórií a rôzne úrovne digitálnej gramotnosti v populácii a zaistí, aby boli informácie o lieku jednoducho prístupné všetkým pacientom. ~~Členské štáty by mali postupne umožňovať~~***Písomná informácia pre používateľov by sa mala sprístupniť elektronicky a mala by byť uvedená v papierovej podobe s výnimkou prípadov, keď sa členský štát po konzultácii rozhodne sprístupniť len elektronické informácie o lieku.*** Elektronické informácie o lieku ~~a súčasne zabezpečovať ich úplný súlad~~***by sa mali poskytovať v plnom súlade*** s pravidlami ochrany osobných údajov a ~~dodržiavanie~~***dodržaní*** harmonizovaných noriem vypracovaných na úrovni EÚ. ***Informácie v digitálnom formáte by mali byť ľahko dostupné všetkým pacientom. Na základe zistení z pilotných programov nemocníc by sa povinnosť poskytnúť písomnú informáciu v papierovej podobe nemala uplatňovať v prípade liekov, ktoré nie sú určené na dodanie pacientovi, ktorý si ich aplikuje sám.*** **[PN 69]**

(129) ~~Ak~~ Členské štáty ~~rozhodnú o tom, že~~***by mali písomnú informáciu pre používateľov sprístupniť elektronicky a v papierovej podobe s výnimkou prípadov, keď sa členský štát rozhodne sprístupniť len elektronické informácie o lieku. Ak je*** písomná informácia pre používateľov ~~by mala byť k dispozícii v podstate iba~~***dostupná len*** elektronicky, ***členské štáty by*** mali ~~by~~ zabezpečiť aj to, aby bola papierová písomná informácia pre používateľov dostupná na požiadanie a bez dodatočných nákladov pre pacientov. Takisto by sa malo zabezpečiť, aby boli informácie v digitálnom formáte jednoducho prístupné všetkým pacientom, napríklad tým, že sa na vonkajšom obale lieku uvedie digitálne čitateľný čiarový kód, ktorý pacienta nasmeruje na elektronickú verziu písomnej informácie pre používateľov. **[PN 70]**

(130) Používanie viacjazyčných obalov môže byť nástrojom na prístup k liekom, a to najmä v prípade malých trhov a núdzových situácií v oblasti verejného zdravia. Ak sa používajú viacjazyčné obaly, členské štáty môžu v označení a v písomnej informácii pre používateľov povoliť aj používanie úradného jazyka Únie, ktorý je bežne zrozumiteľný v členských štátoch, v ktorých sa viacjazyčný obal uvádza na trh. ***Zatiaľ čo elektronické informácie o liekoch môžu uľahčovať prerozdelenie obalov medzi členskými štátmi, jazykové požiadavky na etiketách môžu byť aj naďalej výzvou. Priznanie výnimky z požiadavky úradného jazyka, ako aj povinnosti používať medzinárodný nechránený názov pre lieky, ktoré nie sú určené na dodanie pacientovi, ktorý si ich aplikuje sám, by okrem poskytovania elektronických informácií o výrobkoch mohlo zlepšiť dostupnosť liekov a umožniť jednoduchšiu redistribúciu medzi členskými štátmi.*** **[PN 71]**

(131) S cieľom zabezpečiť vysokú transparentnosť verejnej podpory výskumu a vývoja liekov by sa malo v prípade všetkých liekov vyžadovať oznamovanie verejných príspevkov na vývoj konkrétneho lieku. Vzhľadom na praktickú náročnosť určenia spôsobu ***v tretích krajinách***, akým nástroje nepriameho verejného financovania, ako napríklad daňové zvýhodnenie, prispeli ku konkrétnemu lieku, by sa však mala povinnosť oznamovania ***finančnej podpory od subjektov mimo Únie*** týkať iba priamej verejnej finančnej podpory, akou sú priame granty alebo zmluvy. Preto sa ustanoveniami tejto smernice zabezpečuje, bez toho, aby boli dotknuté pravidlá ochrany dôverných a osobných údajov, transparentnosť ~~každej priamej~~ finančnej podpory získanej od akéhokoľvek subjektu verejného sektora alebo verejného subjektu ***alebo filantropickej alebo neziskovej organizácie alebo fondu*** na vykonávanie akýchkoľvek činností v oblasti výskumu a vývoja liekov. **[PN 72]**

(132) S cieľom zabezpečiť správnosť informácií, ktoré zverejňuje držiteľ povolenia na uvedenie na trh, musí deklarované informácie overovať nezávislý audítor.

(133) S cieľom zabezpečiť harmonizované a jednotné oznamovanie verejných príspevkov na vývoj konkrétnych liekov by Komisia mala mať možnosť prijímať vykonávacie akty, v ktorých sa objasnia zásady a formát, ktoré musí držiteľ povolenia na uvedenie na trh dodržať pri oznamovaní týchto informácií.

(134) Touto smernicou nie je dotknuté uplatňovanie opatrení prijatých podľa smernice Európskeho parlamentu a Rady 2006/114/ES ([36]) alebo podľa smernice Európskeho parlamentu a Rady 2005/29/ES ([37]). Ustanovenia tejto smernice o reklame na lieky by sa preto mali v prípade potreby považovať za lex specialis, pokiaľ ide o smernicu 2005/29/ES.

(135) Reklamy, aj na lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, by mohli mať vplyv na verejné zdravie a narušiť hospodársku súťaž. Preto by reklama na lieky mala spĺňať určité kritériá. Osoby oprávnené predpisovať, podávať alebo vydávať lieky sú schopné správne vyhodnotiť informácie dostupné v reklame vďaka svojim znalostiam, odbornej príprave a skúsenostiam. Reklama na lieky určená osobám, ktoré nemôžu náležite posúdiť riziko spojené s ich používaním, môže viesť k zneužitiu alebo nadmernej spotrebe liekov, čo by mohlo poškodiť verejné zdravie. Preto by mala byť zakázaná reklama na lieky, ktoré sú dostupné iba na lekársky predpis, zameraná na širokú verejnosť. Ďalej sa má zakázať distribúcia bezplatných vzoriek širokej verejnosti na propagačné účely, ako aj telenákup liekov, a to podľa smernice Európskeho parlamentu a Rady 2010/13/EÚ ([38]). V istých obmedzených podmienkach by malo byť možné poskytovať bezplatné vzorky liekov osobám oprávneným ich predpisovať alebo vydávať, aby sa mohli oboznámiť s novými výrobkami a nadobudnúť skúsenosti s ich používaním.

([36]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2006/114/ES z 12. decembra 2006 o klamlivej a porovnávacej reklame (Ú. v. EÚ L 376, 27.12.2006, s. 21).

([37]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2005/29/ES z 11. mája 2005 o nekalých obchodných praktikách podnikateľov voči spotrebiteľom na vnútornom trhu, a ktorou sa mení a dopĺňa smernica Rady 84/450/EHS, smernice Európskeho parlamentu a Rady 97/7/ES, 98/27/ES a 2002/65/ES a nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 2006/2004 („smernica o nekalých obchodných praktikách“) (Ú. v. EÚ L 149, 11.6.2005, s. 22).

([38]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2010/13/EÚ z 10. marca 2010 o koordinácii niektorých ustanovení upravených zákonom, iným právnym predpisom alebo správnym opatrením v členských štátoch týkajúcich sa poskytovania audiovizuálnych mediálnych služieb (smernica o audiovizuálnych mediálnych službách) (Ú. v. EÚ L 095, 15.4.2010, s. 1).

(135a) Jasné, nestranné a nezávislé informácie verejnosti od zdravotníckych pracovníkov o lieku a jeho správnom používaní môžu zohrávať dôležitú úlohu pri informovaní občanov a boji proti dezinformáciám, najmä počas núdzových situácií v oblasti zdravia, ako je pandémia ochorenia COVID-19. Členské štáty by mali zabezpečiť, aby sa nebránilo schopnosti zdravotníckych pracovníkov vymieňať si jasné, nestranné a nezávislé informácie, či už v priamom rozhovore s pacientom alebo v širšej komunikácii. **[PN 73]**

(136) Reklama na lieky by mala byť zameraná na šírenie objektívnych a nestranných informácií o lieku. Na tento účel sa výslovne zakazuje negatívne informovanie o inom lieku alebo naznačovanie, že inzerovaný liek môže byť bezpečnejší alebo účinnejší ako iný liek. Porovnávanie liekov by malo byť povolené len vtedy, ak sa dané informácie uvádzajú v súhrne charakteristických vlastností ***pre príslušné indikácie a populácie pacientov*** inzerovaného lieku. Tento zákaz sa týka všetkých liekov, aj biologicky podobných liekov, a preto by bolo zavádzajúce v reklame tvrdiť, že biologicky podobný liek nie je zameniteľný za pôvodný biologický alebo iný biologicky podobný liek tomu istému pôvodnému biologickému lieku. V ďalších prísnych pravidlách týkajúcich sa negatívnej alebo porovnávacej reklamy konkurenčných liekov sa budú zakazovať tvrdenia, ktoré môžu zavádzať osoby oprávnené predpisovať, podávať alebo vydávať lieky. **[PN 74]**

(137) V rámci koncepcie reklamy na lieky by sa malo zvažovať šírenie informácií, ktorými sa podporuje nákup liekov, a to aj vtedy, keď takéto informácie neodkazujú na konkrétny liek, ale na neurčené lieky.

(138) Na reklamu na lieky by sa mali vzťahovať prísne podmienky a účinné a primerané monitorovanie. V tejto súvislosti by sa mal uviesť odkaz na mechanizmy monitorovania stanovené v smernici 2006/114/ES.

(138a) Vzhľadom na globálny dosah sociálnych médií sú pacienti a spotrebitelia čoraz viac vystavení reklamným praktikám využívania celebrít na propagáciu liekov. Komisia by mala posúdiť vplyv online reklamy a propagácie vo farmaceutickom odvetví a vystavenie takémuto vplyvu a prijať osobitné pravidlá na reguláciu takýchto reklamných a propagačných praktík. **[PN 75]**

(139) Lekárski zástupcovia majú dôležitú úlohu pri propagovaní liekov. Preto je potrebné uložiť im niektoré povinnosti, predovšetkým povinnosť poskytnúť osobe, ktorú navštívia, súhrn charakteristických vlastností lieku.

(139a) Dokonca aj minimálny stimul môže viesť k zaujatým rozhodnutiam, pokiaľ ide o správanie lekárov pri predpisovaní liekov. S cieľom zabrániť konfliktu záujmov by preto členské štáty mali viesť register transparentnosti prevodu hodnoty, pokiaľ ide o reklamné činnosti zamerané na osoby kvalifikované na predpisovanie liekov. Komisia by mala zriadiť webový portál, ktorý by obsahoval zoznam všetkých vnútroštátnych registrov pre prevody hodnôt týkajúcich sa osôb oprávnených predpisovať lieky. **[PN 76]**

(140) Inovatívne „kombinované lieky“ a iné vyvinuté lieky sú zložité svojím zložením aj spôsobom podávania. Preto je potrebné, aby sa so všetkými vlastnosťami uvedených liekov, a najmä s ich bezpečným podávaním a používaním, ako aj s komplexnými pokynmi pre pacientov oboznámili nielen osoby oprávnené predpisovať lieky, ale aj osoby oprávnené podávať ich. Na tento účel sú informácie o liekoch, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis, jednoznačne dostupné aj osobám oprávneným ich podávať.

(141) Osoby oprávnené predpisovať, podávať alebo vydávať lieky by mali mať prístup k neutrálnemu, objektívnemu zdroju informácií o liekoch dostupných na trhu. Je však na členských štátoch, aby prijali na tento účel všetky potrebné opatrenia vzhľadom na svoju konkrétnu situáciu.

(142) Pre nové lieky alebo pri vývoji pediatrických indikácií už povolených liekov chránených patentom alebo dodatkovým ochranným osvedčením je preto s cieľom zabezpečiť primerané zohľadnenie informácií o používaní lieku u detí v čase udeľovania povolenia na uvedenie na trh potrebné zaviesť požiadavku predkladať buď výsledky štúdií na pediatrickej populácii v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom, alebo potvrdenie o získaní výnimky alebo odkladu v čase podania žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo žiadosti o novú terapeutickú indikáciu, novú liekovú formu alebo novú cestu podania. S cieľom zabezpečiť údaje, na základe ktorých sa povolenie na uvedenie na trh týkajúce sa používania lieku u detí, by mali príslušné orgány zodpovedné

za povolenie lieku pri overovaní žiadostí o povolenie na uvedenie na trh skontrolovať súlad so schváleným výskumným pediatrickým plánom a všetkými výnimkami a odkladmi.

(143) S cieľom poskytnúť zdravotníckym pracovníkom a pacientom informácie o bezpečnom a účinnom používaní liekov v rámci pediatrickej populácie a výsledky štúdií uskutočnených v súlade s výskumným pediatrickým plánom, a to bez ohľadu na to, či podporujú alebo nepodporujú používanie lieku u detí, by sa mali vhodné informácie zahrnúť do súhrnu charakteristických vlastností lieku, prípadne do písomnej informácie pre používateľov. Informácie o výnimkách by sa mali takisto zahrnúť do informácií o lieku. Po splnení všetkých opatrení uvedených vo výskumnom pediatrickom pláne by sa mala daná skutočnosť zaznamenať do povolenia na uvedenie lieku na trh a mala by potom byť základom pre udelenie odmeny spoločnostiam.

(144) Relevantné údaje a informácie získané prostredníctvom klinických štúdií uskutočnených pred zavedením nariadenia o liekoch na pediatrické použitie v Únii a prijaté príslušnými orgánmi by sa mali bezodkladne posúdiť a zohľadniť pri prípadnej zmene existujúcich povolení na uvedenie na trh.

(145) S cieľom zabezpečiť jednotné podmienky vykonávania ~~tohto nariadenia~~***tejto smernice*** by sa mali na Komisiu preniesť vykonávacie právomoci. Uvedené právomoci by sa mali vykonávať v súlade s nariadením Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) č. 182/2011 ([39]). **[PN 77]**

(146) Keďže je potrebné skrátiť celkový čas schvaľovania liekov, od prijatia stanoviska Výboru pre lieky na humánne použitie do prijatia konečného rozhodnutia o akomkoľvek rozhodnutí Komisie, ktoré sa týka vnútroštátnych povolení na uvedenie na trh, a najmä preskúmania, by malo uplynúť v zásade maximálne 46 dní.

(147) Na základe stanoviska agentúry by mala Komisia prijať rozhodnutie o preskúmaní formou vykonávacích aktov. V opodstatnených prípadoch môže Komisia vrátiť stanovisko na ďalšie preskúmanie alebo sa môže vo svojom rozhodnutí od stanoviska agentúry odchýliť. V záujme prihliadnutia na potrebu okamžitej dostupnosti liekov pre pacientov by sa malo uznať, že predseda Stáleho výboru pre lieky na humánne použitie využije všetky dostupné mechanizmy podľa nariadenia č. 182/2011, a najmä možnosť získať stanovisko výborov na základe písomného postupu a v krátkych lehotách, ktoré by v zásade nemali byť dlhšie ako 10 kalendárnych dní.

(148) Komisia by mala mať právomoc prijať všetky nevyhnutné zmeny prílohy II, aby bolo možné zohľadniť vedecký a technický pokrok.

(149) S cieľom doplniť alebo zmeniť určité menej podstatné prvky tejto smernice by sa mala právomoc na prijímanie aktov v súlade s článkom 290 ZFEÚ delegovať na Komisiu, aby bolo možné stanoviť postup preskúmania žiadosti o osvedčenie hlavného súboru účinnej látky, vydania takýchto osvedčení, postup vykonania zmien hlavného súboru účinnej látky a jeho osvedčenia, prístup k hlavnému súboru účinnej látky a súvisiacej hodnotiacej správe; stanoviť ďalšie hlavné súbory ~~o kvalite~~ na poskytovanie informácií o zložke lieku, postup skúmania žiadosti o osvedčenie hlavného súboru o kvalite ***alebo osvedčenie hlavného súboru platformovej technológie***, vydania takýchto osvedčení, postup vykonania zmien hlavného súboru ~~o kvalite~~ a jeho osvedčenia a prístup k hlavnému súboru ~~o kvalite~~ a k súvisiacej hodnotiacej správe; určiť situácie, v ktorých sa môžu vyžadovať štúdie účinnosti po vydaní povolenia; stanoviť kategórie liekov, pre ktoré sa môže udeliť povolenie na uvedenie na trh na základe osobitných záväzkov, a stanoviť postupy a požiadavky týkajúce sa udelenia takéhoto povolenia na uvedenie na trh a jeho obnovenia; stanoviť výnimky zo zmien a kategórie, v rámci ktorých by sa mali zmeny klasifikovať, ako aj zaviesť postupy skúmania žiadostí o vykonanie zmien v podmienkach povolení na uvedenie na trh a stanoviť podmienky a postupy spolupráce s tretími krajinami a medzinárodnými organizáciami pri skúmaní žiadostí o takého zmeny. Je osobitne dôležité, aby Komisia počas prípravných prác uskutočnila príslušné konzultácie, a to aj na úrovni expertov, a aby tieto konzultácie ~~vykonávala~~***prebiehali*** v súlade so zásadami stanovenými v Medziinštitucionálnej dohode z 13. apríla 2016 o lepšej tvorbe práva ([40]). Predovšetkým, v záujme rovnakého zastúpenia pri príprave delegovaných aktov, sa všetky dokumenty doručujú Európskemu parlamentu a Rade v rovnakom čase ako

([39]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) č. 182/2011 zo 16. februára 2011, ktorým sa ustanovujú pravidlá a všeobecné zásady mechanizmu, na základe ktorého členské štáty kontrolujú vykonávanie vykonávacích právomocí Komisie (Ú. v. EÚ L 55, 28.2.2011, s. 13).

([40]) Ú. v. EÚ L 123, 12.5.2016, s. 1.

expertom z členských štátov a experti Európskeho parlamentu a Rady majú systematický prístup na zasadnutia skupín expertov Komisie, ktoré sa zaoberajú prípravou delegovaných aktov. **[PN 78]**

(150) Cieľom tejto smernice je umožniť správny prístup k preventívnej zdravotnej starostlivosti a využívaniu liečby na základe podmienok stanovených vo vnútroštátnych právnych predpisoch a postupoch a zabezpečiť vysokú úroveň ochrany ľudského zdravia vo vymedzení a pri vykonávaní všetkých politík a činností Únie stanovených v článku 35 Charty základných práv Európskej únie.

(151) Keďže ciele tejto smernice, najmä stanovenie pravidiel týkajúcich sa liekov, ktorými sa zabezpečí ochrana verejného zdravia a životného prostredia, ako aj fungovanie vnútorného trhu, nie je možné uspokojivo dosiahnuť na úrovni členských štátov, pretože vnútroštátne pravidlá by viedli k disharmonizácii, nerovnakému prístupu pacientov k liekom a prekážkam na vnútornom trhu, ale z dôvodu jej účinkov ich možno lepšie dosiahnuť na úrovni Únie, môže Únia prijať opatrenia v súlade so zásadou subsidiarity podľa článku 5 Zmluvy o Európskej únii. V súlade so zásadou proporcionality podľa uvedeného článku táto smernica neprekračuje rámec nevyhnutný na dosiahnutie týchto cieľov.

(152) V súlade so spoločným politickým vyhlásením členských štátov a Komisie z 28. septembra 2011 o vysvetľujúcich dokumentoch ([41]) sa členské štáty zaviazali, že v odôvodnených prípadoch k svojim oznámeniam o transpozičných opatreniach pripoja jeden alebo viacero dokumentov vysvetľujúcich vzťah medzi prvkami smernice a zodpovedajúcimi časťami vnútroštátnych transpozičných nástrojov. V súvislosti s touto smernicou sa zákonodarca domnieva, že zasielanie takýchto dokumentov je odôvodnené,

PRIJALI TÚTO SMERNICU:

Kapitola I:

Predmet úpravy, rozsah pôsobnosti a vymedzenie pojmov

Článok 1

Predmet úpravy a rozsah pôsobnosti

1. V tejto smernici sa stanovujú pravidlá uvádzania liekov na humánne použitie na trh, pravidlá ich výroby, dovozu, vývozu, dodávania, distribúcie, kontroly, používania a dohľadu nad nimi (pravidlá farmakovigilancie).

2. Táto smernica sa uplatňuje na lieky na humánne použitie, ktoré majú byť uvedené na trh ***v členských štátoch***. **[PN 79]**

3. Okrem výrobkov uvedených v odseku 2 sa kapitola XI uplatňuje aj na vstupné suroviny, účinné látky, pomocné látky a medziprodukty.

4. Ak výrobok po zohľadnení všetkých jeho charakteristických vlastností vyhovuje vymedzeniu pojmu „liek“ a vymedzeniu pojmu „výrobok“ podľa iných právnych predpisov Únie a ak je medzi touto smernicou a inými právnymi predpismi Únie rozpor, prednosť majú ustanovenia tejto smernice.

V prípadoch, keď po zohľadnení všetkých jej charakteristík vzniknú otázky týkajúce sa regulačného statusu látky alebo lieku, príslušný orgán alebo v prípade centralizovaného povolenia na uvedenie na trh agentúra konzultuje s inými príslušnými poradnými a regulačnými orgánmi s cieľom dospieť k rozhodnutiu o regulačnom statuse príslušnej látky alebo lieku. Pri každom rozhodnutí o takejto otázke príslušný orgán alebo agentúra zverejní stanoviská iných konzultovaných orgánov alebo subjektov. **[PN 80]**

([41]) Ú. v. EÚ C 369, 17.12.2011, s. 14.

5. Smernica sa neuplatňuje na:

a) lieky pripravené v lekárni podľa lekárskeho predpisu pre konkrétneho pacienta (ďalej len „magistraliter lieky“);

b) lieky pripravené v lekárni podľa liekopisu a určené na vydanie priamo pacientom v danej lekárni ***alebo určené do inej lekárne, ktorá má v úmysle dodávať liek priamo pacientovi*** (ďalej len „oficiálne lieky“); **[PN 81]**

c) skúšané lieky v zmysle článku 2 bodu 5 nariadenia (EÚ) č. 536/2014;

ca) lieky pripravené vopred, v riadne odôvodnených prípadoch, farmaceutickým oddelením nemocnice (ďalej len „nemocničné lieky“), ktoré jednému alebo viacerým pacientom dodáva farmaceutické oddelenie nemocnice na lekársky predpis. **[PN 82]**

6. Lieky uvedené v odseku 5 písm. a) ***a b)*** môže nemocničná lekáreň pripravovať v riadne odôvodnených prípadoch vopred na základe predpokladaných lekárskych predpisov v rámci danej nemocnice na nasledujúcich sedem dní ***alebo v riadne odôvodnených prípadoch na základe stability lieku v inej lehote***. **[PN 83]**

7. Členské štáty prijmú potrebné opatrenia na rozvoj výroby a používania liekov získaných z látok ľudského pôvodu pochádzajúcich z dobrovoľného bezplatného darcovstva***, v súlade s nariadením (EÚ) 2024/1938.*** **[PN 84]**

8. Touto smernicou a žiadnymi nariadeniami v nej uvedenými nie je dotknuté uplatňovanie vnútroštátnych právnych predpisov zakazujúcich alebo obmedzujúcich používanie akéhokoľvek špecifického typu látky ľudského pôvodu alebo živočíšnych buniek, alebo predaj, dodávanie či používanie liekov obsahujúcich tieto živočíšne bunky alebo látky ľudského pôvodu, pozostávajúcich z nich alebo z nich získaných z dôvodov, ktorými sa uvedené právne predpisy Únie nezaoberajú. Členské štáty oznámia dotknuté vnútroštátne právne predpisy Komisii.

9. Ustanovenia tejto smernice neovplyvnia právomoci orgánov členských štátov, ani pokiaľ ide o stanovovanie cien liekov, ani pokiaľ ide o ich zaradenie do národných systémov zdravotného poistenia na základe zdravotných, ekonomických alebo sociálnych podmienok.

10. Táto smernica nemá vplyv na uplatňovanie vnútroštátnych právnych predpisov, ktorými sa zakazuje alebo obmedzuje:

~~a) predaj, dodávanie alebo používanie liekov, ako sú antikoncepčné prostriedky alebo prostriedky vyvolávajúce potrat;~~ **[PN 85]**

b) používanie akéhokoľvek špecifického typu látky ľudského pôvodu alebo živočíšnych buniek z dôvodov, ktorými sa uvedené právne predpisy Únie nezaoberajú;

c) predaj, dodávanie alebo používanie liekov obsahujúcich tieto živočíšne bunky alebo látky ľudského pôvodu, pozostávajúcich z nich alebo z nich získaných z dôvodov, ktorými sa právne predpisy Únie nezaoberajú.

Článok 2

Lieky na inovatívnu liečbu pripravené na základe nemocničnej výnimky

1. Odchylne od článku 1 ods. 1 sa na lieky na inovatívnu liečbu pripravované na nerutinnom základe v súlade s požiadavkami stanovenými v odseku 3 a používané v rámci toho istého členského štátu v nemocnici s výhradnou odbornou zodpovednosťou lekára ***a v prípade potreby nemocničného lekárnika uplatňuje iba tento článok. Na splnenie kritérií „nerutinného základu“ sa výnimka udelí len*** tak, aby vyhovovali osobitne vystavenému lekárskemu predpisu ~~pre~~***na plnenie osobitných potrieb*** konkrétneho pacienta (ďalej len „lieky na inovatívnu liečbu pripravované na základe nemocničnej výnimky“)~~, uplatňuje iba tento článok~~. **[PN 86]**

2. Výroba lieku na inovatívnu liečbu pripravovaného na základe nemocničnej výnimky si vyžaduje schválenie príslušným orgánom členského štátu (ďalej len „schválenie nemocničnej výnimky“). Členské štáty každé takéto schválenie, ako aj jeho následné zmeny oznámia agentúre.

Žiadosť o schválenie nemocničnej výnimky sa predkladá príslušnému orgánu členského štátu, v ktorom sa nachádza nemocnica. ***Žiadosť obsahuje dôkazy o kvalite, bezpečnosti a očakávanej účinnosti liekov na inovatívnu liečbu pripravených na základe nemocničnej výnimky.*** **[PN 87]**

3. Členské štáty musia zabezpečiť, aby lieky na inovatívnu liečbu pripravované na základe nemocničnej výnimky zodpovedali ~~požiadavkám rovnocenným~~***správnej praxi prípravy v lekárni, ktorá je prispôsobená nemocničným postupom a zároveň založená na*** správnej výrobnej praxi a vysledovateľnosti v prípade liekov na inovatívnu liečbu uvedených v článkoch 5 a 15 nariadenia ***Európskeho parlamentu a Rady*** (ES) č. 1394/2007 ([42])**,** a požiadavkám na farmakovigilanciu rovnocenným požiadavkám stanoveným na úrovni Únie podľa [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004]. ***To zahŕňa inšpekcie na mieste, ako aj plány vysledovateľnosti a farmakovigilancie a hodnotenie predklinických a klinických údajov získaných žiadateľom.*** **[PN 88]**

4. Členské štáty musia zabezpečiť, aby sa údaje o používaní, bezpečnosti a účinnosti liekov na inovatívnu liečbu pripravovaných na základe nemocničnej výnimky***, ako aj všetky relevantné údaje o následnej starostlivosti o pacienta po dostatočne dlhú dobu po podaní lieku na inovatívnu liečbu*** zbierali a aby ich držiteľ schválenia nemocničnej výnimky prinajmenšom každoročne oznamoval príslušnému orgánu členského štátu***. Údaje sa zbierajú a vykazujú štruktúrovaným a štandardizovaným spôsobom, ktorý umožňuje robustné, spoľahlivé a porovnateľné výsledky a závery***. Príslušný orgán členského štátu preskúma tieto údaje a overí súlad liekov na inovatívnu liečbu pripravovaných na základe nemocničnej výnimky s požiadavkami uvedenými v odseku 3. ***Príslušné orgány zabezpečia, aby sa neziskovým a akademickým inštitúciám poskytovalo vedecké a regulačné poradenstvo s cieľom zabezpečiť vhodné mechanizmy nahlasovania údajov.*** **[PN 89]**

5. Ak sa z dôvodu obáv o bezpečnosť alebo účinnosť odoberie schválenie nemocničnej výnimky, príslušný orgán členského štátu, ktorý schválil nemocničnú výnimku, informuje agentúru a príslušné orgány ostatných členských štátov.

6. Príslušný orgán členského štátu každoročne postupuje údaje o používaní, bezpečnosti a účinnosti lieku na inovatívnu liečbu pripravovaného na základe schválenia nemocničnej výnimky agentúre. Agentúra v spolupráci s príslušnými orgánmi členských štátov a Komisiou zriadi a ***pravidelnými aktualizáciami*** vedie databázu ~~uvedených~~***týchto*** údajov***, ako aj informácií o povolení, pozastavení alebo odňatí schválení nemocničnej výnimky, ktorá sa pravidelne aktualizuje***. ***Register je verejne dostupný s výnimkou osobných údajov a komerčne dôverných informácií.*** **[PN 90]**

7. Komisia prijme vykonávacie akty, v ktorých stanoví:

~~a) podrobnosti žiadosti o schválenie nemocničnej výnimky uvedenej v odseku 1 druhom pododseku vrátane dôkazov o kvalite, bezpečnosti a účinnosti liekov na inovatívnu liečbu pripravovaných na základe nemocničnej výnimky na účely schválenia a následných zmien;~~ **[PN 91]**

b) formát získavania a oznamovania údajov uvedených v odseku 4;

c) spôsoby výmeny poznatkov medzi držiteľmi schválenia nemocničnej výnimky v rámci toho istého členského štátu alebo v iných členských štátoch;

ca) spôsoby usmernenia pre akademické a iné neziskové subjekty prostredníctvom požiadaviek doložky o nemocničnej výnimke. **[PN 92]**

~~d) spôsoby prípravy a používania liekov na inovatívnu liečbu na základe nemocničnej výnimky na nerutinnom základe.~~ **[PN 93]**

Uvedené vykonávacie akty sa prijmú v súlade s postupom preskúmania uvedeným v článku 214 ods. 2.

Do... [24 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] Komisia prijme delegované akty v súlade s článkom 215 s cieľom doplniť túto smernicu stanovením:

a) podrobností žiadosti o schválenie nemocničnej výnimky uvedenej v odseku 1 druhom pododseku vrátane dôkazov o kvalite, bezpečnosti a účinnosti liekov na inovatívnu liečbu pripravovaných na základe nemocničnej výnimky na účely schválenia a následných zmien;

b) spôsobov harmonizovaného vykonávania prípravy a používania liekov na inovatívnu liečbu na základe nemocničnej výnimky na nerutinnom základe. **[PN 94]**

([42]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 z 13. novembra 2007 o liekoch na inovatívnu liečbu, ktorým sa mení a dopĺňa smernica 2001/83/ES a nariadenie (ES) č. 726/2004 (Ú. v. EÚ L 324, 10.12.2007, s. 1).

8. Agentúra predloží Komisii správu o skúsenostiach nadobudnutých v súvislosti so schválením nemocničných výnimiek, ktorá bude vypracovaná na základe príspevkov členských štátov a údajov uvedených v odseku 4. ***Správa sa sprístupní verejnosti.*** Prvá správa by sa mala predložiť tri roky po [Úrad pre publikácie: vložte dátum = 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] a potom by sa mala predkladať každých päť rokov. **[PN 95]**

8a. Odchylne od odseku 1 môžu členské štáty povoliť cezhraničnú výmenu liekov na inovatívnu liečbu pripravených na základe nemocničnej výnimky v odôvodnených prípadoch liečebnej potreby a pri neexistencii iných riešení pre jednotlivého pacienta. Druhý lekár a nemocničný lekárnik v prijímajúcom členskom štáte sú poverení výhradnou odbornou zodpovednosťou za používanie a zhromažďovanie následných údajov o lieku na inovatívnu liečbu. Informácie o cezhraničnej výmene predkladá príslušným orgánom oboch členských štátov a príslušný orgán členského štátu pôvodu lieku na inovatívnu liečbu ich zdieľa vo verejnom registri uvedenom v odseku 6. **[PN 96]**

Článok 3

Výnimky na základe určitých okolností

1. Členský štát môže na účely splnenia osobitných potrieb vyňať z rozsahu pôsobnosti tejto smernice lieky dodávané s dobrým úmyslom na základe nevyžiadaných objednávok, pripravované v súlade so špecifikáciami oprávneného odborného zdravotníckeho pracovníka a na použitie pre konkrétneho pacienta, za ktorého je tento pracovník priamo osobne zodpovedný***, alebo pripravované v súlade so špecifikáciami príslušného orgánu***. V takom prípade však členské štáty vyzývajú zdravotníckych pracovníkov a pacientov ***a vytvoria pre nich kanály***, aby oznamovali údaje o bezpečnosti používania takýchto výrobkov príslušnému orgánu členského štátu v súlade s článkom 97. **[PN 97]**

V prípade alergénových produktov dodávaných v súlade s týmto odsekom môžu príslušné orgány členského štátu požiadať o predloženie relevantných informácií v súlade s prílohou II.

2. Bez toho, aby bol dotknutý článok 30 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004], môžu členské štáty dočasne povoliť používanie a distribúciu lieku bez povolenia na základe predpokladaného alebo potvrdeného rozšírenia patogénov, toxínov, chemických faktorov alebo jadrového žiarenia, ktoré by mohli spôsobiť ujmu.

3. Členské štáty zabezpečia, aby držitelia povolenia na uvedenie na trh, výrobcovia a zdravotnícki pracovníci nepodliehali občianskej ani administratívnej zodpovednosti za akékoľvek dôsledky používania lieku na účely, ktoré nie sú súčasťou povolených terapeutických indikácií, alebo používania lieku bez povolenia, ak takéto používanie odporúča alebo požaduje príslušný orgán na základe predpokladaného alebo potvrdeného rozšírenia patogénov, toxínov, chemických faktorov alebo jadrového žiarenia, ktoré by mohli spôsobiť ujmu. Tieto opatrenia sa uplatňujú nezávisle od toho, či bolo alebo nebolo vydané vnútroštátne alebo centralizované povolenie na uvedenie na trh.

4. Na zodpovednosť za chybné výrobky, ktorá sa stanovuje v [smernici Rady 85/374/EHS ([43]) – Úrad pre publikácie: nahraďte odkaz novým nástrojom COM(2022) 495 po jeho prijatí], nemá odsek 3 žiadny vplyv.

Článok 4

Vymedzenie pojmov

1. Na účely tejto smernice sa uplatňuje toto vymedzenie pojmov:

1. „liek“ je akákoľvek látka alebo kombinácia látok, ktorá spĺňa aspoň jednu z týchto podmienok:

   a) akákoľvek látka alebo kombinácia látok prezentovaná ako látka alebo kombinácia látok s vlastnosťami vhodnými na liečbu alebo prevenciu chorôb u ľudí; alebo

([43]) Smernica Rady 85/374/EHS z 25. júla 1985 o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov o zodpovednosti za chybné výrobky (Ú. v. ES L 210, 7.8.1985, s. 29).

b) akákoľvek látka alebo kombinácia látok, ktorá môže byť použitá u ľudí alebo podaná ľuďom s cieľom obnoviť, napraviť alebo upraviť fyziologické funkcie prostredníctvom jej farmakologického, imunologického alebo metabolického účinku alebo stanoviť diagnózu;

2. „látka“ je akákoľvek látka bez ohľadu na pôvod, ktorý môže byť:

a) ľudský, napr. tkanivá a bunky, ľudská krv, ľudské sekréty a výrobky z ľudskej krvi;

b) živočíšny, napr. celé zvieratá, orgány zvierat a ich časti, zvieracie tkanivá a bunky, zvieracie sekréty, toxíny, extrakty, zvieracia krv a výrobky zo zvieracej krvi;

c) rastlinný, napr. rastliny vrátane rias, časti rastlín, rastlinné sekréty a exsudáty, extrakty;

d) chemický, napr. prvky, prirodzene sa vyskytujúce chemické materiály a chemické produkty získané chemickou premenou alebo syntézou;

e) mikroorganizmy, napr. baktérie, vírusy a prvoky;

f) huby vrátane mikroskopických húb (kvasinky);

3. „účinná látka“ je akákoľvek látka alebo zmes látok určená na použitie pri výrobe lieku, ktorá sa pri výrobe daného lieku stáva jeho účinnou látkou a ktorá má mať farmakologický, imunologický alebo metabolický účinok s cieľom obnoviť, napraviť alebo upraviť fyziologické funkcie alebo stanoviť diagnózu;

4. „vstupná surovina“ je akákoľvek surovina, z ktorej sa účinná látka vyrába alebo extrahuje;

5. „pomocná látka“ je akákoľvek zložka lieku, ktorá nie je účinnou látkou;

6. „funkčná pomocná látka“ je pomocná látka, ktorá prispieva k účinnosti lieku alebo jeho účinnosť zvyšuje, alebo má popri účinku účinnej látky pomocný účinok, no sama osebe nemá terapeutický prínos;

7. „liek na inovatívnu liečbu“ je liek na inovatívnu liečbu v zmysle jeho vymedzenia v článku 2 ods. 1 písm. a) nariadenia (ES) č. 1394/2007;

8. „alergénový produkt“ je akýkoľvek liek určený na to, aby identifikoval alebo indukoval špecifickú získanú zmenu imunologickej odpovede na alergén;

9. „príslušné orgány“ sú agentúra a príslušné orgány členských štátov;

10. „agentúra“ je Európska agentúra pre lieky;

11. „predklinický“ je štúdia alebo test vykonané in vitro***, ex vivo***, in silico, alebo in chemico alebo test in vivo nevykonaný na ľuďoch v súvislosti so skúmaním bezpečnosti a účinnosti lieku. Takýto test môže zahŕňať jednoduché a komplexné testy na ľudských bunkách, mikrofyziologické systémy vrátane orgánu na čipe, počítačového modelovania ***a iných metód in silico***, iných testovacích metód, ktoré nie sú alebo sú založené na ľudskej biológii, ***vrátane modelov založených na ikrách, ako aj druhov bezstavovcov,*** a testov na zvieratách; **[PN 98]**

12. „referenčný liek“ je liek, ktorý je alebo bol povolený v Únii v zmysle článku 5 v súlade s článkom 6;

13. „generický liek“ je liek, ktorý má rovnaké kvalitatívne a kvantitatívne zloženie účinných látok a rovnakú liekovú formu ako referenčný liek;

14. „biologický liek“ je liek, ktorého účinná látka je vyprodukovaná alebo extrahovaná z biologického zdroja a ktorý si vzhľadom na svoju zložitosť, charakterizáciu a určenie kvality môže vyžadovať kombináciu fyzikálno-chemicko-biologického testovania spolu s jeho kontrolnou stratégiou;

15. „písomné povolenie na prístup“ je originálny dokument podpísaný vlastníkom údajov alebo jeho zástupcom, v ktorom sa uvádza, že príslušné orgány alebo Komisia môžu použiť údaje v prospech tretej strany na účely tejto smernice;

16. „kombinovaný liek s fixnou dávkou“ je liek, ktorý pozostáva z kombinácie účinných látok a je určený na uvedenie na trh ako jedna lieková forma;

17. „balík viacerých liekov“ je balík, ktorý obsahuje viac ako jeden liek pod jedným vymysleným názvom a ktorý je určený na použitie pri liečbe, pričom jednotlivé lieky v balíku sú na medicínske účely podávané súčasne alebo postupne;

18. „rádioaktívny liek“ je akýkoľvek liek, ktorý keď je pripravený na použitie, obsahuje jeden alebo viac rádionuklidov (rádioaktívnych izotopov) na medicínske účely;

19. „rádionuklidový generátor“ je akýkoľvek systém obsahujúci pevný materský rádionuklid, z ktorého sa tvorí dcérsky rádionuklid, ktorý sa má získať elúciou alebo akoukoľvek inou metódou a použiť v rádioaktívnom lieku;

20. „kit“ je akýkoľvek prípravok, ktorý sa má rekonštituovať alebo kombinovať s rádionuklidmi v konečnom rádioaktívnom lieku, zvyčajne pred jeho podaním;

21. „rádionuklidový prekurzor“ je akýkoľvek iný rádionuklid vyrobený na označenie inej látky rádioaktívnym izotopom pred podaním;

22. „antimikrobiálna látka“ je akýkoľvek liek s priamym účinkom na mikroorganizmy používaný na liečbu alebo prevenciu infekcií alebo infekčných chorôb vrátane antibiotík, antivirotík ~~a~~**,** antimykotík ***a antiprotozoík***; **[PN 99]**

23. „integrálna kombinácia lieku so zdravotníckou pomôckou“ je kombinácia lieku so zdravotníckou pomôckou v zmysle jej vymedzenia v nariadení (EÚ) 2017/745, pričom:

    a) obe časti tvoria ucelený výrobok a účinok lieku je vo vzťahu k účinku zdravotníckej pomôcky hlavný a nie pomocný, alebo

    b) liek je určený na podávanie zdravotníckou pomôckou a obe časti sa uvádzajú na trh tak, že tvoria jeden ucelený výrobok, ktorý je určený výlučne na použitie v danej kombinácii, pričom zdravotnícka pomôcka nie je opakovane použiteľná;

24. „kombinovaný liek na inovatívnu liečbu“ je liek vymedzený v článku 2 nariadenia (ES) č. 1394/2007 vrátane prípadov, keď je súčasťou kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu liek na génovú terapiu;

25. „liek na výlučné použitie so zdravotníckou pomôckou“ je liek prezentovaný v balení so zdravotníckou pomôckou alebo určený na použitie so špecifickou zdravotníckou pomôckou v zmysle jej vymedzenia v nariadení (EÚ) 2017/745, a takéto použitie sa zároveň uvádza v súhrne charakteristických vlastností lieku;

26. „kombinácia lieku s iným výrobkom než so zdravotníckou pomôckou“ je kombinácia lieku s iným výrobkom než so zdravotníckou pomôckou (v zmysle vymedzenia v nariadení (EÚ) 2017/745~~)~~ ***a nariadení Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2017/746*** ([44])**)**, pričom obe súčasti sú určené na použitie v danej kombinácii v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku; **[PN 100]**

27. „imunologický liek“ je

    a) akákoľvek vakcína alebo alergénový produkt, alebo

    b) akýkoľvek liek pozostávajúci z toxínov alebo sér použitých na vytvorenie pasívnej imunity alebo diagnostikovanie stavu imunity;

28. „vakcína“ je akýkoľvek liek určený na vyvolanie imunitnej odpovede na účely prevencie vrátane profylaxie po expozícii a na liečbu chorôb spôsobených infekčným agensom;

29. „liek na génovú terapiu“ je liek ~~s výnimkou vakcín proti infekčným chorobám, ktorý obsahuje tieto zložky~~***typu 1*** alebo ~~z týchto zložiek pozostáva:~~***typu 2;***

    ~~a) látka alebo kombinácia látok, ktorá je určená na úpravu hostiteľského genómu sekvenčne špecifickým spôsobom alebo ktorá obsahuje bunky vystavené takejto modifikácii alebo z nich pozostáva; alebo~~

    ~~b) rekombinantná alebo syntetická nukleová kyselina používaná u ľudí alebo ľuďom podávaná s cieľom regulovať, nahradiť alebo pridať genetickú sekvenciu, ktorá sprostredkúva jej účinok transkripciou alebo transláciou prenesených genetických materiálov alebo ktorá obsahuje bunky vystavené týmto modifikáciám alebo z nich pozostáva;~~ **[PN 101]**

([44]) ***Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2017/746 z 5. apríla 2017 o diagnostických zdravotníckych pomôckach in vitro a o zrušení smernice 98/79/ES a rozhodnutia Komisie 2010/227/EÚ (Ú. v. EÚ L 117, 5.5.2017, s. 176).***

29a. ***„liek na génovú terapiu typu 1“ je liek, ktorý obsahuje látku alebo kombináciu látok alebo z nich pozostáva, ktoré upravujú hostiteľský genóm sekvenčne špecifickým spôsobom alebo ktoré obsahujú bunky vystavené takejto modifikácii alebo z nich pozostávajú;*** **[PN 102]**

29b. ***„liek na génovú terapiu typu 2“ je liek, okrem vakcín proti nákazlivým chorobám, ktorý obsahuje rekombinantnú alebo syntetickú nukleovú kyselinu alebo z nej pozostáva, ktorá je používaná u ľudí alebo ľuďom podávaná s cieľom regulovať, nahradiť alebo pridať genetickú sekvenciu, ktorá sprostredkúva jej účinok transkripciou alebo transláciou prenesených genetických materiálov alebo ktorá obsahuje bunky vystavené týmto modifikáciám alebo z nich pozostáva;*** **[PN 103]**

30. „liek na somatickú bunkovú terapiu“ je biologický liek, ktorý má tieto vlastnosti:

a) obsahuje bunky alebo tkanivá, ktoré boli predmetom zásadnej úpravy, v dôsledku ktorej sa zmenili biologické vlastnosti, fyziologické funkcie alebo štruktúrne vlastnosti relevantné pre zamýšľané klinické použitie, alebo z takýchto buniek alebo tkanív pozostáva, alebo obsahuje bunky alebo tkanivá, ktoré nemajú plniť rovnakú (-é) základnú (-é) funkciu (-e) u príjemcu a darcu, alebo z takých buniek alebo tkanív pozostáva;

b) je prezentovaný ako liek s vlastnosťami vhodnými na liečbu, prevenciu alebo diagnostiku chorôb u ľudí na základe farmakologického, imunologického alebo metabolického účinku jeho buniek alebo tkanív, alebo sa u ľudí na tento účel používa, resp. sa ľuďom podáva.

Na účely písmena a) sa najmä úpravy uvedené v prílohe I k nariadeniu (ES) č. 1394/2007 nepovažujú za zásadné úpravy;

30a. ***„platformová technológia“ je technológia alebo viacero komplexných, dobre charakterizovaných, reprodukovateľných technológií používaných vo výrobnom procese, pri kontrole kvality alebo skúšaní liekov alebo ich zložiek, ktoré vychádzajú z doterajších poznatkov a sú založené na rovnakých základných vedeckých zásadách;*** **[PN 104]**

30b. ***„hlavný súbor platformovej technológie“ je dokument vypracovaný vlastníkom platformovej technológie obsahujúci údaje o platformovej technológii, ktorej príslušné vedecké zásady, ktorými sa daná platformová technológia riadi, majú primeranú vedeckú istotu, že sa nezmenia u širokého spektra liekov a že sa budú uplatňovať bez ohľadu na zložky pridávané do platformy lieku;*** **[PN 105]**

31. „liek ľudského pôvodu iný než lieky na inovatívnu liečbu“ je akýkoľvek liek, ktorý obsahuje látky ľudského pôvodu (SoHO) v zmysle vymedzenia v nariadení [nariadenie o látkach ľudského pôvodu (SoHO)], pozostáva z nich alebo je z nich získaný, s výnimkou tkanív a buniek, ktorý má štandardizovanú konzistenciu a pripravuje sa:

a) metódou, ktorá zahŕňa priemyselný proces, ktorého súčasťou je zhromažďovanie látok pochádzajúcich z darcovstva***, na účely nad rámec spracovania látok ľudského pôvodu pre koncentráty alebo inaktiváciu patogénov***; alebo **[PN 106]**

b) procesom, v ktorom dochádza k extrakcii účinnej látky z látky ľudského pôvodu alebo k transformácii látky ľudského pôvodu tak, že sa zmenia jej inherentné vlastnosti;

32. „plán riadenia rizík“ je podrobný opis systému riadenia rizík;

33. „posúdenie rizík pre životné prostredie“ je hodnotenie rizík pre životné prostredie alebo rizík pre verejné zdravie, ktoré predstavuje uvoľnenie lieku do životného prostredia v dôsledku ***výroby,*** používania a likvidácie lieku, a identifikácia opatrení na prevenciu, obmedzenie a zmiernenie rizika. V prípade liekov s antimikrobiálnym mechanizmom účinku zahŕňa posúdenie rizík pre životné prostredie aj hodnotenie rizika výberu na základe antimikrobiálnej rezistencie v životnom prostredí v dôsledku výroby, používania a likvidácie tohto lieku; **[PN 107]**

34. „antimikrobiálna rezistencia“ je schopnosť mikroorganizmu prežiť alebo rásť v prítomnosti koncentrácie antimikrobiálnej látky, ktorá je za bežných okolností ***alebo bola v minulosti*** dostatočná na inhibíciu alebo usmrtenie tohto mikroorganizmu; **[PN 108]**

35. „riziká súvisiace s používaním liekov“ sú akékoľvek riziká:

a) pokiaľ ide o kvalitu, bezpečnosť alebo účinnosť lieku z hľadiska zdravia pacientov alebo verejného zdravia;

b) nežiaducich účinkov lieku na životné prostredie;

c) nežiaducich účinkov na verejné zdravie v dôsledku uvoľnenia lieku do životného prostredia vrátane antimikrobiálnej rezistencie;

36. „hlavný súbor účinnej látky“ je dokument, ktorý obsahuje podrobný opis výrobného procesu, kontroly kvality počas výroby a validácie procesu, vypracovaný ako samostatný dokument výrobcom účinnej látky;

37. „výskumný pediatrický plán“ je program výskumu a vývoja, ktorého cieľom je zabezpečiť získanie údajov potrebných na stanovenie podmienok, za ktorých môže byť liek povolený na liečbu pediatrickej populácie;

38. „pediatrická populácia“ je časť populácie vo veku od narodenia do 18 rokov;

39. „lekársky predpis“ je akýkoľvek lekársky predpis vystavený odborne spôsobilou osobou oprávnenou na túto činnosť;

40. „zneužívanie liekov“ je trvalé alebo sporadické úmyselné nadmerné používanie liekov sprevádzané škodlivými fyzickými alebo psychickými účinkami;

41. „vyváženosť prínosu a rizika“ je posúdenie pozitívnych terapeutických účinkov lieku vo vzťahu k rizikám uvedeným bode 35 písm. a);

42. „zástupca držiteľa povolenia na uvedenie na trh“ je osoba bežne známa ako miestny zástupca poverená držiteľom povolenia na uvedenie na trh, aby držiteľa povolenia na uvedenie na trh zastupovala v príslušnom členskom štáte;

43. „písomná informácia pre používateľov“ je informácia pre používateľov, ktorá je priložená k lieku;

44. „vonkajší obal“ je obal, do ktorého sa vkladá vnútorný obal;

45. „vnútorný obal“ je nádoba alebo iná forma obalu, ktorá je v bezprostrednom kontakte s liekom;

46. „označenie“ sú informácie na vnútornom alebo vonkajšom obale;

47. „názov lieku“ je názov, ktorý môže byť buď vymyslený názov nezameniteľný s bežným názvom alebo bežný či vedecký názov doplnený o ochrannú známku alebo o meno držiteľa povolenia na uvedenie na trh;

48. „bežný názov“ je medzinárodný nechránený názov odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou pre účinnú látku;

49. „sila“ je obsah účinných látok v lieku vyjadrený kvantitatívne na jednotku dávky, na jednotku objemu alebo na jednotku hmotnosti v závislosti od liekovej formy;

50. „falšovaný liek“ je akýkoľvek liek s nepravdivými údajmi o:

    a) jeho totožnosti vrátane obalu a označenia, názvu alebo zloženia z hľadiska ktorejkoľvek zložky vrátane pomocných látok alebo sily týchto zložiek;

    b) jeho zdroji vrátane výrobcu, krajiny výroby, krajiny pôvodu alebo držiteľa povolenia na uvedenie na trh; alebo

    c) jeho histórii vrátane záznamov a dokumentov týkajúcich sa využitých distribučných kanálov.

    Toto vymedzenie nezahŕňa neúmyselné kvalitatívne nedostatky a uplatňuje sa bez toho, aby bolo dotknuté porušovanie práv duševného vlastníctva;

51. „núdzová situácia v oblasti verejného zdravia“ je núdzová situácia v oblasti verejného zdravia na úrovni Únie uznaná Komisiou podľa článku 23 ods. 1 nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2022/2371 ([45]);

52. „subjekt, ktorý nevykonáva hospodársku činnosť“ je akákoľvek právnická alebo fyzická osoba, ktorá nevykonáva hospodársku činnosť a ktorá:

    a) nie je podnikom ani nie je kontrolovaná podnikom a

    b) neuzavrela so žiadnym podnikom nijaké dohody týkajúce sa sponzorstva alebo účasti na vývoji lieku;

53. „mikropodniky, malé a stredné podniky“ sú mikropodniky, malé a stredné podniky, ako sa vymedzuje v článku 2 odporúčania Komisie 2003/361/ES ([46]).

([45]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2022/2371 z 23. novembra 2022 o závažných cezhraničných ohrozeniach zdravia, ktorým sa zrušuje rozhodnutie č. 1082/2013/EÚ (Ú. v. EÚ L 314, 6.12.2022, s. 26).

([46]) Odporúčanie Komisie zo 6. mája 2003 týkajúce sa vymedzenia pojmu mikropodniky, malé a stredné podniky (Ú. v. EÚ L 124, 20.5.2003, s. 36).

54. „zmena“ alebo „zmena podmienok povolenia na uvedenie na trh“ je akákoľvek zmena:

a) obsahu údajov a dokumentov uvedených v článku 6 ods. 2, článkoch 9 až 14 a článku 62, v prílohách I a II k tejto smernici a v článku 6 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004]; alebo

b) v podmienkach rozhodnutia, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie lieku na trh, vrátane súhrnu charakteristických vlastností lieku a akýchkoľvek podmienok, povinností alebo obmedzení, ktoré majú vplyv na povolenie na uvedenie na trh, alebo zmien označenia alebo písomnej informácie pre používateľov spojených so zmenami súhrnu charakteristických vlastností lieku;

55. „štúdia bezpečnosti po vydaní povolenia“ je akákoľvek štúdia týkajúca sa povoleného lieku vykonaná s cieľom identifikovať, charakterizovať alebo kvantifikovať ohrozenie bezpečnosti, a zároveň potvrdiť bezpečnostný profil lieku alebo merať účinnosť opatrení na riadenie rizík;

56. „systém farmakovigilancie“ je systém používaný držiteľom povolenia na uvedenie na trh a členskými štátmi pri plnení úloh a povinností uvedených v kapitole IX a zameraný na monitorovanie bezpečnosti povolených liekov a detekciu akejkoľvek zmeny v ich vyváženosti prínosu a rizika;

57. „hlavný súbor systému farmakovigilancie“ je podrobný opis systému farmakovigilancie, ktorý používa držiteľ povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s jedným alebo viacerými povolenými liekmi;

58. „systém riadenia rizík“ je súhrn farmakovigilančných činností a zásahov, ktorých cieľom je identifikovať, charakterizovať a minimalizovať riziká súvisiace s liekom alebo takýmto rizikám predchádzať, vrátane posúdenia účinnosti takýchto činností a zásahov;

59. „nežiaduci účinok“ je reakcia na liek, ktorá je škodlivá a nechcená;

60. „závažný nežiaduci účinok“ je nežiaduci účinok, ktorý má za následok smrť, ohrozuje život, vyžaduje hospitalizáciu alebo predĺženie prebiehajúcej hospitalizácie, spôsobuje trvalé alebo závažné zdravotné postihnutie alebo všeobecnú nespôsobilosť, alebo ide o vrodenú poruchu alebo vrodenú chybu;

61. „neočakávaný nežiaduci účinok“ je nežiaduci účinok, ktorého povaha, závažnosť alebo dôsledok nie sú v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku;

62. „homeopatický ~~liek~~***výrobok***“ je liek vyrobený z homeopatického základu v súlade s homeopatickými výrobnými postupmi opísanými v Európskom liekopise alebo ak v ňom nie sú uvedené, v liekopisoch, ktoré sú v súčasnosti oficiálne používané v členských štátoch; **[PN 109]**

63. „tradičný rastlinný liek“ je rastlinný liek, ktorý spĺňa podmienky stanovené v článku 134 ods. 1;

64. „rastlinný liek“ je akýkoľvek liek obsahujúci ako účinné látky výlučne jednu alebo viac rastlinných látok alebo jeden alebo viac rastlinných prípravkov alebo jeden alebo viac takýchto rastlinných látok v kombinácii s jedným alebo viacerými rastlinnými prípravkami;

65. „rastlinné látky“ sú všetky prevažne celé, fragmentované alebo rezané rastliny, časti rastlín, riasy, huby, lišajníky v nespracovanej, zvyčajne sušenej alebo čerstvej forme, a určité exsudáty, ktoré neboli podrobené špecifickému spracovaniu, sa tiež považujú za rastlinné látky. Rastlinné látky sú presne vymedzené použitou časťou rastliny a botanickým názvom podľa binomického systému (rod, druh, odroda a autor);

66. „rastlinné prípravky“ sú prípravky získané spracovaním rastlinných látok spôsobom, akým je extrakcia, destilácia, lisovanie, frakcionácia, purifikácia, zahusťovanie alebo fermentácia, vrátane rozomletých alebo na prášok rozdrvených rastlinných látok, tinktúr, extraktov, esenciálnych olejov, štiav získaných lisovaním a spracovaných exsudátov;

67. „rovnocenný tradičný rastlinný liek“ je tradičný rastlinný liek s rovnakými účinnými látkami, bez ohľadu na použité pomocné látky, ktorý má rovnaký alebo podobný zamýšľaný účel, rovnakú silu a rovnaké dávkovanie, ako aj rovnakú alebo podobnú cestu podania ako tradičný rastlinný liek, ktorý je predmetom žiadosti;

68. „veľkoobchodná distribúcia liekov“ sú všetky činnosti verejného obstarávania, držania, dodávania alebo vývozu liekov, ziskové či neziskové, okrem vydávania liekov verejnosti. Tieto činnosti sa vykonávajú s výrobcami alebo ich skladmi, dovozcami, alebo inými veľkoobchodnými distribútormi alebo lekárnikmi a osobami, ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti v dotknutom členskom štáte;

69. „sprostredkovanie liekov“ sú všetky činnosti spojené s predajom alebo nákupom liekov okrem veľkoobchodnej distribúcie, ktoré nezahŕňajú fyzickú manipuláciu a ktoré spočívajú v nezávislom rokovaní a rokovaní v mene inej právnickej alebo fyzickej osoby;

70. „záväzok vyplývajúci zo služieb vo verejnom záujme“ je povinnosť trvale ~~zabezpečovať~~***zaisťovať*** primeraný sortiment liekov, aby sa uspokojili požiadavky určitej geografickej oblasti, a doručovať požadované dodávky vo veľmi krátkom čase do celej dotknutej oblasti. **[PN 110]**

2. Komisia je splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 215 s cieľom meniť vymedzenie pojmov uvedené v odseku 1 bodoch 2 až 6, 8, 14, 16 až ~~31~~***28 a 30*** na základe technického a vedeckého pokroku a s ohľadom na vymedzenie pojmov dohodnuté na úrovni Únie a na medzinárodnej úrovni bez toho, aby sa rozširoval rozsah pôsobnosti vymedzenia pojmov. **[PN 111]**

Kapitola II

Požiadavky na žiadosti o vnútroštátne a centralizované povolenie na uvedenie na trh

Oddiel 1

Všeobecné ustanovenia

Článok 5

Povolenia na uvedenie na trh

1. Liek sa uvedie na trh členského štátu len vtedy, ak príslušné orgány členského štátu udelili povolenie na uvedenie na trh v súlade s kapitolou III (ďalej len „vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh“), alebo bolo udelené povolenie na uvedenie na trh v súlade s [revidovaným nariadením (ES) č. 726/2004] (ďalej len „centralizované povolenie na uvedenie na trh“).

2. Ak bolo udelené prvotné povolenie na uvedenie na trh v súlade s odsekom 1, pre každý vývoj týkajúci sa lieku zahrnutého v povolení, akým sú ďalšie terapeutické indikácie, sily, liekové formy, cesty podania, obchodné úpravy, ako aj pre všetky zmeny povolenia na uvedenie na trh sa takisto musí udeliť povolenie v súlade s odsekom 1, alebo sa takýto vývoj a zmeny musia začleniť do prvotného povolenia na uvedenie na trh. Všetky uvedené povolenia na uvedenie na trh sa považujú za povolenia patriace k tomu istému súhrnnému povoleniu na uvedenie na trh, a to najmä na účely žiadostí o povolenie na uvedenie na trh podľa článkov 9 až 12, aj pokiaľ ide o uplynutie obdobia regulačnej dátovej ochrany v prípade žiadostí obsahujúcich referenčný liek.

Článok 6

Všeobecné požiadavky na žiadosti o povolenie na uvedenie na trh

1. Na získanie povolenia na uvedenie na trh sa dotknutému príslušnému orgánu podáva elektronická žiadosť o povolenie na uvedenie na trh, a to v spoločnom formáte. Agentúra sprístupní tento formát po konzultácii s členskými štátmi.

2. Žiadosť o povolenie na uvedenie na trh obsahuje údaje a dokumentáciu uvedené v prílohe I, ktoré sa predkladajú v súlade s prílohou II.

2a. Povolenie na uvedenie na trh sa môže lieku udeliť na základe hlavného súboru účinnej látky, ďalšieho hlavného súboru o kvalite alebo hlavného súboru platformovej technológie, ak takýto súbor existuje a odkazuje sa naň v žiadosti. **[PN 112]**

3. K dokumentom a informáciám o výsledkoch farmaceutických a predklinických testov, ako aj ku klinickým štúdiám uvedeným v prílohe I musia byť priložené podrobné súhrny v súlade s článkom 7 a podporné nespracované údaje.

4. Systém riadenia rizík uvedený v prílohe I má zodpovedať identifikovaným rizikám a potenciálnym rizikám lieku ***pre ľudské zdravie alebo životné prostredie*** a potrebe údajov o bezpečnosti po vydaní povolenia. **[PN 113]**

5. Žiadosť o povolenie na uvedenie na trh v prípade lieku, ktorý nie je v čase nadobudnutia účinnosti tejto smernice povolený v Únii, a v prípade nových terapeutických indikácií vrátane pediatrických indikácií, nových liekových foriem, nových síl a nových ciest podania povolených liekov, ktoré sú chránené buď dodatkovým ochranným osvedčením podľa [nariadenia (ES) č. 469/2009 – Úrad pre publikácie: nahraďte odkaz novým nástrojom po jeho prijatí], alebo patentom, vďaka čomu sú oprávnené na udelenie dodatkového ochranného osvedčenia, musí obsahovať jeden z týchto dokumentov:

a) výsledky všetkých uskutočnených štúdií a podrobné informácie zhromaždené v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom;

b) rozhodnutie agentúry, ktorým sa udeľuje výnimka pre konkrétny liek podľa článku 75 ods. 1 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004];

c) rozhodnutie agentúry, ktorým sa udeľuje výnimka pre triedu podľa článku 75 ods. 2 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004];

d) rozhodnutie agentúry, ktorým sa udeľuje odklad podľa článku 81 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004];

e) rozhodnutie agentúry prijaté po konzultáciách s Komisiou podľa článku 83 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] o dočasnej výnimke z ustanovenia uvedeného v písmenách a) až d) v prípade núdzových situácií v oblasti zdravia.

Dokumenty predložené podľa písmen a) až d) sa musia kumulatívne vzťahovať na všetky podskupiny pediatrickej populácie.

Ak neexistuje výskumný pediatrický plán v súlade s prvým pododsekom písm. a), alebo ak sa v tejto súvislosti nevykonala porovnávacia štúdia, predloží sa odôvodnenie a v prípade potreby sa získajú aj dôkazy z dlhodobých štúdií po uvedení na trh. **[PN 114]**

6. Ustanovenia odseku 5 sa neuplatňujú na lieky povolené podľa článkov 9, 11, 13, článkov 125 až 141 a lieky povolené podľa článkov 10 a 12, ktoré nie sú chránené dodatkovým ochranným osvedčením podľa [nariadenia (ES) č. 469/2009 – Úrad pre publikácie: nahraďte odkaz novým nástrojom po jeho prijatí], ani patentom, vďaka čomu by boli oprávnené na udelenie dodatkového ochranného osvedčenia.

7. Žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh preukáže, že sa pri vypracúvaní všetkých štúdií na zvieratách uskutočnených na účely podloženia žiadosti postupovalo podľa zásady nahradenia, obmedzenia a zjemnenia, pokiaľ ide o testovanie na zvieratách na vedecké účely v súlade so smernicou 2010/63/EÚ.

Žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh nevykonáva testovanie na zvieratách, ak sú k dispozícii vedecky uspokojivé metódy, ktoré si nevyžadujú testovanie na zvieratách. ***Ak nie sú k dispozícii vedecky uspokojivé metódy, ktoré si nevyžadujú testovanie na zvieratách, žiadatelia, ktorí používajú testovanie na zvieratách, zaručia, že sa pri vypracúvaní všetkých štúdií na zvieratách uskutočnených na účely podloženia žiadosti postupovalo podľa zásady nahradenia, obmedzenia a zjemnenia, pokiaľ ide o testovanie na zvieratách na vedecké účely v súlade so smernicou 2010/63/EÚ.*** **[PN 115]**

Článok 7

Odborné overovanie

1. Žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh zabezpečí vypracovanie podrobných súhrnov podľa článku 6 ods. 3 a ich podpísanie odborníkmi s potrebnou odbornou alebo profesionálnou kvalifikáciou, ktoré potom predloží príslušným orgánom. Odborná alebo profesionálna kvalifikácia odborníkov sa uvedie v stručnom životopise.

2. Odborníci uvedení v odseku 1 odôvodnia každé použitie vedeckej literatúry podľa článku 13 v súlade s požiadavkami stanovenými v prílohe II.

Článok 8

Lieky vyrábané mimo Únie

Členské štáty prijmú všetky primerané opatrenia na zabezpečenie toho, aby:

a) príslušné orgány členských štátov overili, či sú výrobcovia a dovozcovia liekov pochádzajúci z tretích krajín schopní zabezpečovať výrobu v súlade s údajmi poskytnutými podľa prílohy I alebo vykonávať kontroly podľa metód opísaných v údajoch priložených k žiadosti v súlade s prílohou I;

b) príslušné orgány členských štátov mohli v odôvodnených prípadoch povoliť výrobcom a dovozcom liekov pochádzajúcim z tretích krajín, aby určité štádiá výroby alebo určité kontroly uvedené v písmene a) pre nich vykonali tretie strany; v takých prípadoch sa aj overovanie príslušnými orgánmi členských štátov uskutoční v poverenom zariadení.

Oddiel 2

Osobitné požiadavky na skrátené žiadosti o povolenie na uvedenie na trh

Článok 9

Žiadosti týkajúce sa generických liekov

1. Odchylne od článku 6 ods. 2 sa od žiadateľa o povolenie na uvedenie generického lieku na trh nevyžaduje, aby poskytol príslušným orgánom výsledky predklinických testov a klinických štúdií, ak sa preukáže rovnocennosť generického lieku s referenčným liekom.

2. Na účely preukázania rovnocennosti uvedenej v odseku 1 žiadateľ predloží príslušným orgánom štúdie rovnocennosti alebo odôvodnenie nevypracovania takýchto štúdií a preukáže, že generický liek spĺňa príslušné kritériá stanovené v príslušných podrobných usmerneniach.

3. Odsek 1 sa uplatňuje aj vtedy, ak pre referenčný liek nebolo vydané povolenie v členskom štáte, v ktorom sa podáva žiadosť o generický liek. V takom prípade žiadateľ vo svojej žiadosti uvedie názov členského štátu, v ktorom pre referenčný liek je alebo bolo vydané povolenie. Na žiadosť príslušného orgánu členského štátu, v ktorom sa podáva žiadosť, príslušný orgán druhého členského štátu v priebehu jedného mesiaca pošle potvrdenie o tom, že pre referenčný liek je alebo bolo vydané povolenie, spolu s kompletným zložením referenčného lieku a v prípade potreby aj s ďalšou príslušnou dokumentáciou.

Rozličné perorálne liekové formy s okamžitým uvoľňovaním sa pokladajú za rovnakú liekovú formu.

4. Rozličné soli, estery, étery, izoméry, zmesi izomérov, komplexy alebo deriváty účinnej látky sa pokladajú za rovnakú účinnú látku, ak sa ich vlastnosti výrazne nelíšia z hľadiska bezpečnosti alebo účinnosti. V takýchto prípadoch žiadateľ predloží dodatočné informácie, ktorými sa preukazuje, že rozličné soli, estery, étery, izoméry, zmesi izomérov, komplexy alebo deriváty účinnej látky sa od týchto vlastností významne nelíšia.

5. Ak existuje významný rozdiel vo vlastnostiach podľa odseku 4, žiadateľ v žiadosti podľa článku 10 predloží dodatočné informácie s cieľom dokázať bezpečnosť alebo účinnosť rozličných solí, esterov, éterov, izomérov, zmesí izomérov, komplexov alebo derivátov povolenej účinnej látky referenčného lieku.

Článok 10

Žiadosti týkajúce sa hybridných liekov

Ak liek nepatrí do vymedzenia generického lieku alebo sa zmenila jeho sila, lieková forma, cesta podania alebo terapeutické indikácie v porovnaní s referenčným liekom, výsledky vhodných predklinických testov alebo klinických štúdií sa predložia príslušným orgánom v rozsahu potrebnom na stanovenie vedeckého premostenia na údaje, na základe ktorých sa referenčnému lieku udelilo povolenie na uvedenie na trh, a na preukázanie profilu bezpečnosti a účinnosti hybridného lieku. ***Agentúra prijme usmernenia týkajúce sa vhodných skúšok a klinických štúdií na účely povolenia na uvedenie hybridných liekov na trh.*** **[PN 116]**

Článok 11

Žiadosti týkajúce sa biologicky podobných liekov

V prípade biologického lieku, ktorý je podobný referenčnému biologickému lieku (ďalej len „biologicky podobný liek“), sa príslušným orgánom predložia výsledky vhodných testov a štúdií porovnateľnosti. Typ a množstvo doplňujúcich údajov, ktoré sa majú predložiť, musí vyhovovať príslušným kritériám uvedeným v prílohe II a v príslušných podrobných usmerneniach. Výsledky ďalších testov a štúdií z dokumentácie referenčného lieku sa nepredkladajú.

Článok 12

Žiadosti týkajúce sa hybridných biologicky podobných liekov

Ak sa vyskytli zmeny biologicky podobného lieku, pokiaľ ide o jeho silu, liekovú formu, cestu podania alebo terapeutické indikácie v porovnaní s referenčným biologickým liekom (ďalej len „hybridný biologicky podobný liek“), výsledky vhodných predklinických testov alebo klinických štúdií sa predložia príslušným orgánom v rozsahu potrebnom na stanovenie vedeckého premostenia na údaje, na základe ktorých sa referenčnému biologickému lieku udelilo povolenie na uvedenie na trh, a na preukázanie profilu bezpečnosti alebo účinnosti biologicky podobného lieku. ***Agentúra prijme usmernenia týkajúce sa vhodných skúšok a klinických štúdií na účely povolenia na uvedenie hybridných biologicky podobných liekov na trh.*** **[PN 117]**

Článok 13

Žiadosti založené na bibliografických údajoch

Ak nie je alebo nebol povolený žiadny referenčný liek pre účinnú látku dotknutého lieku, žiadateľ odchylne od článku 6 ods. 2 nie je povinný poskytnúť výsledky predklinických testov alebo klinických štúdií, ak môže preukázať, že účinné látky lieku majú v Únii osvedčené lekárske použitie na ten istý terapeutický účel a tou istou cestu podania aspoň desať rokov pri uznanej účinnosti a prijateľnej úrovni bezpečnosti, pokiaľ ide o podmienky stanovené v prílohe II. V takom prípade sa výsledky testov a skúšania nahradia primeranými bibliografickými údajmi v podobe vedeckej literatúry. ***V súvislosti s významom tejto literatúry pre liek sa poskytne odôvodnenie.*** **[PN 118]**

Článok 14

Žiadosti založené na súhlase

Po vydaní povolenia na uvedenie na trh môže držiteľ povolenia na uvedenie na trh na základe písomného povolenia na prístup umožniť použitie všetkej dokumentácie uvedenej v článku 6 ods. 2 na účely preskúmania následných žiadostí týkajúcich sa iných liekov s rovnakým kvalitatívnym a kvantitatívnym zložením účinných látok a s rovnakou liekovou formou.

Oddiel 3

Osobitné požiadavky na žiadosti o určité kategórie liekov

Článok 15

Kombinované lieky s fixnou dávkou, platformové ~~technológie~~***povolenia na uvedenie na trh*** a balíky viacerých liekov
[PN 119]

1. Ak je to opodstatnené terapeutickými účelmi, povolenie na uvedenie na trh sa môže udeliť kombinovanému lieku s fixnou dávkou.

2. Ak je to opodstatnené terapeutickými účelmi, povolenie na uvedenie na trh sa môže ~~za výnimočných okolností~~ udeliť lieku pozostávajúcemu z fixnej a premenlivej zložky, ktorá je vopred vymedzená, aby sa mohlo v prípade potreby zacieliť na rôzne varianty infekčného mikroorganizmu, prípadne aby sa mohol liek prispôsobiť charakteristickým vlastnostiam individuálneho pacienta alebo skupiny pacientov (ďalej len „~~platformová technológia~~***platformové povolenie na uvedenie na trh***“). **[PN 120]**

Žiadateľ, ktorý zamýšľa predložiť žiadosť o povolenie na uvedenie takéhoto lieku na trh, si od dotknutého príslušného orgánu vopred vyžiada súhlas s predložením takejto žiadosti.

3. Ak je to opodstatnené z dôvodov ochrany verejného zdravia a ak v rámci kombinovaného lieku s fixnou dávkou nie je možné účinné látky kombinovať, povolenie na uvedenie na trh sa môže za výnimočných okolností udeliť balíku viacerých liekov.

Žiadateľ, ktorý zamýšľa predložiť žiadosť o povolenie na uvedenie takéhoto lieku na trh, si od dotknutého príslušného orgánu vopred vyžiada súhlas s predložením takejto žiadosti.

Článok 16

Rádioaktívne lieky

1. Povolenie na uvedenie na trh sa vyžaduje v prípade rádionuklidových generátorov, kitov ***na prípravu rádioaktívnych liekov (ďalej len „kity“)*** a rádionuklidových prekurzorov, ak sa nepoužívajú ako vstupná surovina, účinná látka alebo medziprodukt rádioaktívnych liekov, na ktoré sa vzťahuje povolenie na uvedenie na trh podľa článku 5 ods. 1. **[PN 121]**

2. Povolenie na uvedenie na trh sa nevyžaduje pre rádioaktívne lieky pripravené v čase použitia osobou alebo zariadením, ktoré sú podľa vnútroštátnych právnych predpisov oprávnené používať takého rádioaktívne lieky v schválených zariadeniach zdravotnej starostlivosti výlučne z povolených rádionuklidových generátorov, kitov alebo rádionuklidových prekurzorov v súlade s pokynmi výrobcu.

Článok 17

Antimikrobiálne látky

1. Ak sa žiadosť o povolenie na uvedenie na trh týka antimikrobiálnej látky, musí žiadosť okrem informácií uvedených v článku 6 obsahovať tieto informácie:

a) plán uvážlivého používania antimikrobiálnych látok ***a prístupu k nim*** uvedený v prílohe I; **[PN 122]**

b) opis osobitných požiadaviek na informácie uvedených v článku 69 a v prílohe I.

1a. Príslušný orgán členského štátu po udelení povolenia na uvedenie na trh zverejní dokumenty uvedené v odseku 1. **[PN 123]**

2. ***Príslušný orgán preskúma informácie predložené v súlade s odsekom 1 písm. b).*** Príslušný orgán ~~môže uložiť~~***uloží*** držiteľovi povolenia na uvedenie na trh povinnosti, ak zistí, že opatrenia na zmiernenie rizík obsiahnuté v pláne uvážlivého používania antimikrobiálnych látok ***a prístupu k nim*** sú neuspokojivé. **[PN 124]**

3. ***Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vždy, keď je to možné, zabezpečí, aby sa antimikrobiálna látka mohla vydávať na jednotku v množstve zodpovedajúcom trvaniu liečby. Ak sa antimikrobiálna látka nemôže vydávať na jednotku,*** držiteľ povolenia na uvedenie na trh zabezpečí, aby veľkosť balenia antimikrobiálnej látky zodpovedala zvyčajnému dávkovaniu a trvaniu liečby. **[PN 125]**

Článok 18

Integrálne kombinácie liekov so zdravotníckymi pomôckami

1. V prípade integrálnych kombinácií liekov so zdravotníckymi pomôckami predloží žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh údaje o bezpečnom a účinnom používaní integrálnej kombinácie lieku so zdravotníckou pomôckou.

V rámci posúdenia integrálnej kombinácie lieku so zdravotníckou pomôckou v súlade s článkom 29 posúdia príslušné orgány vyváženosť prínosu a rizika integrálnej kombinácie lieku so zdravotníckou pomôckou, pričom zohľadnia vhodnosť používania lieku spoločne so zdravotníckou pomôckou***, podľa potreby najmä u detských pacientov vrátane aspektov, ako je skladovanie, montáž, čistota a technika potrebná na aplikáciu alebo príjem***. **[PN 126]**

2. Pokiaľ ide o bezpečnosť a výkon časti integrálnej kombinácie lieku so zdravotníckou pomôckou, ktorú tvorí zdravotnícka pomôcka, uplatňujú sa príslušné všeobecné požiadavky na bezpečnosť a výkon vymedzené v prílohe I k nariadeniu (EÚ) 2017/745.

3. Žiadosť o povolenie na uvedenie integrálnej kombinácie lieku so zdravotníckou pomôckou na trh obsahuje dokumentáciu, ktorou sa dokladá súlad zdravotníckej pomôcky so všeobecnými požiadavkami na bezpečnosť a výkon, ako sa uvádzajú v odseku 2, v súlade s prílohou II, a to v prípade potreby aj vrátane správy o posúdení zhody vypracovanej notifikovanou osobou.

4. Vo svojom hodnotení príslušnej integrálnej kombinácie lieku s dotknutou zdravotníckou pomôckou príslušné orgány uznajú výsledky posúdenia zhody časti danej integrálnej kombinácie, ktorú tvorí zdravotnícka pomôcka, so všeobecnými požiadavkami na bezpečnosť a výkon podľa prílohy I k nariadeniu (EÚ) 2017/745, prípadne aj výsledky posúdenia notifikovanou osobou.

5. Žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh predloží na žiadosť príslušného orgánu všetky dodatočné informácie týkajúce sa zdravotníckej pomôcky a informácie, ktoré sú potrebné na posúdenie vyváženosti prínosu a rizika integrálnej kombinácie lieku so zdravotníckou pomôckou uvedenej v odseku 1.

Článok 19

Lieky na výlučné použitie so zdravotníckymi pomôckami

1. V prípade liekov na výlučné použitie so zdravotníckou pomôckou predloží žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh údaje o bezpečnom a účinnom používaní lieku s prihliadnutím na jeho používanie so zdravotníckou pomôckou.

V rámci posúdenia lieku uvedeného v prvom pododseku v súlade s článkom 29 posúdia príslušné orgány vyváženosť prínosu a rizika lieku s prihliadnutím na jeho používanie so zdravotníckou pomôckou.

2. V prípade liekov na výlučné použitie so zdravotníckou pomôckou musí zdravotnícka pomôcka spĺňať požiadavky stanovené v nariadení (EÚ) 2017/745.

3. Žiadosť o povolenie na uvedenie lieku na výlučné použitie so zdravotníckou pomôckou na trh musí obsahovať dokumentáciu, ktorou sa dokladá súlad zdravotníckej pomôcky so všeobecnými požiadavkami na bezpečnosť a výkon, ako sa uvádzajú v odseku 2, v súlade s prílohou II, a to v prípade potreby vrátane správy o posúdení zhody vypracovanej notifikovanou osobou.

4. Vo svojom hodnotení lieku uvedeného v odseku 1 príslušné orgány uznajú výsledky posúdenia zhody dotknutej zdravotníckej pomôcky so všeobecnými požiadavkami na bezpečnosť a výkon podľa prílohy I k nariadeniu (EÚ) 2017/745, prípadne vrátane výsledkov posúdenia notifikovanou osobou.

5. Žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh predloží na žiadosť príslušného orgánu všetky dodatočné informácie týkajúce sa zdravotníckej pomôcky a informácie, ktoré sú potrebné na posúdenie vyváženosti prínosu a rizika lieku uvedeného v odseku 1 s prihliadnutím na používanie lieku so zdravotníckou pomôckou.

6. Ak účinok lieku nie je pomocný vo vzťahu k danej zdravotníckej pomôcke, liek musí spĺňať požiadavky tejto smernice a [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] s prihliadnutím na jeho používanie so zdravotníckou pomôckou, a to bez toho, aby boli dotknuté osobitné požiadavky nariadenia (EÚ) 2017/745.

V takomto prípade žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh na žiadosť príslušných orgánov predloží všetky dodatočné informácie týkajúce sa zdravotníckej pomôcky s prihliadnutím na jej používanie s liekom a informácie relevantné na monitorovanie po vydaní povolenia lieku, a to bez toho, aby boli dotknuté osobitné požiadavky [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

Článok 20

Kombinácie liekov s výrobkami inými než zdravotnícke pomôcky

1. V prípade kombinácií lieku s iným výrobkom než so zdravotníckou pomôckou predloží žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh údaje o bezpečnom a účinnom používaní kombinácie lieku a iného výrobku.

V rámci posúdenia kombinácie lieku s iným výrobkom než so zdravotníckou pomôckou v súlade s článkom 29 posúdi príslušný orgán vyváženosť prínosu a rizika kombinácie lieku s iným výrobkom než so zdravotníckou pomôckou pri prihliadnutí na používanie lieku spoločne so zdravotníckou pomôckou.

2. Žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh predloží na žiadosť príslušného orgánu všetky dodatočné informácie týkajúce sa výrobku iného než zdravotnícke pomôcky a informácie, ktoré sú potrebné na posúdenie vyváženosti prínosu a rizika kombinácie liekov s iným výrobkom než so zdravotníckymi pomôckami, s prihliadnutí na vhodnosť používania lieku s výrobkom uvedeným v odseku 1.

Oddiel 4

Osobitné požiadavky na dokumentáciu

Článok 21

Plán riadenia rizík

Žiadateľ o povolenie na uvedenie lieku uvedeného v článkoch 9 a 11 na trh nie je povinný predložiť plán riadenia rizík a jeho súhrn, ak v prípade referenčného lieku neexistujú žiadne dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizík a za predpokladu, že povolenie na uvedenie referenčného lieku na trh nebolo pred predložením žiadosti stiahnuté.

Článok 22

Posúdenie rizík pre životné prostredie a ďalšie informácie o životnom prostredí

1. Pri vypracúvaní posúdenia rizík pre životné prostredie, ktoré sa má predložiť podľa článku 6 ods. 2, prihliadne žiadateľ na vedecké usmernenia týkajúce sa posúdenia rizík liekov na humánne použitie pre životné prostredie uvedené v odseku ~~6~~ ***5*** alebo včas poskytne agentúre, prípadne príslušnému orgánu dotknutého členského štátu, ***riadne podložené*** dôvody, pre ktoré sa v akejkoľvek miere odchýlil od vedeckých usmernení. Žiadateľ prihliadne na všetky existujúce dostupné posúdenia rizík pre životné prostredie vykonané podľa iných právnych predpisov Únie. **[PN 127]**

2. V posúdení rizík pre životné prostredie sa uvedie, či liek, prípadne niektorá z jeho zložiek alebo iných komponentov, predstavuje niektorú z týchto látok podľa kritérií prílohy I k nariadeniu (ES) č. 1272/2008:

a) perzistentné, bioakumulatívne a toxické látky (PBT);

b) veľmi perzistentné a veľmi bioakumulatívne látky (vPvB);

c) perzistentné, mobilné a toxické (PMT), veľmi perzistentné a veľmi mobilné (vPvM);

prípadne endokrinne aktívne látky.

3. Žiadateľ by mal do posúdenia rizík pre životné prostredie zahrnúť aj opatrenia na zmiernenie rizík s cieľom zabrániť emisiám znečisťujúcich látok ***počas výroby, používania a likvidácie lieku*** uvedených v smernici 2000/60/ES, smernici 2006/118/ES, smernici 2008/105/ES a smernici 2010/75/EÚ do ovzdušia, vody a pôdy, alebo ak to nie je možné, obmedziť ich. Žiadateľ musí poskytnúť podrobné vysvetlenie vhodnosti a dostatočnosti navrhovaných zmierňujúcich opatrení, ktorými sa majú zistené riziká pre životné prostredie riešiť. ***V prípade potreby žiadateľ zahrnie aj informácie o dostupných technikách a technikách, ktoré sa použijú na zníženie únikov a emisií lieku, najmä tých, ktoré sa vyskytujú v odpadových vodách z výroby predtým, ako tieto odpadové vody opustia výrobné miesto.*** **[PN 128]**

4. Posúdenie rizík pre životné prostredie v prípade antimikrobiálnych látok zahŕňa posúdenie rizika, pokiaľ ide o výber na základe antimikrobiálnej rezistencie v životnom prostredí, a to v dôsledku celého výrobného dodávateľského reťazca v Únii aj mimo nej, používanie a likvidáciu antimikrobiálnych látok, ***a to aj zdravotníckymi pracovníkmi a pacientmi,*** v prípade potreby aj s prihliadnutím na existujúce medzinárodné normy, podľa ktorých sa pre antibiotiká stanovila predpokladaná koncentrácia, pri ktorej nedochádza k žiadnym účinkom. **[PN 129]**

4a. Do... [12 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] Komisia po konzultácii s agentúrou, Európskou environmentálnou agentúrou (EEA) a Európskym centrom pre prevenciu a kontrolu chorôb (ECDC) vydá usmernenia k vykonávaniu posúdenia rizík antimikrobiálnych látok iných než antibiotík pre životné prostredie. **[PN 130]**

5. Agentúra vypracuje vedecké usmernenia v súlade s článkom 138 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004], v ktorých stanoví technické podrobnosti požiadaviek na posúdenie rizík liekov na humánne použitie pre životné prostredie. V prípade potreby agentúra konzultuje návrh týchto vedeckých usmernení s Európskou chemickou agentúrou (ECHA), Európskym úradom pre bezpečnosť potravín (EFSA) ~~a, Európskou environmentálnou agentúrou (~~EEA~~)~~***, ECDC a príslušnými zainteresovanými stranami vrátane prevádzkovateľov v oblasti pitnej vody a odpadových vôd***.* **[PN 131]**

6. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bezodkladne aktualizuje posúdenie rizík pre životné prostredie pre relevantné príslušné orgány o nové informácie v súlade s článkom 90 ods. 2, ak sú k dispozícii nové informácie, ktoré sa týkajú kritérií posúdenia uvedených v článku 29 a ktoré by mohli viesť k zmene záverov posúdenia rizík pre životné prostredie. Aktualizácia musí obsahovať všetky relevantné informácie pochádzajúce z monitorovania životného prostredia, a to aj monitorovania podľa smernice 2000/60/ES, zo štúdií o ekotoxicite, z nových alebo aktualizovaných posúdení rizík vypracovaných podľa iných právnych predpisov Únie, ako sa uvádza v odseku 1, ako aj údaje o expozícii životného prostredia.

V prípade posúdenia rizík pre životné prostredie vypracovaného pred [Úrad pre publikácie: vložte dátum = 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] príslušný orgán požiada držiteľa povolenia na uvedenie na trh o aktualizovanie posúdenia rizík pre životné prostredie ***s cieľom zahrnúť opatrenia na zmiernenie rizík uvedené v odseku 3. Príslušný orgán tiež požiada držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby aktualizoval posúdenie rizík pre životné prostredie***, ak sa zistili chýbajúce informácie o liekoch, ktoré by mohli poškodzovať životné prostredie. **[PN 132]**

7. V prípade liekov uvedených v článkoch 9 až 12 môže žiadateľ odkázať na štúdie posúdenia rizík pre životné prostredie vypracované pre referenčný liek pri príprave posúdenia rizík pre životné prostredie ***a poskytne akékoľvek ďalšie údaje a vedecké usmernenia ako sa uvádza v odseku 1 tohto článku***. **[PN 133]**

7a. Výsledky hodnotenia posúdenia rizík pre životné prostredie vrátane údajov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, zverejní agentúra alebo podľa potreby príslušný orgán členského štátu. **[PN 134]**

7b. Pri zverejňovaní informácií o posúdení rizík pre životné prostredie vrátane plánu uvážlivého používania antimikrobiálnych látok a plánu prístupu uvedeného v článku 17 príslušný orgán vymaže všetky informácie dôverného obchodného charakteru. **[PN 135]**

Článok 23

Posúdenie rizík pre životné prostredie v prípade liekov povolených pred 30. októbrom 2005

1. Do [Úrad pre publikácie: vložte dátum = ~~30~~***24*** mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] agentúra po konzultácii s príslušnými orgánmi členských štátov***, ECDC***, Európskou chemickou agentúrou (ECHA), Európskym úradom pre bezpečnosť potravín (EFSA) a Európskou environmentálnou agentúrou (EEA) zavedie podľa článku 22 program posudzovania rizík pre životné prostredie pre lieky povolené pred 30. októbrom 2005, v prípade ktorých nebolo vykonané posúdenie rizík pre životné prostredie a ktoré agentúra určila ako potenciálne škodlivé pre životné prostredie v súlade s odsekom 2. **[PN 136]**

Tento program agentúra zverejní.

2. Agentúra na základe prístupu založeného na riziku stanoví vedecké kritériá určovania potenciálnej škodlivosti liekov pre životné prostredie a prioritizácie posúdenia ich rizík pre životné prostredie. V rámci tejto úlohy ~~môže~~ agentúra ***konzultuje s príslušnými zainteresovanými stranami vrátane subjektov spravujúcich rezíduá z liekov a ich výrobu v životnom prostredí a môže*** od držiteľov povolenia na uvedenie na trh vyžadovať predloženie relevantných údajov alebo informácií. **[PN 137]**

3. Držitelia povolenia na uvedenie liekov určených v programe uvedenom v odseku 1 na trh predložia posúdenie rizík pre životné prostredie. Výsledok posúdenia rizík pre životné prostredie vrátane údajov ***a súhrnu štúdií rizík pre životné prostredie a ich výsledkov*** predložených držiteľom povolenia na uvedenie na trh agentúra zverejní. **[PN 138]**

4. Ak sa v programe uvedenom v odseku 1 určí viacero liekov, ktoré obsahujú tú istú účinnú látku a ktoré by mali predstavovať tie isté riziká pre životné prostredie, príslušné orgány členských štátov alebo agentúra vyzvú držiteľov povolenia na uvedenie na trh, aby vypracovali spoločné štúdie na účely posúdenia rizík pre životné prostredie s cieľom minimalizovať zbytočnú duplicitu údajov a použitie zvierat.

Článok 24

Systém monografií posúdenia rizík pre životné prostredie s údajmi o posúdení rizík účinných látok pre životné prostredie

1. Agentúra v spolupráci s príslušnými orgánmi členských štátov zavedie pre povolené lieky systém preskúmania údajov o posúdení rizík pre životné prostredie (ďalej len „monografie posúdenia rizík pre životné prostredie“) založený na účinných látkach ***a zverejní príslušné informácie o tomto systéme***. Monografia posúdenia rizík pre životné prostredie obsahuje komplexný súbor fyzikálno-chemických údajov, údajov o environmentálnom osude a údajov o účinku vyplývajúcich z posúdenia uskutočneného príslušným orgánom. **[PN 139]**

2. Zavedenie systému monografií posúdenia rizík pre životné prostredie vychádza z prioritizácie účinných látok na základe rizika ***a požiadaviek na údaje***. **[PN 140]**

3. Pri vypracúvaní monografie posúdenia rizík pre životné prostredie uvedenej v odseku 1 môže agentúra žiadať od príslušných orgánov členských štátov a od držiteľov povolenia na uvedenie na trh informácie, štúdie a údaje.

4. Agentúra v spolupráci s príslušnými orgánmi členských štátov do ~~troch rokov~~***30 mesiacov*** od nadobudnutia účinnosti tejto smernice zrealizuje pilotný projekt na overenie koncepcie monografií posúdenia rizík pre životné prostredie***, pričom zohľadní výsledky príslušných iniciatív Únie, pokiaľ ide o testovanie na zvieratách***. **[PN 141]**

5. Komisia je splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 215 a na základe výsledkov pilotného projektu na overenie koncepcie uvedeného v odseku 4 s cieľom doplniť túto smernicu stanovením:

a) obsahu a formátu monografií posúdenia rizík pre životné prostredie;

b) postupov prijímania a aktualizácie monografií posúdenia rizík pre životné prostredie;

c) postupov predkladania informácií, štúdií a údajov uvedených v odseku 3;

d) kritérií prioritizácie na základe rizika pre výber a prioritizáciu uvedené v odseku 2;

e) používania monografií posúdenia rizík pre životné prostredie pri nových žiadostiach o povolenie liekov na uvedenie na trh na účely podpory posúdenia ich rizík pre životné prostredie.

Článok 25

Osvedčenie hlavného súboru účinnej látky

1. Žiadatelia o povolenie na uvedenie na trh môžu namiesto predloženia relevantných údajov o chemickej účinnej látke lieku, ktoré sa vyžadujú podľa prílohy II, použiť hlavný súbor účinnej látky, osvedčenie hlavného súboru účinnej látky udelené agentúrou v súlade s týmto článkom (ďalej len „osvedčenie hlavného súboru účinnej látky“) alebo osvedčenie, v ktorom sa potvrdzuje, že kvalita dotknutej účinnej látky sa náležite kontroluje príslušnou monografiou Európskeho liekopisu.

Žiadatelia o povolenie na uvedenie na trh môžu využiť hlavný súbor účinnej látky len vtedy, ak pre ten istý hlavný súbor účinnej látky neexistuje osvedčenie.

2. Osvedčenie hlavného súboru účinnej látky môže vydať agentúra vtedy, keď sa príslušné údaje o dotknutej účinnej látke nenachádzajú v monografii Európskeho liekopisu alebo v osvedčení hlavného súboru účinnej látky.

Žiadosť o získanie osvedčenia hlavného súboru účinnej látky sa predkladá agentúre. Žiadateľ o osvedčenie hlavného súboru účinnej látky preukáže, že na dotknutú účinnú látku sa ešte nevzťahuje monografia Európskeho liekopisu ani osvedčenie hlavného súboru účinnej látky. Agentúra preskúma žiadosť a v prípade kladného výsledku udelí osvedčenie, ktoré platí v celej Únii. V prípade centralizovaných povolení na uvedenie na trh sa môže žiadosť o osvedčenie hlavného súboru účinnej látky predložiť v rámci žiadosti o povolenie na uvedenie príslušného lieku na trh.

Agentúra zriadi databázu hlavných súborov účinných látok, ich hodnotiacich správ a ich osvedčení, pričom zabezpečí ochranu osobných údajov. Agentúra zabezpečuje prístup príslušných orgánov členského štátu k tejto databáze.

3. Hlavný súbor účinnej látky a osvedčenie hlavného súboru účinnej látky obsahujú všetky informácie o účinnej látke požadované v prílohe II.

4. Držiteľ osvedčenia hlavného súboru účinnej látky musí byť výrobcom účinnej látky.

5. Držiteľ osvedčenia hlavného súboru účinnej látky pravidelne aktualizuje hlavný súbor účinnej látky na základe vedeckého a technologického pokroku a zavádza požadované zmeny, aby sa zabezpečila výroba a kontrola účinnej látky v súlade so všeobecne prijímanými vedeckými metódami.

6. Na žiadosť agentúry sa výrobca látky, pre ktorú bola podaná žiadosť o osvedčenie hlavného súboru účinnej látky, alebo držiteľ osvedčenia hlavného súboru účinnej látky podrobia inšpekcii s cieľom overiť informácie uvedené v žiadosti alebo v hlavnom súbore účinnej látky, prípadne overiť ich súlad so správnou výrobnou praxou pre účinné látky uvedenou v článku 160.

Ak výrobca účinnej látky odmietne podstúpiť takúto inšpekciu, agentúra môže pozastaviť alebo zrušiť žiadosť o osvedčenie hlavného súboru účinnej látky.

7. Ak držiteľ osvedčenia hlavného súboru účinnej látky nesplní povinnosti stanovené v odsekoch 5 a 6, agentúra môže pozastaviť alebo zrušiť osvedčenie a príslušné orgány členských štátov môžu pozastaviť alebo odobrať povolenie na uvedenie lieku na trh podložené daným osvedčením, prípadne prijať opatrenia na zakázanie dodávok lieku podložené daným osvedčením.

8. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh udeleného na základe osvedčenia hlavného súboru účinnej látky je za daný liek naďalej zodpovedný.

9. Komisia je splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 215 s cieľom doplniť túto smernicu stanovením:

a) pravidiel, ktorými sa upravuje obsah a formát žiadosti o osvedčenie hlavného súboru účinnej látky;

b) pravidiel preskúmania žiadosti o osvedčenie hlavného súboru účinnej látky a udelenia osvedčenia;

c) pravidiel zverejňovania osvedčení hlavných súborov účinných látok;

d) pravidiel zavádzania zmien hlavného súboru účinnej látky a osvedčenia hlavného súboru účinnej látky;

e) pravidiel prístupu príslušných orgánov členských štátov k hlavnému súboru účinnej látky a súvisiacej hodnotiacej správe;

f) pravidiel prístupu žiadateľov o povolenie na uvedenie na trh a držiteľov povolenia na uvedenie na trh na základe osvedčenia hlavného súboru účinnej látky k hlavnému súboru účinnej látky a hodnotiacej správe.

Článok 26

Ďalšie hlavné súbory o kvalite

1. Žiadatelia o povolenie na uvedenie na trh môžu namiesto predloženia relevantných údajov o účinnej látke inej ako chemickej účinnej látke, prípadne o iných látkach prítomných v lieku alebo použitých pri výrobe lieku, ktoré sa vyžadujú podľa prílohy II, použiť ďalší hlavný súbor o kvalite, osvedčenie ďalšieho hlavného súboru o kvalite udelené agentúrou v súlade s týmto článkom (ďalej len „osvedčenie ďalšieho hlavného súboru o kvalite“) alebo osvedčenie, v ktorom sa potvrdzuje, že kvalita danej látky sa náležite kontroluje v príslušnej monografii Európskeho liekopisu.

Žiadatelia o povolenie na uvedenie na trh môžu využiť osvedčenie ďalšieho hlavného súboru o kvalite len vtedy, ak pre ten istý ďalší hlavný súbor o kvalite neexistuje osvedčenie.

2. Článok 25 ods. 1 až 5, článok 25 ods. 7 a 8 sa uplatňujú mutatis mutandis aj na osvedčenie ďalšieho hlavného súboru o kvalite.

3. Komisia je splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 215 s cieľom doplniť túto smernicu stanovením:

a) pravidiel, ktorými sa upravuje obsah a formát žiadosti o osvedčenie hlavného súboru účinnej látky;

b) ďalších hlavných súborov o kvalite, pre ktoré sa môže použiť osvedčenie s cieľom poskytnúť konkrétne informácie o kvalite látky***, prípravku alebo ďalšieho materiálu, ktoré sú prítomné*** ~~prítomnej~~ v lieku alebo ~~použitej~~***použité*** pri výrobe lieku***, vrátane bunkových terapií a génových terapií***; **[PN 142]**

c) pravidiel preskúmania žiadostí o zverejnenie osvedčení ďalších hlavných súborov o kvalite;

d) pravidiel zavádzania zmien ďalšieho hlavného súboru o kvalite a osvedčenia;

e) pravidiel prístupu príslušných orgánov členského štátu k ďalšiemu hlavnému súboru o kvalite a k súvisiacej hodnotiacej správe;

f) pravidiel prístupu žiadateľov o povolenie na uvedenie na trh a držiteľov povolenia na uvedenie na trh na základe osvedčenia ďalšieho hlavného súboru o kvalite k ďalšiemu hlavnému súboru o kvalite a k hodnotiacej správe.

4. Na žiadosť agentúry sa výrobca látky, ktorá je prítomná v lieku alebo bola použitá pri výrobe lieku a pre ktorú bola podaná žiadosť o osvedčenie ďalšieho hlavného súboru o kvalite, alebo držiteľ osvedčenia ďalšieho hlavného súboru o kvalite podrobia inšpekcii s cieľom overiť informácie uvedené v žiadosti alebo v hlavnom súbore o kvalite.

Ak výrobca tejto látky odmietne podstúpiť takúto inšpekciu, agentúra môže pozastaviť alebo zrušiť žiadosť o osvedčenie ďalšieho hlavného súboru o kvalite.

Článok 26a

Ďalšie hlavné súbory platformovej technológie

1. Žiadatelia o povolenie na uvedenie na trh môžu namiesto predloženia príslušných údajov súvisiacich s platformovou technológiou použiť ďalší hlavný súbor platformovej technológie alebo o osvedčenie ďalšieho hlavného súboru platformovej technológie udelené agentúrou v súlade s týmto článkom (ďalej len „osvedčenie ďalšieho hlavného súboru platformovej technológie“).

2. Článok 25 ods. 1 až 5, 7 a 8 sa uplatňujú mutatis mutandis aj na osvedčenia ďalšieho hlavného súboru platformovej technológie.

3. V záujme správnosti opisu hlavného súboru platformovej technológie, agentúra poskytne potrebné informácie uverejnené v jej vedeckých usmerneniach.

4. Komisia je splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 215 s cieľom doplniť túto smernicu stanovením:

a) pravidiel, ktorými sa upravuje obsah a formát žiadosti o osvedčenie ďalšieho hlavného súboru platformovej technológie;

b) ďalších hlavných súborov platformovej technológie, pre ktoré sa môže použiť osvedčenie s cieľom poskytnúť konkrétne informácie o platformovej technológii, pomocou ktorej je daná látka prítomná v lieku alebo použitá pri výrobe lieku;

c) pravidiel preskúmania žiadostí o zverejnenie osvedčení ďalších hlavných súborov platformovej technológie;

d) pravidiel zavádzania zmien v ďalšom hlavnom súbore platformovej technológie a v jeho osvedčení;

e) pravidiel prístupu príslušných orgánov členského štátu k ďalšiemu hlavnému súboru platformovej technológie a k jeho hodnotiacej správe;

f) pravidiel prístupu k ďalšiemu hlavnému súboru platformovej technológie a k jeho hodnotiacej správe pre žiadateľov o povolenie na uvedenie na trh a držiteľov povolenia na uvedenie na trh na základe osvedčenia ďalšieho hlavného súboru platformovej technológie.

5. Agentúra vypracuje a uverejní vedecké usmernenia k požiadavkám na ďalší hlavný súbor platformovej technológie.

6. Na žiadosť agentúry sa výrobca látky, ktorá je prítomná v lieku alebo použitá pri jeho výrobe, a pre ktorú bola podaná žiadosť o osvedčenie ďalšieho hlavného súboru platformovej technológie, alebo držiteľ osvedčenia ďalšieho hlavného súboru platformovej technológie podrobia inšpekcii, ktorou sa overia informácie uvedené v žiadosti alebo v hlavnom súbore.

Ak majiteľ ďalšieho hlavného súboru platformovej technológie odmietne podstúpiť takúto inšpekciu, agentúra môže pozastaviť alebo zrušiť žiadosť o osvedčenie ďalšieho hlavného súboru platformovej technológie. **[PN 143]**

Článok 27

Pomocné látky

1. Žiadateľ poskytne informácie o pomocných látkach použitých v lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v prílohe II.

Pomocné látky skúmajú príslušné orgány ako súčasť lieku.

2. Farbivá sa v liekoch používajú len vtedy, ak sú uvedené v niektorom z týchto zoznamov:

a) zoznam Únie obsahujúci schválené prídavné látky v potravinách, uvedený v tabuľke 1 časti B prílohy II k nariadeniu (ES) č. 1333/2008, pričom sú v súlade s kritériami čistoty a špecifikáciami stanovenými v nariadení Komisie (EÚ) č. 231/2012;

b) zoznam zostavený Komisiou podľa odseku 3.

3. Komisia môže zostaviť zoznam farbív, ktoré sú schválené na použitie v liekoch iných, ako sú farbivá uvedené v zozname Únie obsahujúcom prídavné látky v potravinách.

V prípade potreby príjme Komisia na základe stanoviska agentúry rozhodnutie o tom, či sa dotknuté farbivo pridá do zoznamu farbív, ktoré sú schválené na použitie v liekoch, uvedeného v prvom pododseku.

Do zoznamu farbív, ktoré sú schválené na použitie v liekoch, možno pridať len farbivo, ktoré bolo odstránené zo zoznamu Únie obsahujúceho schválené prídavné látky v potravinách.

V prípade potreby zoznam farbív, ktoré sú schválené na použitie v liekoch, obsahuje kritériá čistoty, špecifikácie alebo obmedzenia platné pre farbivá uvedené v danom zozname.

Zoznam farbív, ktoré sú schválené na použitie v liekoch, sa stanoví vo vykonávacích aktoch. Uvedené vykonávacie akty sa prijmú v súlade s postupom preskúmania uvedeným v článku 214 ods. 2.

4. Ak sa zo zoznamu Únie obsahujúceho prídavné látky v potravinách farbivo odstráni na základe vedeckého stanoviska Európskeho úradu pre bezpečnosť potravín (ďalej len „EFSA“), agentúra na žiadosť Komisie alebo z vlastnej iniciatívy bezodkladne vydá vedecké stanovisko týkajúce sa používania dotknutého farbiva v lieku, pričom ~~v prípade potreby~~ prihliadne na stanovisko úradu EFSA. Stanovisko agentúry prijme Výbor pre lieky na humánne použitie. **[PN 144]**

Agentúra bezodkladne zašle Komisii svoje vedecké stanovisko k používaniu farbiva v lieku spoločne s hodnotiacou správou.

Komisia na základe stanoviska agentúry bezodkladne rozhodne o tom, či sa dotknuté farbivo môže používať v liekoch, prípadne ho aj začlení do zoznamu farbív, ktoré sú schválené na použitie v liekoch, uvedeného v odseku 3.

5. Ak bolo farbivo odstránené zo zoznamu Únie obsahujúceho schválené prídavné látky v potravinách z dôvodov, ktoré si nevyžadujú stanovisko úradu EFSA, Komisia rozhodne o používaní dotknutého farbiva v liekoch, prípadne ho začlení do zoznamu farbív, ktoré sú schválené na použitie v liekoch, uvedeného v odseku 3. Komisia si ~~môže~~ v takých prípadoch ~~vyžiadať~~***vyžiada*** stanovisko agentúry. **[PN 145]**

6. Farbivo, ktoré bolo odstránené zo zoznamu Únie obsahujúceho schválené prídavné látky v potravinách, je stále možné používať ako farbivo v liekoch, kým Komisia neprijme rozhodnutie o tom, či toto farbivo začlení do zoznamu farbív, ktoré sú schválené na použitie v liekoch v súlade s odsekom 3.

7. Odseky 2 až 6 sa uplatňujú aj na farbivá používané vo veterinárnych liekoch vymedzených v článku 4 bode 1 nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2019/6 ([47]).

Oddiel 5

Upravené požiadavky na dokumentáciu

Článok 28

Upravené rámce v dôsledku charakteristických vlastností alebo metód týkajúcich sa lieku

1. Na lieky uvedené v prílohe VII sa vzťahujú osobitné vedecké alebo regulačné požiadavky z dôvodu charakteristických vlastností alebo metód týkajúcich sa lieku, keď:

a) nie je možné primerane posúdiť liek alebo kategóriu liekov uplatnením platných požiadaviek, a to z dôvodu vedeckých alebo regulačných výziev vyplývajúcich z charakteristických vlastností alebo metód týkajúcich sa lieku a

b) charakteristické vlastnosti alebo metódy pozitívne ovplyvňujú kvalitu, bezpečnosť a účinnosť lieku alebo kategórie lieku, prípadne významne prispievajú k prístupu pacientov alebo starostlivosti o pacientov.

2. Komisia je splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 215, ktorými sa mení príloha VII, s cieľom zohľadniť vedecký a technický pokrok.

3. Komisia je splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 215 s cieľom doplniť túto smernicu stanovením:

a) podrobných pravidiel udeľovania povolení na uvedenie na trh a dozoru nad liekmi uvedenými v odseku 1;

b) technickej dokumentácie, ktorú majú žiadatelia o povolenie na uvedenie liekov uvedených v odseku 1 na trh predložiť.

([47]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2019/6 z 11. decembra 2018 o veterinárnych liekoch a o zrušení smernice 2001/82/ES.

4. Podrobné pravidlá uvedené v odseku 3 písm. a) musia byť primerané riziku a vplyvu, ktorý je s nimi spojený. Môžu zahŕňať upravené, posilnené, vyňaté alebo odložené požiadavky. Každá výnimka alebo odklad musia byť v nevyhnutnom, primeranom a riadne odôvodnenom rozsahu obmedzené charakteristickými vlastnosťami alebo metódami týkajúcimi sa lieku a musia sa pravidelne skúmať a hodnotiť. Okrem podrobných pravidiel uvedených v odseku 3 písm. a) sa uplatňujú všetky ostatné pravidlá stanovené v tejto smernici.

5. Do prijatia podrobných pravidiel podľa odseku 3 pre osobitné lieky uvedené v prílohe VII sa môže žiadosť o uvedenie daného lieku na trh predkladať v súlade s článkom 6 ods. 2.

6. Pri prijímaní delegovaných aktov uvedených v tomto článku Komisia prihliadne na všetky dostupné informácie vyplývajúce z experimentálneho regulačného prostredia zavedeného v súlade s článkom 115 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

6a. Komisia predloží Európskemu parlamentu a Rade správu o uplatňovaní prispôsobených rámcov. Prvá správa sa predloží päť rokov po [Úrad pre publikácie: vložte dátum = 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] a potom sa predkladá každých päť rokov. **[PN 146]**

Kapitola III

Postupy udeľovania vnútroštátnych povolení na uvedenie na trh

Oddiel 1

Všeobecné ustanovenia

Článok 29

Preskúmanie žiadosti o povolenie na uvedenie na trh

1. Pri skúmaní žiadosti predloženej v súlade s článkom 6 a článkami 9 až 14 príslušný orgán členského štátu:

a) overí, či sú údaje a dokumentácia predložené na podporu žiadosti v súlade s článkom 6 a článkami 9 až 14 (ďalej len „validácia“), a preskúma, či sú splnené podmienky na vydanie povolenia na uvedenie na trh stanovené v článkoch 43 až 45;

b) môže podrobiť liek, jeho vstupné suroviny alebo zložky a v prípade potreby jeho medziprodukty alebo iné komponenty testovaniu v úradnom laboratóriu na kontrolu liekov alebo v laboratóriu, ktoré členský štát určil na tento účel, aby sa ubezpečil, že kontrolné metódy použité výrobcom liekov a opísané v údajoch priložených k žiadosti v súlade s prílohou I sú uspokojivé;

c) môže v prípade potreby požiadať žiadateľa o doplnenie údajov priložených k žiadosti vo vzťahu k bodom vymenovaným v článku 6 a článkoch 9 až 14;

d) môže posúdiť ďalšie dostupné dôkazy a rozhodnúť o nich, a to nezávisle od údajov predložených žiadateľom o povolenie na uvedenie na trh.

2. Ak príslušný orgán členského štátu využije možnosť uvedenú v prvom pododseku písm. c), plynutie časového limitu stanoveného v článku 30 sa pozastaví až do poskytnutia požadovaných doplňujúcich informácií alebo na obdobie, ktoré má žiadateľ na poskytnutie ústneho alebo písomného vysvetlenia.

3. Ak príslušný orgán členského štátu usúdi, že žiadosť o povolenie na uvedenie na trh nie je úplná alebo obsahuje kritické nedostatky, ktoré môžu brániť hodnoteniu lieku, informuje o tom žiadateľa a stanoví lehotu na predloženie chýbajúcich informácií a dokumentácie. Ak žiadateľ nepredloží chýbajúce informácie a dokumentáciu v stanovenej lehote, žiadosť sa ***štandardne*** považuje za stiahnutú. **[PN 147]**

4. Ak pri skúmaní žiadosti o povolenie na uvedenie na trh príslušný orgán členského štátu usúdi, že predložené údaje nie sú dostatočnej kvality alebo nie sú dostatočne podrobné na to, aby bolo možné skúmanie žiadosti dokončiť, preskúmanie možno ukončiť do 90 dní od validácie žiadosti.

Príslušný orgán členského štátu zhrnie nedostatky v písomnej forme. Na základe toho príslušný orgán členského štátu náležite informuje žiadateľa a stanoví ***primeranú*** lehotu na odstránenie nedostatkov. Žiadosť sa pozastaví dovtedy, kým žiadateľ nedostatky neodstráni. Ak žiadateľ uvedené nedostatky neodstráni v lehote stanovenej príslušným orgánom členského štátu, žiadosť sa ***štandardne*** považuje za stiahnutú. **[PN 148]**

4a. Pri zverejňovaní informácií o posúdení rizík pre životné prostredie a plánu uvážlivého používania antimikrobiálnych látok a plánu prístupu uvedeného v článku 17 príslušný orgán vymaže všetky informácie dôverného obchodného charakteru. **[PN 149]**

Článok 30

Trvanie preskúmania žiadosti o povolenie na uvedenie na trh

Členské štáty prijmú všetky primerané opatrenia na zabezpečenie toho, aby sa vydávanie povolení na uvedenie liekov na trh dokončilo maximálne v priebehu 180 dní odo dňa predloženia platnej žiadosti, ktoré plynú odo dňa validácie žiadosti o povolenie na uvedenie na trh.

Článok 31

Druhy postupov udeľovania vnútroštátnych povolení na uvedenie na trh

Vnútroštátne povolenia na uvedenie na trh možno udeliť v súlade s postupmi stanovenými v článku 32 (výlučne vnútroštátny postup udeľovania povolení na uvedenie na trh), článkoch 33 a 34 (decentralizovaný postup udeľovania vnútroštátnych povolení na uvedenie na trh) alebo článkoch 35 a 36 (postup vzájomného uznávania vnútroštátnych povolení na uvedenie na trh).

Oddiel 2

Povolenia na uvedenie na trh platné v jednom členskom štáte

Článok 32

Výlučne vnútroštátny postup udeľovania povolení na uvedenie na trh

1. Žiadosť o povolenie na uvedenie na trh podľa článku 6 ods. 2 v rámci výlučne vnútroštátneho postupu udeľovania povolení na uvedenie na trh sa predkladá príslušnému orgánu v tom členskom štáte, v ktorom sa žiada o povolenie na uvedenie na trh.

2. Príslušný orgán v dotknutom členskom štáte preskúma žiadosť v súlade s článkami 29 a 30 a udelí povolenie na uvedenie na trh v súlade s článkami 43 až 45 a platnými vnútroštátnymi ustanoveniami.

3. Povolenie na uvedenie na trh udelené v rámci výlučne vnútroštátneho postupu udeľovania povolení na uvedenie na trh je platné len v členskom štáte príslušného orgánu, ktorý ho udelil.

Oddiel 3

Povolenia na uvedenie na trh platné vo viacerých členských štátoch

Článok 33

Rozsah pôsobnosti decentralizovaného postupu udeľovania vnútroštátnych povolení na uvedenie na trh

1. Žiadosť o povolenie na uvedenie na trh v rámci decentralizovaného postupu udeľovania vnútroštátnych povolení na uvedenie toho istého lieku na trh vo viacerých členských štátoch sa predkladá príslušným orgánom v tých členských štátoch, v ktorých sa žiada o povolenie na uvedenie na trh.

2. Príslušné orgány v dotknutom členskom štáte preskúmajú žiadosti v súlade s článkami 29, 30 a 34 a udelia povolenie na uvedenie na trh v súlade s článkami 43 až 45.

3. Ak príslušný orgán členského štátu zaznamená, že príslušný orgán v inom členskom štáte skúma inú žiadosť o povolenie na uvedenie na trh pre ten istý liek, príslušné orgány dotknutých členských štátov odmietnu preskúmať žiadosť a oznámia žiadateľovi, že sa uplatňujú ustanovenia článkov 35 a 36.

4. Ak sú príslušné orgány členských štátov informované o tom, že iný členský štát povolil liek, ktorý je predmetom žiadosti o povolenie na uvedenie na trh v dotknutom členskom štáte, zamietnu žiadosť, ak nebola podaná v súlade s ustanoveniami článkov 35 a 36.

5. Povolenia na uvedenie na trh udelené v rámci decentralizovaného postupu udeľovania vnútroštátnych povolení na uvedenie na trh sú platné len v členských štátoch príslušného orgánu, ktorý ich udelil.

Článok 34

Decentralizovaný postup udeľovania vnútroštátnych povolení na uvedenie na trh

1. S cieľom získať vnútroštátne povolenie na uvedenie toho istého lieku na trh vo viacerých členských štátoch v rámci decentralizovaného postupu udeľovania povolení na uvedenie na trh žiadateľ predloží žiadosť o povolenie na uvedenie na trh na základe totožnej dokumentácie príslušnému orgánu členského štátu podľa svojho výberu na účely vypracovania hodnotiacej správy o lieku v súlade s článkom 43 ods. 5 a dodržania súladu s týmto oddielom (ďalej len „referenčný členský štát pre decentralizovaný postup“), ako aj príslušným orgánom v ostatných dotknutých členských štátoch.

2. Žiadosť o povolenie na uvedenie na trh obsahuje:

a) údaje a dokumentáciu uvedené v článku 6, článkoch 9 až 14 a článku 62;

b) zoznam členských štátov dotknutých žiadosťou.

3. ~~Žiadateľ~~***Príslušný orgán referenčného členského štátu pre decentralizovaný postup*** informuje ~~všetky~~***o žiadosti koordinačnú skupinu pre decentralizované postupy a postupy vzájomného uznávania, ktorá následne informuje*** príslušné orgány všetkých členských štátov ~~o svojej žiadosti v čase jej predloženia~~. Príslušný orgán členského štátu môže z opodstatnených dôvodov ochrany verejného zdravia požiadať o zapojenie do uvedeného postupu, pričom o tejto svojej požiadavke informuje žiadateľa a príslušný orgán referenčného členského štátu pre decentralizovaný postup do 30 dní odo dňa predloženia žiadosti. Žiadateľ bezodkladne poskytne žiadosť príslušným orgánom uvedených členských štátov, ktoré sa zapájajú do postupu. **[PN 150]**

4. Ak pri skúmaní žiadosti o povolenie na uvedenie na trh príslušný orgán referenčného členského štátu pre decentralizovaný postup usúdi, že predložené údaje nie sú dostatočnej kvality alebo nie sú dostatočne podrobné na to, aby bolo možné skúmanie žiadosti dokončiť, preskúmanie možno ukončiť do 90 dní od validácie žiadosti.

Príslušný orgán referenčného členského štátu pre decentralizovaný postup zhrnie nedostatky v písomnej forme. Na základe toho príslušný orgán referenčného členského štátu pre decentralizovaný postup náležite informuje žiadateľa a príslušné orgány dotknutých členských štátov a stanoví lehotu na odstránenie nedostatkov. Žiadosť sa pozastaví dovtedy, kým žiadateľ nedostatky neodstráni. Ak žiadateľ uvedené nedostatky neodstráni v lehote stanovenej príslušným orgánom referenčného členského štátu pre decentralizovaný postup, žiadosť sa ***štandardne*** považuje za stiahnutú. **[PN 151]**

Príslušný orgán referenčného členského štátu pre decentralizovaný postup o tom informuje príslušné orgány dotknutých členských štátov a žiadateľa.

5. Do 120 dní od validácie žiadosti príslušný orgán referenčného členského štátu pre decentralizovaný postup vypracuje hodnotiacu správu, súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie a písomnú informáciu pre používateľov a zašle ich dotknutým členským štátom a žiadateľovi.

6. Príslušné orgány dotknutých členských štátov do 60 dní od prijatia hodnotiacej správy schvália hodnotiacu správu, súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie a písomnú informáciu pre používateľov a informujú o tom príslušný orgán referenčného členského štátu pre decentralizovaný postup. Príslušný orgán referenčného členského štátu pre decentralizovaný postup zaznamená dohodu všetkých strán, uzavrie postup a informuje o tom žiadateľa.

7. Do 30 dní od uznania dohody príslušné orgány všetkých dotknutých členských štátov, v ktorých bola predložená žiadosť v súlade s odsekom 1, prijmú rozhodnutie podľa článkov 43 až 45 a v súlade so schválenou hodnotiacou správou, schváleným súhrnom charakteristických vlastností lieku, označením a písomnou informáciou pre používateľov.

Oddiel 4

Vzájomné uznávanie vnútroštátnych povolení na uvedenie na trh

Článok 35

Rozsah postupu vzájomného uznávania vnútroštátnych povolení na uvedenie na trh

Žiadosť o povolenie na uvedenie na trh v rámci postupu vzájomného uznávania vnútroštátnych povolení na uvedenie na trh udelených podľa článkov 43 až 45 a v súlade s článkom 32 sa predkladá príslušným orgánom iných členských štátov v súlade s postupom stanoveným v článku 36.

Článok 36

Postup vzájomného uznávania vnútroštátnych povolení na uvedenie na trh

1. Žiadosť o vzájomné uznanie povolenia na uvedenie toho istého lieku na trh, udeleného podľa článkov 43 až 45 a v súlade s článkom 32 vo viacerých členských štátoch, sa predkladá príslušnému orgánu členského štátu, ktorý udelil povolenie na uvedenie na trh (ďalej len „referenčný členský štát pre postup vzájomného uznávania“), a príslušným orgánom dotknutých členských štátov, v ktorých sa žiadateľ usiluje získať vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh.

2. Žiadosť obsahuje zoznam členských štátov dotknutých žiadosťou.

3. Príslušný orgán referenčného členského štátu pre postup vzájomného uznávania zamietne žiadosť o vzájomné uznanie povolenia na uvedenie lieku na trh do jedného roka od udelenia daného povolenia na uvedenie na trh, ak príslušný orgán členského štátu neinformuje príslušný orgán referenčného členského štátu pre postup vzájomného uznávania o svojom záujme o tento liek.

4. ~~Žiadateľ~~***Príslušný orgán referenčného členského štátu pre decentralizovaný postup informuje o žiadosti koordinačnú skupinu pre decentralizované postupy a postupy vzájomného uznávania, ktorá následne*** informuje príslušné orgány všetkých členských štátov ~~o svojej žiadosti v čase jej predloženia~~. Príslušný orgán členského štátu môže z opodstatnených dôvodov ochrany verejného zdravia požiadať o zapojenie do uvedeného postupu, pričom o tejto svojej požiadavke informuje žiadateľa a príslušný orgán referenčného členského štátu pre postup vzájomného uznávania do 30 dní odo dňa predloženia žiadosti. Žiadateľ bezodkladne poskytne žiadosť príslušným orgánom uvedených členských štátov, ktoré sa zapájajú do postupu. **[PN 152]**

5. Ak to príslušné orgány dotknutých členských štátov vyžadujú, držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiada príslušný orgán referenčného členského štátu pre postup vzájomného uznávania o aktualizovanie hodnotiacej správy vypracovanej o lieku, ktorého sa žiadosť týka. V takom prípade referenčný členský štát aktualizuje hodnotiacu správu do 90 dní od validácie žiadosti. Ak príslušné orgány dotknutých členských štátov nevyžadujú aktualizovanie hodnotiacej správy, referenčný členský štát predloží hodnotiacu správu do 30 dní.

6. Príslušné orgány dotknutých členských štátov do 60 dní od prijatia hodnotiacej správy schvália hodnotiacu správu, súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie a písomnú informáciu pre používateľov a informujú o tom príslušný orgán referenčného členského štátu.

7. Príslušný orgán referenčného členského štátu pre postup vzájomného uznávania zaznamená dohodu všetkých strán, uzavrie postup a informuje o tom žiadateľa. Hodnotiaca správa sa spoločne so súhrnom charakteristických vlastností lieku, označením a písomnou informáciou pre používateľov schválenými príslušným orgánom referenčného členského štátu pre postup vzájomného uznávania zašlú dotknutému členskému štátu a žiadateľovi.

8. Do 30 dní od uznania dohody príslušné orgány všetkých dotknutých členských štátov, v ktorých bola predložená žiadosť v súlade s odsekom 1, prijmú rozhodnutie podľa článkov 43 až 45 a v súlade so schválenou hodnotiacou správou a schváleným súhrnom charakteristických vlastností lieku, označením a písomnou informáciou pre používateľov.

Oddiel 5

Koordinácia vnútroštátneho povolenia na uvedenie na trh

Článok 37

Koordinačná skupina pre decentralizovaný postup a postup vzájomného uznávania

1. Zriaďuje sa koordinačná skupina pre decentralizovaný postup a postup vzájomného uznávania (ďalej len „koordinačná skupina“) na tieto účely:

a) preskúmanie všetkých otázok súvisiacich s vnútroštátnym povolením na uvedenie lieku na trh v dvoch alebo viacerých členských štátoch v súlade s postupmi stanovenými v oddieloch 3, 4 a 5 tejto kapitoly a v článku 95;

b) preskúmanie otázok súvisiacich s dohľadom nad liekmi, ktorých sa vnútroštátne povolenia na uvedenie na trh týkajú, a to v súlade s článkami 108, 110, 112, 116 a 121;

c) preskúmanie otázok súvisiacich so zmenami vnútroštátnych povolení na uvedenie na trh v súlade s článkom 93 ods. 1.

Pri plnení svojich úloh v oblasti farmakovigilancie uvedených v prvom pododseku písm. b) vrátane schvaľovania systémov riadenia rizík a monitorovania ich účinnosti sa koordinačná skupina spolieha na vedecké hodnotenie a odporúčania Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík uvedeného v článku 149 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

2. Koordinačná skupina pozostáva z jedného zástupcu za každý členský štát ~~vymenovaného na trojročné~~***a jedného zástupcu z organizácií pacientov vymenovaných na obnoviteľné*** obdobie~~, ktoré možno obnoviť. Členské štáty môžu vymenovať náhradníka na trojročné~~ ***troch rokov. Náhradníci môžu byť vymenovaní na*** obdobie ***troch rokov***, ktoré ~~možno obnoviť~~***je obnoviteľné***. Členov koordinačnej skupiny môžu sprevádzať odborníci. **[PN 153]**

Členovia koordinačnej skupiny a odborníci sa pri plnení svojich úloh opierajú o vedecké a regulačné zdroje, ktoré sú k dispozícii príslušným orgánom členských štátov. Každý príslušný orgán členského štátu monitoruje odbornú úroveň vykonaných hodnotení a pomáha vymenovaným členom koordinačnej skupiny a odborníkom pri ich činnosti.

Pokiaľ ide o transparentnosť a nezávislosť členov koordinačnej skupiny, uplatňuje sa článok 147 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

3. Agentúra zabezpečí sekretariát tejto koordinačnej skupiny. Koordinačná skupina vypracuje svoj vlastný rokovací poriadok, ktorý nadobudne účinnosť po kladnom stanovisku Komisie. Rokovací poriadok sa zverejní.

4. Výkonný riaditeľ agentúry alebo jeho zástupca a zástupcovia Komisie musia byť prítomní na všetkých zasadnutiach koordinačnej skupiny.

5. Členovia koordinačnej skupiny zabezpečia primeranú koordináciu úloh skupiny s činnosťou príslušných orgánov členských štátov vrátane poradných subjektov zapojených do vydania povolenia na uvedenie na trh.

6. Pokiaľ v tejto smernici nie je stanovené inak, všetci zástupcovia členských štátov zastúpených v koordinačnej skupine vyvinú čo najväčšie úsilie na dosiahnutie stanoviska k prijímanému opatreniu na základe konsenzu. Ak takýto konsenzus nie je možné dosiahnuť, preváži stanovisko väčšiny členských štátov zastúpených v koordinačnej skupine.

7. Od členov koordinačnej skupiny sa aj po ukončení ich členstva vyžaduje, aby zachovávali mlčanlivosť v prípade informácií, na ktoré sa vzťahuje povinnosť zachovávať služobné tajomstvo.

Článok 38

Rozdielne stanoviská členských štátov pri decentralizovanom postupe alebo postupe vzájomného uznávania

1. Ak na konci obdobia stanoveného v článku 34 ods. 6 alebo článku 36 ods. 6 panuje z dôvodu potenciálneho závažného rizika pre verejné zdravie medzi členskými štátmi nezhoda v tom, či možno vydať povolenie na uvedenie na trh, dotknuté členské štáty, ktoré vyjadrili nesúhlas, predložia podrobné vysvetlenie sporných bodov a dôvody svojho stanoviska referenčnému členskému štátu, ostatným dotknutým členským štátom a žiadateľovi. Sporné body sa bez zbytočného odkladu postúpia koordinačnej skupine.

2. Potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie sa vymedzuje v usmerneniach, ktoré prijme Komisia.

3. V rámci koordinačnej skupiny sa všetky dotknuté členské štáty, ktoré vyjadrili nesúhlas, čo najviac usilujú o dosiahnutie dohody v súvislosti s opatrením, ktoré sa má prijať. Žiadateľovi poskytnú možnosť ústne alebo písomne vyjadriť stanovisko. Ak do 60 dní od oznámenia sporných bodov členské štáty dospejú k dohode na základe konsenzu, referenčný členský štát zaznamená túto dohodu, uzavrie postup a informuje o tom žiadateľa. Uplatňuje sa postup stanovený v článku 34 ods. 7 alebo článku 36 ods. 8.

4. Ak v priebehu 60-dňovej lehoty stanovenej v odseku 3 nie je možné dosiahnuť dohodu na základe konsenzu, stanovisko väčšiny členských štátov zastúpených v rámci koordinačnej skupiny sa predloží Komisii, ktorá uplatní postup stanovený v článkoch 41 a 42.

5. Za okolností uvedených v odseku 4 môžu členské štáty, ktoré schválili hodnotiacu správu, súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie a písomnú informáciu pre používateľov predložené referenčným členským štátom, na žiadosť žiadateľa povoliť liek bez toho, aby čakali na výsledok postupu stanoveného v článku 41. V takom prípade nie je udeleným vnútroštátnym povolením na uvedenie na trh dotknutý výsledok uvedeného postupu.

Článok 39

Postup preskúmania rozdielnych rozhodnutí členských štátov

Ak boli žiadosti o vnútroštátne povolenie na uvedenie konkrétneho lieku na trh predložené v súlade s článkom 6 a článkami 9 až 14 a ak členské štáty prijali rozdielne rozhodnutia týkajúce sa vnútroštátneho povolenia na uvedenie na trh, jeho zmeny, pozastavenia alebo odobratia, prípadne súhrnu charakteristických vlastností lieku, príslušný orgán členského štátu, Komisia alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh môžu vec postúpiť Výboru pre lieky na humánne použitie, ktorý uplatní postup stanovený v článkoch 41 a 42.

Článok 40

Harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku

1. S cieľom podporiť harmonizáciu vnútroštátnych povolení na uvedenie liekov na trh v celej Únii príslušné orgány členských štátov každý rok posielajú koordinačnej skupine uvedenej v článku 37 zoznam liekov, pre ktoré sa má vypracovať harmonizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku.

2. Koordinačná skupina vypracuje zoznam liekov, pre ktoré sa má vypracovať harmonizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku, pričom zohľadní návrhy príslušných orgánov všetkých členských štátov, a daný zoznam postúpi Komisii.

3. Komisia alebo príslušný orgán členského štátu môže po dohode s agentúrou a po zohľadnení názorov zainteresovaných strán postúpiť vec týkajúcu sa harmonizácie súhrnu charakteristických vlastností uvedených liekov Výboru pre lieky na humánne použitie, ktorý uplatní postup stanovený v článkoch 41 a 42.

Článok 41

Vedecké hodnotenie Výborom pre lieky na humánne použitie v rámci postupu preskúmania

1. V prípade odkazu na postup uvedený v tomto článku Výbor pre lieky na humánne použitie uvedený v článku 148 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] posúdi dotknutú vec a vydá odôvodnené stanovisko do 60 dní odo dňa, keď mu bola táto vec postúpená.

V prípadoch predložených Výboru pre lieky na humánne použitie v súlade s článkami 39, 40 a 95 však môže Výbor pre lieky na humánne použitie toto obdobie predĺžiť o ďalších najviac 90 dní.

Na návrh predsedu môže Výbor pre lieky na humánne použitie súhlasiť aj s kratšou lehotou.

2. Na účely posúdenia veci Výbor pre lieky na humánne použitie poverí jedného zo svojich členov funkciou spravodajcu. Okrem toho môže výbor poveriť jednotlivých odborníkov poskytovaním poradenstva v špecifických otázkach. V rámci poverenia odborníkov Výbor pre lieky na humánne použitie určí ich úlohy a stanoví lehotu na dokončenie týchto úloh.

3. Pred vydaním svojho stanoviska Výbor pre lieky na humánne použitie poskytne žiadateľovi alebo držiteľovi povolenia na uvedenie na trh možnosť písomného alebo ústneho vysvetlenia, a to v rámci lehoty, ktorú stanoví.

Stanovisko Výboru pre lieky na humánne použitie sa doplní o súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie a písomnú informáciu pre používateľov.

V prípade potreby môže Výbor pre lieky na humánne použitie vyzvať ktorúkoľvek inú osobu, aby mu poskytla informácie týkajúce sa veci, alebo zvážiť verejné vypočutie.

Agentúra po konzultácii s dotknutými stranami vypracuje rokovací poriadok pre organizáciu a vedenie verejných vypočutí v súlade s článkom 163 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

Výbor pre lieky na humánne použitie môže pozastaviť plynutie lehoty uvedenej v odseku 1, aby tak umožnil žiadateľovi alebo držiteľovi povolenia na uvedenie na trh pripraviť vysvetlenia.

4. Agentúra bez zbytočného odkladu informuje žiadateľa alebo držiteľa povolenia na uvedenie na trh, ak sa v stanovisku Výboru pre lieky na humánne použitie uvádza, že:

a) žiadosť nevyhovuje kritériám povolenia na uvedenie na trh;

b) súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol v súlade s článkom 62, sa má zmeniť;

c) povolenie na uvedenie na trh sa má udeliť na základe určitých podmienok, ktoré sa považujú za dôležité na bezpečné a účinné používanie lieku, vrátane farmakovigilancie;

d) povolenie na uvedenie na trh sa má pozastaviť, zmeniť alebo odobrať;

e) liek vyhovuje podmienkam stanoveným v článku 83 pre lieky na riešenie nenaplnenej liečebnej potreby.

Žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh môže do 12 dní od prijatia stanoviska písomne informovať agentúru o svojom zámere požiadať o opätovné preskúmanie stanoviska. V takom prípade do 60 dní od prijatia stanoviska zašle agentúre podrobné odôvodnenie tejto žiadosti.

Do 60 dní od prijatia odôvodnenia žiadosti Výbor pre lieky na humánne použitie opätovne preskúma svoje stanovisko v súlade s článkom 12 ods. 2 tretím pododsekom [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004]. Odôvodnenie záverov, ku ktorým sa dospelo po opätovnom preskúmaní, sa priloží k hodnotiacej správe uvedenej v článku 12 ods. 2 treťom pododseku [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

5. Do 12 dní od prijatia záverečného stanoviska Výboru pre lieky na humánne použitie agentúra postúpi toto stanovisko príslušným orgánom členských štátov, Komisii a žiadateľovi alebo držiteľovi povolenia na uvedenie na trh spolu so správou, v ktorej sa opisuje hodnotenie lieku a uvádzajú dôvody jeho záverov.

V prípade kladného stanoviska týkajúceho sa udelenia alebo ponechania povolenia na uvedenie dotknutého lieku na trh sa k záverečnému stanovisku priložia tieto dokumenty:

a) súhrn charakteristických vlastností lieku uvedený v článku 62;

b) podrobnosti o všetkých podmienkach, ktoré majú vplyv na povolenie na uvedenie na trh v zmysle odseku 4 prvého pododseku písm. c);

c) podrobnosti o všetkých odporúčaných podmienkach alebo obmedzeniach z hľadiska bezpečného a účinného používania lieku;

d) označenie a písomná informácia pre používateľov.

Článok 42

Rozhodnutie Komisie

1. Do 12 dní od prijatia stanoviska Výboru pre lieky na humánne použitie Komisia predloží Stálemu výboru pre lieky na humánne použitie uvedenému v článku 214 ods. 1 návrh rozhodnutia o žiadosti na základe požiadaviek stanovených v tejto smernici.

V riadne odôvodnených prípadoch môže Komisia vrátiť stanovisko agentúre na ďalšie posúdenie.

Ak sa v návrhu rozhodnutia predpokladá udelenie povolenia na uvedenie na trh, tento návrh musí obsahovať alebo odkazovať na dokumenty uvedené v článku 41 ods. 5 druhom pododseku.

Ak sa návrh rozhodnutia odlišuje od stanoviska agentúry, Komisia poskytne podrobné vysvetlenie dôvodov rozdielov.

Komisia pošle návrh rozhodnutia príslušným orgánom členských štátov a žiadateľovi alebo držiteľovi povolenia na uvedenie na trh ***a rozhodnutie vrátane odôvodnenia zverejní***. **[PN 154]**

2. Komisia prijme prostredníctvom vykonávacích aktov konečné rozhodnutie do 12 dní od získania stanoviska Stáleho výboru pre lieky na humánne použitie.

Uvedené vykonávacie akty sa prijmú v súlade s postupom preskúmania uvedeným v článku 214 ods. 2 a 3.

3. Ak členský štát vznesie nové dôležité otázky vedeckého alebo technického charakteru, ktoré sa neriešili v stanovisku agentúry, Komisia môže žiadosť vrátiť agentúre na ďalšie posúdenie. V takom prípade sa postupy stanovené v odsekoch 1 a 2 začnú znova po prijatí odpovede agentúry.

4. Rozhodnutie uvedené v odseku 2 je určené všetkým členským štátom a na informačné účely sa postúpi žiadateľovi alebo držiteľovi povolenia na uvedenie na trh. Dotknuté členské štáty a referenčný členský štát prijmú rozhodnutie, ktorým buď udelia, alebo odoberú povolenie na uvedenie na trh, prípadne zmenia jeho podmienky, ak je to potrebné na dodržanie rozhodnutia uvedeného v odseku 2, a to do 30 dní od jeho oznámenia. V rozhodnutí o udelení, pozastavení, odobratí alebo zmene povolenia na uvedenie na trh členské štáty odkážu na rozhodnutie prijaté podľa odseku 2. Náležite o tom informujú agentúru.

5. Ak sa rozsah pôsobnosti postupu iniciovaného podľa článku 95 týka liekov, pre ktoré bolo vydané centralizované povolenie na uvedenie na trh podľa článku 95 ods. 2 tretieho pododseku, Komisia v prípade potreby prijme v súlade s týmto článkom rozhodnutia o zmene, pozastavení platnosti alebo odobratí povolení na uvedenie na trh alebo o zamietnutí obnovenia dotknutých povolení na uvedenie na trh.

Oddiel 6

Výsledky preskúmania žiadosti o vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh

Článok 43

Udelenie vnútroštátneho povolenia na uvedenie na trh

1. Keď príslušný orgán členského štátu udelí vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh, informuje žiadateľa o povolenie na uvedenie na trh o súhrne charakteristických vlastností lieku, písomnej informácii pre používateľov, o označení, ako aj o všetkých podmienkach zavedených podľa článkov 44 a 45 a o všetkých lehotách na splnenie týchto podmienok.

2. Príslušné orgány členských štátov prijmú všetky potrebné opatrenia s cieľom zabezpečiť, aby informácie uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku boli v súlade s tými, ktoré boli prijaté pri udelení povolenia na uvedenie na trh alebo následne po ňom.

3. Príslušné orgány členských štátov bez zbytočného odkladu sprístupnia vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh spoločne so súhrnom charakteristických vlastností lieku a s písomnou informáciou pre používateľov, ***plán uvážlivého používania antimikrobiálnych látok a prístupu k nim a osobitné požiadavky na informácie uvedené v článku 17 ods. 1 písm. a) a b),*** ako aj všetky podmienky zavedené podľa článkov ***17,*** 44 a 45 a všetky povinnosti uložené podľa článku 87 po jeho udelení spoločne so všetkými lehotami na splnenie týchto podmienok a povinností v prípade každého lieku, ktorý povolili. **[PN 155]**

4. Príslušný orgán členského štátu môže posúdiť ďalšie dostupné dôkazy a rozhodnúť o nich, a to nezávisle od údajov predložených držiteľom povolenia na uvedenie na trh. Vzhľadom na to sa súhrn charakteristických vlastností lieku aktualizuje, ak majú dodatočné dôkazy vplyv na vyváženosť prínosu a rizika lieku. ***Príslušný orgán bez zbytočného odkladu informuje držiteľa povolenia na uvedenie na trh o svojom rozhodnutí vrátane dôvodov pre toto rozhodnutie.*** **[PN 156]**

5. Príslušné orgány členských štátov vypracujú hodnotiacu správu a poskytnú pripomienky k spisu z hľadiska výsledkov farmaceutických a predklinických testov, klinických štúdií, systému riadenia rizík, posúdenia rizík pre životné prostredie a systému farmakovigilancie pre dotknutý liek.

6. Príslušné orgány členských štátov po vymazaní akýchkoľvek dôverných obchodných informácií bez zbytočného odkladu sprístupnia hodnotiacu správu spolu s odôvodnením svojho stanoviska. Odôvodnenie sa poskytne samostatne pre každú terapeutickú indikáciu, o ktorú bolo požiadané.

7. Verejná hodnotiaca správa uvedená v odseku 5 musí obsahovať zhrnutie zostavené spôsobom, ktorý je zrozumiteľný verejnosti. Toto zhrnutie musí obsahovať najmä časť o podmienkach používania lieku.

Článok 44

Vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh viazané na splnenie podmienok

1. Udelenie povolenia na uvedenie lieku na trh môže by viazané na splnenie jednej alebo viacerých z týchto podmienok:

a) prijatie určitých opatrení na zabezpečenie bezpečného používania lieku, ktoré sa zahrnú do systému riadenia rizík;

b) vypracovanie štúdií bezpečnosti po vydaní povolenia;

c) splnenie povinností týkajúcich sa zaznamenávania alebo nahlasovania podozrení na nežiaduce účinky, ktoré sú prísnejšie ako tie, ktoré sú uvedené v kapitole IX;

d) ktorékoľvek iné podmienky alebo obmedzenia z hľadiska bezpečného a účinného používania lieku;

e) existencia primeraného systému farmakovigilancie;

f) uskutočnenie štúdií účinnosti po vydaní povolenia v prípadoch, keď sa vyskytnú obavy, ktoré súvisia s niektorými identifikovanými aspektmi účinnosti lieku a ktoré možno vyriešiť len po jeho uvedení na trh;

g) splnenie povinnosti podložiť po vydaní povolenia klinický prínos v prípade liekov vykazujúcich ***na základe riadne odôvodnených dôvodov stanovených v hodnotiacej správe*** závažnú neistotu, pokiaľ ide o vzťah medzi náhradným cieľovým ukazovateľom a očakávaným prínosom pre zdravie, ak je to vhodné a ~~dôležité~~***relevantné*** pre vyváženosť prínosu a rizika***, pričom sa osobitná pozornosť venuje novým aktívnym látkam a terapeutickým indikáciám***; **[PN 157]**

h) uskutočnenie štúdií po vydaní povolenia týkajúcich sa posúdenia rizík pre životné prostredie a zber údajov z monitorovania alebo informácií o používaní, ak je po uvedení lieku na trh potrebné podrobnejšie preskúmať zistené alebo potenciálne obavy týkajúce sa rizík pre životné prostredie alebo verejné zdravie, a to vrátane antimikrobiálnej rezistencie;

i) uskutočnenie štúdií po vydaní povolenia s cieľom zlepšiť bezpečné a účinné používanie lieku;

j) v prípade potreby uskutočnenie validačných štúdií týkajúcich sa konkrétneho lieku, aby sa kontrolné metódy vychádzajúce z testovania na zvieratách nahradili kontrolnými metódami bez testovania na zvieratách.

Povinnosť uskutočniť štúdie o účinnosti po vydaní povolenia uvedená v prvom pododseku písm. f) vychádza z delegovaných aktov prijatých podľa článku 88.

2. V prípade potreby sa v povolení na uvedenie na trh stanovujú termíny na splnenie podmienok uvedených v odseku 1 prvom pododseku.

Článok 45

Vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh za výnimočných okolností

1. Za výnimočných okolností, ak v žiadosti podľa článku 6 o povolenie na uvedenie lieku na trh alebo v žiadosti podľa článku 92 o začlenenie novej terapeutickej indikácie do existujúceho povolenia na uvedenie na trh žiadateľ nedokáže poskytnúť úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti lieku za bežných podmienok používania, príslušný orgán členského štátu môže odchylne od článku 6 po splnení konkrétnych podmienok udeliť povolenie podľa článku 43, ak sú splnené tieto požiadavky:

a) žiadateľ v súbore žiadosti preukázal, že existujú objektívne a overiteľné dôvody, pre ktoré nie je možné predložiť úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti lieku za bežných podmienok používania na základe niektorého z dôvodov stanovených v prílohe II;

b) s výnimkou údajov uvedených v písmene a) je súbor žiadosti úplný a vyhovuje všetkým požiadavkám tejto smernice;

c) osobitné podmienky sú uvedené v rozhodnutí príslušných orgánov členských štátov, a to najmä s cieľom zaistiť bezpečnosť lieku, ako aj to, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh oznámil príslušným orgánom členských štátov všetky incidenty spojené s jeho používaním a v prípade potreby prijal vhodné opatrenia.

2. Zachovanie povolenej novej terapeutickej indikácie a platnosť vnútroštátneho povolenia na uvedenie na trh je spojené s opätovným posúdením podmienok stanovených v odseku 1, ktoré sa uskutoční po dvoch rokoch odo dňa povolenia novej terapeutickej indikácie alebo udelenia povolenia na uvedenie na trh, a následne s frekvenciou, ktorú majú určiť príslušné orgány členského štátu na základe analýzy rizika a ktorá sa má uviesť v povolení na uvedenie na trh.

Toto opätovné posúdenie sa uskutoční na základe žiadosti držiteľa povolenia na uvedenie na trh o zachovanie povolenej novej terapeutickej indikácie alebo obnovenie platnosti povolenia na uvedenie na trh za výnimočných okolností.

Článok 46

Platnosť a obnovenie platnosti povolenia na uvedenie na trh

1. Bez toho, aby bol dotknutý odsek 4, povolenie na uvedenie lieku na trh platí neobmedzený čas.

Odchylne od prvého pododseku platí vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh udelené v súlade s článkom 45 ods. 1 päť rokov a jeho platnosť sa obnovuje v súlade s odsekom 2.

Odchylne od prvého pododseku môže príslušný orgán členského štátu z objektívnych a riadne odôvodnených príčin týkajúcich sa bezpečnosti lieku rozhodnúť v čase udeľovania vnútroštátneho povolenia na uvedenie na trh o obmedzení platnosti vnútroštátneho povolenia na uvedenie na trh na päť rokov.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh môže predložiť žiadosť o obnovenie vnútroštátneho povolenia na uvedenie na trh udeleného podľa odseku 1 druhého alebo tretieho pododseku. Takáto žiadosť sa predloží aspoň deväť mesiacov pred skončením platnosti vnútroštátneho povolenia na uvedenie na trh.

3. Po predložení žiadosti o obnovenie platnosti v lehote stanovenej v odseku 2 zostane vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh platné, kým príslušný orgán členského štátu neprijme rozhodnutie.

4. Príslušný orgán členského štátu môže obnoviť platnosť vnútroštátneho povolenia na uvedenie na trh na základe prehodnotenia vyváženosti prínosu a rizika. Po obnovení platnosti je povolenie na uvedenie na trh platné neobmedzený čas.

Článok 47

Zamietnutie vnútroštátneho povolenia na uvedenie na trh

1. Vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh sa zamietne, ak sa po overení údajov a dokumentácie uvedených v článku 6 a na základe osobitných požiadaviek stanovených v článkoch 9 až 14 prijme stanovisko, že:

a) vyváženosť prínosu a rizika sa nepovažuje za priaznivú;

b) žiadateľ nepreukázal kvalitu, bezpečnosť alebo účinnosť lieku primerane alebo dostatočne;

c) kvalitatívne a kvantitatívne zloženie lieku sa líši od deklarovaného zloženia;

d) posúdenie rizík pre životné prostredie je neúplné alebo ~~ho žiadateľ~~ dostatočne ~~nepodložil, prípadne~~***nepodložené a dôvod neúplnej povahy posúdení rizík pre životné prostredie nie je riadne odôvodnený a podložený žiadateľom, alebo*** ak riziká zistené pri posúdení rizík pre životné prostredie ~~žiadateľ~~***neboli*** dostatočne ~~nevyriešil~~***vyriešené žiadateľom alebo prostredníctvom opatrení žiadateľa na zmiernenie rizika v súlade s článkom 22 ods. 3***; **[PN 158]**

da) v prípade liekov, kde prvé povolenie referenčného lieku na uvedenie na trh bolo udelené pred 30. októbrom 2005, môže byť vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh zamietnuté, ak sa dospeje k záveru, že posúdenie rizík pre životné prostredie je neúplné alebo nedostatočne podložené a tieto lieky možno identifikovať ako potenciálne škodlivé pre životné prostredie; **[PN 159]**

e) označenie a písomná informácia pre používateľov navrhované žiadateľom nie sú v súlade s kapitolou VI.

2. Vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh sa zamietne aj vtedy, ak ktorýkoľvek údaj alebo ktorákoľvek dokumentácia predložená na podporu žiadosti nie sú v súlade s článkom 6 ods. 1 až 6 a článkami 9 až 14.

3. Žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh je zodpovedný za správnosť predložených údajov a dokumentácie.

Oddiel 7

Osobitné požiadavky na lieky na pediatrické použitie

Článok 48

Súlad s výskumným pediatrickým plánom

1. Príslušný orgán členského štátu, ktorému sa podľa ustanovení tejto kapitoly alebo kapitoly VIII predkladá žiadosť o povolenie na uvedenie na trh alebo o zmenu povolenia na uvedenie na trh, overí, či žiadosť spĺňa požiadavky stanovené v článku 6 ods. 5.

2. Ak sa žiadosť predkladá v súlade s postupom stanoveným v tejto kapitole oddieloch 3 a 4, overenie súladu vrátane žiadosti o vypracovanie stanoviska agentúry v súlade s odsekom 3 písm. b), ak je to potrebné, vykonáva referenčný členský štát.

3. Výbor pre lieky na humánne použitie uvedený v článku 148 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] môže byť v ďalej uvedených prípadoch požiadaný o vypracovanie stanoviska k tomu, či sú štúdie uskutočnené žiadateľom v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom podľa vymedzenia v článku 74 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004], a to:

a) žiadateľom pred predložením žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo o zmenu povolenia na uvedenie na trh;

b) príslušným orgánom členského štátu pri validácii žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo o zmenu povolenia na uvedenie na trh, ktorá ešte takéto stanovisko neobsahuje.

4. V prípade požiadavky v súlade s odsekom 3 písm. a) žiadateľ nepredloží žiadosť, kým Výbor pre lieky na humánne použitie neposkytne svoje stanovisko, ktorého kópia sa priloží k žiadosti.

5. Členské štáty primerane zohľadnia stanovisko vypracované v súlade s odsekom 3.

6. Keď príslušný orgán členského štátu počas vedeckého hodnotenia platnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo o zmenu povolenia na uvedenie na trh dospeje k záveru, že štúdie nie sú v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom, liek nebude oprávnený získať odmeny a stimuly poskytované podľa článku 86.

Článok 49

Údaje pochádzajúce z výskumného pediatrického plánu

1. Ak sa povolenie na uvedenie na trh alebo zmena povolenia na uvedenie na trh udelí v súlade s ustanoveniami tejto kapitoly alebo ustanoveniami kapitoly VIII:

a) výsledky všetkých klinických štúdií uskutočnených v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom uvedené v článku 6 ods. 5 písm. a) sa začlenia do súhrnu charakteristických vlastností lieku, prípadne aj do písomnej informácie pre používateľov, alebo

b) všetky schválené výnimky uvedené v článku 6 ods. 5 písm. b) a c) sa zaznamenajú do súhrnu charakteristických vlastností lieku, prípadne aj do písomnej informácie pre používateľov k dotknutému lieku.

2. Ak je žiadosť v súlade so všetkými opatreniami obsiahnutými v schválenom dokončenom výskumnom pediatrickom pláne a ak súhrn charakteristických vlastností lieku odzrkadľuje výsledky štúdií uskutočnených v súlade s týmto schváleným výskumným pediatrickým plánom, príslušný orgán členského štátu uvedie v povolení na uvedenie na trh vyhlásenie, že žiadosť je v súlade so schváleným dokončeným výskumným pediatrickým plánom. ***Príslušný orgán zverejní závery hodnotenia týkajúceho sa súladu s dohodnutým ukončeným výskumným pediatrickým plánom.*** **[PN 160]**

3. Žiadosť o nové terapeutické indikácie vrátane pediatrických indikácií, nové liekové formy, nové sily a nové cesty podania liekov povolených v súlade s ustanoveniami tejto kapitoly alebo ustanoveniami kapitoly VIII, ktoré sú chránené buď dodatkovým ochranným osvedčením podľa [nariadenia (ES) č. 469/2009 – Úrad pre publikácie: nahraďte odkaz novým nástrojom po jeho prijatí], alebo patentom, vďaka čomu sú oprávnené na udelenie dodatkového ochranného osvedčenia, sa môže predložiť na základe postupu stanoveného v článkoch 41 a 42.

4. Postup uvedený v odseku 3 sa obmedzuje na posúdenie konkrétneho oddielu súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý sa má zmeniť.

Kapitola IV

Viazanosť výdaja na lekársky predpis

Článok 50

Viazanosť výdaja liekov na lekársky predpis

1. Po udelení povolenia na uvedenie na trh príslušné orgány na základe uplatnenia kritérií stanovených v článku 51 stanovia viazanosť výdaja lieku na lekársky predpis takto:

a) liek, ktorého výdaj je viazaný na lekársky predpis; alebo

b) liek, ktorého výdaj nie je viazaný na lekársky predpis.

2. Príslušné orgány môžu stanoviť podkategórie liekov, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis. V takom prípade stanovia takúto viazanosť výdaja na lekársky predpis:

a) lieky, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis s obnoviteľným alebo neobnoviteľným výdajom;

b) lieky, ktorých výdaj je viazaný na osobitný lekársky predpis;

c) lieky, ktorých výdaj je viazaný na „obmedzený“ lekársky predpis a ktoré sú vyhradené na používanie v určitom špecializovanom prostredí.

Článok 51

Lieky, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis

1. Liek je liekom, ktorého výdaj je viazaný na lekársky predpis, ak:

a) môže priamo alebo nepriamo predstavovať nebezpečenstvo, aj keď sa používa správne, ak sa používa bez lekárskeho dozoru;

b) sa často a vo veľkom rozsahu používa nesprávne a v dôsledku toho predstavuje priame alebo nepriame nebezpečenstvo pre ľudské zdravie;

c) obsahuje látky alebo prípravky z nich, ktorých pôsobenie alebo nežiaduce účinky vyžadujú ďalší výskum;

d) ho zvyčajne predpisuje lekár na parenterálne podanie;

e) ide o ***antibiotikum alebo akékoľvek inú*** antimikrobiálnu látku***, v prípade ktorých existuje identifikované riziko antimikrobiálnej rezistencie;*** alebo **[PN 161]**

f) obsahuje účinnú látku, ~~ktorá je perzistentná, bioakumulatívna a toxická~~***adjuvans alebo ktorúkoľvek inú zložku*** alebo ~~veľmi perzistentná a veľmi bioakumulatívna, prípadne perzistentná, mobilná a toxická~~***komponent, ktoré sú perzistentné, bioakumulatívne a toxické*** alebo veľmi ~~perzistentná~~***perzistentné*** a veľmi ~~mobilná a ktorej~~***bioakumulatívne, alebo perzistentné, mobilné a toxické alebo veľmi perzistentné a veľmi mobilné a ktorých*** výdaj si vyžaduje lekársky predpis ako opatrenie na zmiernenie rizika pre životné prostredie, ak si používanie lieku a bezpečnosť pacientov nevyžadujú iné zaobchádzanie. **[PN 162]**

1a. Komisia prijme vykonávacie akty s cieľom doplniť ďalšie antimikrobiálne lieky, ktoré sú viazané na lekársky predpis, ak agentúra zistila riziko antimikrobiálnej rezistencie. Uvedené vykonávacie akty sa prijmú v súlade s postupom preskúmania uvedeným v článku 214 ods. 2. **[PN 163]**

2. Členské štáty môžu stanoviť dodatočné podmienky týkajúce sa predpisovania antimikrobiálnych látok, obmedziť platnosť lekárskeho predpisu a obmedziť predpisované množstvo na množstvo potrebné na dotknutú liečbu alebo terapiu ***povolením používania vopred nastrihaných blistrových jednotiek*** alebo stanoviť, že určité antimikrobiálne lieky budú podliehať osobitnému alebo obmedzenému lekárskemu predpisu. **[PN 164]**

2a. Lekársky predpis na antibiotiká podlieha týmto podmienkam:

a) je obmedzený na množstvo vyžadované na príslušnú liečbu alebo terapiu;

b) predpisuje sa len na obmedzenú dobu tak, aby pokryl rizikové obdobie, ak sa používa ako profylaxia;

c) v prípade, že sa diagnostický test nevykonal, vyžaduje sa odôvodnenie. **[PN 165]**

2b. Členské štáty vždy, keď je to možné, stanovia predpisovanie a dispenzáciu na jednotku vyžadovanú na príslušnú liečbu alebo terapiu. **[PN 166]**

3. Pri stanovovaní podkategórie liekov, ktorých výdaj je viazaný na osobitný lekársky predpis, členské štáty zohľadnia tieto faktory:

a) liek obsahuje v nevyňatom množstve látku klasifikovanú ako omamná látka alebo psychotropná látka v zmysle medzinárodných dohovorov;

b) liek môže pri nesprávnom použití predstavovať významné riziko liečebného zneužitia, viesť k závislosti alebo môže byť zneužitý na nelegálne účely alebo

c) liek obsahuje látku, ktorá sa z dôvodu svojej novosti alebo svojich vlastností môže považovať za patriacu do skupiny vymedzenej v písmene a) ako preventívne opatrenie.

4. Pri stanovovaní podkategórie liekov, ktorých výdaj je viazaný na obmedzený lekársky predpis, členské štáty zohľadnia tieto faktory:

a) liek je pre svoje farmakologické vlastnosti alebo svoju novosť, prípadne v záujme verejného zdravia, vyhradený na liečbu, ktorá sa môže uskutočňovať iba v nemocničnom prostredí;

b) liek sa používa pri liečbe stavov, ktoré musia byť diagnostikované v nemocničnom prostredí alebo v inštitúciách s primeraným diagnostickým vybavením napriek tomu, že jeho podávanie a sledovanie sa môže uskutočniť aj inde;

c) liek je určený pre ambulantných pacientov, ale jeho používanie môže vyvolať veľmi závažné nežiaduce účinky, ktoré si vyžadujú predpis vypracovaný podľa požiadaviek špecialistu a špeciálny dozor počas celej liečby;

ca) riziko antimikrobiálnej rezistencie vrátane akýchkoľvek zmierňujúcich opatrení v tejto súvislosti vyplývajúcich z používania lieku. **[PN 167]**

5. Príslušný orgán môže upustiť od uplatňovania odsekov 1, 3 a 4 so zreteľom na:

a) maximálnu jednotlivú dávku, maximálnu dennú dávku, silu, liekovú formu, niektoré typy obalov alebo

~~b) iné okolnosti používania, ktoré špecifikoval.~~ **[PN 168]**

6. Ak príslušný orgán nezaradí lieky do podkategórií uvedených v článku 50 ods. 2, aj tak zohľadní kritériá stanovené v odsekoch 3 a 4 pri určovaní toho, či sa niektorý liek zatriedi ako liek, ktorého výdaj je viazaný na lekársky predpis.

Článok 52

Lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis

Lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, sú tie lieky, ktoré nespĺňajú kritériá stanovené v článku 51.

Článok 53

Zoznam liekov, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis

Príslušné orgány vypracujú zoznam liekov, ktorých výdaj je na ich území viazaný na lekársky predpis, v prípade potreby aj s uvedením kategórie viazanosti výdaja na lekársky predpis. Tento zoznam každoročne aktualizujú.

Článok 54

Zmena viazanosti výdaja na lekársky predpis

Ak sa príslušné orgány dozvedia nové fakty, posúdia ich a prípadne zmenia viazanosť výdaja lieku na lekársky predpis uplatnením kritérií uvedených v článku 51.

Článok 55

Dátová ochrana pri dôkazoch v prospech zmeny viazanosti výdaja na lekársky predpis

Ak bola zmena viazanosti výdaja lieku na lekársky predpis povolená na základe významných predklinických testov alebo klinických štúdií, príslušný orgán sa neodvoláva na výsledky týchto testov alebo štúdií pri skúmaní žiadosti iného žiadateľa o povolenie na uvedenie na trh alebo držiteľa povolenia na uvedenie na trh týkajúcej sa zmeny viazanosti výdaja na lekársky predpis pre tú istú látku, a to v priebehu jedného roku od povolenia prvotnej zmeny.

Kapitola V

Povinnosti a zodpovednosť držiteľa povolenia na uvedenie na trh

Článok 56

Všeobecné povinnosti

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zodpovedá za sprístupnenie lieku, pre ktorý bolo vydané povolenie, na trhu. Vymenovanie zástupcu držiteľa povolenia na uvedenie na trh nezbavuje držiteľa povolenia na uvedenie na trh právnej zodpovednosti.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh v členskom štáte, v ktorom ho uviedol na trh, informuje príslušný orgán dotknutého členského štátu o dátume skutočného uvedenia lieku na trh v uvedenom členskom štáte s prihliadnutím na rôzne povolené obchodné úpravy.

3. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh v členskom štáte, v ktorom ho uviedol na trh, v rámci svojich povinností zabezpečuje primerané a nepretržité dodávky tohto lieku veľkoobchodným distribútorom, do lekární alebo osobám oprávneným dodávať lieky, aby boli uspokojené potreby pacientov v príslušnom členskom štáte.

Opatrenia na realizáciu prvého pododseku by mali byť okrem toho odôvodnené ochranou verejného zdravia a mali by byť primerané vzhľadom na cieľ takejto ochrany, a to v súlade s pravidlami zmluvy, predovšetkým s tými, ktoré sa týkajú voľného pohybu tovaru a hospodárskej súťaže.

4. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zabezpečuje, aby boli vo všetkých fázach výroby a distribúcie vstupné suroviny a zložky liekov, ako aj samotné lieky v súlade s požiadavkami tejto smernice, prípadne aj [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] a iných právnych predpisov Únie, a overuje splnenie týchto požiadaviek.

5. V prípade integrálnej kombinácie lieku so zdravotníckou pomôckou a kombinácií lieku s iným výrobkom než so zdravotníckou pomôckou je držiteľ povolenia na uvedenie na trh zodpovedný za celý výrobok, pokiaľ ide o súlad lieku s požiadavkami tejto smernice a [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

6. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh musí mať sídlo v Únii.

7. Ak sa držiteľ povolenia na uvedenie na trh domnieva alebo má dôvod sa domnievať, že liek, ktorý uviedol na trh, nie je v súlade s povolením na uvedenie na trh alebo s touto smernicou a [revidovaným nariadením (ES) č. 726/2004], bezodkladne prijme potrebné nápravné opatrenia, ktorými sa daný liek zosúladí s požiadavkami, prípadne ho stiahne z trhu alebo od pacientov. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh o tom bezodkladne informuje príslušné orgány a dotknutých distribútorov.

8. Na požiadanie držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytne príslušným orgánom bezplatné vzorky v dostatočných množstvách na to, aby bolo možné vykonať kontroly liekov, ktoré uviedol na trh.

9. Na požiadanie držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytne príslušnému orgánu všetky údaje týkajúce sa objemu predaja lieku a všetky údaje o objeme lekárskych predpisov, ktoré má k dispozícii.

Článok 57

Zodpovednosť za nahlásenie verejnej finančnej podpory

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh verejne oznámi všetku priamu finančnú podporu získanú od každého subjektu verejného sektora***, verejne financovaného subjektu alebo dobročinnej alebo neziskovej organizácie alebo fondu bez ohľadu na ich zemepisnú polohu a všetku nepriamu finančnú podporu od každého subjektu verejného sektora*** alebo verejne financovaného subjektu ***Únie alebo jej členských štátov*** určenú na činnosti výskumu a vývoja lieku, na ktorý sa vzťahuje vnútroštátne alebo centralizované povolenie na uvedenie na trh, bez ohľadu na to, ktorá právnická osoba danú podporu získala. **[PN 169]**

2. Do 30 dní od udelenia povolenia na uvedenie na trh držiteľ povolenia na uvedenie na trh:

a) vypracuje elektronickú správu, v ktorej uvedie:

   i) sumu prijatej finančnej podpory a dátum jej poskytnutia;

   ii) ~~subjekt verejného sektora alebo verejne financovaný~~ subjekt, ktorý poskytol finančnú podporu uvedenú v bode i); **[PN 170]**

   iii) právnickú osobu, ktorá získala podporu uvedenú v bode i);

   iiia) v prípade potreby akýkoľvek nezávislý právny subjekt, od ktorého dostal licenciu v súvislosti s liekom alebo ho získal v predchádzajúcich fázach vývoja a v ktorej fáze procesu výskumu a vývoja. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v čo najväčšej možnej miere zahrnie do správy informácie o získaných finančných prostriedkoch, ako sa uvádza v odseku 1, špecifické pre príslušný liek; **[PN 171]**

b) zabezpečí správnosť elektronickej správy a jej audit nezávislým externým audítorom;

c) sprístupní elektronickú správu verejnosti prostredníctvom vyhradenej webovej stránky;

d) oznámi elektronický odkaz na túto webovú stránku príslušnému orgánu členského štátu, prípadne agentúre.

3. V prípade liekov povolených podľa tejto smernice príslušný orgán členského štátu včas oznámi elektronický odkaz agentúre.

4. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh elektronický odkaz pravidelne aktualizuje a v prípade potreby každoročne aktualizuje správu.

5. Členské štáty prijmú primerané opatrenia na zabezpečenie dodržania odsekov 1, 2 a 4 držiteľom povolenia na uvedenie na trh so sídlom na ich území.

6. Komisia ~~môže prijať~~***prijme*** vykonávacie akty, v ktorých stanoví zásady a formát informácií, ktoré sa majú nahlasovať podľa odseku 2***, do [12 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice]***. Uvedené vykonávacie akty sa prijmú v súlade s postupom preskúmania uvedeným v článku 214 ods. 2. **[PN 172]**

6a. Agentúra poskytne na svojom webovom sídle odkazy na informácie oznámené agentúre v súlade s odsekmi 2 a 3, ktoré sú v relevantných prípadoch rozdelené podľa lieku a členského štátu. **[PN 173]**

Článok 58

Vysledovateľnosť látok použitých pri výrobe liekov

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v prípade potreby zabezpečí vysledovateľnosť účinnej látky, vstupnej suroviny, pomocnej látky alebo každej inej látky, ktorá má byť alebo sa očakáva, že bude, prítomná v lieku, a to vo všetkých fázach výroby a distribúcie.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh dokáže určiť fyzickú alebo právnickú osobu, ktorá mu dodala účinnú látku, vstupnú surovinu, pomocnú látku alebo každú inú látku, ktorá má byť alebo sa očakáva, že bude, prítomná v lieku.

3. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh a jeho dodávatelia účinnej látky, vstupnej suroviny, pomocnej látky alebo každej inej látky použitej pri výrobe lieku majú zavedené systémy a postupy, ktoré im umožňujú na požiadanie sprístupniť informácie uvedené v odseku 2 príslušným orgánom.

4. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh a jeho dodávatelia musia mať zavedené systémy a postupy na určenie iných fyzických alebo právnických osôb, ktorým boli výrobky uvedené v odseku 2 dodané. Tieto informácie sa na požiadanie sprístupnia príslušným orgánom.

Článok 58a

Povinnosť predložiť žiadosť o určenie cien a úhrad vo všetkých členských štátoch

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží na žiadosť členského štátu, v ktorom je povolenie na uvedenie na trh platné, v dobrej viere a v rámci svojich povinností žiadosť o určenie ceny a výšky úhrady za liek a v prípade potreby rokuje. V prípade kladného rozhodnutia povoliť uvedenie lieku na trh v súlade so smernicou 89/105/EHS sa uplatňuje povinnosť uvedená v článku 56 ods. 3 tejto smernice zabezpečiť primerané a nepretržité dodávky na pokrytie potrieb pacientov v tomto členskom štáte. Žiadosť o určenie ceny a výšky úhrady za liek sa predkladá najneskôr do 12 mesiacov odo dňa, keď členský štát predložil svoju žiadosť, alebo do 24 mesiacov od tohto dátumu v prípade ktoréhokoľvek z týchto subjektov:

i) malé a stredné podniky;

ii) subjekty, ktoré nevykonávajú hospodársku činnosť (ďalej len „neziskový subjekt“); a

iii) podniky, ktoré do udelenia povolenia na uvedenie na trh získali najviac päť centralizovaných povolení na uvedenie na trh pre dotknutý podnik, alebo v prípade, že podnik je súčasťou skupiny, pre skupinu, ktorej súčasť tvorí, a to od založenia podniku alebo skupiny, podľa toho, čo nastalo skôr.

Lehoty stanovené v prvom pododseku tohto odseku sa predĺžia o šesť mesiacov po oznámení držiteľa povolenia na uvedenie na trh príslušnému orgánu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v takýchto prípadoch uvedie dôvody omeškania. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh oznámi cez systém EÚ na oznamovanie liekov uvedený v článku 58b, že dodržal povinnosti stanovené v prvom pododseku tohto odseku.

2. Na účely odseku 1 tohto článku členské štáty buď podajú svoju žiadosť alebo oznámenie, že podajú svoju žiadosť neskôr, do jedného roka od vydania povolenia na uvedenie na trh. Táto skutočnosť sa oznámi v systéme EÚ na oznamovanie liekov uvedenom v článku 58b tejto smernice a v prípade oznámenia, že žiadosť bude podaná neskôr, sa k nej pripojí odôvodnenie. Po podaní žiadosti o určenie cien a úhrad držiteľom povolenia na uvedenie na trh sa uplatňuje smernica 89/105/EHS. Ak členský štát nedodrží lehoty stanovené v smernici 89/105/EHS, povinnosť držiteľa povolenia na uvedenie na trh stanovená v tomto článku sa v danom členskom štáte považuje za splnenú.

3. Odchylne od odseku 1 sa držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre označený liek na ojedinelé ochorenia alebo liek na inovatívnu liečbu môže namiesto toho rozhodnúť, že splní povinnosti stanovené v odseku 1 len v členských štátoch, v ktorých bola identifikovaná príslušná populácia pacientov.

4. Po dohode medzi členským štátom a držiteľom povolenia na uvedenie na trh sa môžu uplatňovať iné lehoty, ako tie, ktoré sú stanovené v odsekoch 1 a 2. Členský štát sa môže po podaní žiadosti v súlade s odsekom 1 rozhodnúť, že pre konkrétny liek vydá výnimku, a v takom prípade sa povinnosť predložiť žiadosť považuje za dodržanú v danom členskom štáte.

5. Komisia prijme delegované akty v súlade s článkom 215 s cieľom doplniť túto smernicu stanovením kritérií na oslobodenie liekov od povinností stanovených v tomto článku na základe povahy lieku alebo jeho trhu. Delegovanými aktmi sa subjektom zaoberajúcim sa vývojom liekov objasní uplatňovanie výnimiek a stanovia sa požiadavky týkajúce sa nestrannosti a transparentnosti v rozhodnutiach vykonávacích aktov uvedených v tomto článku. Komisia po konzultácii s agentúrou prijme prostredníctvom vykonávacích aktov zoznam liekov, ktoré sa majú vyňať z povinností stanovených v tomto článku. Pri zaradení lieku do tohto zoznamu sa v prípade potreby zohľadnia okolnosti súvisiace s regulačnými postupmi a postupmi úhrady, ktoré sa týkajú konkrétnych liekov, alebo s podávaním lieku vo väčšine členských štátov, ktoré nie je možné vykonať. Uvedené vykonávacie akty sa prijmú v súlade s postupom preskúmania uvedeným v článku 214 ods. 2.

6. Ak sa povolenie na uvedenie na trh prevedie na iný právny subjekt pred uplynutím obdobia uvedeného v odseku 1, povinnosti prechádzajú na nového držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

7. Komisia prostredníctvom vykonávacích aktov zriadi zmierovací mechanizmus na uľahčenie diskusií medzi žiadateľmi a členskými štátmi s cieľom vyriešiť prípadné spory súvisiace s postupom predkladania žiadostí o určenie cien a úhrad a so zreteľom na lehoty stanovené v smernici 89/105/EHS. Uvedené vykonávacie akty sa prijmú v súlade s postupom preskúmania uvedeným v článku 214 ods. 2. V prípade pretrvávajúcich nezhôd medzi žiadateľom a členským štátom, pokiaľ ide o dodržiavanie povinností stanovených v tomto článku, je Komisia splnomocnená vydať na základe stanoviska agentúry právne záväzné rozhodnutie.

8. Tento článok nebráni držiteľovi povolenia na uvedenie na trh predložiť žiadosť o stanovenie ceny a úhradu a uviesť liek na trh členského štátu bez toho, aby členský štát predložil žiadosť v súlade s odsekom 1. **[PN 174]**

Článok 58b

Systém EÚ na oznamovanie liekov

1. Komisia zriadi a spravuje elektronický oznamovací systém na oznamovanie plnenia povinností stanovených v článku 58a (ďalej len „systém EÚ na oznamovanie liekov“). Systém EÚ na oznamovanie liekov je schopný komunikovať s ostatnými relevantnými registrami údajov o liekoch v Únii.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh používa prístup do systému EÚ na oznamovanie liekov na to, aby oznámil splnenie povinností stanovených v článku 58a. V členských štátoch, v ktorých je povolenie na uvedenie na trh platné, používa príslušný vnútroštátny orgán systém EÚ na oznamovanie liekov na to, aby potvrdil, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh splnil svoje povinnosti stanovené v článku 58a.

3. Do... [tri roky odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] Komisia prijme vykonávacie akty s cieľom stanoviť technické a organizačné požiadavky. Uvedené vykonávacie akty sa prijmú v súlade s postupom preskúmania uvedeným v článku 214 ods. 2.

4. Do... [päť rokov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] Komisia posúdi uskutočniteľnosť rozšírenia systému EÚ na oznamovanie liekov aj na iné aspekty procesu určovania cien liekov, ako sa stanovuje v smernici 89/105/EHS, a v prípade potreby prijme vykonávacie akty na zriadenie takéhoto rozšíreného systému. Uvedené vykonávacie akty sa prijímajú v súlade s postupom preskúmania uvedeným v článku 214 ods. 2 tejto smernice. Anonymizované údaje agregované na úrovni členských štátov zo systému EÚ na oznamovanie liekov sa môžu zverejniť na účely podávania správ o prístupe podľa článku 86a. **[PN 175]**

Článok 59

Uvádzanie liekov s pediatrickými indikáciami na trh

Ak sa vydá povolenie pre lieky s pediatrickou indikáciou po dokončení schváleného výskumného pediatrického plánu, pričom dané lieky už boli uvedené na trh s inými terapeutickými indikáciami, držiteľ povolenia na uvedenie na trh do dvoch rokov odo dňa povolenia pediatrickej indikácie uvedie liek na trh so zohľadnením danej pediatrickej indikácie vo všetkých členských štátoch, v ktorých už bol liek uvedený na trh.

V registri, ktorý koordinuje agentúra a ktorý je prístupný verejnosti, sa tieto lehoty uvádzajú.

Článok 60

Prerušenie uvádzania výrobkov na pediatrické použitie na trh

Ak je liek povolený pre pediatrickú indikáciu a držiteľ povolenia na uvedenie na trh získal odmeny alebo stimuly podľa článku 86 tejto smernice alebo článku 93 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] a tieto ochranné obdobia uplynuli a ak má držiteľ povolenia na uvedenie na trh v úmysle prerušiť dodávanie lieku na trh, prevedie toto povolenie na uvedenie na trh na tretiu stranu alebo umožní tretej strane, ktorá vyhlási svoj zámer pokračovať v dodávaní predmetného lieku na trh, použiť farmaceutickú, predklinickú a klinickú dokumentáciu obsiahnutú v spise o lieku na základe článku 14.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh informuje príslušné orgány o svojom zámere prerušiť uvádzanie lieku na trh aspoň dvanásť mesiacov pred prerušením dodávok. Príslušné orgány túto skutočnosť zverejnia.

Článok 61

Zodpovednosť držiteľa povolenia na uvedenie na trh

Povolenie na uvedenie na trh nemá vplyv na občianskoprávnu a trestnú zodpovednosť držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Kapitola VI

Informácie o lieku a označenie

Článok 62

Súhrn charakteristických vlastností lieku

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku obsahuje údaje uvedené v prílohe V.

2. V prípade povolení na uvedenie na trh udelených podľa článkov 9 a 11, ako aj následných zmien takýchto povolení na uvedenie na trh platí, že ak sa na jednu alebo viaceré terapeutické indikácie, dávkovania, liekové formy, metódy alebo cesty podania či akékoľvek iné spôsoby použitia lieku v čase uvedenia generického alebo biologicky podobného lieku na trh stále vzťahuje patentové právo alebo dodatkové ochranné osvedčenie lieku, žiadateľ o uvedenie generického alebo biologicky podobného lieku na trh môže požiadať o to, aby tieto informácie neboli začlenené do jeho povolenia na uvedenie na trh.

3. V prípade všetkých liekov sa do súhrnu charakteristických vlastností lieku začlení štandardný text, v ktorom sa od zdravotníckych pracovníkov výslovne vyžaduje nahlásenie všetkých podozrení na nežiaduce účinky v súlade s vnútroštátnym systémom nahlasovania uvedeným v článku 106 ods. 1. V súlade s článkom 106 ods. 1 druhým pododsekom musia byť k dispozícii rôzne možnosti nahlasovania vrátane elektronického nahlasovania.

Článok 63

Všeobecné zásady týkajúce sa písomnej informácie pre používateľov

1. Priloženie písomnej informácie pre používateľov k liekom je povinné.

2. Písomná informácia pre používateľov musí byť napísaná a navrhnutá tak, aby bola jasná a pochopiteľná a aby umožňovala používateľom správne konať, v prípade potreby za pomoci zdravotníckych pracovníkov.

3. Členské štáty môžu rozhodnúť, že ***v prípade jednotlivých liekov, kategórií liekov alebo všetkých liekov*** sa písomná informácia pre používateľov sprístupní v papierovej ~~alebo~~***aj*** elektronickej podobe~~,~~ alebo ~~oboma spôsobmi~~***iba v elektronickej podobe. V druhom prípade sa rozhodnutie prijme len po konzultácii s pacientmi, opatrovateľmi a inými príslušnými zainteresovanými stranami***. Ak takéto osobitné pravidlá v členskom štáte neexistujú, písomná informácia pre používateľov ***sa sprístupní elektronicky a*** v papierovej podobe sa ~~priloží~~***vloží*** do obalu lieku. Ak je písomná informácia pre používateľov k dispozícii iba v elektronickej podobe, pacient by mal mať zaručené právo na požiadanie a bezplatne získať tlačenú verziu písomnej informácie pre používateľov, pričom by sa malo zaistiť, aby boli informácie v digitálnej podobe jednoducho prístupné všetkým pacientom ***a napísané a usporiadané jasným a zrozumiteľným spôsobom***. **[PN 176]**

3a. Ak členský štát rozhodol o tom, že písomná informácia pre používateľov sa sprístupní iba elektronicky, pacienti musia byť informovaní o ich práve na tlačenú kópiu písomnej informácie. **[PN 177]**

3b. Ak členský štát rozhodne, že písomná informácia pre používateľov sa sprístupní elektronicky, okrem elektronického formátu môže držiteľ povolenia na uvedenie na trh dobrovoľne sprístupniť písomnú informáciu v papierovej podobe. **[PN 178]**

4. Odchylne od odsekov 1 a 2 sa písomná informácia pre používateľov nevyžaduje, ak sa informácie požadované podľa článkov 64 a 73 uvádzajú priamo na vonkajšom alebo vnútornom obale.

4a. Odchylne od odseku 3, ak je liek určený na výdaj a podávanie kvalifikovaným zdravotníckym personálom a nie na podávanie samotným pacientom, môže byť písomná informácia pre používateľov dostupná len v elektronickej podobe. **[PN 179]**

~~5. Komisia je splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 215 na účely zmeny odseku 3 tak, aby bola elektronická verzia písomnej informácie pre používateľov povinná. V uvedenom delegovanom akte sa stanoví aj právo pacienta získať na požiadanie a bezplatne tlačenú kópiu písomnej informácie pre používateľov. Delegovanie právomocí sa uplatňuje od [Úrad pre publikácie: vložte dátum = päť rokov po 18 mesiacoch odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice].~~ **[PN 180]**

6. ***Do... [12 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice]*** Komisia prijme v súlade s postupom preskúmania uvedeným v článku 214 ods. 2 vykonávacie akty, v ktorých sa stanovia spoločné normy pre elektronickú verziu písomnej informácie pre používateľov, súhrnu charakteristických vlastností lieku a označenia s prihliadnutím na dostupné technológie. **[PN 181]**

6a. Agentúra po konzultácii s členskými štátmi a príslušnými zainteresovanými stranami sprístupní systém na umiestnenie elektronických informácií o výrobku. Systém sa sprístupní najneskôr do... [24 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice]. **[PN 182]**

7. ~~Ak je písomná informácia~~***V prípade prístupu k písomnej informácii*** pre používateľov ~~k dispozícii~~ v elektronickej podobe~~, musí sa zabezpečiť~~ ***musí byť dodržané*** právo jednotlivca na súkromie. ~~Žiadna~~***Každá*** technológia, ktorá poskytuje prístup k informáciám, ***zaručuje ochranu osobných údajov v zmysle nariadenia (EÚ) 2016/679 a smernice 2002/58/ES a*** nesmie umožňovať identifikáciu***, profilovanie*** alebo vysledovanie jednotlivcov, ani sa nesmie využívať na komerčné účely ***vrátane reklamných alebo marketingových činností***. **[PN 183]**

Článok 64

Obsah písomnej informácie pre používateľov

1. Písomná informácia pre používateľov sa musí vypracovať v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku uvedeným v článku 62 ods. 1 a musí obsahovať údaje uvedené v prílohe VI.

2. V prípade všetkých liekov sa uvedie štandardizovaný text s výslovnou žiadosťou, aby pacienti oznámili všetky podozrenia na nežiaduce účinky svojmu lekárovi, lekárnikovi, zdravotníckemu pracovníkovi alebo priamo vnútroštátnemu systému nahlasovania uvedenému v článku 106 ods. 1, a zároveň sa uvedú jednotlivé dostupné spôsoby nahlasovania (elektronické nahlasovanie, poštová adresa alebo iné) v súlade s článkom 106 ods. 1 druhým pododsekom.

3. ~~Písomná informácia pre používateľov musí odrážať výsledky konzultácií~~***Po konzultácii*** s cieľovými skupinami pacientov ~~na zabezpečenie toho, aby bola čitateľná, jasná~~***a inými relevantnými zainteresovanými stranami Komisia prijme usmernenia, aby sa zabezpečilo, že písomná informácia pre používateľov bude zrozumiteľná, jasná*** a ľahko použiteľná. **[PN 184]**

Článok 65

Obsah údajov týkajúcich sa označenia

1. Údaje týkajúce sa označenia uvedené v prílohe IV sa musia uviesť na vonkajšom obale lieku, prípadne ak vonkajší obal neexistuje, na vnútornom obale, s výnimkou obalov uvedených v článku 66 ods. 2 a 3.

2. Komisia je splnomocnená v súlade s článkom 215 prijímať delegované akty s cieľom:

a) zmeniť zoznam údajov týkajúcich sa označenia uvedený v prílohe IV na účely zohľadnenia vedeckého pokroku alebo potrieb pacientov;

b) doplniť prílohu IV uvedením skráteného zoznamu povinných údajov týkajúcich sa označenia, ktoré sa majú uvádzať na vonkajších viacjazyčných obaloch.

Článok 66

Označenie pretlačovacích balení alebo malých vnútorných obalov

1. Údaje stanovené v prílohe IV sa uvádzajú na iných vnútorných obaloch ako sú tie, ktoré sa uvádzajú v odsekoch 2 a 3***, a na žiadosť príslušných vnútroštátnych orgánov umožňujú jednorazové dávkovanie, najmä v prípade nedostatku alebo závažného problému verejného zdravia***. **[PN 185]**

2. Na vnútorných obaloch, ktoré majú formu pretlačovacieho balenia a sú umiestnené vo vonkajšom obale, ktorý spĺňa požiadavky stanovené v článkoch 65 a 73, sa uvádzajú aspoň tieto údaje:

a) názov lieku;

b) meno držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, ktorý uvádza liek na trh;

c) dátum exspirácie;

d) číslo šarže.

2a. Každá jednotlivá dávka pretlačovacieho balenia obsahuje tieto údaje týkajúce sa označenia:

a) názov lieku nasledovaný jeho koncentráciou a liekovou formou,

b) kód matice údajov, v ktorom sú zakódované tieto informácie:

i) číslo globálneho obchodného indexu (GTIN);

ii) dátum expirácie;

iii) číslo šarže. **[PN 186]**

3. Na malých vnútorných obaloch, na ktorých sa nedajú uviesť údaje stanovené v článkoch 65 a 73, sa uvádzajú aspoň tieto údaje týkajúce sa označenia:

a) názov lieku a prípadne cesta podania;

b) spôsob podania;

c) dátum exspirácie;

d) číslo šarže;

e) obsah v jednotkách hmotnosti, objemu alebo dávky.

Článok 67

Bezpečnostné prvky

1. Ak v súlade s postupom podľa odseku 2 druhého pododseku písm. b) neboli lieky, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis, zapísané do zoznamu, musia byť vybavené bezpečnostnými prvkami podľa prílohy IV.

Ak v súlade s postupom podľa odseku 2 druhého pododseku písm. b)***, alebo ak sa tak držiteľ povolenia na uvedenie na trh rozhodne, neboli*** lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, ~~neboli~~***zapísané do zoznamu*** na základe výnimky ~~zapísané do zoznamu~~, nemusia byť vybavené bezpečnostnými prvkami podľa prílohy IV. **[PN 187]**

2. Komisia prijme delegované akty v súlade s článkom 215 na doplnenie prílohy IV stanovením podrobných pravidiel pre bezpečnostné prvky.

V uvedených delegovaných aktoch sa stanovia:

a) charakteristické vlastnosti a technické špecifikácie jedinečného identifikátora bezpečnostných prvkov podľa prílohy IV, ktoré umožňujú overenie pravosti liekov a identifikáciu jednotlivých balení;

b) zoznamy liekov alebo kategórií liekov, ktoré v prípade liekov, ktorých výdaj je na lekársky predpis, nemusia byť vybavené bezpečnostnými prvkami a v prípade liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, musia byť vybavené bezpečnostnými prvkami podľa prílohy IV;

c) postupy oznamovania liekov Komisii stanovené v odseku 4 a rýchly systém vyhodnotenia týchto oznámení a rozhodovania o nich na účely uplatnenia písmena b);

d) postupy overovania bezpečnostných prvkov uvedených v prílohe IV výrobcami, veľkoobchodnými distribútormi, lekárnikmi a fyzickými alebo právnickými osobami, ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti, ako aj príslušnými orgánmi;

e) ustanovenia o zriadení, správe a dostupnosti systému registrov, v ktorom sú obsiahnuté informácie o bezpečnostných prvkoch umožňujúcich overenie pravosti a identifikáciu liekov podľa prílohy IV.

Zoznamy uvedené v druhom pododseku písm. b) sa zavádzajú pri zohľadnení rizika falšovania liekov alebo kategórií dotknutých liekov. Na tento účel sa uplatňujú aspoň tieto kritériá:

a) cena a objem predaja lieku;

b) počet a frekvencia predchádzajúcich prípadov falšovania liekov, ktoré boli oznámené v Únii a v tretích krajinách, a vývoj počtu a frekvencie takýchto prípadov k danému dňu;

c) osobitné vlastnosti dotknutých liekov;

d) závažnosť ochorení, na ktorých liečbu sú určené;

e) ďalšie možné riziká pre verejné zdravie.

Postupy uvedené v druhom pododseku písm. d) umožnia overiť pravosť každého dodaného balenia lieku vybaveného bezpečnostnými prvkami uvedenými v prílohe IV a určia rozsah tohto overenia. Pri stanovovaní týchto postupov sa zohľadnia osobitné charakteristické vlastnosti dodávateľských reťazcov v členských štátoch a potreba zabezpečiť, aby bol dosah overovacích opatrení na jednotlivé subjekty v dodávateľských reťazcoch primeraný.

Na účely druhého pododseku písm. e) náklady na systém registrov znášajú držitelia povolení na výrobu liekov, ktoré sú vybavené bezpečnostnými prvkami.

3. Pri prijímaní delegovaných aktov uvedených v odseku 2 Komisia náležite zohľadní aspoň tieto aspekty:

a) ochranu osobných údajov v súlade s právom Únie;

b) legitímny záujem na ochrane dôverných obchodných informácií;

c) vlastníctvo a dôvernosť údajov vygenerovaných na základe používania bezpečnostných prvkov a

d) nákladovú účinnosť opatrení.

4. Príslušné orgány členských štátov oznámia Komisii lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a v prípade ktorých podľa ich názoru existuje riziko falšovania, a môžu Komisiu informovať o liekoch, v prípade ktorých podľa ich názoru toto riziko neexistuje v súlade s kritériami stanovenými v odseku 2 druhom pododseku písm. b).

5. Členské štáty môžu na účely úhrady alebo farmakovigilancie rozšíriť rozsah uplatňovania jedinečného identifikátora uvedeného v prílohe IV na akýkoľvek liek, ktorého výdaj je viazaný na lekársky predpis alebo ktorý sa uhrádza.

6. Členské štáty môžu na účely úhrady, farmakovigilancie, farmakoepidemiológie alebo predĺženia dátovej ochrany z dôvodu uvedenia na trh využiť informácie obsiahnuté v systéme registrov uvedenom v odseku 2 druhom pododseku písm. e).

7. Členské štáty môžu na účely bezpečnosti pacientov rozšíriť rozsah uplatňovania nástroja proti neoprávnenému manipulovaniu s obalom uvedeného v prílohe IV na akýkoľvek liek.

7a. V záujme bezpečnosti pacientov môžu členské štáty rozhodnúť o tom, či paralelne dovážané alebo distribuované lieky sa musia prebaliť do nového vonkajšieho obalu. **[PN 188]**

Článok 68

Označenie a návod na použitie v prípade rádionuklidov a rádioaktívnych liekov

1. Okrem pravidiel stanovených v tejto kapitole musí byť vonkajší kartónový obal a vnútorný obal liekov obsahujúcich rádionuklidy označený v súlade s predpismi pre bezpečnú prepravu rádioaktívnych materiálov, ktoré stanovila Medzinárodná agentúra pre atómovú energiu. Označenie musí byť okrem toho v súlade s ustanoveniami odsekov 2 a 3.

2. Na označení na ochrannom obale musia byť uvedené údaje stanovené v článku 65. Okrem toho sa na označení na ochrannom obale musí uviesť podrobné vysvetlenie kódovania použitého na liekovke a v prípade potreby množstvo rádioaktivity v dávke alebo v liekovke a počet kapsúl pre daný čas a deň alebo počet mililitrov v nádobe v prípade kvapalín.

3. Označenie liekovky musí obsahovať tieto informácie:

a) názov alebo kód lieku vrátane názvu alebo chemickej značky rádionuklidu;

b) číslo šarže a dátum exspirácie;

c) medzinárodný symbol rádioaktivity;

d) meno a adresu výrobcu;

e) množstvo rádioaktivity podľa odseku 2.

4. Príslušný orgán zabezpečí, aby bol podrobný návod na použitie priložený v obaloch rádioaktívnych liekov, rádionuklidových generátorov, rádionuklidových kitov alebo rádionuklidových prekurzorov. Text tohto návodu sa stanoví v súlade s článkom 64 ods. 1. Okrem toho musí návod obsahovať všetky opatrenia, ktoré majú používateľ a pacient prijať počas prípravy a podávania lieku, a osobitné opatrenia na likvidáciu obalu a jeho nepoužitého obsahu.

Článok 69

Osobitné požiadavky na informácie v prípade antimikrobiálnych látok

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zabezpečuje zdravotníckym pracovníkom dostupnosť vzdelávacích materiálov~~, a to aj prostredníctvom lekárskych zástupcov uvedených v článku 175 ods. 1 písm. c)~~, o vhodnom používaní diagnostických nástrojov a o testovacích alebo iných diagnostických prístupoch k patogénom rezistentným voči antimikrobiálnym látkam, ktoré sa môžu využiť pri používaní antimikrobiálnych látok. ***Každý informačný materiál musí byť v súlade so súhrnom charakteristických vlastností produktu.*** **[PN 189]**

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vloží do obalu antimikrobiálnej látky dokument obsahujúci konkrétne informácie o dotknutom lieku, ktorý bude prístupný pacientom spolu s písomnou informáciou k lieku (ďalej len „informačná karta“) obsahujúcou informácie o antimikrobiálnej rezistencii a vhodnom používaní a likvidovaní antimikrobiálnych látok.

Členské štáty ~~môžu rozhodnúť o tom, že sa informačná karta sprístupní~~***zaručia, že informačná karta je dostupná*** v papierovej ***podobe*** alebo ***v papierovej i v*** elektronickej podobe~~, alebo oboma spôsobmi. Ak takéto osobitné pravidlá v členskom štáte neexistujú, informačná karta v papierovej podobe sa vloží do obalu~~ ***v obale*** antimikrobiálnej látky. **[PN 190]**

3. Text informačnej karty je v súlade s prílohou VI.

Členské štáty zavedú vhodné systémy likvidácie antimikrobiálnych látok v prostredí komunít a informujú širokú verejnosť o správnych metódach likvidácie týchto antimikrobiálnych látok. **[PN 191]**

3a. Komisia môže po konzultácii s agentúrou prijať vykonávacie akty, ktorými sa stanovia ďalšie normy pre informačnú kartu. Uvedené vykonávacie akty sa prijmú v súlade s postupom preskúmania uvedeným v článku 214 ods. 2. **[PN 192]**

Článok 70

Čitateľnosť

Písomná informácia pre používateľov a údaje týkajúce sa označenia uvedené v tejto kapitole musia byť jasne čitateľné, zrozumiteľné a nezmazateľné.

Článok 71

Prístupnosť pre osoby so zdravotným postihnutím

Názov lieku sa uvádza na obale aj Braillovým písmom. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zabezpečí, aby bola písomná informácia pre používateľov uvedená v článku 63 na požiadanie sprístupnená organizáciám pacientov aj vo formátoch vhodných pre osoby so zdravotným postihnutým vrátane nevidiacich a slabozrakých osôb.

Článok 72

Požiadavky členských štátov na označovanie

1. Bez ohľadu na článok 77 môžu členské štáty vyžadovať používanie určitých foriem označovania liekov, čo umožní zistiť:

a) cenu lieku;

b) podmienky úhrady organizáciami sociálneho zabezpečenia;

c) právny stav pre výdaj pacientovi v súlade s kapitolou IV;

d) pravosť a identifikáciu v súlade s článkom 67 ods. 5.

2. V prípade liekov, pre ktoré bolo udelené centralizované povolenie na uvedenie na trh uvedené v článku 5, postupujú členské štáty pri uplatňovaní tohto článku podľa podrobného usmernenia uvedeného v článku 77.

Článok 73

Symboly a piktogramy

Vonkajší ***obal a vnútorný*** obal a písomná informácia pre používateľov môžu obsahovať symboly alebo piktogramy určené na objasnenie niektorých informácií uvedených v článku 64 ods. 1 a ~~článku 65~~***článkoch 65 a 69*** a iné informácie zhodujúce sa so súhrnom charakteristických vlastností lieku, ktoré sú užitočné pre pacienta, s výnimkou akéhokoľvek prvku propagačnej povahy. **[PN 193]**

Článok 74

Jazykové požiadavky

1. Údaje týkajúce sa označenia uvedené v článkoch 64 a 65 sa uvádzajú v úradnom jazyku alebo úradných jazykoch členského štátu, v ktorom sa liek uvádza na trh, ako je stanovené na účely tejto smernice daným členským štátom.

2. Odsek 1 nebráni tomu, aby tieto údaje boli uvedené v niekoľkých jazykoch za predpokladu, že vo všetkých jazykoch sa uvádzajú tie isté údaje.

3. Písomná informácia pre používateľov musí byť jasne čitateľná v úradnom jazyku alebo úradných jazykoch členského štátu, v ktorom sa liek uvádza na trh, ako je stanovené na účely tejto smernice daným členským štátom.

4. Príslušné orgány členského štátu môžu udeliť aj úplnú alebo čiastočnú výnimku z povinnosti uvádzať označenie a písomnú informáciu pre používateľov v úradnom jazyku alebo úradných jazykoch členského štátu, v ktorom sa liek uvádza na trh, ako je stanovené na účely tejto smernice daným členským štátom. ***Ak príslušný orgán udelí plnú alebo čiastočnú výnimku z jazykových požiadaviek, ktoré sa vzťahujú na etiketu alebo písomnú informáciu, právo pacientov na tlačenú kópiu v úradnom jazyku alebo úradných jazykoch členského štátu musí byť na požiadanie a bezplatne zaručené***. **[PN 194]**

Na účely viacjazyčných obalov môžu členské štáty v označení a v písomnej informácii pre používateľov povoliť aj používanie úradného jazyka Únie, ktorý je bežne zrozumiteľný v členských štátoch, v ktorých sa viacjazyčný obal uvádza na trh.

Článok 75

Výnimky členských štátov z požiadaviek na označovanie a písomnú informáciu pre používateľov

Príslušné orgány členských štátov môžu po prijatí opatrení, ktoré považujú za potrebné na ochranu verejného zdravia, udeliť výnimku z povinnosti uvedenia údajov požadovaných v článkoch 64 a 65 v označení a v písomnej informácií pre používateľov v týchto prípadoch:

a) ak liek nie je určený na výdaj priamo pacientovi;

b) ak sa vyskytnú problémy s dostupnosťou lieku;

c) ak sa vyskytnú priestorové problémy z dôvodu veľkosti obalu alebo písomnej informácie pre používateľov alebo v prípade viacjazyčných obalov alebo písomných informácií pre používateľov;

d) v súvislosti s núdzovou situáciou v oblasti verejného zdravia;

e) na uľahčenie prístupu k liekom v členských štátoch.

Článok 76

Schválenie informácií týkajúcich sa označenia a písomnej informácie pre používateľov

1. Pri podávaní žiadosti o povolenie na uvedenie na trh sa príslušným orgánom, ktoré vydávajú tieto povolenia na uvedenie na trh, predkladá jedna alebo viac makiet vonkajšieho a vnútorného obalu lieku spolu s písomnou informáciou pre používateľov. Príslušnému orgánu sa poskytujú aj výsledky hodnotení, ktoré sa uskutočnili v spolupráci s cieľovými skupinami pacientov.

2. Príslušný orgán odmietne vydať povolenie na uvedenie na trh, ak označenie alebo písomná informácia pre používateľov nezodpovedajú ustanoveniam tejto kapitoly alebo ak nie sú v súlade s údajmi uvedenými v súhrne charakteristických vlastností lieku.

3. Všetky navrhované zmeny vzhľadu označenia alebo písomnej informácie pre používateľov, na ktoré sa táto kapitola vzťahuje a ktoré nesúvisia so súhrnom charakteristických vlastností lieku, sa predložia príslušným orgánom. Ak príslušný orgán nenamieta proti navrhovaným zmenám do 90 dní od oznámenia požiadavky, žiadateľ môže zmeny uskutočniť.

4. Skutočnosť, že príslušný orgán neodmietne vydať povolenie na uvedenie na trh podľa odseku 2 alebo zmenu označenia alebo písomnej informácie pre používateľov podľa odseku 3, nemení všeobecnú zákonnú zodpovednosť výrobcu a držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Článok 77

Usmernenie k údajom týkajúcim sa označenia

Komisia po konzultácii s členskými štátmi a dotknutými stranami vypracuje a zverejní podrobné usmernenie týkajúce sa predovšetkým:

a) znenia určitých osobitných upozornení pre určité kategórie liekov;

aa) znenia týkajúceho sa obozretného používania a bezpečnej likvidácie antimikrobiálnych látok; **[PN 195]**

b) osobitných informačných potrieb vzťahujúcich sa na lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis;

c) čitateľnosti údajov v označení lieku a v písomnej informácii pre používateľov;

d) metód identifikácie a overovania pravosti liekov;

e) zoznamu pomocných látok, ktoré sa musia nachádzať v označení liekov, a spôsobu uvádzania týchto pomocných látok;

f) harmonizovaných ustanovení na vykonávanie článku 72.

Článok 78

Uvádzanie označených liekov na trh

Členské štáty nesmú zakázať uvedenie liekov na trh na svojom území z dôvodov súvisiacich s označením alebo s písomnou informáciou pre používateľov ani mu brániť, ak sú toto označenie alebo táto písomná informácia pre používateľov v súlade s požiadavkami tejto kapitoly.

Článok 79

Nedodržanie požiadaviek na označovanie a písomnú informáciu pre používateľov

Ak sa ustanovenia tejto kapitoly nedodržia a upozornenie dotknutého držiteľa povolenia na uvedenie na trh ostane bez účinku, príslušné orgány členských štátov môžu pozastaviť platnosť povolenia na uvedenie na trh dovtedy, kým označenie a písomná informácia pre používateľov predmetného lieku nebudú uvedené do súladu s požiadavkami tejto kapitoly.

Kapitola VII

Regulačná ochrana, nenaplnené liečebné potreby a odmeny za lieky na pediatrické použitie

Článok 80

Regulačná dátová a trhová ochrana

1. Na údaje uvedené v prílohe I, ktoré boli pôvodne predložené s cieľom získať povolenie na uvedenie na trh, nesmie počas obdobia stanoveného v súlade s článkom 81 (ďalej len „obdobie regulačnej dátovej ochrany“) odkazovať iný žiadateľ o následné povolenie na uvedenie na trh.

2. Liek, pre ktorý bolo vydané následné povolenie na uvedenie na trh podľa odseku 1, sa neuvedie na trh v priebehu dvoch rokov nasledujúcich po uplynutí príslušných období regulačnej dátovej ochrany uvedených v článku 81.

2a. Obdobie uvedené v odseku 2 tohto článku sa predĺži o dodatočné obdobie jedného roka, ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh získa počas obdobia dátovej ochrany podľa článku 81 povolenie na ďalšiu terapeutickú indikáciu, ktorej významný klinický prínos v porovnaní s existujúcimi terapiami preukáže držiteľ povolenia na uvedenie na trh na základe podporných údajov. Toto predĺženie sa môže udeliť len raz. **[PN 196]**

3. Odchylne od odseku 1 môže dotknutý držiteľ povolenia na uvedenie na trh udeliť žiadateľovi o ďalšie povolenie na uvedenie na trh písomné povolenie na prístup k jeho údajom podľa prílohy I, ako sa uvádza v článku 14.

4. Odchylne od odsekov 1 a 2 platí, že ak relevantný orgán ***členského štátu*** v Únii ***podľa podmienok ustanovených v právnych predpisoch Únie a v súlade s medzinárodnými zmluvami*** udelil strane nútenú licenciu ~~na riešenie núdzovej situácie v oblasti verejného zdravia~~, dátová a trhová ochrana sa v prípade danej strany pozastavia podľa toho, ako sa to požaduje v nútenej licencii, a na obdobie platnosti nútenej licencie ***v členskom štáte alebo členských štátoch, kde bola nútená licencia udelená***. **[PN 197]**

4a. Toto rozhodnutie sa bezodkladne oznámi držiteľovi povolenia na uvedenie na trh lieku, na ktorý bola nútená licencia udelená. **[PN 198]**

5. Obdobie dátovej ochrany stanovené v odseku 1 sa uplatňuje aj v členských štátoch, v ktorých liek nie je povolený alebo už nie je povolený.

Článok 81

Obdobia regulačnej dátovej ochrany

1. Obdobie regulačnej dátovej ochrany je ~~šesť~~***sedem*** rokov ***a šesť mesiacov*** odo dňa udelenia povolenia na uvedenie daného lieku na trh v súlade s článkom 6 ods. 2. V prípade povolení na uvedenie na trh, ktoré patria k tomu istému súhrnnému povoleniu na uvedenie na trh, sa obdobie dátovej ochrany začína dňom udelenia prvotného povolenia na uvedenie na trh v Únii. **[PN 199]**

2. Na základe vedeckého hodnotenia relevantného príslušného orgánu sa obdobie dátovej ochrany uvedené v odseku 1 predĺži o:

~~a) 24 mesiacov, ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh preukáže splnenie podmienok uvedených v článku 82 ods. 1 do dvoch rokov odo dňa udelenia povolenia na uvedenie na trh alebo do troch rokov od daného dňa v prípade ktoréhokoľvek z týchto subjektov:~~

~~i) MSP v zmysle odporúčania Komisie 2003/361/ES;~~

~~ii) subjektov, ktoré nevykonávajú hospodársku činnosť (ďalej len „neziskový subjekt“), a~~

~~iii) podnikov, ktoré do udelenia povolenia na uvedenie na trh získali najviac päť centralizovaných povolení na uvedenie na trh pre dotknutý podnik, alebo v prípade, že podnik je súčasťou skupiny, pre skupinu, ktorej súčasť tvorí, a to od založenia podniku alebo skupiny, podľa toho, čo nastalo skôr;~~ **[PN 200]**

b) ~~šesť~~***12*** mesiacov, ak žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh v čase žiadosti o prvotné povolenie na uvedenie na trh preukáže, že liek rieši nenaplnenú liečebnú potrebu, ako sa uvádza v článku 83; **[PN 201]**

c) šesť mesiacov v prípade liekov obsahujúcich novú účinnú látku, ak sa pri klinických skúškach na podloženie žiadosti o prvotné povolenie na uvedenie na trh použije relevantný a na dôkazoch založený komparátor v súlade s vedeckým odporúčaním, ktoré poskytla agentúra;

ca) šesť mesiacov, ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh preukáže, že významný podiel výskumu a vývoja vrátane predklinických a klinických skúšok v súvislosti s liekom sa uskutočnil v rámci Únie a aspoň čiastočne v spolupráci s verejnými subjektmi vrátane univerzitných nemocničných ústavov, centier excelentnosti alebo bioklastrov nachádzajúcich sa v Únii. **[PN 202]**

~~d) 12 mesiacov, ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh získa počas obdobia dátovej ochrany povolenie na ďalšiu terapeutickú indikáciu, ktorej významný klinický prínos v porovnaní s existujúcimi terapiami preukáže držiteľ povolenia na uvedenie na trh na základe podporných údajov.~~ **[PN 203]**

V prípade podmienečného povolenia na uvedenie na trh udeleného v súlade s článkom 19 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] sa predĺženie uvedené v prvom pododseku písm. b) uplatňuje len vtedy, ak do štyroch rokov od udelenia podmienečného povolenia na uvedenie na trh bolo lieku udelené povolenie na uvedenie na trh v súlade s článkom 19 ods. 7 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

~~Predĺženie uvedené v prvom pododseku písm. d) sa môže udeliť iba raz.~~ **[PN 204]**

Do... [12 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] Komisia prijme delegované akty v súlade s článkom 215, ktorými doplní túto smernicu stanovením procedurálnych aspektov a kritérií súvisiacich s prvým pododsekom písm. ca) tohto odseku. **[PN 205]**

3. Agentúra stanoví vedecké usmernenia uvedené v odseku 2 písm. c), ktoré sa týkajú kritérií navrhovania komparátora pre klinické skúšky, pričom sa zohľadnia výsledky konzultácií s Komisiou a orgánmi alebo subjektmi zapojenými do konzultačného mechanizmu uvedeného v článku 162 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

3a. Regulačná ochrana uvedená v odsekoch 1 a 2 nesmie presiahnuť osem rokov a šesť mesiacov. **[PN 206]**

~~*Článok 82*~~

~~Predĺženie obdobia dátovej ochrany v prípade liekov dodávaných v členských štátoch~~

~~1. Predĺženie obdobia dátovej ochrany uvedeného v článku 81 ods. 2 prvom pododseku písm. a) sa udelí len tým liekom, ktoré boli uvoľnené na trh a neustále sa dodávajú do dodávateľského reťazca v dostatočnom množstve a obchodných úpravách potrebných na naplnenie potrieb pacientov v členských štátoch, v ktorých platí povolenie na uvedenie na trh.~~

~~Predĺženie uvedené v prvom pododseku sa uplatňuje na lieky, ktorým bolo udelené centralizované povolenie na uvedenie na trh uvedené v článku 5, alebo na lieky, ktorým bolo udelené vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh prostredníctvom decentralizovaného postupu uvedeného v kapitole III oddiele 3.~~

~~2. Na získanie predĺženia uvedeného v článku 81 ods. 2 prvom pododseku písm. a) požiada držiteľ povolenia na uvedenie na trh o zmenu príslušného povolenia na uvedenie na trh.~~

~~Žiadosť o zmenu sa predkladá 34 až 36 mesiacov odo dňa udelenia prvotného povolenia na uvedenie na trh, prípadne ak ide o subjekty uvedené v článku 81 ods. 2 prvom pododseku písm. a), 46 až 48 mesiacov od daného dňa.~~

~~Žiadosť o zmenu musí obsahovať dokumentáciu z členských štátov, v ktorých je povolenie na uvedenie na trh platné. V takejto dokumentácii sa:~~

~~a) potvrdzuje, že podmienky stanovené v odseku 1 boli na ich území splnené; alebo~~

~~b) rušia podmienky stanovené v odseku 1 na ich území na účely predĺženia.~~

~~Kladné rozhodnutia prijaté v súlade s článkami 2 a 6 smernice Rady 89/105/EHS~~ ([48]) ~~sa považujú za rovnocenné potvrdeniu uvedenému v treťom pododseku písm. a).~~

~~3. Na získanie dokumentácie uvedenej v odseku 2 treťom pododseku predloží držiteľ povolenia na uvedenie na trh žiadosť relevantnému členskému štátu. Do 60 dní odo dňa predloženia žiadosti držiteľa povolenia na uvedenie na trh členský štát vydá potvrdenie o súlade alebo odôvodnené vyhlásenie o nesúlade, prípadne poskytne vyhlásenie o nevznesení námietok voči predĺženiu obdobia regulačnej dátovej ochrany podľa tohto článku.~~

~~4. Ak členský štát na žiadosť držiteľa povolenia na uvedenie na trh neodpovie v lehote uvedenej v odseku 3, považuje sa to za poskytnutie vyhlásenia o nevznesení námietok.~~

~~V prípade liekov s udeleným centralizovaným povolením na uvedenie na trh Komisia zmení povolenie na uvedenie na trh podľa článku 47 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] s cieľom predĺžiť obdobie dátovej ochrany. V prípade liekov s udeleným povolením na uvedenie na trh v súlade s decentralizovaným postupom príslušné orgány členských štátov zmenia povolenie na uvedenie na trh podľa článku 92 s cieľom predĺžiť obdobie dátovej ochrany.~~

([48]) ~~Smernica Rady 89/105/EHS z 21. decembra 1988 o transparentnosti opatrení upravujúcich stanovovanie cien humánnych liekov a ich zaraďovanie do vnútroštátnych systémov zdravotného poistenia (Ú. v. ES L 40, 11.2.1989, s. 8).~~

~~5. Zástupcovia členských štátov môžu požiadať Komisiu o prediskutovanie otázok týkajúcich sa praktického uplatňovania tohto článku vo výbore zriadenom rozhodnutím Rady 75/320/EHS ([49]) (ďalej len „Farmaceutický výbor"). Komisia môže podľa potreby vyzvať orgány zodpovedné za hodnotenie zdravotníckej technológie uvedenej v nariadení (EÚ) 2021/2282, prípadne vnútroštátne orgány zodpovedné za určovanie cien a úhrad, aby sa zúčastňovali na zasadnutiach Farmaceutického výboru.~~

~~6. Komisia môže na základe skúseností členských štátov a príslušných zainteresovaných strán prijať vykonávacie opatrenia týkajúce sa procesných aspektov uvedených v tomto článku a podmienok uvedených v odseku 1. Uvedené vykonávacie akty sa prijmú v súlade s postupom uvedeným v článku 214 ods. 2.~~ **[PN 207]**

Článok 83

Lieky na riešenie nenaplnenej liečebnej potreby

1. Liek sa považuje za liek, ktorý rieši nenaplnenú liečebnú potrebu, ak sa aspoň jedna jeho terapeutická indikácia týka život ohrozujúcej alebo mimoriadne invalidizujúcej choroby, pričom sú splnené tieto podmienky:

a) v Únii nie je povolený žiadny liek na takúto chorobu, prípadne napriek liekom, ktoré sú v Únii povolené na takúto chorobu, sa choroba spája s pretrvávajúcou vysokou chorobnosťou alebo úmrtnosťou;

b) používanie lieku má za následok významné zníženie chorobnosti alebo úmrtnosti na chorobu v relevantnej populácii pacientov.

2. Lieky označené ako lieky na zriedkavé choroby uvedené v článku 67 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] sa považujú za lieky na riešenie nenaplnenej liečebnej potreby.

3. Ak agentúra prijme vedecké usmernenia týkajúce sa uplatňovania tohto článku, konzultuje s Komisiou a orgánmi alebo so subjektmi ***a zainteresovanými stranami*** uvedenými v článku 162 ***ods. 1 a 2*** [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004]. **[PN 208]**

Článok 84

Dátová ochrana v prípade liekov s novou indikáciou

1. Štvorročné obdobie regulačnej dátovej ochrany sa udelí lieku s novou terapeutickou indikáciou, ktorá ešte nebola povolená v Únii, a to za predpokladu, že:

a) sa uskutočnili primerané predklinické alebo klinické štúdie terapeutickej indikácie, ktoré preukázali, že táto indikácia má významný klinický prínos, a

b) liek je povolený v súlade s článkami 9 až 12 a predtým nevyužíval dátovú ochranu, prípadne uplynulo 25 rokov od udelenia prvotného povolenia na uvedenie dotknutého lieku na trh.

2. Obdobie dátovej ochrany uvedené v odseku 1 sa môže každému lieku udeliť iba raz.

3. Počas obdobia dátovej ochrany uvedeného v odseku 1 sa v povolení na uvedenie na trh musí uviesť, že liek je existujúcim liekom, ktorý bol povolený v Únii s ďalšou terapeutickou indikáciou.

([49]) ~~Rozhodnutie Rady z 20. mája 1975, ktorým sa ustanovuje farmaceutický výbor (Ú. v. ES L 147, 9.6.1975, s. 23).~~

Článok 85

Výnimka z ochrany práv duševného vlastníctva

Patentové práva alebo dodatkové ochranné osvedčenia podľa [nariadenia (ES) č. 469/2009 – Úrad pre publikácie: nahraďte odkaz novým nástrojom po jeho prijatí] sa nepovažujú za ~~porušenie~~***porušené***, ak sa ~~referenčný liek používa~~***vykonajú potrebné štúdie, pokusy a iné činnosti*** na účely: **[PN 209]**

~~a)~~ ~~štúdií, skúšok a iných činností vykonávaných na vygenerovanie údajov pre žiadosť o:~~ **[PN 210]**

i) ~~povolenie~~***získania povolenia*** na uvedenie ~~generického, biologicky podobného, hybridného alebo hybridného biologicky podobného lieku~~ na trh a ~~na jeho následné zmeny~~***následných zmien***; **[PN 211]**

ii) ~~hodnotenie~~***vypracovanie hodnotenia*** zdravotníckej technológie podľa vymedzenia v nariadení (EÚ) 2021/2282; **[PN 212]**

iii) ~~určenie cien a úhrad~~***získania súhlasu s cenotvorbou a náhradami***; ***a*** **[PN 213]**

iiia) následných praktických požiadaviek spojených s takýmito činnosťami. **[PN 214]**

Činnosti vykonávané výlučne na účely stanovené v ~~písmene a),~~***prvom odseku*** ~~môžu zahŕňať~~***zahŕňajú podľa potreby*** predloženie žiadosti o povolenie na uvedenie na trh a ponuku, výrobu, predaj, dodávky, uskladňovanie, dovoz, používanie a nákup patentovaných liekov alebo procesov, a to aj dodávateľmi a poskytovateľmi služieb, ktorí sú tretími stranami. **[PN 215]**

Táto výnimka sa netýka uvádzania liekov, ktoré sú výsledkom takýchto činností, na trh.

Článok 85a

Nenarušovanie práv duševného vlastníctva

1. Členské štáty považujú postupy a rozhodnutia uvedené v článku 85 za regulačné alebo správne postupy, ktoré sú ako také nezávislé od presadzovania práv duševného vlastníctva.

2. Ochrana práv duševného vlastníctva nie je platným dôvodom na zamietnutie, pozastavenie, odloženie, zrušenie alebo odvolanie rozhodnutí uvedených v článku 85.

3. Odseky 1 a 2 sa uplatňujú bez toho, aby tým boli dotknuté právne predpisy Únie a vnútroštátne právne predpisy týkajúce sa ochrany duševného vlastníctva. **[PN 216]**

Článok 86

Odmeny za lieky na pediatrické použitie

1. Ak žiadosť o povolenie na uvedenie na trh obsahuje výsledky všetkých štúdií vykonaných v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom, držiteľ patentu alebo dodatkového ochranného osvedčenia má nárok na šesťmesačné predĺženie obdobia uvedeného v článku 13 ods. 1 a 2 [nariadenia (ES) č. 469/2009 – Úrad pre publikácie: nahraďte odkaz novým nástrojom po jeho prijatí].

Prvý pododsek sa uplatní aj v prípade, že dokončenie schváleného výskumného pediatrického plánu nevyústi do povolenia pediatrickej indikácie, ale výsledky uskutočnených štúdií sa odzrkadľujú v súhrne charakteristických vlastností lieku, prípadne v písomnej informácii pre používateľov dotknutého lieku.

2. Začlenenie vyhlásenia uvedeného v článku 49 ods. 2 tejto smernice alebo v článku 90 ods. 2 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] do povolenia na uvedenie na trh sa použije na účely uplatnenia odseku 1.

3. Ak sa použije postup stanovený v kapitole III oddieloch 3 a 4, šesťmesačné predĺženie obdobia uvedeného v odseku 1 sa udelí len v prípade, ak je liek povolený vo všetkých členských štátoch.

4. V prípade žiadosti o nové terapeutické indikácie vrátane pediatrických indikácií, nové liekové formy, nové sily a nové cesty podania povolených liekov, ktoré sú chránené buď dodatkovým ochranným osvedčením podľa [nariadenia (ES) č. 469/2009 – Úrad pre publikácie: nahraďte odkaz novým nástrojom po jeho prijatí], alebo patentom, na základe ktorého sa môže udeliť dodatkové ochranné osvedčenie, ktoré vedie k povoleniu novej pediatrickej indikácie, sa odseky 1, 2 a 3 neuplatňujú, ak žiadateľ požiada v súlade s článkom 81 ods. 2 prvým pododsekom písm. d) o ročné predĺženie obdobia ochrany uvedenia na trh pre dotknutý liek na základe toho, že táto nová pediatrická indikácia bude znamenať významný klinický prínos v porovnaní s existujúcimi terapiami, a získa ho.

Článok 86a

Podávanie správ o prístupe k liekom

Komisia v spolupráci s členskými štátmi vytvorí ukazovatele na meranie prístupu k liekom v Únii. Tieto ukazovatele musia byť založené na dôkazoch, merateľné a pravidelne predmetom preskúmania s cieľom zohľadniť vyvíjajúce sa prostredie zdravotnej starostlivosti v Únii.

Komisia uverejní správu, v ktorej posúdi prístup k liekom a prekážky brániace zlepšeniu takéhoto prístupu v každom členskom štáte a na súhrnnej úrovni Únie. Správa sa sprístupní verejnosti.

Na základe tejto správy Komisia vytvorí osobitné webové sídlo s ľahko dostupnými informáciami o ukazovateľoch prístupu k liekom v Únii a o prístupe k nim, ktoré sú určené širokej verejnosti a príslušným zainteresovaným stranám.

Táto správa sa vypracuje po prvýkrát do... [deň konca druhého roka po dni nadobudnutia účinnosti tejto smernice] a potom každých päť rokov. **[PN 217]**

Kapitola VIII

Opatrenia po vydaní povolenia na uvedenie na trh

Článok 87

Povinné štúdie po vydaní povolenia

1. Po udelení povolenia na uvedenie na trh môže príslušný orgán členského štátu uložiť držiteľovi povolenia na uvedenie na trh povinnosť:

a) vypracovať štúdiu bezpečnosti po vydaní povolenia v prípade, ak existujú obavy týkajúce sa rizík povoleného lieku. Ak sa rovnaké pochybnosti týkajú viac než jedného lieku, príslušný orgán členského štátu po konzultácii s Výborom pre hodnotenie farmakovigilančných rizík vyzve dotknutých držiteľov povolenia na uvedenie na trh, aby vypracovali spoločnú štúdiu bezpečnosti po vydaní povolenia;

b) vypracovať štúdiu účinnosti po vydaní povolenia v prípade, keď poznanie choroby alebo klinická metodológia naznačujú, že by sa predchádzajúce hodnotenia účinnosti mali výrazne prepracovať. Povinnosť uskutočniť štúdiu účinnosti po vydaní povolenia sa zakladá na delegovaných aktoch prijatých v súlade s článkom 88, pričom sa zohľadňuje vedecké usmernenie uvedené v článku 123;

c) uskutočniť po vydaní povolenia štúdiu posúdenia rizík pre životné prostredie, zber údajov z monitorovania alebo informácií o používaní, ak existujú obavy týkajúce sa rizík pre životné prostredie alebo verejné zdravie, a to vrátane antimikrobiálnej rezistencie, z dôvodu povoleného lieku alebo súvisiacej účinnej látky***; ak sa štúdia posúdenia environmentálnych rizík po vydaní povolenia týka antimikrobiálnych látok, musí obsahovať relevantné a porovnateľné údaje o objeme predaja a použití podľa jednotlivých druhov antimikrobiálnych liekov; agentúra spolupracuje s členskými štátmi a ďalšími agentúrami Únie na analýze uvedených údajov a uverejňuje výročnú správu; Agentúra uvedené údaje zohľadňuje pri prijímaní príslušných usmernení a odporúčaní***. **[PN 218]**

Ak sa rovnaké pochybnosti týkajú viac než jedného lieku, príslušný orgán členského štátu po konzultácii s agentúrou vyzve dotknutých držiteľov povolenia na uvedenie na trh, aby vypracovali spoločnú štúdiu posúdenia rizík pre životné prostredie po vydaní povolenia.

Uloženie takejto povinnosti musí byť náležite odôvodnené, oznámené písomne a musí obsahovať ciele a časový rámec na predloženie a vypracovanie štúdie. ***Informácie o povinných štúdiách po vydaní povolenia sa zaznamenajú v európskej verejnej hodnotiacej správe o produkte a databáze príslušného orgánu.*** **[PN 219]**

2. Ak o to držiteľ povolenia na uvedenie na trh do 30 dní od doručenia písomného oznámenia o uloženej povinnosti požiada, príslušný orgán členského štátu mu poskytne možnosť vyjadriť písomné pripomienky k uloženej povinnosti v lehote, ktorú stanoví.

3. Na základe písomných pripomienok predložených držiteľom povolenia na uvedenie na trh príslušný orgán členského štátu zruší alebo potvrdí uloženú povinnosť. Ak príslušný orgán členského štátu uloženú povinnosť potvrdí, dôjde k zmene povolenia na uvedenie na trh tak, aby v ňom bola povinnosť zahrnutá ako podmienka povolenia na uvedenie na trh, pričom sa v prípade potreby zodpovedajúcim spôsobom aktualizuje systém riadenia rizík.

Článok 88

Delegované akty týkajúce sa štúdií účinnosti po vydaní povolenia

1. S cieľom identifikovať situácie, v ktorých sa môže vyžadovať uskutočnenie štúdií účinnosti po vydaní povolenia podľa článkov 44 a 87, môže Komisia prijať prostredníctvom delegovaných aktov v súlade s článkom 215 opatrenia doplňujúce ustanovenia článkov 44 a 87.

2. Komisia pri prijímaní takýchto delegovaných aktov koná v súlade s ustanoveniami tejto smernice.

Článok 89

Zaznamenanie podmienok týkajúcich sa povolení na uvedenie na trh

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zapracuje všetky podmienky týkajúce sa bezpečnosti alebo účinnosti uvedené v článkoch 44, 45 a 87 do systému riadenia rizík.

2. Členské štáty informujú agentúru o povoleniach na uvedenie na trh, ktoré vydali po splnení podmienok v zmysle článkov 44 a 45, a o všetkých povinnostiach uložených v zmysle článku 87.

Článok 90

Aktualizácia povolenia na uvedenie na trh na základe vedeckého a technologického pokroku

1. Po udelení povolenia na uvedenie na trh v súlade s kapitolou III zohľadní držiteľ povolenia na uvedenie na trh vo vzťahu k výrobným a kontrolným metódam uvedeným v žiadosti o dané povolenie na uvedenie na trh vedecký a technický pokrok a zavedie všetky zmeny, ktoré môžu byť potrebné na to, aby sa liek mohol vyrábať a kontrolovať prostredníctvom všeobecne uznávaných vedeckých metód.

Takéto zmeny podliehajú schváleniu príslušným orgánom dotknutého členského štátu.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytne bez zbytočného odkladu príslušnému orgánu členského štátu všetky nové informácie, ktoré by mohli spôsobiť zmenu údajov alebo dokumentácie uvedených v článku 6, článkoch 9 až 13, článku 62, článku 41 ods. 5, v prílohe I alebo prílohe II.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predovšetkým bez zbytočného odkladu informuje príslušný orgán členského štátu o každom zákaze alebo obmedzení uloženom držiteľovi povolenia na uvedenie na trh alebo subjektu v zmluvnom vzťahu s držiteľom povolenia na uvedenie na trh príslušnými orgánmi každej krajiny, v ktorej sa liek uviedol na trh, a o akýchkoľvek iných nových informáciách, ktoré by mohli mať vplyv na hodnotenie prínosov a rizík dotknutého lieku. Táto informácia musí obsahovať pozitívne aj negatívne výsledky klinických skúšok alebo iných štúdií v prípade všetkých terapeutických indikácií a populácií, a to bez ohľadu na to, či sú alebo nie sú súčasťou povolenia na uvedenie na trh, a takisto údaje o používaní lieku, ak je takýto spôsob použitia lieku nad rámec povolenia na uvedenie na trh.

3. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zabezpečí neustále aktualizovanie podmienok povolenia na uvedenie na trh vrátane súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia a písomnej informácie pre používateľov na základe súčasných vedeckých poznatkov, ako aj záverov hodnotenia a odporúčaní zverejnených prostredníctvom európskeho internetového portálu o liekoch, zriadeného v súlade s článkom 104 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

4. Príslušný orgán členského štátu môže držiteľa povolenia na uvedenie na trh kedykoľvek požiadať, aby mu predložil údaje preukazujúce pretrvávajúcu priaznivú vyváženosť prínosu a rizika. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh akejkoľvek takejto žiadosti plne a v stanovenej lehote vyhovie. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh takisto plne a v stanovenej lehote vyhovie každej požiadavke príslušného orgánu týkajúcej sa vykonania akýchkoľvek už uložených opatrení vrátane opatrení na minimalizáciu rizík.

5. Príslušný orgán členského štátu môže držiteľa povolenia na uvedenie na trh kedykoľvek požiadať, aby mu predložil kópiu hlavného súboru systému farmakovigilancie. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží túto kópiu najneskôr do siedmich dní od doručenia takejto žiadosti.

6. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh takisto plne a v stanovenej lehote vyhovie každej požiadavke príslušného orgánu týkajúcej sa vykonania akýchkoľvek už uložených opatrení v nadväznosti na riziká pre životné prostredie alebo verejné zdravie vrátane antimikrobiálnej rezistencie.

Článok 91

Aktualizácia plánov riadenia rizík

1. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku uvedeného v článkoch 9 a 11 na trh predloží príslušným orgánom dotknutých členských štátov plán riadenia rizík a jeho súhrn, ak sa ruší povolenie na uvedenie referenčného lieku na trh, ale povolenie na uvedenie lieku uvedeného v článkoch 9 a 11 na trh sa zachováva.

Plán riadenia rizík a jeho súhrn sa predložia príslušným orgánom dotknutých členských štátov do 60 dní od zrušenia povolenia na uvedenie referenčného lieku na trh prostredníctvom zmeny.

2. Príslušný orgán členského štátu môže uložiť držiteľovi povolenia na uvedenie lieku uvedeného v článkoch 9 a 11 na trh povinnosť predložiť plán riadenia rizík a jeho súhrn, keď:

a) boli pre referenčný liek uložené dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizík alebo

b) je to opodstatnené dôvodmi súvisiacimi s farmakovigilanciou.

3. V prípade uvedenom v odseku 2 písm. a) musí byť plán riadenia rizík zosúladený s plánom riadenia rizík pre referenčný liek.

4. Uloženie povinnosti uvedenej v odseku 3 musí byť riadne písomne odôvodnené, oznámené držiteľovi povolenia na uvedenie na trh a musí obsahovať lehotu na predloženie plánu riadenia rizík a jeho súhrnu prostredníctvom zmeny.

Článok 92

Zmena povolenia na uvedenie na trh

1. Žiadosť o zmenu povolenia na uvedenie na trh podáva držiteľ povolenia na uvedenie na trh elektronicky vo formátoch sprístupnených agentúrou, ak zmena nie je aktualizáciou informácií držiteľa povolenia na uvedenie na trh uložených v databáze.

2. Zmeny sa zatriedia do jednotlivých kategórií podľa stupňa rizika pre verejné zdravie a potenciálneho vplyvu na kvalitu, bezpečnosť a účinnosť dotknutého lieku. Uvedené kategórie siahajú od zmien podmienok povolenia na uvedenie na trh, ktoré majú najvyšší potenciálny vplyv na kvalitu, bezpečnosť alebo účinnosť lieku, až po zmeny, ktoré na ne nemajú žiadny alebo majú len minimálny vplyv, a administratívne zmeny.

3. Postupy na preskúmanie žiadostí o zmeny musia byť primerané riziku a vplyvu, ktoré sú s nimi spojené. Sú to postupy v rozsahu od tých, ktoré umožňujú vykonávanie až po schválení na základe úplného vedeckého posúdenia, po postupy umožňujúce okamžité vykonávanie a následné oznámenie príslušnému orgánu držiteľom povolenia na uvedenie na trh. Takéto postupy môžu zahŕňať aj aktualizácie informácií uložených v databáze vykonané držiteľom povolenia na uvedenie na trh. ***Ak to agentúra považuje za opodstatnené, zrýchlené postupy posudzovania sa predpokladajú aj v prípade zmien, ktoré sú predmetom veľkého záujmu z hľadiska verejného zdravia.*** **[PN 220]**

4. Komisia je splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 215 s cieľom doplniť túto smernicu stanovením:

a) kategórií uvedených v odseku 2, v ktorých sa klasifikujú zmeny;

b) pravidiel preskúmania žiadostí o zmeny podmienok povolení na uvedenie na trh vrátane postupov aktualizovania prostredníctvom databázy;

c) podmienok predloženia jednotnej žiadosti o viac ako jednu zmenu podmienok toho istého povolenia na uvedenie na trh a o tú istú zmenu podmienok viacerých povolení na uvedenie na trh;

d) výnimiek z postupov zmeny, ak je možné aktualizáciu informácií v povolení na uvedenie na trh uvedených v prílohe I vykonať priamo;

e) podmienok a postupov spolupráce s príslušnými orgánmi tretích krajín alebo medzinárodnými organizáciami pri skúmaní žiadostí o zmeny podmienok povolenia na uvedenie na trh.

Článok 93

Zmena povolenia na uvedenie na trh na základe decentralizovaného postupu alebo postupu vzájomného uznávania

1. Každá žiadosť držiteľa povolenia na uvedenie na trh o zmenu povolenia na uvedenie na trh, ktoré bolo udelené v súlade s ustanoveniami kapitoly III oddielov 3 a 4, sa predloží všetkým členským štátom, ktoré predtým povolili dotknutý liek. To isté platí, ak boli prvotné povolenia na uvedenie na trh udelené prostredníctvom samostatných postupov.

2. V prípade arbitrážneho konania predloženého Komisii sa na uskutočnenie zmien povolení na uvedenie na trh analogicky uplatňuje postup ustanovený v článkoch 41 a 42.

Článok 94

Zmena povolení na uvedenie na trh na základe pediatrických štúdií

1. Na základe relevantných pediatrických klinických štúdií prijatých v súlade s článkom 45 ods. 1 nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ([50]) môžu príslušné orgány členských štátov ***po porade s držiteľom povolenia na uvedenie na trh*** zodpovedajúcim spôsobom zmeniť povolenie na uvedenie dotknutého lieku na trh a aktualizovať súhrn charakteristických vlastností lieku a písomnú informáciu pre používateľov dotknutého lieku. Príslušné orgány si vymieňajú informácie, ktoré sa týkajú predložených štúdií a prípadne ich vplyvu na akékoľvek dotknuté povolenia na uvedenie na trh. **[PN 221]**

2. Činnosti podľa odseku 1 sa dokončia do piatich rokov od [Úrad pre publikácie: vložte dátum = 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice].

3. Ak bol liek povolený podľa ustanovení kapitoly III, príslušné orgány členských štátov môžu na základe informácií prijatých v súlade s článkom 91 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] zodpovedajúcim spôsobom zmeniť povolenie na uvedenie dotknutého lieku na trh a aktualizovať súhrn charakteristických vlastností lieku a písomnú informáciu pre používateľov.

([50]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 z 12. decembra 2006 o liekoch na pediatrické použitie, ktorým sa mení a dopĺňa nariadenie (EHS) č. 1768/92, smernica 2001/20/ES, smernica 2001/83/ES a nariadenie (ES) č. 726/2004 (Ú. v. EÚ L 378, 27.12.2006, s. 1).

4. Členské štáty si vymieňajú informácie, ktoré sa týkajú predložených štúdií a prípadne ich vplyvu na akékoľvek dotknuté povolenie na uvedenie na trh.

5. Výmenu informácií koordinuje agentúra.

Článok 95

Postup preskúmania v záujme Únie

1. V osobitných prípadoch týkajúcich sa záujmov Únie členské štáty alebo Komisia pred vydaním akéhokoľvek rozhodnutia vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh, pozastavenia alebo odobratia povolenia na uvedenie na trh alebo akejkoľvek inej zmeny povolenia na uvedenie na trh, ktorá sa javí ako potrebná, predložia podnet Výboru pre lieky na humánne použitie na uplatnenie postupu stanoveného v článkoch 41 a 42. Členské štáty a Komisia riadne prihliadnu na všetky požiadavky žiadateľa alebo držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Ak preskúmanie vyplýva z hodnotenia údajov týkajúcich sa dohľadu nad povoleným liekom, vec sa postúpi Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík a môže sa uplatniť článok 115 ods. 2. Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík vydá odporúčanie podľa postupu stanoveného v článku 41. Konečné odporúčanie sa postúpi podľa potreby buď Výboru pre lieky na humánne použitie, alebo koordinačnej skupine a uplatní sa postup stanovený v článku 115.

Ak je však splnené jedno z kritérií uvedených v článku 114 ods. 1, uplatňuje sa postup stanovený v článkoch 114, 115 a 116.

Dotknutý členský štát alebo Komisia jednoznačne určia otázku, ktorá sa predkladá výboru na posúdenie, a informujú o tom žiadateľa alebo držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Členské štáty a žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytnú výboru všetky dostupné informácie týkajúce sa príslušného podnetu.

2. Ak sa preskúmanie vo výbore týka skupiny liekov alebo terapeutickej triedy, agentúra môže obmedziť postup na určité konkrétne časti povoľovacieho procesu.

V takom prípade sa na tieto lieky uplatňuje článok 93 iba vtedy, ak podliehali povoľovacím postupom uvedeným v kapitole III oddieloch 3 a 4.

Ak sa rozsah pôsobnosti postupu iniciovaného podľa tohto článku týka skupiny liekov alebo terapeutickej triedy, potom sú súčasťou postupu aj lieky patriace do danej skupiny alebo triedy, na ktoré sa vzťahuje centralizované povolenie na uvedenie na trh.

3. Bez toho, aby bol dotknutý odsek 1, môže členský štát v prípade potreby uplatnenia naliehavého opatrenia v záujme ochrany verejného zdravia v ktorejkoľvek fáze postupu pozastaviť platnosť povolenia na uvedenie na trh a zakázať používanie dotknutého lieku na svojom území dovtedy, kým nebude prijaté konečné rozhodnutie. O dôvodoch svojho opatrenia informuje Komisiu, agentúru a ostatné členské štáty najneskôr v nasledujúci pracovný deň.

4. Ak sa rozsah pôsobnosti postupu iniciovaného podľa tohto článku, ako sa stanovuje v súlade s odsekom 2, týka liekov, na ktoré sa vzťahuje centralizované povolenie na uvedenie na trh, Komisia môže v prípade potreby uplatnenia naliehavého opatrenia v záujme ochrany verejného zdravia v ktorejkoľvek fáze postupu pozastaviť platnosť povolení na uvedenie dotknutých liekov na trh a zakázať používanie týchto liekov dovtedy, kým nebude prijaté konečné rozhodnutie. Komisia informuje o dôvodoch svojho opatrenia agentúru a členské štáty najneskôr v nasledujúci pracovný deň.

Kapitola IX

Farmakovigilancia

Oddiel 1

Všeobecné ustanovenia

Článok 96

Systém farmakovigilancie členských štátov

1. Členské štáty prevádzkujú systémy farmakovigilancie na účely plnenia svojich úloh v oblasti farmakovigilancie a účasti na činnostiach Únie týkajúcich sa farmakovigilancie ***vrátane farmakovigilancie nad dlhodobými štúdiami bezpečnosti a účinnosti po vydaní povolenia na uvedenie na trh u detí, a to aj v prípade príslušných údajov z používania mimo schválenej registrácie***. **[PN 222]**

Systém farmakovigilancie slúži na získavanie informácií o rizikách liekov z hľadiska zdravia pacientov alebo verejného zdravia. Tieto informácie sa týkajú najmä nežiaducich účinkov u ľudí spôsobených užitím lieku v zmysle podmienok povolenia na uvedenie na trh, ako aj jeho užitím bez toho, aby boli dodržané podmienky povolenia na uvedenie na trh, a nežiaducich účinkov spojených s expozíciou pri práci.

2. Členské štáty prostredníctvom systému farmakovigilancie uvedeného v odseku 1 vedecky vyhodnotia všetky informácie, zvážia možnosti minimalizácie rizík a prevencie a v prípade potreby zavedú regulačné opatrenia týkajúce sa povolenia na uvedenie na trh. Svoj systém farmakovigilancie podrobujú pravidelnému auditu a v prípade potreby prijímajú nápravné opatrenia.

3. Každý členský štát určí príslušný orgán na plnenie úloh v oblasti farmakovigilancie.

4. Komisia môže členské štáty požiadať, aby sa pod vedením agentúry zúčastnili na medzinárodnej harmonizácii a štandardizácii technických opatrení v súvislosti s farmakovigilanciou.

Článok 97

Povinnosti členských štátov v oblasti činností farmakovigilancie

1. Členské štáty:

a) prijmú všetky primerané opatrenia, aby nabádali pacientov, lekárov, lekárnikov a ostatných zdravotníckych pracovníkov, aby nahlasovali podozrenia na nežiaduce účinky príslušnému orgánu členského štátu, a môžu do týchto úloh podľa potreby zapojiť organizácie zastupujúce spotrebiteľov, pacientov a zdravotníckych pracovníkov;

b) uľahčujú pacientom nahlasovanie tým, že okrem nahlasovania cez web umožnia aj alternatívne formy nahlasovania;

c) prijmú všetky primerané opatrenia, aby získali presné a overiteľné údaje na vedecké vyhodnotenie hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky;

d) zabezpečia, aby bola verejnosť včas informovaná o obavách týkajúcich sa farmakovigilancie a súvisiacich s užívaním lieku, a to prostredníctvom zverejnenia na internetovom portáli a podľa potreby aj prostredníctvom ďalších prostriedkov zverejňovania informácií;

e) zabezpečia rôznymi spôsobmi získavania informácií a v prípade potreby aj následnou kontrolou hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky, že sa prijmú všetky primerané opatrenia, aby bolo možné jasne identifikovať všetky biologické lieky, ktoré sú predmetom hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky a sú predpisované, vydávané alebo predávané na ich území, s náležitou pozornosťou venovanou názvu lieku a číslu šarže;

ea) uľahčia ochranu pacientov v súvislosti s nežiaducimi udalosťami prostredníctvom vypracovania a vykonávania plánov bezpečného podávania liekov a manipulácie s nimi, ktoré môžu zahŕňať používanie digitálnych systémov bezpečnosti liekov v nemocniciach a zariadeniach ambulantnej starostlivosti. **[PN 223]**

2. Na účely odseku 1 písm. a) a e) môžu členské štáty uložiť lekárom, lekárnikom a iným zdravotníckym pracovníkom osobitné povinnosti.

Článok 98

Delegovanie úloh v oblasti farmakovigilancie členskými štátmi

1. Členský štát môže ktorúkoľvek z úloh, ktoré mu boli podľa tejto kapitoly zverené, delegovať na iný členský štát za predpokladu písomnej dohody zo strany tohto druhého štátu. Žiadny členský štát nesmie zastupovať viac než jeden ďalší členský štát.

2. Delegujúci členský štát o delegovaní písomne informuje Komisiu, agentúru a všetky ostatné členské štáty. Delegujúci členský štát a agentúra túto informáciu zverejnia.

Článok 99

Systém farmakovigilancie držiteľa povolenia na uvedenie na trh

1. Držitelia povolenia na uvedenie na trh prevádzkujú na účely plnenia svojich úloh v oblasti farmakovigilancie systém farmakovigilancie, ktorý je rovnocenný s príslušným systémom farmakovigilancie členského štátu uvedeným v článku 96 ods. 1.

2. Držitelia povolenia na uvedenie na trh prostredníctvom systému farmakovigilancie uvedeného v článku 96 ods. 1 vedecky vyhodnotia všetky informácie, zvážia možnosti minimalizácie rizík a prevencie a v prípade potreby prijmú primerané opatrenia.

3. Držitelia povolenia na uvedenie na trh vykonávajú pravidelný audit svojho systému farmakovigilancie. Uvedú poznámku týkajúcu sa hlavných zistení auditu hlavného súboru systému farmakovigilancie a na základe týchto zistení zabezpečia vypracovanie a vykonávanie vhodného akčného plánu nápravy. Po úplnom vykonaní nápravných opatrení možno poznámku odstrániť.

4. V rámci systému farmakovigilancie držitelia povolenia na uvedenie na trh:

a) majú trvale a nepretržite k dispozícii primerane kvalifikovanú osobu zodpovednú za farmakovigilanciu;

b) vedú a na požiadanie príslušného orgánu sprístupnia hlavný súbor systému farmakovigilancie;

c) prevádzkujú systém riadenia rizík pre každý liek;

d) monitorujú výsledky opatrení na minimalizáciu rizík, ktoré sú súčasťou plánu riadenia rizík podľa článku 21 alebo ktoré sú stanovené ako podmienky povolenia na uvedenie na trh podľa článkov 44 a 45, ako aj všetky povinnosti uložené v súlade s článkom 87;

e) aktualizujú systém riadenia rizík a monitorujú údaje farmakovigilancie s cieľom zistiť, či sa nevyskytli nové riziká alebo či sa riziká nezmenili, prípadne či nedošlo k zmenám vyváženosti prínosu a rizika liekov.

5. Kvalifikovaná osoba uvedená v odseku 4 písm. a) má pobyt a pôsobí na území Únie a zodpovedá za zriadenie a správu systému farmakovigilancie. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží príslušnému orgánu členského štátu a agentúre meno a kontaktné údaje kvalifikovanej osoby.

6. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh na žiadosť príslušného orgánu členského štátu menuje kontaktnú osobu pre otázky farmakovigilancie v danom členskom štáte, ktorá podáva správy kvalifikovanej osobe uvedenej v odseku 4 písm. a).

Článok 100

Systém riadenia rizík

1. Od držiteľov povolenia na uvedenie na trh udeleného pred 21. júlom 2012 sa odchylne od článku 99 ods. 4 písm. c) nevyžaduje, aby prevádzkovali systém riadenia rizík pre každý liek.

2. Príslušný orgán členského štátu môže držiteľovi vnútroštátneho povolenia na uvedenie na trh uložiť povinnosť prevádzkovať systém riadenia rizík, ako je uvedené v článku 99 ods. 4 písm. c), v prípade, že existujú obavy týkajúce sa rizík vplývajúcich na vyváženosť prínosu a rizika povoleného lieku. V tejto súvislosti príslušný orgán členského štátu uloží držiteľovi povolenia na uvedenie na trh aj povinnosť predložiť plán riadenia rizík pre systém riadenia rizík, ktorý má v úmysle zaviesť v prípade dotknutého lieku.

3. Povinnosť uvedená v odseku 2 je riadne opodstatnená, písomne oznámená a obsahuje lehotu na predloženie plánu riadenia rizík.

4. Ak o to držiteľ povolenia na uvedenie na trh do 30 dní od doručenia písomného oznámenia o uloženej povinnosti požiada, príslušný orgán členského štátu mu poskytne možnosť vyjadriť písomné pripomienky k uloženej povinnosti v lehote, ktorú stanoví.

5. Na základe písomných pripomienok predložených držiteľom povolenia na uvedenie na trh príslušný orgán členského štátu zruší alebo potvrdí uloženú povinnosť. Ak príslušný orgán členského štátu uloženú povinnosť potvrdí, dôjde podľa toho k zmene povolenia na uvedenie na trh tak, aby boli v podmienkach povolenia na uvedenie na trh v zmysle článku 44 písm. a) uvedené opatrenia, ktoré sa majú prijať v rámci systému riadenia rizík.

Článok 101

Finančné prostriedky na činnosti farmakovigilancie

1. Riadenie finančných prostriedkov určených na činnosti súvisiace s farmakovigilanciou, prevádzkou komunikačných sietí a s dohľadom nad trhom sú pod nepretržitou kontrolou príslušných orgánov členských štátov s cieľom zaručiť ich nezávislosť pri výkone uvedených činností farmakovigilancie.

2. V odseku 1 sa nebráni príslušným orgánom členských štátov ukladať držiteľom povolenia na uvedenie na trh poplatky za vykonávanie činností farmakovigilancie, pokiaľ je striktne zaručená nezávislosť výkonu uvedených činností farmakovigilancie.

Oddiel 2

Transparentnosť a oznamovanie

Článok 102

Vnútroštátny internetový portál

1. Každý členský štát vytvorí a spravuje vnútroštátny internetový portál o liekoch, ktorý je prepojený na európsky internetový portál o liekoch zriadený v súlade s článkom 104 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004]. Prostredníctvom vnútroštátnych internetových portálov o liekoch členské štáty zverejňujú aspoň tieto informácie:

a) verejné hodnotiace správy spoločne s ich súhrnom;

b) súhrny charakteristických vlastností lieku a písomné informácie pre používateľov;

ba) výsledok posúdenia rizík pre životné prostredie vrátane údajov predložených držiteľom povolenia na uvedenie na trh v súlade s článkom 22 ods. 7a a článkom 29 ods. 4a; **[PN 224]**

c) súhrny plánov riadenia rizík pre lieky, na ktoré sa vzťahuje vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh v súlade s kapitolou III;

d) informácie o rôznych spôsoboch nahlasovania podozrení na nežiaduce účinky liekov príslušným orgánom členských štátov zo strany zdravotníckych pracovníkov a pacientov vrátane webových štruktúrovaných formulárov uvedených v článku 102 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004];

da) v prípade potreby informácie týkajúce sa antimikrobiálnych látok v súlade s článkom 17 ods. 2 a článkom 29 ods. 4a; **[PN 225]**

db) v relevantných prípadoch informačnú kartu s informáciami o antimikrobiálnej rezistencii a vhodnom používaní a likvidácii antimikrobiálnych látok; **[PN 226]**

***dc) pravidelne aktualizované správy o bezpečnosti;* [PN 227]**

***dd) informácie o situácii v nedostatku liekov podľa článku 121 ods. 1 písm. b) [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].* [PN 228]**

2. Súhrny uvedené v odseku 2 písm. c) obsahujú v prípade potreby aj opis dodatočných opatrení na minimalizáciu rizík.

Článok 103

Zverejňovanie hodnotení

Agentúra zverejní konečné závery hodnotenia, odporúčania, odporúčania, stanoviská a rozhodnutia uvedené v článkoch 107 až 116 prostredníctvom európskeho internetového portálu o liekoch.

Článok 104

Oznámenia pre verejnosť

1. Len čo sa držiteľ povolenia na uvedenie na trh rozhodne verejne oznámiť informácie o obavách týkajúcich sa farmakovigilancie a súvisiacich s užívaním lieku, musí v každom prípade zároveň s uskutočnením takéhoto verejného oznámenia alebo predtým informovať príslušné orgány členských štátov, agentúru a Komisiu.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zaručí, že informácie určené verejnosti sú objektívne a nezavádzajúce.

3. Pokiaľ nie je potrebné urobiť naliehavé verejné oznámenia z dôvodu ochrany verejného zdravia, členské štáty, agentúra a Komisia sa navzájom informujú najneskôr do 24 hodín pred verejným oznámením informácií o obavách týkajúcich sa farmakovigilancie.

4. V prípade účinných látok obsiahnutých v liekoch povolených vo viac ako jednom členskom štáte agentúra zodpovedá za koordináciu bezpečnostných oznámení medzi príslušnými orgánmi členských štátov a poskytne časové harmonogramy zverejňovania takýchto informácií.

5. Členské štáty koordinované agentúrou sa všemožne usilujú o dosiahnutie dohody v otázke spoločného vyhlásenia v súvislosti s bezpečnosťou dotknutého lieku a v otázke časových harmonogramov distribúcie tohto úsilia. Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík poskytne, ak o to agentúra požiada, poradenstvo v otázke uvedených bezpečnostných oznámení.

6. Ak agentúra alebo príslušné orgány členských štátov zverejnia informácie uvedené v odsekoch 2 a 3, potom sa všetky osobné údaje alebo dôverné obchodné informácie vymažú, pokiaľ ich zverejnenie nie je nevyhnutné pre ochranu verejného zdravia.

Oddiel 3

Zaznamenávanie a nahlasovanie podozrení na nežiaduce účinky

Článok 105

Zaznamenávanie a nahlasovanie podozrení na nežiaduce účinky držiteľom povolenia na uvedenie na trh

1. Držitelia povolenia na uvedenie na trh zaznamenajú všetky podozrenia na nežiaduce účinky v Únii alebo v tretích krajinách, na ktoré sú upozornení, či už na základe spontánnych hlásení od pacientov alebo zdravotníckych pracovníkov, alebo v kontexte štúdií po vydaní povolenia vrátane údajov týkajúcich sa použitia lieku mimo schválenej registrácie.

Držitelia povolenia na uvedenie na trh zaručia prístup k takýmto hláseniam na jednom mieste v Únii.

Odchylne od prvého pododseku sa podozrenia na nežiaduce účinky, ktoré sa objavia počas klinickej skúšky, zaznamenávajú a nahlasujú v súlade s nariadením (EÚ) č. 536/2014.

2. Držitelia povolenia na uvedenie na trh neodmietnu posúdiť hlásenia o podozreniach na nežiaduce účinky doručené v elektronickej podobe alebo akýmkoľvek iným vhodným spôsobom od pacientov***, opatrovateľov či iných relevantných osôb, napríklad rodinných príslušníkov,*** alebo zdravotníckych pracovníkov. **[PN 229]**

3. Držitelia povolenia na uvedenie na trh odošlú elektronicky do databázy a siete na spracovanie údajov uvedených v článku 101 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] (ďalej len „databáza EudraVigilance“) informácie o všetkých závažných podozreniach na nežiaduce účinky, ktoré sa objavia v Únii a v tretích krajinách, a to do 15 dní odo dňa, v ktorom sa o tejto udalosti dotknutý držiteľ povolenia na uvedenie na trh dozvedel.

Držitelia povolenia na uvedenie na trh odošlú elektronicky do databázy EudraVigilance informácie o všetkých nezávažných podozreniach na nežiaduce účinky, ktoré sa objavia v Únii, a to do 90 dní odo dňa, v ktorom sa o tejto udalosti dotknutý držiteľ povolenia na uvedenie na trh dozvedel.

Pokiaľ ide o lieky obsahujúce účinné látky uvedené v zozname publikácií monitorovaných agentúrou podľa článku 105 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004], držitelia povolenia na uvedenie na trh nemusia nahlasovať do databázy EudraVigilance podozrenia na nežiaduce účinky zaznamenané v publikáciách uvedených v zozname, ale monitorujú všetku ostatnú zdravotnícku literatúru a nahlasujú akékoľvek v nej zaznamenané podozrenia na nežiaduce účinky.

4. Držitelia povolenia na uvedenie na trh stanovia postupy s cieľom získať presné a overiteľné údaje na vedecké vyhodnotenie hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky. Získavajú aj následné informácie po týchto hláseniach a vkladajú aktualizované údaje do databázy EudraVigilance.

5. Držitelia povolenia na uvedenie na trh spolupracujú s agentúrou a príslušnými orgánmi členských štátov pri zisťovaní duplikátov hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky.

6. Tento článok sa mutatis mutandis uplatňuje na podniky dodávajúce lieky používané v súlade s článkom 3 ods. 1 alebo 2.

Článok 106

Zaznamenávanie a nahlasovanie podozrení na nežiaduce účinky členskými štátmi

1. Každý členský štát zaznamenáva všetky podozrenia na nežiaduce účinky, ktoré sa na jeho území objavia a na ktoré ho upozornia zdravotnícki pracovníci a pacienti. To sa týka všetkých povolených liekov a liekov používaných v súlade s článkom 3 ods. 1 alebo 2. ~~Po prijatí hlásenia zapájajú~~ Členské štáty ~~v prípade~~***podľa*** potreby ***zapoja*** pacientov a zdravotníckych pracovníkov do následných opatrení ***v nadväznosti na všetky správy, ktoré dostanú, s cieľom dosiahnuť súlad s článkom***~~, aby dodržali ustanovenia článku~~ 97 ods. 1 písm. c) a e) ***a usilujú o priame informovanie tých zainteresovaných strán, ktoré oznámili podozrenie na nežiaduci účinok lieku, o rozhodnutiach prijatých v súvislosti s bezpečnosťou lieku***. **[PN 230]**

Členské štáty zabezpečia, aby boli hlásenia o takýchto účinkoch predkladané prostredníctvom vnútroštátnych internetových portálov o liekoch alebo iným spôsobom.

2. V prípade hlásenia, ktoré podáva držiteľ povolenia na uvedenie na trh, môže členský štát, na území ktorého sa podozrenia na nežiaduce účinky vyskytli, zapojiť držiteľa povolenia na uvedenie na trh do opatrení nasledujúcich po hlásení.

3. Členské štáty spolupracujú s agentúrou a držiteľmi povolenia na uvedenie na trh pri zisťovaní duplikátov hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky.

4. Členské štáty tieto hlásenia o závažných podozreniach na nežiaduce účinky uvedené v odseku 1 odošlú elektronicky do databázy EudraVigilance do 15 dní po ich prijatí.

Do 90 dní odo dňa prijatia hlásenia uvedeného v odseku 1 zašlú členské štáty elektronicky do databázy EudraVigilance hlásenia o nezávažných podozreniach na nežiaduce účinky.

Držitelia povolenia na uvedenie na trh majú prístup k hláseniam uvedeným v tomto odseku prostredníctvom databázy EudraVigilance.

5. Členské štáty zabezpečia, aby sa hlásenia ***profesionálov*** o podozreniach na nežiaduce účinky spojených s nesprávnym používaním lieku, ***vrátane účinkov spojených s užívaním, podávaním a výdajom lieku a*** na ktoré boli upozornené, vložili do databázy EudraVigilance a sprístupnili všetkým orgánom, subjektom, organizáciám alebo inštitúciám zodpovedným za bezpečnosť pacientov v dotknutom členskom štáte. Takisto zabezpečia, aby boli orgány zodpovedné za lieky v danom členskom štáte informované o všetkých podozreniach na nežiaduce účinky, na ktoré boli upozornené ktorékoľvek iné orgány v danom členskom štáte. Tieto hlásenia sa podávajú postupom uvedeným v článku 102 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004]. **[PN 231]**

5a. Hlásenia o nežiaducich účinkoch vyplývajúcich z nesprávneho podania alebo výdaja lieku sú k dispozícii v databáze Eudravigilance a zahrnú sa do periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti. Ak je to relevantné, členské štáty prijmú nápravné opatrenia na dosiahnutie vysokej úrovne bezpečnosti liekov v zdravotníckych zariadeniach po konzultácii so zdravotníckymi pracovníkmi a inými príslušnými zainteresovanými stranami. **[PN 232]**

6. Členské štáty neukladajú držiteľom povolenia na uvedenie na trh žiadne ďalšie povinnosti týkajúce sa nahlasovania podozrení na nežiaduce účinky, pokiaľ na to nemajú opodstatnené dôvody vyplývajúce z činností farmakovigilancie.

Oddiel 4

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Článok 107

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

1. Držitelia povolenia na uvedenie na trh predkladajú agentúre periodicky aktualizované správy o bezpečnosti, ktoré obsahujú:

a) súhrny údajov týkajúcich sa vyváženosti prínosu a rizika lieku vrátane výsledkov všetkých štúdií so zreteľom na ich potenciálny vplyv na povolenie na uvedenie na trh;

b) vedecké hodnotenie vyváženosti prínosu a rizika lieku;

c) všetky údaje o objeme predaja lieku, ako aj všetky údaje o objeme lekárskych predpisov, ktorými disponuje držiteľ povolenia na uvedenie na trh, vrátane odhadu počtu osôb, ktoré boli lieku vystavené.

V údajoch poskytnutých v súlade s prvým pododsekom písm. c) sa rozlišuje medzi predajom a objemom vytvoreným v Únii a mimo Únie.

2. Hodnotenie uvedené v odseku 1 prvom pododseku písm. b) vychádza zo všetkých dostupných údajov vrátane údajov z klinických skúšok v prípade nepovolených terapeutických indikácií a populácií.

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti sa predkladajú elektronicky.

3. Agentúra sprístupní hlásenia uvedené v odseku 1 príslušným orgánom členských štátov, členom Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík, Výboru pre lieky na humánne použitie a koordinačnej skupine prostredníctvom registra uvedeného v článku 103 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

3a. Agentúra alebo príslušné vnútroštátne orgány podľa potreby zverejnia hlásenia uvedené v odseku 1 písm. a) a b). **[PN 233]**

4. Odchylne od odseku 1 tohto článku sa od držiteľov povolenia na uvedenie liekov uvedených v článku 9 alebo 13 na trh a držiteľov registrácie liekov uvedených v článku 126 alebo 134 ods. 1 vyžaduje predkladanie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti uvedených liekov príslušným orgánom len v týchto prípadoch:

a) ak je táto povinnosť stanovená ako podmienka povolenia na uvedenie na trh v súlade s článkami 44 alebo 45 alebo

b) ak o to požiada príslušný orgán v dôsledku obáv týkajúcich sa farmakovigilančných údajov alebo v dôsledku chýbajúcich periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti v súvislosti s účinnou látkou po vydaní povolenia na uvedenie na trh.

Hodnotiace správy periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti uvedených v prvom pododseku oznamuje príslušný orgán Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík, ktorý posúdi, či je potrebná jedna hodnotiaca správa pre všetky povolenia na uvedenie liekov obsahujúcich tú istú účinnú látku na trh, a podľa toho informuje koordinačnú skupinu alebo Výbor pre lieky na humánne použitie, aby sa uplatnili postupy stanovené v článku 108 ods. 4 a článku 110.

Článok 108

Frekvencia periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti

1. Frekvencia predkladania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti sa spresní v povolení na uvedenie na trh.

Dátumy predkladania podľa stanovenej frekvencie sa počítajú odo dňa udelenia povolenia na uvedenie na trh.

2. Držitelia povolení na uvedenie na trh, ktoré boli udelené pred 21. júlom 2012 a v prípade ktorých neboli frekvencia a dátumy predkladania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti stanovené ako jedna z podmienok povolenia na uvedenie na trh, predkladajú periodicky aktualizované správy o bezpečnosti v súlade s druhým pododsekom, kým sa v povolení na uvedenie na trh nestanoví iná frekvencia alebo iné dátumy predkladania takýchto správ alebo sa neurčia v súlade s odsekmi 4, 5 a 6.

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti sa predkladajú príslušným orgánom ihneď na požiadanie:

a) ak liek ešte nebol uvedený na trh, aspoň každých šesť mesiacov po udelení povolenia na uvedenie na trh až do jeho uvedenia na trh;

b) ak už liek bol uvedený na trh, aspoň každých šesť mesiacov počas prvých dvoch rokov po prvotnom uvedení na trh a raz ročne počas nasledujúcich dvoch rokov a potom už v trojročných intervaloch.

3. Odsek 2 sa uplatňuje aj na lieky, ktoré boli povolené len v jednom členskom štáte a na ktoré sa odsek 4 neuplatňuje.

4. Ak lieky, ktoré sú predmetom rôznych povolení na uvedenie na trh, obsahujú rovnakú účinnú látku alebo rovnakú kombináciu účinných látok, potom sa frekvencia a dátumy predkladania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti v zmysle uplatňovania odsekov 1 a 2 môžu upraviť a harmonizovať tak, aby sa v rámci spoločnej práce na periodicky aktualizovanej správe o bezpečnosti mohlo uskutočniť jednotné hodnotenie a určil referenčný dátum Únie, od ktorého sa majú vypočítať termíny predkladania správ.

Harmonizovanú frekvenciu predkladania správ a referenčný dátum Únie môže po konzultácii s Výborom pre hodnotenie farmakovigilančných rizík určiť jeden z týchto subjektov:

a) Výbor pre lieky na humánne použitie, ak aspoň jedno z povolení na uvedenie liekov obsahujúcich danú účinnú látku na trh bolo udelené v súlade s centralizovaným postupom stanoveným v článku 3 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004];

b) koordinačná skupina v iných prípadoch, ako sú prípady uvedené v písmene a).

Harmonizovanú frekvenciu predkladania správ určenú podľa prvého a druhého pododseku zverejní agentúra. Držitelia povolenia na uvedenie na trh v súlade s tým predložia žiadosť o zmenu povolenia na uvedenie na trh.

5. Na účely odseku 4 je pre lieky obsahujúce rovnakú účinnú látku alebo rovnakú kombináciu účinných látok referenčným dátumom Únie jeden z týchto dátumov:

a) dátum udelenia prvého povolenia na uvedenie lieku s obsahom danej účinnej látky alebo danej kombinácie účinných látok na trh v Únii;

b) ak nie je možné zistiť dátum uvedený v písmene a), tak prvý zo známych dátumov povolenia na uvedenie lieku s obsahom danej účinnej látky alebo danej kombinácie účinných látok na trh.

6. Držitelia povolenia na uvedenie na trh môžu Výboru pre lieky na humánne použitie alebo prípadne koordinačnej skupine predložiť žiadosti o určenie referenčných dátumov Únie alebo o zmenu frekvencie predkladania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti z jedného z týchto dôvodov:

a) z dôvodov súvisiacich s verejným zdravím;

b) s cieľom vyhnúť sa duplicite hodnotenia;

c) s cieľom dosiahnuť medzinárodnú harmonizáciu.

Tieto žiadosti sa predložia písomne a riadne sa zdôvodnia. Výbor pre lieky na humánne použitie alebo koordinačná skupina po konzultácii s Výborom pre hodnotenie farmakovigilančných rizík tieto žiadosti schváli alebo zamietne. Zmenu dátumov alebo frekvencie predkladania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti zverejňuje agentúra. Držitelia povolenia na uvedenie na trh v súlade s tým predložia žiadosť o zmenu povolenia na uvedenie na trh.

7. Agentúra zverejní zoznam s referenčnými dátumami Únie a frekvenciou predkladania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti na európskom internetovom portáli o liekoch.

Všetky zmeny týkajúce sa dátumov a frekvencie predkladania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti stanovených v povolení na uvedenie na trh v dôsledku uplatňovania odsekov 4, 5 a 6 nadobudnú účinnosť štyri mesiace po ich uverejnení uvedenom v prvom pododseku.

Článok 109

Hodnotenie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti

Príslušné orgány členských štátov periodicky aktualizované správy o bezpečnosti zhodnotia a rozhodnú, či existujú nové riziká alebo či sa riziká zmenili, alebo či došlo k zmenám vo vyváženosti prínosu a rizika liekov.

Článok 110

Jednotné hodnotenie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti

1. Jednotné hodnotenie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti sa vykoná pre lieky povolené vo viac ako jednom členskom štáte a v prípadoch uvedených v článku 108 ods. 4, 5 a 6 aj pre všetky lieky obsahujúce rovnakú účinnú látku alebo rovnakú kombináciu účinných látok, pre ktoré bol stanovený referenčný dátum Únie a frekvencia predkladania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti.

Jednotné hodnotenie vykoná jeden z týchto subjektov:

a) členský štát určený koordinačnou skupinou v prípade, že žiadne z dotknutých povolení na uvedenie na trh nebolo udelené v súlade s centralizovaným postupom stanoveným v článku 3 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004];

b) spravodajca určený Výborom pre hodnotenie farmakovigilančných rizík v prípade, že aspoň jedno z dotknutých povolení na uvedenie na trh bolo udelené v súlade s centralizovaným postupom stanoveným v článku 3 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

Pri výbere členského štátu v súlade s druhým pododsekom písm. a) koordinačná skupina zohľadňuje skutočnosť, či niektorý z členských štátoch nevystupuje ako referenčný členský štát v súlade s kapitolou III oddielmi 3 a 4.

2. Členský štát alebo prípadne spravodajca vypracuje hodnotiacu správu do 60 dní od doručenia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti a zašle ju agentúre a dotknutému členskému štátu. Agentúra zašle správu držiteľovi povolenia na uvedenie na trh.

Do 30 dní od doručenia hodnotiacej správy môžu členské štáty a držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložiť agentúre a spravodajcovi alebo členskému štátu svoje pripomienky.

3. Po prijatí pripomienok uvedených v odseku 2 spravodajca alebo členský štát do 15 dní aktualizuje hodnotiacu správu, pričom zohľadní všetky predložené pripomienky, a zašle ju Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík. Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík schváli hodnotiacu správu s ďalšími zmenami alebo bez nich na svojom najbližšom zasadnutí a vydá odporúčanie. V odporúčaní sa uvedú prípadné rozdielne stanoviská spolu s dôvodmi, na ktorých sa zakladajú. Agentúra vloží schválenú hodnotiacu správu a odporúčanie do registra zriadeného podľa článku 103 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] a postúpi ich držiteľovi povolenia na uvedenie na trh.

Článok 111

Regulačné opatrenie týkajúce sa periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti

Po vyhodnotení periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti uvedených v článku 107 príslušné orgány členských štátov zvážia, či je potrebné opatrenie týkajúce sa povolenia na uvedenie dotknutého lieku na trh, a podľa potreby povolenie na uvedenie na trh zachovajú, zmenia, pozastavia alebo odoberú.

Článok 112

Postup regulačného opatrenia týkajúceho sa periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti

1. V prípade jednotného hodnotenia periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti v súlade s článkom 110 ods. 1, v ktorom sa odporúča opatrenie týkajúce sa viac ako jedného povolenia na uvedenie na trh, medzi ktorými sa nenachádza centralizované povolenie na uvedenie na trh, koordinačná skupina do 30 dní od doručenia hodnotiacej správy Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík hodnotiacu správu posúdi a prijme stanovisko o zachovaní, zmene, pozastavení alebo odobratí dotknutých povolení na uvedenie na trh vrátane časového harmonogramu vykonania schváleného stanoviska.

2. Ak členské štáty zastúpené v rámci koordinačnej skupiny dospejú k dohode o opatrení, ktoré má byť prijaté na základe konsenzu, predsedajúci zaznamená dohodu a zašle ju držiteľovi povolenia na uvedenie na trh a členským štátom. Členské štáty prijmú potrebné opatrenia na zachovanie, zmenu, pozastavenie alebo odobratie dotknutých povolení na uvedenie na trh v súlade s časovým harmonogramom vykonania stanoveným v dohode.

V prípade zmeny držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží príslušným orgánom členských štátov v rámci stanoveného časového harmonogramu vykonávania náležitú žiadosť o zmenu vrátane aktualizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku a aktualizovanej písomnej informácie pre používateľov.

Ak nie je možné dosiahnuť dohodu na základe konsenzu, potom sa Komisii predloží stanovisko väčšiny členských štátov zastúpených v rámci koordinačnej skupiny a Komisia uplatní postup stanovený v článku 42.

Ak sa dosiahnutá dohoda členských štátov zastúpených v rámci koordinačnej skupiny alebo stanovisko väčšiny členských štátov odlišuje od odporúčania Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík, koordinačná skupina pripojí k dohode alebo k stanovisku väčšiny podrobné vedecké zdôvodnenie rozdielov spolu s odporúčaním.

3. V prípade jednotného hodnotenia periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti v súlade s článkom 110 ods. 1, v ktorom sa odporúča opatrenie týkajúce sa viac ako jedného povolenia na uvedenie na trh, medzi ktorými sa nachádza aspoň jedno centralizované povolenie na uvedenie na trh, Výbor pre lieky na humánne použitie do 30 dní od doručenia správy Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík správu posúdi a prijme stanovisko o zachovaní, zmene, pozastavení alebo odobratí dotknutých povolení na uvedenie na trh vrátane časového harmonogramu vykonania stanoviska.

4. Ak sa stanovisko Výboru pre lieky na humánne použitie uvedené v odseku 3 odlišuje od odporúčania Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík, Výbor pre lieky na humánne použitie pripojí k svojmu stanovisku podrobné vedecké zdôvodnenie rozdielov spolu s odporúčaním.

5. Na základe stanoviska Výboru pre lieky na humánne použitie, ktoré sa uvádza v odseku 3, Komisia prostredníctvom vykonávacích aktov:

a) prijme rozhodnutie určené členským štátom týkajúce sa prijatia opatrení v súvislosti s povoleniami na uvedenie na trh udelenými členskými štátmi, na ktoré sa vzťahuje postup stanovený v tomto oddiele, a

b) pokiaľ zo stanoviska vyplýva potreba regulačného opatrenia týkajúceho sa povolenia na uvedenie na trh, prijme rozhodnutie o zmene, pozastavení alebo odobratí centralizovaných povolení na uvedenie na trh, na ktoré sa vzťahuje postup stanovený v tomto oddiele.

6. Na prijatie rozhodnutia uvedeného v odseku 5 písm. a) a na jeho vykonávanie členskými štátmi sa uplatňuje článok 42.

7. Na rozhodnutie uvedené v odseku 5 písm. b) sa uplatňuje článok 13 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004]. Ak Komisia prijme takéto rozhodnutie, môže prijať aj rozhodnutie určené členským štátom podľa článku 55 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

Oddiel 5

Detekcia signálov

Článok 113

Monitorovanie a detekcia signálov

1. Pokiaľ ide o lieky povolené v súlade s kapitolou III, príslušné orgány členských štátov prijmú v spolupráci s agentúrou tieto opatrenia:

a) monitorovanie výsledkov opatrení na minimalizáciu rizík, ktoré sú súčasťou plánov riadenia rizík, a podmienok uvedených v článkoch 44 a 45, ako aj všetkých povinností uložených v súlade s článkom 87;

b) hodnotenie aktualizácií systému riadenia rizík;

c) monitorovanie údajov v databáze EudraVigilance s cieľom zistiť, či existujú nové riziká alebo či sa riziká zmenili a či majú tieto riziká vplyv na vyváženosť prínosu a rizika.

2. Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík uskutoční prvotnú analýzu a prioritizáciu signálov o existencii nových rizík alebo rizík, ktoré sa zmenili, alebo o zmenách vo vyváženosti prínosu a rizika. Ak výbor uzná možnú potrebu následného postupu, potom k posúdeniu takýchto signálov a k dohode o akomkoľvek ďalšom postupe v súvislosti s povolením na uvedenie na trh dôjde v časovom rozmedzí úmernom rozsahu a závažnosti problému.

3. Agentúra a príslušné orgány členských štátov a držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa navzájom informujú v prípade, že sa zistili nové riziká alebo sa riziká zmenili, alebo sa zistili zmeny vo vyváženosti prínosu a rizika.

4. Členské štáty zaručia, aby držitelia povolenia na uvedenie na trh informovali agentúru a príslušné orgány členského štátu v prípade, že sa zistili nové riziká alebo že sa riziká zmenili, alebo sa zistili zmeny vo vyváženosti prínosu a rizika.

Oddiel 6

Naliehavý postup Únie

Článok 114

Začatie naliehavého postupu Únie

1. Členský štát alebo v prípade potreby Komisia na základe obáv vyplývajúcich z hodnotenia údajov týkajúcich sa činností farmakovigilancie iniciuje postup stanovený v tomto oddiele (ďalej len „naliehavý postup Únie“) informovaním ostatných členských štátov, agentúry a Komisie, keď:

a) uvažuje o pozastavení platnosti alebo zrušení povolenia na uvedenie na trh;

b) uvažuje o zákaze dodávok lieku;

c) uvažuje o zamietnutí predĺženia platnosti povolenia na uvedenie na trh alebo

d) od držiteľa povolenia na uvedenie na trh získa informácie, že na základe obáv o bezpečnosť držiteľ povolenia na uvedenie na trh prerušil dodávanie lieku na trh alebo prijal opatrenie na zrušenie povolenia na uvedenie na trh, alebo zamýšľa prijať takéto opatrenie, alebo nepožiadal o predĺženie platnosti povolenia na uvedenie na trh.

2. Členský štát alebo v prípade potreby Komisia na základe obáv vyplývajúcich z hodnotenia údajov týkajúcich sa činností farmakovigilancie informuje ostatné členské štáty, agentúru a Komisiu, keď uvažuje o potrebe novej kontraindikácie, zníženia odporúčanej dávky alebo obmedzenia terapeutických indikácií lieku. V informáciách sa uvádza zvažované opatrenie a jeho dôvody.

Každý členský štát alebo prípadne Komisia iniciuje naliehavý postup Únie, ak sa naliehavé opatrenie považuje za potrebné v niektorom z prípadov uvedených v prvom pododseku.

Ak sa neiniciuje naliehavý postup Únie, pokiaľ ide o lieky povolené v súlade s kapitolou III oddielmi 3 a 4, vec sa postúpi do pozornosti koordinačnej skupiny.

Článok 95 sa uplatňuje v prípadoch týkajúcich sa záujmov Únie.

3. Ak sa iniciuje naliehavý postup Únie, agentúra overí, či sa obava o bezpečnosť týka aj iných liekov než tých, ktoré sú predmetom informácií, alebo či je spoločná pre všetky lieky patriace do rovnakej skupiny alebo terapeutickej triedy.

Ak je daný liek povolený vo viac než jednom členskom štáte, agentúra bez zbytočného odkladu informuje iniciátora naliehavého postupu Únie o výsledku tohto overenia a uplatnia sa postupy stanovené v článkoch 115 a 116. Inak rieši obavy o bezpečnosť dotknutý členský štát. Agentúra alebo prípadne členský štát informuje držiteľov povolenia na uvedenie na trh o iniciovaní naliehavého postupu Únie.

4. Bez toho, aby boli dotknuté odseky 1 a 2 a články 115 a 116, môže členský štát v prípade nutnosti naliehavého postupu na ochranu verejného zdravia pozastaviť platnosť povolenia na uvedenie na trh a zakázať používanie dotknutého lieku na svojom území dovtedy, kým nebude v rámci naliehavého postupu Únie prijaté konečné rozhodnutie. Komisiu, agentúru a ostatné členské štáty informuje o dôvodoch svojho opatrenia najneskôr v nasledujúci pracovný deň.

5. V ktorejkoľvek fáze postupu stanoveného v článkoch 115 a 116 môže Komisia požiadať členský štát, v ktorom je liek povolený, o bezodkladné prijatie dočasných opatrení.

Ak sa rozsah pôsobnosti postupu stanoveného v súlade s odsekmi 1 a 2 týka liekov povolených na základe centralizovaných povolení na uvedenie na trh, Komisia môže v ktorejkoľvek fáze naliehavého postupu Únie prijať okamžite v súvislosti s danými povoleniami na uvedenie na trh dočasné opatrenia.

6. Informácie uvedené v tomto článku sa môžu týkať jednotlivých liekov alebo skupiny liekov či terapeutickej triedy.

Ak agentúra zistí, že obava o bezpečnosť sa netýka iba liekov, ktoré sú predmetom uvedených informácií, alebo že je spoločná pre všetky lieky patriace do rovnakej skupiny alebo terapeutickej triedy, zodpovedajúcim spôsobom rozšíri rozsah pôsobnosti postupu.

Ak sa rozsah pôsobnosti naliehavého postupu Únie týka skupiny liekov alebo terapeutickej triedy, potom sú súčasťou postupu aj lieky patriace do danej skupiny alebo triedy, na ktoré sa vzťahuje centralizované povolenie na uvedenie na trh.

7. Pri poskytnutí informácií uvedených v odsekoch 1 a 2 členský štát oboznámi agentúru so všetkými relevantnými vedeckými informáciami, ktoré má k dispozícii, a takisto so všetkými hodnoteniami vykonanými členským štátom.

Článok 115

Vedecké hodnotenie naliehavého postupu Únie

1. Po prijatí informácií uvedených v článku 114 ods. 1 a 2 agentúra prostredníctvom európskeho internetového portálu o liekoch verejne oznámi iniciovanie naliehavého postupu Únie. Členské štáty môžu súčasne s tým zverejniť iniciovanie postupu na svojich vnútroštátnych internetových portáloch o liekoch.

V oznámení sa uvedie vec predložená agentúre v súlade s článkom 114 a dotknuté lieky a v prípade potreby aj dotknuté účinné látky. Obsahuje informáciu o práve držiteľov povolenia na uvedenie na trh, zdravotníckych pracovníkov a verejnosti poskytnúť agentúre informácie súvisiace s postupom, ako aj spôsob, akým sa takéto informácie môžu poskytnúť.

2. Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík posúdi vec predloženú agentúre v súlade s článkom 114. Spravodajca uvedený v článku 152 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] úzko spolupracuje so spravodajcom, ktorého pre dotknuté lieky vymenuje Výbor pre lieky na humánne použitie a referenčný členský štát.

Na účely posúdenia uvedeného v prvom pododseku môže držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložiť písomné pripomienky.

Ak to naliehavosť situácie dovolí, Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík môže uskutočniť verejné vypočutie, ak to považuje za vhodné z opodstatnených dôvodov, najmä vzhľadom na rozsah a závažnosť obavy o bezpečnosť. Vypočutia sa uskutočňujú v súlade s postupmi, ktoré stanoví agentúra, a oznamujú sa prostredníctvom európskeho internetového portálu o liekoch. V oznámení sa uvedú spôsoby účasti.

Agentúra po konzultácii s dotknutými stranami vypracuje rokovací poriadok pre organizáciu a vedenie verejných vypočutí v súlade s článkom 163 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

V prípade, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh alebo iná osoba, ktorá chce poskytnúť informácie, disponuje dôvernými údajmi súvisiacimi s predmetom postupu, môže požiadať o povolenie predložiť tieto údaje Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík na neverejnom vypočutí.

3. Do 60 dní po predložení informácií vydá Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík odporúčanie, v ktorom uvedie dôvody, na ktorých je založené, pričom venuje náležitú pozornosť terapeutickým účinkom lieku. V odporúčaní sa uvedú prípadné rozdielne stanoviská spolu s dôvodmi, na ktorých sa zakladajú. V naliehavom prípade a na návrh svojho predsedu môže Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík súhlasiť so skrátením lehoty. Odporúčanie obsahuje jeden z týchto záverov alebo ich kombináciu:

a) na úrovni Únie nie sú potrebné žiadne ďalšie hodnotenia alebo opatrenia;

b) držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal vykonať ďalšie hodnotenie údajov a prijať následné kroky na základe výsledkov tohto hodnotenia;

c) držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal hradiť vypracovanie štúdie bezpečnosti po vydaní povolenia a následné vyhodnotenie výsledkov takejto štúdie;

d) členské štáty alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mali vykonať opatrenia na minimalizáciu rizík;

e) povolenie na uvedenie na trh by sa malo pozastaviť, odobrať alebo by sa nemalo obnoviť;

f) povolenie na uvedenie na trh by sa malo zmeniť.

4. Na účely odseku 3 písm. d) sa v odporúčaní uvedú odporúčané opatrenia na minimalizáciu rizík a všetky podmienky alebo obmedzenia, ktorým by malo podliehať povolenie na uvedenie na trh, vrátane lehoty na vykonanie.

5. Na účely odseku 3 písm. f), ak sa odporúča zmeniť alebo doplniť informácie do súhrnu charakteristických vlastností lieku alebo označenia či písomnej informácie pre používateľov, potom sa v odporúčaní navrhne znenie takejto zmeny alebo doplnenia, ako aj miesto, na ktorom má byť toto znenie umiestnené v súhrne charakteristických vlastností lieku, v označení alebo písomnej informácii pre používateľov.

Článok 116

Následné odporúčanie vydané v rámci naliehavého postupu Únie

1. Ak do rozsahu pôsobnosti naliehavého postupu Únie určeného v súlade s článkom 114 ods. 6 nepatrí žiadne z centralizovaných povolení na uvedenie na trh, koordinačná skupina do 30 dní po prijatí odporúčania Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík odporúčanie posúdi a prijme stanovisko o zachovaní, zmene, pozastavení, odobratí alebo zamietnutí obnovenia dotknutého povolenia na uvedenie na trh vrátane časového harmonogramu na vykonanie schváleného stanoviska. Ak je potrebné naliehavo prijať stanovisko, na návrh svojho predsedajúceho môže koordinačná skupina súhlasiť so skrátením lehoty.

2. Ak členské štáty zastúpené v rámci koordinačnej skupiny dospejú k dohode o opatrení, ktoré má byť prijaté na základe konsenzu, predsedajúci zaznamená dohodu a zašle ju držiteľovi povolenia na uvedenie na trh a členským štátom. Členské štáty prijmú potrebné opatrenia na zachovanie, zmenu, pozastavenie, odobratie alebo zamietnutie obnovenia dotknutého povolenia na uvedenie na trh v súlade s časovým harmonogramom vykonania stanoveným v dohode.

V prípade schválenej zmeny držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží príslušným orgánom členských štátov v rámci stanoveného časového harmonogramu vykonávania náležitú žiadosť o zmenu vrátane aktualizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku a aktualizovanej písomnej informácie pre používateľov.

Ak nie je možné dosiahnuť dohodu na základe konsenzu, potom sa Komisii predloží stanovisko väčšiny členských štátov zastúpených v rámci koordinačnej skupiny a Komisia uplatní postup stanovený v článku 42.

Ak sa dosiahnutá dohoda členských štátov zastúpených v rámci koordinačnej skupiny alebo stanovisko väčšiny členských štátov zastúpených v rámci koordinačnej skupiny odlišuje od odporúčania Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík, koordinačná skupina pripojí k dohode alebo k stanovisku väčšiny podrobné vedecké zdôvodnenie rozdielov spolu s odporúčaním.

3. Ak do rozsahu pôsobnosti postupu určeného v súlade s článkom 114 ods. 6 patrí aspoň jedno centralizované povolenie na uvedenie na trh, Výbor pre lieky na humánne použitie do 30 dní od prijatia odporúčania Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík odporúčanie posúdi a prijme stanovisko o zachovaní, zmene, pozastavení, odobratí alebo zamietnutí obnovenia dotknutých povolení na uvedenie na trh. Ak je potrebné naliehavo prijať stanovisko, na návrh svojho predsedajúceho môže Výbor pre lieky na humánne použitie súhlasiť so skrátením lehoty.

Ak sa stanovisko Výboru pre lieky na humánne použitie odlišuje od odporúčania Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík, Výbor pre lieky na humánne použitie pripojí k svojmu stanovisku podrobné vedecké zdôvodnenie rozdielov spolu s odporúčaním.

4. Na základe stanoviska Výboru pre lieky na humánne použitie, ktoré sa uvádza v odseku 3, Komisia prostredníctvom vykonávacích aktov:

a) prijme rozhodnutie určené členským štátom týkajúce sa prijatia opatrení v súvislosti s povoleniami na uvedenie na trh udelenými členskými štátmi, na ktoré sa vzťahuje naliehavý postup Únie;

b) pokiaľ zo stanoviska vyplýva potreba regulačného opatrenia týkajúceho sa povolenia na uvedenie na trh, prijme rozhodnutie o zmene, pozastavení, odobratí alebo zamietnutí obnovenia centralizovaných povolení na uvedenie na trh, na ktoré sa vzťahuje postup stanovený v tomto oddiele.

5. Na prijatie rozhodnutia uvedeného v odseku 4 písm. a) a na jeho vykonávanie členskými štátmi sa uplatňuje článok 42.

6. Na rozhodnutie uvedené v odseku 4 písm. b) sa uplatňuje článok 13 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004]. Ak Komisia prijme takéto rozhodnutie, môže prijať aj rozhodnutie určené členským štátom podľa článku 55 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

Oddiel 7

Dozor nad štúdiami bezpečnosti po vydaní povolenia

Článok 117

Neintervenčné štúdie bezpečnosti po vydaní povolenia

1. Tento oddiel sa uplatňuje na neintervenčné štúdie bezpečnosti po vydaní povolenia, ktoré sú iniciované, riadené alebo financované držiteľom povolenia na uvedenie na trh dobrovoľne alebo na základe uložených povinností v súlade s článkom 44 alebo 87 a ktorých súčasťou je získavanie údajov o bezpečnosti od pacientov alebo zdravotníckych pracovníkov.

2. Tento oddiel sa uplatňuje bez toho, aby boli dotknuté požiadavky členských štátov a Únie na zabezpečenie dobrých podmienok pre účastníkov neintervenčných štúdií bezpečnosti po vydaní povolenia a ich práv.

3. Štúdie sa nevykonajú, ak sa vypracovaním štúdie podporuje používanie lieku.

4. Platby zdravotníckym pracovníkom za účasť na neintervenčných štúdiách bezpečnosti po vydaní povolenia sa obmedzujú na kompenzácie za čas a vzniknuté náklady.

5. Príslušný orgán členského štátu môže od držiteľa povolenia na uvedenie na trh žiadať predloženie protokolu a správy o pokroku príslušným orgánom členského štátu, v ktorom sa štúdia vykonáva.

6. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pošle záverečnú správu o štúdii príslušným orgánom členského štátu, v ktorom sa štúdia uskutočnila, a to do 12 mesiacov od skončenia získavania údajov.

7. V priebehu uskutočňovania štúdie držiteľ povolenia na uvedenie na trh monitoruje získané údaje a posudzuje ich vplyv na vyváženosť prínosu a rizika daného lieku.

Všetky nové informácie, ktoré by mohli ovplyvniť hodnotenie vyváženosti prínosu a rizika lieku, sa oznámia príslušným orgánom členského štátu, v ktorom bol liek povolený v súlade s článkom 90.

Povinnosti stanovené v druhom pododseku sa netýkajú informácií o výsledkoch štúdií, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh sprístupní prostredníctvom periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti, ako je stanovené v článku 107.

8. Články 118 až 121 sa uplatňujú výlučne pri štúdiách uvedených v odseku 1, ktoré sa vykonávajú na základe uložených povinností v súlade s článkami 44 alebo 87.

Článok 118

Schválenie protokolu pre neintervenčné štúdie bezpečnosti po vydaní povolenia

1. Pred vykonaním štúdie držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík návrh protokolu s výnimkou štúdií, ktoré sa majú vykonať len v jednom členskom štáte, ktorý požaduje štúdiu podľa článku 87. Pri takých štúdiách držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží návrh protokolu príslušnému orgánu členského štátu, v ktorom sa štúdia vykonáva.

2. Do 60 dní od predloženia návrhu protokolu uvedeného v odseku 1 príslušný orgán členského štátu alebo prípadne Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík vydá:

a) súhlas s návrhom protokolu;

b) námietku s jej podrobným odôvodnením, ak:

   i) sa domnieva, že sa vypracovaním štúdie podporuje používanie lieku;

   ii) sa domnieva, že návrh štúdie nespĺňa ciele štúdie, alebo

c) upozornenie pre držiteľa povolenia na uvedenie na trh, že štúdia je klinickou skúškou, ktorá patrí do rozsahu pôsobnosti nariadenia (EÚ) č. 536/2014.

3. S uskutočnením štúdie je možné začať len vtedy, ak bol vydaný písomný súhlas príslušného orgánu členského štátu alebo prípadne Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík.

V prípade, že bol vydaný súhlas s návrhom protokolu, ako sa uvádza v odseku 2 písm. a), držiteľ povolenia na uvedenie na trh postúpi protokol príslušným orgánom členských štátov, v ktorých sa má štúdia vykonať, a potom môže začať uskutočňovať štúdiu podľa schváleného protokolu.

Článok 119

Aktualizácia protokolu pre neintervenčné štúdie bezpečnosti po vydaní povolenia

Po začatí štúdie sa príslušnému orgánu členského štátu alebo prípadne Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík predložia všetky podstatné zmeny protokolu ešte predtým, ako sa vykonajú. Príslušný orgán členského štátu alebo prípadne Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík vyhodnotí zmeny a informuje držiteľa povolenia na uvedenie na trh o svojom súhlase alebo námietkach. Ak je to potrebné, držiteľ povolenia na uvedenie na trh informuje členské štáty, v ktorých sa štúdia vykonáva.

Článok 120

Záverečná správa z neintervenčnej štúdie bezpečnosti po vydaní povolenia

1. Po dokončení štúdie sa príslušnému orgánu členského štátu alebo prípadne Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík predloží záverečná správa zo štúdie do 12 mesiacov od skončenia získavania údajov, pokiaľ príslušný orgán členského štátu alebo prípadne Výbor pre posudzovanie rizík farmakovigilancie nevydal iný písomný pokyn.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyhodnotí, či majú výsledky štúdie vplyv na povolenie na uvedenie na trh, a v prípade potreby predloží príslušnému orgánu členského štátu žiadosť o zmenu povolenia na uvedenie na trh.

3. Spolu so záverečnou správou zo štúdie držiteľ povolenia na uvedenie na trh elektronicky predloží príslušnému orgánu členského štátu alebo Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík prehľad výsledkov štúdie.

Článok 121

Odporúčania po predložení záverečnej správy z neintervenčnej štúdie bezpečnosti po vydaní povolenia

1. Na základe výsledkov štúdie a po konzultácii s držiteľom povolenia na uvedenie na trh môže Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík vydať odporúčania týkajúce sa povolenia na uvedenie na trh a uviesť dôvody, na ktorých sú založené. V odporúčaniach sa uvedú prípadné rozdielne stanoviská spolu s dôvodmi, na ktorých sa zakladajú.

2. Ak sa vydajú odporúčania zmeny, pozastavenia alebo odobratia vnútroštátneho povolenia na uvedenie na trh, členské štáty zastúpené v rámci koordinačnej skupiny sa dohodnú v tejto veci na stanovisku, pričom zohľadnia odporúčanie uvedené v odseku 1 a uvedú časový harmonogram vykonania odsúhlaseného stanoviska.

Ak členské štáty zastúpené v rámci koordinačnej skupiny dospejú k dohode o opatrení, ktoré má byť prijaté na základe konsenzu, predsedajúci zaznamená dohodu a zašle ju držiteľovi povolenia na uvedenie na trh a členským štátom. Členské štáty prijmú potrebné opatrenia na zmenu, pozastavenie alebo odobratie dotknutého povolenia na uvedenie na trh v súlade s časovým harmonogramom vykonávania stanoveným v dohode.

V prípade schválenej zmeny držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží príslušným orgánom členských štátov v rámci stanoveného časového harmonogramu vykonávania náležitú žiadosť o zmenu vrátane aktualizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku a aktualizovanej písomnej informácie pre používateľov.

Dohoda sa zverejní na európskom internetovom portáli o liekoch zriadenom v súlade s článkom 104 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

3. Ak nie je možné dosiahnuť dohodu na základe konsenzu, potom sa Komisii predloží stanovisko väčšiny členských štátov zastúpených v rámci koordinačnej skupiny a Komisia uplatní postup stanovený v článku 42.

4. Ak sa dosiahnutá dohoda členských štátov zastúpených v rámci koordinačnej skupiny alebo stanovisko väčšiny členských štátov odlišuje od odporúčania Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík, koordinačná skupina pripojí k dohode alebo k stanovisku väčšiny podrobné vedecké zdôvodnenie rozdielov spolu s odporúčaním.

Oddiel 8

Vykonávanie, usmerňovanie a podávanie správ

Článok 122

Vykonávacie opatrenia týkajúce sa farmakovigilančných činností

1. S cieľom zharmonizovať vykonávanie farmakovigilančných činností uvedených v tejto smernici prijme Komisia vykonávacie opatrenia pre tieto oblasti, pre ktoré sú farmakovigilančné činnosti stanovené v prílohe I, článkoch 96, 99, 100, článkoch 105 až 107 a článkoch 113, 118 a 120:

a) obsah a pravidlá udržiavania hlavného súboru systému farmakovigilancie vedeného držiteľom povolenia na uvedenie na trh;

b) minimálne požiadavky na systém kvality vykonávania činností farmakovigilancie, ktoré uskutočňujú príslušné orgány členských štátov a držiteľ povolenia na uvedenie na trh;

c) pravidlá týkajúce sa používania medzinárodne dohodnutej terminológie, formátov a noriem pre výkon činností farmakovigilancie;

d) minimálne požiadavky na monitorovanie údajov v databáze EudraVigilance, aby bolo možné určiť, či existujú nové riziká alebo došlo k zmene rizík;

e) formát a obsah elektronických hlásení členských štátov a držiteľa povolenia na uvedenie na trh o podozreniach na nežiaduce účinky;

f) formát a obsah elektronických periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti a plánov riadenia rizík;

g) formát protokolov, prehľadov a záverečných správ zo štúdií bezpečnosti po vydaní povolenia.

2. V uvedených opatreniach sa prihliada na úsilie o medzinárodnú harmonizáciu vynakladané v oblasti farmakovigilancie. Uvedené opatrenia sa prijímajú v súlade s regulačným postupom uvedeným v článku 214 ods. 2.

Článok 123

Usmernenie na uľahčenie vykonávania činností farmakovigilancie

Agentúra v spolupráci s príslušnými orgánmi členských štátov a inými zainteresovanými stranami ***vrátane tých, ktoré sú uvedené v článku 162 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004],*** vypracuje: **[PN 234]**

a) usmernenia pre príslušné orgány a držiteľov povolenia na uvedenie na trh o správnych postupoch v oblasti farmakovigilancie;

aa) usmernenia pre príslušné vnútroštátne orgány o účinnom zapojení pacientov a zdravotníckych pracovníkov do zberu údajov a oznamovania rizík liekov v rámci farmakovigilančných činností; **[PN 235]**

b) vedecké usmernenia k štúdiám účinnosti po vydaní povolenia.

Článok 124

Podávanie správ o úlohách v oblasti farmakovigilancie

Agentúra každé tri roky zverejní správu o plnení úloh v oblasti farmakovigilancie členskými štátmi a agentúrou. Prvá správa sa zverejní do [troch rokov od dátumu uplatňovania [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

Kapitola X

Homeopatické ~~lieky~~***výrobky*** a tradičné rastlinné lieky **[PN 236]**

Oddiel 1

Osobitné ustanovenia platné pre homeopatické lieky

Článok 125

Registrácia alebo povolenie homeopatických ~~liekov~~***výrobkov*** **[PN 237]**

1. Členské štáty zabezpečia, aby homeopatické ~~lieky~~***výrobky***, ktoré boli vyrobené a uvedené na trh v Únii, boli zaregistrované v súlade s článkami 126 a 127 alebo povolené v súlade s článkom 133 ods. 1, s výnimkou tých homeopatických ~~liekov~~***výrobkov***, na ktoré sa vzťahuje registrácia alebo povolenie udelené v súlade s vnútroštátnymi právnymi predpismi k 31. decembru 1993. V prípade registrácií sa uplatňuje kapitola III oddiely 3 a 4 a článok 38 ods. 1, 2 a 3. **[PN 238]**

2. Členské štáty zavedú zjednodušený postup registrácie homeopatických ~~liekov~~***výrobkov*** uvedený v článku 126. **[PN 239]**

Článok 126

Zjednodušený postup registrácie homeopatických ~~liekov~~***výrobkov*** **[PN 240]**

1. Na homeopatické ~~lieky~~***výrobky***, ktoré splnia všetky ďalej uvedené podmienky, sa môže vzťahovať zjednodušený postup registrácie: **[PN 241]**

a) podávajú sa ústne alebo zvonka;

b) na označení ~~lieku~~***homeopatického výrobku*** ani v žiadnej informácii o ňom sa nenachádza špecifická terapeutická indikácia; **[PN 242]**

c) stupeň zriedenia ~~zaručuje bezpečnosť lieku.~~***je dostatočný na zaručenie bezpečnosti homeopatického výrobku.*** **[PN 243]**

Na účely písmena c) ~~liek~~***homeopatický výrobok*** nesmie obsahovať buď viac ako jeden diel na 10 000 dielov materskej tinktúry, alebo viac ako 1/100 najmenšej dávky účinnej látky použitej pri alopatii, ktorej prítomnosť v alopatickom ~~lieku~~***výrobku*** má za následok povinnosť predložiť pri výdaji lekársky predpis. **[PN 244]**

Komisia je splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 215, ktorými sa mení prvý pododsek písm. c), s cieľom zohľadniť vedecký pokrok.

V priebehu registrácie členské štáty určia viazanosť výdaja homeopatického ~~lieku~~***výrobku*** na lekársky predpis. **[PN 245]**

2. Kritériá a pravidlá postupu stanovené v článku 1 ods. 10 písm. c), článku 30, kapitole III oddiele 6, článkoch 191, 195 a 204 platia analogicky na zjednodušený postup registrácie homeopatických ~~liekov~~***výrobkov*** s výnimkou dokazovania terapeutickej účinnosti. **[PN 246]**

Článok 127

Požiadavky na žiadosť o zjednodušený postup registrácie

Žiadosť o zjednodušený postup registrácie sa môže vzťahovať na sériu homeopatických ~~liekov~~***výrobkov*** získaných z toho istého homeopatického základu alebo základov. K žiadosti sa priložia tieto informácie, ktoré preukážu najmä farmaceutickú kvalitu a homogénnosť jednotlivých šarží dotknutých homeopatických ~~liekov~~***výrobkov***: **[PN 247]**

a) vedecký názov alebo iný názov uvedený v liekopise homeopatického základu alebo základov spolu s uvedením rôznych ciest podania, liekových foriem a stupňov zriedenia, ktoré sa majú registrovať;

b) dokumentácia obsahujúca opis spôsobu získavania a kontroly homeopatických základov a odôvodnenie ich homeopatického použitia na základe primeranej literatúry;

c) spis o výrobe a kontrole každej liekovej formy a opis metódy zrieďovania a dynamizovania;

d) povolenie na výrobu dotknutého homeopatického ~~lieku~~***výrobku***; **[PN 248]**

e) kópie všetkých registrácií alebo povolení získaných pre ten istý homeopatický ~~liek~~***výrobok*** v iných členských štátoch; **[PN 249]**

f) jedna alebo viac makiet vonkajšieho obalu a vnútorného obalu homeopatických ~~liekov~~***výrobkov***, ktoré sa majú zaregistrovať; **[PN 250]**

g) údaje o stálosti homeopatického ~~lieku~~***výrobku***. **[PN 251]**

Článok 128

Žiadosť o decentralizovaný postup a postup vzájomného uznávania homeopatických ~~liekov~~***výrobkov*** **[PN 252]**

1. Článok 38 ods. 4 a 6 a články 39 až 42 a 95 sa neuplatňujú na homeopatické ~~lieky~~***výrobky*** uvedené v článku 126. **[PN 253]**

2. Kapitola III oddiely 3 až 5 sa neuplatňuje na homeopatické ~~lieky~~***výrobky*** uvedené v článku 133 ods. 2. **[PN 254]**

Článok 129

Označovanie homeopatických ~~liekov~~***výrobkov*** **[PN 255]**

Homeopatické ~~lieky~~***výrobky*** sú s výnimkou tých, ktoré sú uvedené v článku 126 ods. 1, označené v súlade s ustanoveniami kapitoly VI a na štítkoch sa jasnou a čitateľnou formou uvedie informácia o ich homeopatickej povahe. **[PN 256]**

Článok 130

Osobitné požiadavky na označovanie určitých homeopatických ~~liekov~~***výrobkov*** **[PN 257]**

1. Označenie homeopatických ~~liekov~~***výrobkov*** uvedených v článku 126 ods. 1, prípadne ich písomná informácia pre používateľov, obsahuje okrem jednoznačného uvedenia slov „homeopatický ~~liek~~***výrobok***“ aj tieto (a žiadne iné) informácie: **[PN 258]**

a) vedecký názov základu alebo základov, po ktorom nasleduje stupeň zriedenia, používajúc symboly liekopisu v súlade s článkom 4 ods. 62;

b) meno a adresu držiteľa registrácie a prípadne výrobcu;

c) spôsob podania a v prípade potreby cestu podania;

d) liekovú formu;

e) dátum exspirácie zrozumiteľným spôsobom (mesiac, rok);

f) obsah predajných obchodných úprav;

g) osobitné preventívne opatrenia týkajúce sa uchovávania, ak existujú;

h) osobitné varovanie týkajúce sa lieku, ak to je potrebné;

i) číslo výrobnej šarže;

j) registračné číslo;

k) „homeopatický ~~liek~~***výrobok*** bez schválených terapeutických indikácií“; **[PN 259]**

l) varovanie, v ktorom sa odporúča používateľovi poradiť sa s lekárom, ak symptómy pretrvávajú.

Pokiaľ ide o prvý pododsek písm. a), ak sa homeopatický ~~liek~~***výrobok*** skladá z dvoch alebo viacerých základov, vedecké názvy základov na označení sa môžu nahradiť vymysleným názvom. **[PN 260]**

2. Bez ohľadu na odsek 1 členské štáty môžu požadovať používanie určitých typov označenia, na ktorých sa uvádza:

a) cena homeopatického ~~lieku~~***výrobku***; **[PN 261]**

b) podmienky preplácania organizáciami sociálneho zabezpečenia.

Článok 131

Reklama na homeopatické ~~lieky~~***výrobky*** **[PN 262]**

1. Kapitola XIII sa uplatňuje na homeopatické ~~lieky~~***výrobky***. **[PN 263]**

2. Odchylne od odseku 1 sa článok 176 ods. 1 neuplatňuje na ~~lieky~~***homeopatické výrobky*** uvedené v článku 126 ods. 1. **[PN 264]**

V reklamách na takéto homeopatické ~~lieky~~***výrobky*** sa však môžu používať len informácie uvedené v článku 130 ods. 1. **[PN 265]**

Článok 132

Výmena informácií o homeopatických ~~liekoch~~***výrobkoch*** **[PN 266]**

Členské štáty si navzájom odovzdajú všetky informácie potrebné na zaručenie kvality a bezpečnosti homeopatických ~~liekov~~***výrobkov*** vyrobených a uvádzaných na trh v Únii, a najmä informácie uvedených v článkoch 202 a 203. **[PN 267]**

Článok 133

Ostatné požiadavky na homeopatické ~~lieky~~***výrobky*** **[PN 268]**

1. Homeopatickým ~~liekom~~***výrobkom*** iným než tým, ktoré sú uvedené v článku 126 ods. 1, sa udelí povolenie na uvedenie na trh v súlade s článkom 6 a článkami 9 až 14 a označia sa v súlade s kapitolou VI. **[PN 269]**

2. Členský štát môže na svojom území zaviesť alebo ponechať v platnosti osobitné pravidlá pre predklinické testy a klinické štúdie homeopatických ~~liekov~~***výrobkov*** iných než tých, ktoré sú uvedené v článku 126 ods. 1, v súlade s pravidlami a charakteristickými vlastnosťami homeopatickej praxe v tomto členskom štáte. **[PN 270]**

V tomto prípade dotknutý členský štát informuje Komisiu o platných osobitných pravidlách.

3. Kapitola IX sa uplatňuje na homeopatické ~~lieky~~***výrobky*** s výnimkou tých, ktoré sú uvedené v článku 126 ods. 1. Kapitola XI, kapitola XII oddiel 1 a kapitola XIV sa uplatňujú na homeopatické ~~lieky~~***výrobky***. **[PN 271]**

Oddiel 2

Osobitné ustanovenia platné pre tradičné rastlinné lieky

Článok 134

Zjednodušený postup registrácie tradičných rastlinných liekov

1. Na rastlinné lieky, ktoré splnia všetky ďalej uvedené podmienky, sa môže vzťahovať zjednodušený postup registrácie (ďalej len „registrácia tradičného používania“):

a) majú terapeutické indikácie vhodné len pre tradičné rastlinné lieky, ktoré sú vzhľadom na svoje zloženie a účel určené na používanie bez dozoru lekára, a to na diagnostické účely alebo na predpisovanie alebo monitorovanie liečby;

b) sú určené výhradne na podávanie v súlade s určenou silou a dávkovaním;

c) sú to prípravky, ktoré sa podávajú orálne alebo sú na vonkajšie použitie, prípadne na inhaláciu;

d) uplynulo obdobie tradičného používania stanovené v článku 136 ods. 1 písm. c);

e) údaje o tradičnom používaní rastlinného lieku uvedené v článku 136 ods. 1 písm. c) sú dostatočné.

Údaje o používaní lieku uvedené v prvom pododseku písm. e) sa považujú za dostatočné, ak sa preukáže, že rastlinný liek nie je za stanovených podmienok používania škodlivý a že farmakologické účinky a účinnosť rastlinného lieku sú hodnoverne potvrdené jeho dlhodobým používaním a skúsenosťami.

2. Napriek ustanoveniam článku 4 bodu 1 podbodu 64 nebude prítomnosť vitamínov alebo minerálov v rastlinnom lieku, o ktorých bezpečnosti existujú riadne zdokumentované dôkazy, brániť tomu, aby bol rastlinný liek oprávnený na registráciu v súlade s odsekom 1, a to za predpokladu, že účinok vitamínov alebo minerálov je len vedľajší pri porovnaní s účinkom rastlinných účinných látok vzhľadom na stanovenú požadovanú terapeutickú indikáciu (terapeutické indikácie).

3. V prípadoch, keď príslušné orgány rozhodnú o tom, že rastlinný liek, ktorý spĺňa podmienky stanovené v odseku 1 (ďalej len „tradičný rastlinný liek“), vyhovuje kritériám pre vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh v súlade s článkom 5 alebo pre zjednodušenú registráciu v súlade s článkom 126, sa však nebudú uplatňovať ustanovenia tohto oddielu.

Článok 135

Predloženie dokumentácie k tradičnému rastlinnému lieku

1. Žiadateľ o registráciu tradičného používania a jej držiteľ majú sídlo v Únii.

2. Na získanie registrácie tradičného používania žiadateľ predloží žiadosť príslušnému orgánu dotknutého členského štátu.

Článok 136

Požiadavky na žiadosť o registráciu tradičného používania

1. K žiadosti o registráciu tradičného používania sa priložia:

a) údaje a dokumentácia:

   i) uvedené v bodoch 1, 2, 3, bodoch 5 až 9, bodoch 16 a 17 prílohy I;

   ii) výsledky farmaceutických testov uvedených v prílohe I;

   iii) súhrn charakteristických vlastností lieku bez klinických údajov uvedených v prílohe V;

   iv) v prípade kombinácií uvedených v článku 4 bode 1 podbode 64 alebo článku 134 ods. 2 informácie uvedené v článku 134 ods. 1 prvom pododseku písm. e) o kombinácii ako takej; ak jednotlivé účinné látky nie sú dostatočne známe, tieto údaje sa týkajú aj jednotlivých účinných látok;

b) všetky vnútroštátne povolenia na uvedenie na trh alebo registrácie získané žiadateľom v inom členskom štáte alebo v tretej krajine na uvedenie rastlinného lieku na trh a podrobnosti o všetkých rozhodnutiach o zamietnutí udelenia vnútroštátneho povolenia na uvedenie na trh alebo registrácie, či už v Únii alebo v tretej krajine, a odôvodnenia všetkých týchto rozhodnutí;

c) bibliografický alebo odborný dôkaz o tom, že predmetný rastlinný liek alebo zodpovedajúci liek sa používal na liečenie v priebehu aspoň 30 rokov predo dňom podania žiadosti, z toho aspoň 15 rokov v Únii;

d) bibliografický prehľad údajov o bezpečnosti spolu so správou experta a v prípade doplňujúcej žiadosti príslušného orgánu členského štátu aj údaje nevyhnutne potrebné na posúdenie bezpečnosti rastlinného lieku.

Na účely prvého pododseku písm. c) vypracuje na základe žiadosti členského štátu, v ktorom bola žiadosť o registráciu tradičného používania predložená, pracovná skupina pre rastlinné lieky stanovisko k primeranosti dôkazov uvedených v prvom pododseku písm. c) o dlhodobom používaní rastlinného lieku alebo zodpovedajúceho rastlinného výrobku. Členský štát predloží príslušnú dokumentáciu podporujúcu preskúmanie.

Na účely prvého pododseku písm. d) platí, že ak jednotlivé účinné látky nie sú dostatočne známe, údaje uvedené v prvom pododseku písm. a) bode iv) sa týkajú aj jednotlivých účinných látok.

Príloha II sa analogicky uplatňuje na údaje a dokumentáciu uvedené v prvom pododseku písm. a).

2. Požiadavka týkajúca sa dôkazu o liečebnom používaní v priebehu aspoň 30 rokov stanovená v odseku 1 prvom pododseku písm. c) je splnená aj vtedy, ak uvedenie rastlinného lieku na trh nebolo založené na konkrétnom povolení na uvedenie na trh. Rovnako je splnená aj vtedy, ak sa počas tohto obdobia znížil počet alebo obsah zložiek rastlinného lieku.

3. Ak sa rastlinný liek používal v Únii menej ako 15 rokov, ale inak je oprávnený na registráciu tradičného použitia v súlade s odsekom 1, príslušný orgán členského štátu, v ktorom bola predložená žiadosť o registráciu tradičného použitia, postúpi žiadosť týkajúcu sa tradičného rastlinného lieku pracovnej skupine pre rastlinné lieky a predloží príslušnú dokumentáciu podporujúcu toto preskúmanie.

Pracovná skupina pre rastlinné lieky posúdi, či sú dodržané iné kritériá ako obdobie prechodného používania registrácie tradičného používania uvedené v článku 134. Ak to pracovná skupina pre rastlinné lieky považuje za možné, zavedie monografiu Únie o liečivých rastlinách podľa článku 141 ods. 3, ktorú príslušný orgán členského štátu zohľadní pri prijímaní konečného rozhodnutia o žiadosti o registráciu tradičného použitia.

Článok 137

Žiadosť o vzájomné uznávanie tradičných rastlinných liekov

1. Kapitola III oddiely 3 až 5 sa analogicky uplatňuje na registrácie tradičného použitia udelené v súlade s článkom 134 za predpokladu, že:

a) bola zavedená monografia Únie o liečivých rastlinách v súlade s článkom 141 ods. 3 alebo

b) tradičný rastlinný liek je zložený z rastlinných látok, rastlinných prípravkov alebo ich kombinácií, ktoré sa nachádzajú v zozname uvedenom v článku 139.

2. V prípade tradičných rastlinných liekov, na ktoré sa nevzťahuje odsek 1, príslušný orgán každého členského štátu v rámci posudzovania žiadosti o registráciu tradičného používania náležite zohľadní registrácie udelené príslušným orgánom iného členského štátu v súlade s týmto oddielom.

Článok 138

Zamietnutie registrácie tradičných rastlinných liekov

1. Registrácia tradičného používania sa zamietne, ak žiadosť nie je v súlade s článkom 134, 135 alebo 136 alebo ak je splnená aspoň jedna z týchto podmienok:

a) kvalitatívne alebo kvantitatívne zloženie nezodpovedá deklarovanému zloženiu;

b) terapeutické indikácie nezodpovedajú podmienkam stanoveným v článku 134;

c) tradičný rastlinný liek by mohol byť za bežných podmienok používania škodlivý;

d) údaje o tradičnom používaní sú nedostatočné, predovšetkým ak farmakologické účinky alebo účinnosť lieku nie sú hodnoverne potvrdené jeho dlhodobým používaním a skúsenosťami;

e) farmaceutická kvalita nie je uspokojivo preukázaná.

2. Príslušné orgány členských štátov oznámia žiadateľovi, Komisii a ktorémukoľvek príslušnému orgánu členského štátu, ktorý o to požiada, všetky svoje prijaté rozhodnutia o zamietnutí registrácie tradičného používania a dôvody tohto zamietnutia.

Článok 139

Zoznam rastlinných látok, rastlinných prípravkov a ich kombinácií

1. Komisia prijme vykonávacie akty na vypracovanie zoznamu rastlinných látok, rastlinných prípravkov a ich kombinácií určených na používanie v tradičných rastlinných liekoch, pričom zohľadní návrh zoznamu vypracovaný pracovnou skupinou pre rastlinné lieky. Uvedené vykonávacie akty sa prijmú v súlade s postupom preskúmania uvedeným v článku 214 ods. 2. Tento zoznam obsahuje pre každú rastlinnú látku jej terapeutickú indikáciu, určenú silu a dávkovanie, cestu podania a všetky ostatné informácie nevyhnutne potrebné na bezpečné používanie rastlinnej látky vo forme tradičného rastlinného lieku.

2. Ak sa žiadosť o registráciu tradičného používania týka rastlinnej látky, rastlinného prípravku alebo ich kombinácie, ktoré sa nachádzajú v zozname uvedenom v odseku 1, údaje stanovené v článku 136 ods. 1 písm. b), c) a d) sa nepredkladajú a článok 138 ods. 1 písm. c) a d) sa neuplatňuje.

3. Ak sa rastlinná látka, rastlinný prípravok alebo ich kombinácia už nenachádzajú v zozname uvedenom v odseku 1, registrácie udelené na základe odseku 2 rastlinným liekom obsahujúcim túto látku sa odoberú, ak sa v priebehu troch mesiacov nepredložia údaje a dokumentácia uvedené v článku 136 ods. 1.

Článok 140

Ďalšie požiadavky na tradičné rastlinné lieky

1. Článok 1 ods. 5 písm. a) a b) a článok 1 ods. 10 písm. c), články 6 až 8, články 29, 30, 44, 46, 90, 155, článok 188 ods. 1 a 11, články 191, 195, 196, 198, článok 199 ods. 2, články 202, 203 a 204 a kapitoly IX a XI tejto smernice, ako aj smernica Komisie 2003/94/ES ([51]) sa mutatis mutandis uplatňujú na registrácie tradičného používania udeľované podľa tohto oddielu.

2. Okrem požiadaviek stanovených v článkoch 63 až 66, článkoch 70 až 79 a prílohe IV obsahuje každé označenie a každá písomná informácia pre používateľov tradičného rastlinného lieku vyhlásenie, že:

a) výrobok je tradičným rastlinným liekom určeným na používanie pri stanovenej terapeutickej indikácii (indikáciách) výhradne na základe dlhodobého používania a

([51]) Smernica Komisie 2003/94/ES z 8. októbra 2003, ktorou sa ustanovujú zásady a metodické pokyny správnej výrobnej praxe týkajúcej sa liekov na humánne použitie a skúšaných liekov na humánne použitie (Ú. v. EÚ L 262, 14.10.2003, s. 22).

b) používateľ by sa mal poradiť s lekárom alebo s kvalifikovaným zdravotníckym pracovníkom, ak symptómy počas používania tradičného rastlinného lieku pretrvávajú alebo ak sa objavia nežiaduce účinky~~, ktoré nie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov~~.*; a* **[PN 272]**

ba) používateľ konzultuje s lekárom alebo kvalifikovaným zdravotníckym pracovníkom informácie o možných kontraindikáciách alebo farmakologických interakciách s inými liekmi. **[PN 273]**

Členský štát môže požadovať, aby sa v označení a písomnej informácii pre používateľov uvádzal aj charakter predmetnej tradície.

3. Okrem požiadaviek stanovených v kapitole XIII obsahuje každá reklama na tradičný rastlinný liek registrovaný podľa tohto oddielu toto vyhlásenie: Tradičný rastlinný liek určený na stanovenú terapeutickú indikáciu (indikácie) založenú výhradne na dlhodobom používaní. ***Pre viac informácií sa obráťte na zdravotníckeho pracovníka.*** **[PN 274]**

Článok 141

Pracovná skupina pre rastlinné lieky

1. Pracovná skupina pre rastlinné lieky sa zriaďuje podľa článku 142 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004]. Uvedená pracovná skupina je súčasťou agentúry a má tieto kompetencie:

a) v súvislosti s registráciami tradičného používania má za úlohu:

   i) vykonávať úlohy vyplývajúce z článku 136 ods. 1 a 3;

   ii) vykonávať úlohy vyplývajúce z článku 137;

   iii) vypracovať návrh zoznamu rastlinných látok, rastlinných prípravkov a ich kombinácií uvedený v článku 139 ods. 1;

   iv) zavádzať monografie Únie pre tradičné rastlinné lieky uvedené v odseku 3;

b) v súvislosti s povoleniami na uvedenie rastlinných liekov na trh má za úlohu zavádzať monografie Únie o liečivých rastlinách pre rastlinné lieky uvedené v odseku 3;

c) v súvislosti s preskúmaniami v agentúre podľa kapitoly III oddielu 5 alebo článku 95 týkajúcimi sa tradičných rastlinných liekov uvedených v článku 134 má za úlohu vykonávať úlohy stanovené v článku 41;

d) ak je agentúre podľa kapitoly III oddielu 5 alebo článku 95 predložený podnet týkajúci sa liekov iných ako liekov na tradičné používanie, prípadne iných liekov obsahujúcich rastlinné látky, má za úlohu v prípade potreby predložiť stanovisko k rastlinnej látke.

Primeraná koordinácia s Výborom pre lieky na humánne použitie sa zabezpečuje na základe postupu, ktorý určí výkonný riaditeľ agentúry v súlade s článkom 145 ods. 10 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004].

2. Každý členský štát vymenuje na trojročné obdobie, ktoré môže byť obnovené, jedného člena pracovnej skupiny pre rastlinné lieky a jeho náhradníka.

Náhradníci zastupujú neprítomných členov a hlasujú za nich. Členovia a náhradníci sa vyberajú na základe ich funkcie a skúseností z oblasti hodnotenia rastlinných liekov a zastupujú príslušné orgány členských štátov.

Členov pracovnej skupiny pre rastlinné lieky môžu sprevádzať odborníci v osobitných vedeckých alebo technických oblastiach.

3. Pracovná skupina pre rastlinné lieky zavedie monografie Únie o liečivých rastlinách pre rastlinné lieky na predkladanie žiadostí v súlade s článkom 13, ako aj pre tradičné rastlinné lieky.

Po ich zavedení príslušné orgány členských štátov prihliadajú na monografie Únie o liečivých rastlinách pri skúmaní žiadosti. Ak ešte nebola zavedená žiadna monografia Únie o liečivých rastlinách, môžu sa použiť iné vhodné monografie, publikácie alebo údaje.

Ak sa zavedú nové monografie Únie o liečivých rastlinách, držiteľ registrácie tradičného použitia zváži, či je potrebné zodpovedajúcim spôsobom upraviť registračnú dokumentáciu. Držiteľ registrácie tradičného použitia oznámi každú takúto úpravu príslušnému orgánu dotknutého členského štátu.

Monografie o liečivých rastlinách sa zverejnia.

4. Ustanovenia článku 146 ods. 3 až 5 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] uplatňujúce sa na pracovnú stranu sa uplatňujú analogicky aj na pracovnú skupinu pre rastlinné lieky.

5. Pracovná skupina pre rastlinné lieky navrhne svoj rokovací poriadok.

Kapitola XI

Výroba a dovoz

Oddiel 1

Výroba a dovoz liekov

Článok 142

Povolenie na výrobu

1. Členské štáty prijmú všetky primerané opatrenia s cieľom zabezpečiť, aby sa výroba liekov na ich území uskutočňovala na základe povolenia (ďalej len „povolenie na výrobu“). Povolenie na výrobu sa vyžaduje aj vtedy, keď sú vyrábané lieky určené na vývoz.

2. Povolenie na výrobu uvedené v odseku 1 sa vyžaduje na kompletnú aj čiastkovú výrobu, aj na rôzne procesy rozdeľovania, balenia alebo obchodnej úpravy.

3. Odchylne od odseku 2 sa povolenie na výrobu nevyžaduje v týchto prípadoch:

a) príprava, rozdeľovanie alebo zmeny obalu či obchodnej úpravy výlučne pre ~~maloobchodné~~ dodávky ***do maloobchodu a nemocníc***, keď tieto činnosti vykonávajú lekárnici v lekárňach alebo osoby s legálnym povolením vykonávať tieto činnosti v členských štátoch**;** alebo **[PN 275]**

b) keď decentralizované pracoviská vykonávajú kroky výroby alebo testovania, za ktoré zodpovedá kvalifikovaná osoba na centrálnom pracovisku uvedená v článku 151 ods. 3.

4. Povolenie na výrobu sa vyžaduje aj v prípade dovozu liekov pochádzajúcich z tretích krajín do členského štátu.

Táto kapitola a článok 195 ods. 5 a článok 198 sa uplatňujú na dovoz liekov z tretích krajín.

5. Členské štáty vložia informácie týkajúce sa povolení uvedených v odseku 1 do databázy Únie uvedenej v článku 188 ods. 15.

Článok 143

Požiadavky na povolenie na výrobu

1. Na získanie povolenia na výrobu žiadateľ elektronicky predloží žiadosť príslušnému orgánu dotknutého členského štátu.

V uvedenej žiadosti sa uvedú tieto údaje:

a) lieky a liekové formy, ktoré sa majú vyrobiť či doviesť, a výrobné operácie, ktoré sa majú vykonať, a miesto, na ktorom sa daná činnosť vykonáva;

b) dôkaz, že žiadatelia majú k dispozícii na výrobu alebo dovoz vyššie uvedených výrobkov vyhovujúce a vhodné priestory, technické zariadenia a kontrolné vybavenie, ktoré spĺňajú zákonné požiadavky platné v dotknutom členskom štáte pre výrobu aj kontrolu a skladovanie liekov v súlade s článkom 8;

c) dôkaz, že žiadatelia majú k dispozícii služby aspoň jednej kvalifikovanej osoby v zmysle článku 151;

d) vysvetlenie, či je pracovisko centrálnym pracoviskom zodpovedným za dohľad nad decentralizovanými pracoviskami.

2. Žiadateľ elektronicky poskytne údaje o splnení vyššie uvedených podmienok vo svojej žiadosti.

Článok 144

Udelenie povolenia na výrobu

1. Oficiálni zástupcovia príslušného orgánu dotknutého členského štátu vykonajú inšpekciu s cieľom zabezpečiť správnosť údajov uvedených v žiadosti predloženej v súlade s článkom 143.

Ak sa potvrdí správnosť údajov v súlade s prvým pododsekom a najneskôr 90 dní po prijatí žiadosti predloženej v súlade s článkom 143, príslušný orgán členského štátu udelí alebo zamietne povolenie na výrobu.

2. S cieľom zabezpečiť riadne predloženie údajov uvedených v článku 143 môže príslušný orgán členského štátu udeliť povolenie na výrobu po splnení podmienok.

V prípade centrálnych pracovísk obsahuje povolenie na výrobu v prípade každého decentralizovaného pracoviska písomné potvrdenie, že výrobca lieku overuje dodržiavanie zásad správnej výrobnej praxe uvedenej v článku 160 decentralizovaným pracoviskom, a to vykonávaním pravidelných auditov v súlade s článkom 147 ods. 1 prvým pododsekom písm. f).

3. Povolenie na výrobu sa vzťahuje iba na lieky, liekové formy, výrobné operácie a priestory uvedené v žiadosti a na priestory zodpovedajúceho centrálneho pracoviska, na ktorom sa vykonávajú činnosti decentralizovanej výroby alebo testovania v rámci decentralizovaných pracovísk, ktoré sú registrované v súlade s článkom 148.

Článok 145

Zmeny povolenia na výrobu

Ak držiteľ povolenia na výrobu požiada o zmenu ktoréhokoľvek údaja uvedeného v článku 143 ods. 1 druhom pododseku, príslušný orgán členského štátu zmení povolenie na výrobu najneskôr 30 dní od predloženia takejto žiadosti. Vo výnimočných prípadoch možno túto lehotu predĺžiť na 90 dní.

Článok 146

Žiadosť o dodatočné informácie

Príslušný orgán členského štátu môže požadovať od žiadateľa, aby predložil dodatočné informácie týkajúce sa údajov, ktoré poskytol podľa článku 143 ods. 1, a kvalifikovanej osoby uvedenej v článku 151; ak príslušný orgán členského štátu takúto žiadosť predloží, plynutie lehôt uvedených v článku 144 ods. 1 druhom pododseku a článku 145 sa pozastaví, kým sa nepredložia dodatočné informácie.

Článok 147

Povinnosti držiteľa povolenia na výrobu

1. Členské štáty zabezpečia, aby držitelia povolenia na výrobu:

a) mali k dispozícii služby zamestnancov, ktorí spĺňajú zákonné požiadavky platné v členskom štáte, pokiaľ ide o výrobu aj kontroly;

b) likvidovali lieky, ktorým bolo udelené povolenie na uvedenie na trh, iba v súlade s právnymi predpismi členských štátov;

c) vopred oznamovali príslušnému orgánu členského štátu každú zamýšľanú zmenu ktoréhokoľvek z údajov poskytnutých v súlade s článkom 143;

d) umožňovali oficiálnym zástupcom príslušného orgánu členského štátu kedykoľvek získať prístup do ich priestorov a v prípade, že sa na pracoviskách uskutočňujú činnosti výroby alebo testovania v súvislosti s centrálnym pracoviskom v rámci decentralizovaného pracoviska, aj do priestorov centrálnych alebo decentralizovaných pracovísk;

e) umožňovali kvalifikovaným osobám uvedeným v článku 151 plniť si povinnosti, v prípade potreby aj na decentralizovaných pracoviskách, napríklad tým, že im poskytnú k dispozícii všetky potrebné zdroje;

f) vždy dodržiavali na každom príslušnom mieste zásady správnej výrobnej praxe liekov;

g) používali len účinné látky, ktoré boli vyrobené v súlade so správnou výrobnou praxou pre účinné látky a distribuované v súlade so správnou distribučnou praxou pre účinné látky;

h) bezodkladne informovali príslušný orgán členského štátu a držiteľa povolenia na uvedenie na trh, ak sa dozvedia o liekoch patriacich do rozsahu pôsobnosti ich povolenia na výrobu, ktoré sú falšované alebo v prípade ktorých existuje podozrenie, že sú falšované, bez ohľadu na spôsob distribúcie týchto liekov;

i) overovali, či sú výrobcovia, dovozcovia alebo distribútori, od ktorých získavajú účinné látky, registrovaní v príslušnom orgáne členského štátu, v ktorom majú sídlo; a

j) overovali pravosť a kvalitu účinných látok a pomocných látok;

ja) používali vhodný systém úpravy odpadových vôd; **[PN 276]**

jb) dodržiavali príslušné opatrenia na zmiernenie rizík identifikované v súlade s článkom 22. **[PN 277]**

Pokiaľ ide o prvý pododsek písm. c), príslušný orgán členského štátu je v každom prípade bezodkladne informovaný o nečakanom nahradení kvalifikovanej osoby uvedenej v článku 143 ods. 1 písm. c) a článku 151.

Na účely písmen f) a g) držitelia povolenia na výrobu overujú, či výrobca alebo distribútori účinných látok dodržiavajú správnu výrobnú a distribučnú prax, a to vykonávaním auditov na výrobných a distribučných miestach výrobcu a distribútorov účinných látok. Držitelia povolenia na výrobu toto dodržiavanie overujú buď sami, alebo prostredníctvom subjektu konajúceho v ich mene na základe zmluvy.

2. Držiteľ povolenia na výrobu zabezpečí prostredníctvom posúdenia vhodnej správnej výrobnej praxe na základe formalizovaného posúdenia rizík, aby boli pomocné látky vhodné na použitie v liekoch.

3. Držiteľ povolenia na výrobu zabezpečí, aby sa uplatňovala vhodná správna výrobná prax posúdená v súlade s odsekom 2. Držiteľ povolenia na výrobu zdokumentuje opatrenia prijaté v súlade s odsekmi 1 a 2.

Článok 148

Proces registrácie a zostavenia zoznamu decentralizovaných pracovísk

1. Držiteľ povolenia na výrobu z centrálneho pracoviska registruje všetky svoje decentralizované pracoviská v súlade s ustanoveniami tohto článku.

2. Držiteľ povolenia na výrobu z centrálneho pracoviska požiada príslušný orgán členského štátu, v ktorom má decentralizované pracovisko sídlo, o registráciu decentralizovaného pracoviska.

3. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh môže začať činnosť na decentralizovanom pracovisku v súvislosti s centrálnymi pracoviskom až vtedy, keď je decentralizované pracovisko registrované v databáze Únie uvedenej v článku 188 ods. 15, pričom sa v databáze uvádza odkaz na povolenie zodpovedajúceho centrálneho pracoviska príslušným orgánom členského štátu, v ktorom sa decentralizované pracovisko nachádza.

4. Príslušný orgán členského štátu, v ktorom má decentralizované pracovisko sídlo, zodpovedá v súlade s článkom 188 za dozor nad činnosťami výroby a testovania vykonávanými na decentralizovanom pracovisku.

5. Na účely odseku 2 predloží držiteľ povolenia na výrobu z centrálneho pracoviska formulár registrácie, ktorý obsahuje aspoň tieto informácie:

a) meno alebo názov a trvalú adresu decentralizovaného pracoviska, ako aj doklad o jeho sídle v Únii;

b) lieky, na ktoré sa vzťahujú kroky výroby alebo testovania na decentralizovanom pracovisku vrátane činností výroby alebo testovania, ktoré sa majú v prípade daných liekov vykonávať;

c) údaje o priestoroch decentralizovaného pracoviska a technickom vybavení na vykonávanie príslušných činností;

d) odkaz na povolenie centrálneho pracoviska na výrobu;

e) písomné potvrdenie uvedené v článku 144 ods. 2 druhom pododseku, že výrobca lieku na základe vykonania auditov overil súlad decentralizovaného pracoviska so zásadami správnej výrobnej praxe uvedenými v článku 160.

6. Príslušný orgán členského štátu vykonávajúci dozor nad decentralizovaným pracoviskom podľa odseku 4 môže rozhodnúť o vykonaní inšpekcie, ako sa uvádza v článku 188 ods. 1 prvom pododseku písm. a). V takýchto prípadoch uvedený príslušný orgán spolupracuje s príslušným orgánom členského štátu zodpovedného za dozor nad centrálnym pracoviskom.

7. Po registrácii decentralizovaného pracoviska podľa odseku 2 uvedie držiteľ povolenia na výrobu z centrálneho pracoviska registrované decentralizované pracovisko v povolení centrálneho pracoviska na výrobu.

8. Príslušný orgán členského štátu, ktorý vykonáva dozor nad decentralizovaným pracoviskom podľa odseku 4, spolupracuje s relevantnými orgánmi zodpovednými za dozor nad činnosťami výroby alebo testovania podľa iných aktov Únie, pokiaľ ide o tieto prípady:

a) lieky, ktoré boli vyrobené na decentralizovanom pracovisku a ktorých testovanie alebo výroba zahŕňa použitie surovín, lieky regulované podľa iných relevantných právnych predpisov Únie alebo lieky, ktoré sa majú kombinovať so zdravotníckymi pomôckami;

b) keď sa konkrétne činnosti výroby alebo testovania uplatňujú na lieky obsahujúce látky ľudského pôvodu, pozostávajúce z nich alebo z nich získané, v prípade ktorých sa na decentralizovanom pracovisku, ktoré je povolené aj podľa [nariadenia o látkach ľudského pôvodu], uplatňujú konkrétne činnosti výroby alebo testovania.

9. V prípade potreby sa ~~môžu~~ príslušné orgány členského štátu, ktorý vykonáva dozor nad centrálnymi a decentralizovanými pracoviskami, ~~skontaktovať~~***skontaktujú*** s príslušným orgánom členského štátu zodpovedného za dozor nad povolením na uvedenie na trh. **[PN 278]**

Článok 149

Podmienky týkajúce sa bezpečnostného prvku

1. Bezpečnostné prvky uvedené v prílohe IV je možné čiastočne alebo úplne odstrániť alebo prekryť len vtedy, ak sú splnené tieto podmienky:

a) držiteľ povolenia na výrobu pred čiastočným alebo úplným odstránením alebo prekrytím týchto bezpečnostných prvkov overí, že príslušný liek je pravý a že sa s ním nijako nemanipulovalo;

b) držiteľ povolenia na výrobu nahradí bezpečnostné prvky v súlade s prílohou IV takými bezpečnostnými prvkami, ktoré sú rovnocenné, pokiaľ ide o možnosť overenia pravosti, identifikáciu a poskytnutie dôkazov o manipulácii s liekom. Takéto nahradenie sa vykoná bez otvorenia vnútorného obalu.

Bezpečnostné prvky sa považujú za rovnocenné, ak:

i) spĺňajú požiadavky stanovené v delegovaných aktoch prijatých podľa článku 67 ods. 2 a

ii) sú rovnako účinné, pokiaľ ide o možnosť overenia pravosti a identifikáciu liekov a poskytnutie dôkazov o manipulácii s liekmi;

c) nahradenie bezpečnostných prvkov sa vykonáva v súlade s príslušnou správnou výrobnou praxou pre lieky a

d) nahradenie bezpečnostných prvkov podlieha dozoru vykonávanému príslušným orgánom členského štátu.

2. Držitelia povolenia na výrobu vrátane držiteľov, ktorí vykonávajú činnosti uvedené v odseku 1, sa považujú za výrobcov, a teda sú takisto zodpovední za škody v prípadoch a za podmienok stanovených v smernici 85/374/EHS.

Článok 150

Potenciálne falšované lieky

1. Odchylne od článku 1 ods. 2 a bez toho, aby bola dotknutá kapitola XII oddiel 1, členské štáty prijmú potrebné opatrenia na zabránenie tomu, aby sa lieky, ktoré sú dovezené do Únie, ale nie sú určené na uvedenie na trh v Únii, dostávali do obehu, ak existuje dostatočne odôvodnené podozrenie, že tieto lieky sú sfalšované.

2. Členské štáty zorganizujú stretnutia s organizáciami pacientov a spotrebiteľov a v prípade potreby s úradníkmi orgánov presadzovania práva členských štátov, aby poskytli verejné informácie o prijatých opatreniach v oblasti prevencie a presadzovania práva s cieľom bojovať proti falšovaniu liekov.

3. S cieľom stanoviť, ktoré sú nevyhnutné opatrenia uvedené v odseku 1, je Komisia splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 215 na doplnenie odseku 1 na základe stanovenia kritérií, ktoré je potrebné zvážiť, a overení, ktoré je potrebné vykonať pri hodnotení toho, či sú lieky, ktoré sú do Únie dovezené, ale nie sú určené na uvedenie na trh Únie, falšované alebo nie.

Článok 151

Dostupnosť kvalifikovanej osoby

1. Členské štáty prijmú všetky primerané opatrenia, aby zabezpečili, že držiteľ povolenia na výrobu má v súlade s podmienkami stanovenými v článku 152 trvale a sústavne k dispozícii služby aspoň jednej kvalifikovanej osoby, ktorá má pobyt a pôsobí v Únii a ktorá je zodpovedná najmä za vykonávanie povinností stanovených v článku 153.

2. Držiteľ povolenia na výrobu, ktorý je fyzickou osobou a osobne spĺňa podmienky stanovené v prílohe III, môže prevziať zodpovednosť uvedenú v odseku 1.

3. Ak sa povolenie na výrobu udelí centrálnemu pracovisku uvedenému v žiadosti podľa článku 144 ods. 3, kvalifikovaná osoba uvedená v odseku 1 zodpovedá aj za plnenie povinností stanovených v článku 153 ods. 4 pre decentralizované pracoviská.

Článok 152

Kvalifikácia kvalifikovanej osoby

1. Členské štáty zabezpečia, aby kvalifikovaná osoba uvedená v článku 151 spĺňala podmienky kvalifikácie stanovené v prílohe III.

2. Držiteľ povolenia na výrobu a kvalifikovaná osoba zabezpečia, aby nadobudnuté praktické skúsenosti zodpovedali druhom liekov, ktoré sa majú osvedčiť.

3. Príslušný orgán členského štátu môže stanoviť vhodné administratívne postupy na overenie toho, či kvalifikovaná osoba uvedená v odseku 1 spĺňa podmienky stanovené v prílohe III.

Článok 153

Povinnosti kvalifikovanej osoby

1. Členské štáty prijmú všetky primerané opatrenia s cieľom zabezpečiť, aby kvalifikovaná osoba uvedená v článku 151, bez toho, aby bol dotknutý jej vzťah s držiteľom povolenia na výrobu, zodpovedala v kontexte postupov uvedených v článku 154 za zabezpečenie toho, aby:

a) v prípade liekov vyrábaných v dotknutých členských štátoch každá výrobná šarža liekov bola vyrobená a skontrolovaná v súlade so zákonmi platnými v danom členskom štáte a v súlade s požiadavkami povolenia na uvedenie na trh;

b) v prípade liekov dovážaných z tretích krajín, nezávisle od toho, či boli alebo neboli vyrobené v Únii, bola v členskom štáte každá výrobná šarža podrobená kompletnej kvalitatívnej analýze, kvantitatívnej analýze aspoň všetkých účinných látok, ako aj všetkým iným skúškam alebo kontrolám potrebným na zabezpečenie kvality liekov v súlade s požiadavkami povolenia na uvedenie na trh.

Kvalifikovaná osoba uvedená v článku 151 v prípade liekov určených na uvedenie na trh v Únii zabezpečí, aby na obale boli umiestnené bezpečnostné prvky uvedené v prílohe IV.

Šarže liekov, ktoré prešli kontrolami uvedenými v prvom pododseku písm. b) v niektorom členskom štáte, sú vyňaté z kontrol, ak sa uvádzajú na trh v inom členskom štáte, a prikladá sa k nim správa o kontrole podpísaná kvalifikovanou osobou.

2. V prípade liekov dovezených z tretej krajiny, keď Únia s vyvážajúcou krajinou podnikla príslušné opatrenia, ktorými zabezpečila, že výrobca lieku uplatňuje normy správnej výrobnej praxe aspoň rovnocenné normám stanoveným v Únii a že kontroly uvedené odseku 1 prvom pododseku písm. b) sa uskutočnili vo vyvážajúcej krajine, môže byť kvalifikovaná osoba zbavená zodpovednosti za vykonávanie týchto kontrol.

3. Vo všetkých prípadoch, a najmä, keď sa lieky uvoľňujú do predaja, kvalifikovaná osoba osvedčí v registri alebo v rovnocennom formáte určenom na tento účel, že každá výrobná šarža je v súlade s ustanoveniami tohto článku; uvedený register alebo rovnocenný formát sa aktualizuje počas vykonávania operácií a zostáva k dispozícii oficiálnym zástupcom príslušného orgánu členského štátu počas celého obdobia stanoveného v ustanoveniach dotknutého členského štátu, v každom prípade však aspoň päť rokov.

4. Na účely článku 151 ods. 3 kvalifikovaná osoba okrem toho:

a) dozerá na to, aby sa činnosti výroby alebo testovania vykonávali na decentralizovaných pracoviskách v súlade so zásadami príslušnej správnej výrobnej praxe uvedenej v článku 160 a zodpovedali povoleniu na uvedenie na trh;

b) predkladá písomné potvrdenie uvedené v článku 144 ods. 2 druhom pododseku;

c) oznamuje príslušnému orgánu členského štátu, v ktorom má decentralizované pracovisko sídlo, súpis zmien, ktoré sa vykonali, pokiaľ ide o informácie uvedené v registračnom formulári predloženom podľa článku 148 ods. 5.

Všetky zmeny, ktoré môžu ovplyvniť kvalitu alebo bezpečnosť liekov vyrábaných alebo testovaných na decentralizovanom pracovisku, musia byť bezodkladne oznámené.

Komisia je splnomocnená prijať delegovaný akt v súlade s článkom 215, ktorým sa doplní prvý pododsek písm. c) a v ktorom sa uvedie oznámenie uskutočnené kvalifikovanou osobou.

Článok 154

Profesijný etický kódex

1. Členské štáty zabezpečia, aby sa plnili povinnosti kvalifikovaných osôb uvedených v článku 151, a to buď prostredníctvom primeraných administratívnych opatrení, alebo profesijného etického kódexu, ktorý sa bude na tieto osoby vzťahovať.

2. Členské štáty môžu dočasne odvolať kvalifikovanú osobu uvedenú v článku 151 po začatí administratívneho alebo disciplinárneho konania vedeného proti nej za nesplnenie povinností stanovených v článku 153.

Článok 155

Osvedčenie o vývoze lieku

1. Na požiadanie výrobcu, vývozcu alebo príslušných orgánov dovážajúcej tretej krajiny členské štáty osvedčia, že výrobca liekov je držiteľom povolenia na výrobu. Pri vydávaní takýchto osvedčení členské štáty:

a) dodržia platné administratívne ustanovenia Svetovej zdravotníckej organizácie;

b) pri liekoch určených na vývoz, ktoré už sú povolené na ich území, poskytnú súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý schválili v súlade s článkom 43.

2. Keď výrobca nie je držiteľom povolenia na uvedenie na trh, poskytne príslušným orgánom zodpovedným za vydanie osvedčenia uvedeného v odseku 1 vyhlásenie, v ktorom vysvetlí, prečo nemá povolenie na uvedenie na trh.

Oddiel 2

Výroba, dovoz a distribúcia účinných látok

Článok 156

Výroba účinných látok

Na účely tejto smernice výroba účinných látok používaných v procese výroby lieku zahŕňa úplnú alebo čiastočnú výrobu alebo dovoz účinnej látky a rôzne procesy rozdeľovania, balenia alebo obchodnej úpravy pred jej začlenením do lieku vrátane opätovného balenia alebo opätovného označenia, ktoré vykonáva distribútor účinných látok.

Článok 157

Registrácia dovozcov, výrobcov a distribútorov účinných látok

1. Dovozcovia, výrobcovia a distribútori účinných látok so sídlom v Únii registrujú svoju činnosť v príslušnom orgáne členského štátu, v ktorom majú sídlo.

2. Registračný formulár, ktorý sa má predložiť elektronicky, musí obsahovať aspoň tieto informácie:

a) meno alebo názov a trvalú adresu;

b) účinné látky, ktoré sa majú dovážať, vyrábať alebo distribuovať;

c) podrobnosti o priestoroch a technickom vybavení, ktoré budú pri svojej činnosti využívať.

3. Osoby uvedené v odseku 1 elektronicky predložia registračný formulár príslušnému orgánu členského štátu aspoň 60 dní pred zamýšľaným začatím svojej činnosti.

4. Príslušný orgán členského štátu môže na základe posúdenia rizika rozhodnúť o vykonaní inšpekcie. Ak do 60 dní od prijatia registračného formulára príslušný orgán členského štátu oznámi žiadateľovi, že bude vykonaná inšpekcia, činnosť nezačne, kým príslušný orgán členského štátu žiadateľovi neoznámi, že ju môže začať. Ak príslušný orgán členského štátu neoznámi žiadateľovi do 60 dní od prijatia registračného formulára, že bude vykonaná inšpekcia, žiadateľ môže začať činnosť.

5. Osoby uvedené v odseku 1 každoročne elektronicky predložia príslušnému orgánu členského štátu súpis zmien, ku ktorým došlo, pokiaľ ide o informácie poskytované v registračnom formulári. Všetky zmeny, ktoré môžu ovplyvniť kvalitu alebo bezpečnosť vyrábaných, dovážaných alebo distribuovaných účinných látok, musia byť bezodkladne oznámené.

6. Príslušný orgán členského štátu vloží informácie poskytnuté v súlade s odsekom 2 do databázy Únie uvedenej v článku 188 ods. 15.

Článok 158

Podmienky dovozu účinných látok

1. Členské štáty prijmú primerané opatrenia s cieľom zabezpečiť, aby výroba, dovoz a distribúcia účinných látok na ich území vrátane účinných látok určených na vývoz boli v súlade so zásadami správnej výrobnej a distribučnej praxe pre účinné látky stanovenými v delegovaných aktoch prijatých v súlade s článkom 160.

2. Účinné látky sa dovážajú len vtedy, ak sú splnené tieto podmienky:

a) účinné látky boli vyrobené v súlade so zásadami správnej výrobnej praxe aspoň na úrovni zásad stanovených v Únii podľa článku 160 a

b) účinné látky sprevádza písomné potvrdenie vydané príslušným orgánom vyvážajúcej tretej krajiny o tom, že:

   i) zásady správnej výrobnej praxe platné pre miesto výroby vyvezenej účinnej látky sú aspoň na úrovni zásad stanovených v Únii podľa článku 160;

   ii) dotknuté miesto výroby podlieha pravidelným, prísnym a transparentným kontrolám a účinnému presadzovaniu správnej výrobnej praxe vrátane opakovaných a neohlásených inšpekcií, čím sa zabezpečí ochrana verejného zdravia aspoň na úrovni ochrany verejného zdravia v Únii, a

   iii) v prípade, že sa pri kontrolách odhalí nesúlad, vyvážajúca tretia krajina bezodkladne oznámi informácie o takýchto zisteniach Únii.

3. Podmienky stanovené v odseku 2 písm. b) sa neuplatňujú, ak je vyvážajúca krajina v zozname uvedenom v článku 159 ods. 2.

4. Od podmienok stanovených v odseku 2 písm. b) môže každý príslušný orgán členského štátu upustiť na obdobie nepresahujúce obdobie platnosti osvedčenia správnej výrobnej praxe vydaného v súlade s článkom 188 ods. 13, ak na mieste výroby účinnej látky na vývoz príslušný orgán členského štátu vykonal inšpekciu, z ktorej vyplynulo, že boli dodržané zásady správnej výrobnej praxe stanovené v článku 160.

Článok 159

Účinné látky dovezené z tretích krajín

1. Komisia na žiadosť tretej krajiny posúdi, či regulačný rámec tejto krajiny uplatniteľný na účinné látky vyvážané do Únie a príslušná kontrola a presadzovanie právnych predpisov zabezpečujú úroveň ochrany verejného zdravia rovnocennú s úrovňou ochrany v Únii.

Posúdenie sa uskutoční formou preskúmania príslušnej dokumentácie, ktorá sa predkladá elektronicky, pričom s výnimkou prípadu, ak sú v platnosti podmienky uvedené v článku 153 ods. 2, ktorými sa upravuje táto oblasť činnosti, súčasťou tohto posúdenia je hodnotenie regulačného systému tejto tretej krajiny na základe preskúmania na mieste a v prípade potreby aj riadená inšpekcia jedného alebo viacerých miest výroby účinných látok v tretej krajine.

2. Na základe hodnotenia uvedeného v odseku 1 môže Komisia prijať vykonávacie akty, ktorými sa začlení tretia krajina do zoznamu a uplatnia požiadavky stanovené v druhom pododseku. Uvedené vykonávacie akty sa prijmú v súlade s postupom preskúmania uvedeným v článku 214 ods. 2.

Pri hodnotení tretej krajiny podľa odseku 1 Komisia zohľadní tieto skutočnosti:

a) pravidlá krajiny týkajúce sa správnej výrobnej praxe;

b) pravidelnosť inšpekcií na overenie dodržiavania správnej výrobnej praxe;

c) účinnosť presadzovania správnej výrobnej praxe;

d) pravidelnosť a včasnosť informácií poskytovaných treťou krajinou, pokiaľ ide o výrobcov účinných látok nedodržiavajúcich predpisy.

3. Komisia pravidelne overuje, či sú splnené podmienky uvedené v odseku 1. Prvé overenie sa uskutoční najneskôr do troch rokov od zaradenia tretej krajiny do zoznamu uvedeného v odseku 2.

4. Komisia vykoná hodnotenie uvedené v odseku 1 a overenie uvedené v odseku 3 v spolupráci s agentúrou a príslušnými orgánmi členských štátov.

Oddiel 3

Zásady správnej výrobnej a distribučnej praxe

Článok 160

Pravidlá platné pre lieky a účinné látky

Komisia ~~môže prijať vykonávacie~~***je splnomocnená prijímať delegované*** akty v súlade s článkom ~~214 ods. 2~~***215*** s cieľom doplniť túto smernicu stanovením: **[PN 279]**

a) zásad správnej výrobnej a distribučnej praxe pre lieky, ktoré sú v prípade potreby doplnené o osobitné opatrenia platné najmä pre liekové formy, lieky alebo výrobné činnosti v súlade so zásadami správnej výrobnej praxe;

b) zásad správnej výrobnej a distribučnej praxe pre účinné látky;

ba) opatrení na zníženie negatívnych vplyvov na životné prostredie, ktoré predstavuje výroba lieku. **[PN 280]**

V prípade potreby sa uvedené zásady stanovia v súlade s akýmikoľvek zásadami správnej praxe zavedenej podľa akéhokoľvek iného právneho rámca Únie.

Článok 161

Pravidlá platné pre pomocné látky

Komisia je splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 215, ktorými doplní túto smernicu o formalizované posúdenie rizík na zistenie vhodnej správnej výrobnej praxe v prípade pomocných látok uvedenej v článku 147 ods. 2. Pri tomto posúdení rizík sa prihliadne na požiadavky iných príslušných systémov kvality, ako aj na pôvod a zamýšľané použitie pomocných látok a predchádzajúce prípady nedostatkov kvality.

Kapitola XII

Veľkoobchodná distribúcia a predaj na diaľku

Oddiel 1

Veľkoobchodná distribúcia a sprostredkovanie liekov

Článok 162

Veľkoobchodná distribúcia liekov

1. Bez toho, aby bol dotknutý článok 5, členské štáty prijmú všetky primerané opatrenia s cieľom zabezpečiť, aby sa na ich území distribuovali iba také lieky, pre ktoré bolo udelené povolenie na uvedenie na trh v súlade s právom Únie.

2. V prípade veľkoobchodnej distribúcie vrátane uskladňovania sa na lieky vzťahuje buď centralizované povolenie na uvedenie na trh, alebo vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh.

3. Distribútori, ktorí zamýšľajú dovážať liek z iného členského štátu, informujú držiteľa povolenia na uvedenie na trh a príslušný orgán členského štátu, do ktorého sa liek dováža, o svojom zámere dovážať tento liek.

4. V prípade liekov, na ktoré sa vzťahuje vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh, oznámenie podľa odseku 3 príslušnému orgánu členského štátu nemá vplyv na ďalšie postupy uvedené v právnych predpisoch daného členského štátu a poplatky, ktoré sa majú zaplatiť príslušnému orgánu členského štátu za preskúmanie oznámenia.

5. V prípade liekov, na ktoré sa vzťahuje centralizované povolenie na uvedenie na trh, predloží distribútor to isté oznámenie uvedené v odseku 3 agentúre, ktorá bude zodpovedná za kontrolu dodržania podmienok stanovených v práve Únie platných pre lieky a v povoleniach na uvedenie na trh. Za túto kontrolu prináleží agentúre poplatok.

Článok 163

Povolenie na veľkoobchodnú distribúciu liekov

1. Príslušný orgán dotknutého členského štátu prijme všetky primerané opatrenia, aby zabezpečil viazanosť veľkoobchodnej distribúcie liekov na povolenie na vykonávanie činnosti ako veľkodistribútor s liekmi (ďalej len „povolenie na veľkoobchodnú distribúciu“). V povolení na veľkoobchodnú distribúciu sa uvedú priestory, ~~lieky~~***kategórie liekov*** a činnosti veľkoobchodnej distribúcie, pre ktoré platí. **[PN 281]**

2. Keď osoby, ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti, môžu podľa vnútroštátneho práva vykonávať aj veľkoobchodnú distribučnú činnosť, vzťahuje sa na ne povinnosť získať povolenie uvedené v odseku 1.

3. Povolenie na výrobu vyžadované podľa článku 142 obsahuje povolenie na veľkoobchodnú distribúciu lieku, ktorého sa týka. Povolenie na veľkoobchodnú distribúciu neoslobodzuje od povinnosti stanovenej v článku 142 získať povolenie na výrobu a dodržať podmienky stanovené v tomto zmysle, a to ani vtedy, ak sú výroba alebo dovoz druhoradé.

4. Príslušný orgán dotknutého členského štátu vloží informácie týkajúce sa povolení na veľkoobchodnú distribúciu do databázy Únie uvedenej v článku 188 ods. 15.

5. Príslušný orgán členského štátu, ktorý udelil povolenie na veľkoobchodnú distribúciu priestorom nachádzajúcim sa na jeho území, zabezpečuje, aby sa kontroly osôb oprávnených vykonávať činnosť ako veľkodistribútor s liekmi a inšpekcie ich priestorov uskutočňovali s primeranou frekvenciou.

Príslušný orgán členského štátu, ktorý udelil povolenie na veľkoobchodnú distribúciu, pozastaví alebo odoberie povolenie, ak sa prestanú plniť podmienky stanovené v článku 162, na základe ktorých bolo udelené. V takom prípade o tom členské štáty bezodkladne informujú ostatné členské štáty a Komisiu.

6. Ak sa príslušný orgán členského štátu domnieva, že nie sú splnené podmienky udelenia povolenia na veľkoobchodnú distribúciu stanovené v článku 162, pokiaľ ide o povolenie na veľkoobchodnú distribúciu udelené príslušným orgánom iného členského štátu, bezodkladne o tom informuje Komisiu a príslušný orgán iného členského štátu. Príslušný orgán iného členského štátu prijme opatrenia, ktoré považuje za potrebné, a informuje o nich a o ich dôvodoch Komisiu a príslušný orgán prvého členského štátu.

Článok 164

Požiadavky na povolenie na veľkoobchodnú distribúciu

1. Na získanie povolenia na veľkoobchodnú distribúciu žiadatelia elektronicky predložia žiadosť príslušnému orgánu dotknutého členského štátu.

2. Žiadosť uvedená v odseku 1 obsahuje tieto údaje:

a) potvrdenie a dôkaz o tom, že žiadatelia majú k dispozícii vhodné a primerané priestory, zariadenia a vybavenie, aby zabezpečili správne uchovávanie a distribúciu liekov;

b) potvrdenie a dôkaz o tom, že žiadatelia majú k dispozícii primerane vyškolených zamestnancov, a najmä kvalifikovanú osobu určenú ako zodpovedného pracovníka, ktorý spĺňa podmienky stanovené v právnych predpisoch dotknutého členského štátu;

c) záväzok plniť povinnosti, ktoré sú im uložené podľa podmienok článku 166.

Článok 165

Udelenie povolenia na veľkoobchodnú distribúciu

1. Oficiálni zástupcovia príslušného orgánu dotknutého členského štátu vykonajú inšpekciu s cieľom potvrdiť správnosť údajov poskytnutých v súlade s článkom 164.

Ak sa potvrdí správnosť údajov v súlade s prvým pododsekom a najneskôr 90 dní po prijatí žiadosti predloženej v súlade s článkom 164, príslušný orgán členského štátu udelí alebo zamietne povolenie na veľkoobchodnú distribúciu.

2. Príslušný orgán dotknutého členského štátu môže od žiadateľa požadovať, aby elektronicky predložil všetky potrebné informácie s údajmi na udelenie povolenia na veľkoobchodnú distribúciu. V takom prípade sa plynutie obdobia stanoveného v odseku 1 pozastaví, kým sa nepredložia požadované dodatočné informácie.

3. Príslušný orgán členského štátu môže udeliť povolenie na veľkoobchodnú distribúciu po splnení podmienok.

4. Povolenie na veľkoobchodnú distribúciu platí iba pre priestory uvedené v povolení.

Článok 166

Povinnosti držiteľa povolenia na veľkoobchodnú distribúciu

1. Členské štáty zabezpečia, aby držitelia povolenia na veľkoobchodnú distribúciu:

a) mali k dispozícii služby zamestnancov, ktorí spĺňajú zákonné požiadavky platné v členskom štáte, pokiaľ ide o veľkoobchodnú distribúciu;

b) umožňovali oficiálnym zástupcom príslušného orgánu členského štátu kedykoľvek získať prístup do ich priestorov, k ich zariadeniam a vybaveniu, ktoré sa uvádzajú v článku 164 ods. 2 písm. a);

c) získavali, a to aj na základe finančných transakcií, svoje dodávky liekov iba od osôb, ktoré sú držiteľmi povolenia na veľkoobchodnú distribúciu v Únii alebo povolenia na výrobu uvedeného v článku 163 ods. 3;

d) dodávali, a to aj na základe finančnej transakcie, lieky iba osobám, ktoré sú držiteľmi povolenia na veľkoobchodnú distribúciu alebo majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti;

e) overovali, že lieky, ktoré dostali, nie sú falšované, a to prostredníctvom kontroly bezpečnostných prvkov na vonkajšom obale v súlade s požiadavkami stanovenými v delegovaných aktoch prijatých v článku 67 ods. 2 druhom pododseku;

f) mali vypracovaný plán pre mimoriadne situácie, podľa ktorého zabezpečia akékoľvek účinné stiahnutie od pacientov nariadené príslušnými orgánmi alebo uskutočnené v spolupráci s výrobcom či držiteľom povolenia na uvedenie dotknutého lieku na trh;

g) viedli záznamy o všetkých prijatých, odoslaných alebo sprostredkovaných liekoch, a to aspoň v podobe týchto informácií:

   i) dátum prijatia, odoslania alebo sprostredkovania lieku;

   ii) názov lieku;

   iii) množstvo prijatého, dodaného alebo sprostredkovaného lieku;

   iv) názov a adresa dodávateľa lieku alebo prípadne príjemcu lieku;

   v) číslo šarže liekov aspoň v prípade liekov, ktoré sú vybavené bezpečnostnými prvkami uvedenými v článku 67;

h) zabezpečovali dostupnosť záznamov uvedených v písmene g) pre príslušné orgány členských štátov na účely inšpekcie počas obdobia piatich rokov;

i) dodržiavali zásady správnej distribučnej praxe liekov stanovené v článku 160;

j) zaviedli systém kvality, v ktorom sú stanovené povinnosti, procesy a opatrenia na riadenie rizík v súvislosti s ich činnosťami;

k) bezodkladne informovali príslušný orgán členského štátu a prípadne držiteľa povolenia na uvedenie liekov, ktoré prijali alebo ktoré im boli ponúknuté, na trh, ak zistia alebo existuje podozrenie, že ide o falšované lieky;

l) neustále zabezpečovali primerané a nepretržité dodávanie dostatočnej skupiny liekov na splnenie požiadaviek konkrétnej zemepisnej oblasti a dodávali ich požadované množstvá do celej predmetnej oblasti v primeranej lehote, ktorá sa stanovuje vo vnútroštátnych právnych predpisoch;

m) spolupracovali ~~s držiteľmi~~***so všetkými relevantnými zainteresovanými stranami vrátane držiteľov*** povolenia na uvedenie na trh a ~~príslušnými orgánmi~~***príslušných orgánov*** členských štátov v oblasti zabezpečenia dodávok. **[PN 282]**

2. Ak sa liek získa od iného veľkoobchodného distribútora, držitelia povolenia na veľkoobchodnú distribúciu, ktorí získali liek, overia, či dodávajúci veľkoobchodný distribútor dodržiava zásady správnej distribučnej praxe. To zahŕňa overenie, či je dodávajúci veľkoobchodný distribútor držiteľom povolenia na veľkoobchodnú distribúciu alebo povolenia na výrobu uvedeného v článku 163 ods. 3.

3. Ak sa liek získa od výrobcu alebo dovozcu, držitelia povolenia na veľkoobchodnú distribúciu overia, či je výrobca alebo dovozca držiteľom povolenia na výrobu.

4. Ak sa liek získa na základe sprostredkovania liekov, držitelia povolenia na veľkoobchodnú distribúciu overia, či sprostredkovateľ lieku spĺňa požiadavky stanovené v článku 171.

Článok 167

Povinnosť dodávania liekov

1. V súvislosti s dodávaním liekov lekárnikom a osobám, ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti, členské štáty neukladajú držiteľovi povolenia na veľkoobchodnú distribúciu, ktoré bolo udelené iným členským štátom, žiaden záväzok, najmä nie záväzok vyplývajúci zo služieb vo verejnom záujme, ktorý by bol prísnejší ako záväzky, ktoré ukladajú osobám, ktorým sami povolili vykonávať rovnocenné činnosti.

2. Veľkoobchodní distribútori lieku uvádzaného na trh v členskom štáte v rámci svojich povinností zabezpečujú primerané a nepretržité dodávky daného lieku do lekární alebo osobám oprávneným vydávať lieky, aby boli zabezpečené potreby pacientov v príslušnom členskom štáte.

3. Opatrenia na realizáciu tohto článku by mali byť okrem toho odôvodnené ochranou verejného zdravia a mali by byť primerané vzhľadom na cieľ takejto ochrany, a to v súlade s pravidlami zmluvy, predovšetkým s tými, ktoré sa týkajú voľného pohybu tovaru a hospodárskej súťaže.

Článok 168

Dokumentácia priložená k dodávaným liekom

1. ~~K~~ Všetkým dodávkam liekov osobe, ktorá má povolenie alebo je oprávnená vydávať lieky verejnosti v dotknutom členskom štáte, oprávnený veľkodistribútor ~~priloží~~***poskytne*** dokument***, ktorý môže byť predložený aj v elektronickom formáte***, v ktorom je možné overiť: **[PN 283]**

a) dátum dodania;

b) názov a liekovú formu lieku;

c) množstvo dodaného lieku;

d) názov a adresu dodávateľa lieku, prípadne príjemcu lieku;

e) číslo šarže liekov aspoň v prípade liekov, ktoré sú vybavené bezpečnostnými prvkami uvedenými v článku 67.

2. Členské štáty prijmú všetky primerané opatrenia s cieľom zabezpečiť, aby osoby, ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti, boli schopné poskytnúť informácie, ktoré umožnia vysledovať odbytovú cestu každého lieku.

Článok 169

Vnútroštátne požiadavky na veľkoobchodnú distribúciu

Ustanovenia tejto kapitoly nebránia uplatňovaniu prísnejších požiadaviek stanovených členskými štátmi vo vzťahu k veľkoobchodnej distribúcii:

a) omamných alebo psychotropných látok;

b) liekov získaných z krvi;

c) imunologických liekov a

d) rádioaktívnych liekov.

Článok 170

Veľkoobchodná distribúcia do tretích krajín

V prípade veľkoobchodnej distribúcie liekov do tretích krajín sa článok 162 a článok 166 ods. 1 písm. c) neuplatňujú.

V prípadoch, keď veľkoobchodní distribútori dodávajú lieky osobám v tretích krajinách, zabezpečia, aby sa tieto dodávky poskytovali len osobám, ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené na získanie liekov na veľkoobchodnú distribúciu alebo na ich výdaj verejnosti v súlade s platnými právnymi ustanoveniami a správnymi opatreniami dotknutej tretej krajiny.

Článok 168 sa uplatňuje na dodávanie liekov osobám v tretích krajinách, ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti.

Článok 171

Sprostredkovanie liekov

1. Osoby sprostredkúvajúce lieky zabezpečia, aby mali sprostredkované lieky platné povolenie na uvedenie na trh.

Osoby sprostredkúvajúce lieky majú trvalú adresu a poskytnú kontaktné údaje v Únii, aby sa zabezpečila ich presná identifikácia, určenie miesta, komunikácia a dozor príslušných orgánov členských štátov nad ich činnosťou.

Požiadavky stanovené v článku 166 ods. 1 písm. e) až j) sa uplatňujú mutatis mutandis na sprostredkovanie liekov.

2. Osoby môžu sprostredkúvať lieky len za predpokladu, že ich zaregistruje príslušný orgán členského štátu, v ktorom majú trvalú adresu uvedenú v odseku 1 druhom pododseku. Tieto osoby na účely registrácie príslušným orgánom elektronicky zadajú aspoň svoje meno, obchodný názov a trvalú adresu. Príslušnému orgánu členského štátu bezodkladne elektronicky oznamujú aj všetky zmeny týchto údajov.

Príslušný orgán členského štátu zaznamená informácie uvedené v prvom pododseku do verejne dostupného registra.

3. Súčasťou zásad uvedených v článku 160 sú osobitné ustanovenia o sprostredkovaní.

4. Za vykonávanie inšpekcií uvedených v článku 188 je zodpovedný ten členský štát, v ktorom je osoba sprostredkujúca lieky registrovaná.

Ak osoba sprostredkujúca lieky nespĺňa požiadavky stanovené v tomto článku, príslušný orgán členského štátu môže rozhodnúť o odstránení tejto osoby z registra uvedeného v odseku 2. V takom prípade to príslušný orgán členského štátu danej osobe oznámi.

Oddiel 2

Predaj na diaľku verejnosti

Článok 172

Všeobecné požiadavky na predaj na diaľku

1. Bez toho, aby boli dotknuté vnútroštátne právne predpisy zakazujúce ponuku predaja liekov na predpis verejnosti na diaľku prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti, členské štáty zabezpečia, aby sa na predaj liekov na diaľku verejnosti prostredníctvom služieb vymedzených v smernici Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2015/1535 ([52]), ktorou sa stanovuje postup pri poskytovaní informácií v oblasti technických predpisov a pravidiel vzťahujúcich sa na služby informačnej spoločnosti, vzťahovali tieto podmienky:

a) fyzická alebo právnická osoba, ktorá ponúka lieky, má povolenie alebo je oprávnená ~~vydávať~~***dodávať*** lieky verejnosti, a to aj na diaľku, v súlade s vnútroštátnymi právnymi predpismi členského štátu, v ktorom má táto osoba sídlo***, a prípadne dodržiava podmienky uvedené v odseku 2 tohto článku***; **[PN 284]**

b) osoba uvedená v písmene a) oznámila členskému štátu, v ktorom má táto osoba sídlo, aspoň tieto informácie:

   i) meno alebo názov a trvalú adresu miesta, z ktorého sa tieto lieky dodávajú;

   ii) dátum začatia poskytovania liekov na predaj na diaľku verejnosti prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti;

([52]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2015/1535 z 9. septembra 2015, ktorou sa stanovuje postup pri poskytovaní informácií v oblasti technických predpisov a pravidiel vzťahujúcich sa na služby informačnej spoločnosti (Ú. v. EÚ L 241, 17.9.2015, s. 1).

iii) adresu webového sídla používaného na tento účel a všetky príslušné informácie potrebné na jeho identifikáciu;

iv) ak je to potrebné, informáciu o viazanosti výdaja na predpis v súlade s kapitolou IV v prípade liekov ponúkaných na predaj na diaľku verejnosti prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti.

V prípade potreby sa tieto informácie aktualizujú;

c) lieky sú v súlade s vnútroštátnymi právnymi predpismi členského štátu miesta určenia v súlade s článkom 5 ods. 1;

d) bez toho, aby boli dotknuté požiadavky na informácie stanovené v smernici Európskeho parlamentu a Rady 2000/31/ES ([53]), sa na webovom sídle ponúkajúcom lieky uvádzajú aspoň:

i) kontaktné informácie príslušného orgánu členského štátu alebo orgánu, ktorý bol informovaný podľa písmena b);

ii) hypertextový odkaz na webové sídlo členského štátu sídla osoby uvedené v článku 174;

iii) spoločné logo uvedené v článku 173, ktoré musí byť jasne uvedené na každej strane webového sídla s ponukou predaja liekov na diaľku verejnosti. Spoločné logo obsahuje hypertextový odkaz na zápis osoby v zozname uvedenom v článku 174 ods. 1 písm. c).

2. Členské štáty môžu pre maloobchodné dodávky liekov na diaľku verejnosti na svojom území prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti stanoviť podmienky odôvodnené ochranou verejného zdravia.

3. Bez toho, aby bola dotknutá smernica 2000/31/ES a podmienky stanovené v tomto oddiele, členské štáty prijmú potrebné opatrenia s cieľom zabezpečiť, aby sa na iné osoby ako uvedené v odseku 1, ktoré ponúkajú lieky na predaj na diaľku verejnosti prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti a ktoré pôsobia na ich území, vzťahovali účinné, primerané a odrádzajúce sankcie.

Článok 173

Požiadavky na spoločné logo

1. Vytvorí sa spoločné logo, ktoré je rozpoznateľné v rámci celej Únie a ktoré zároveň umožní identifikáciu členského štátu, v ktorom má osoba ponúkajúca liek na predaj na diaľku verejnosti sídlo. Toto logo je jasne viditeľné na webových sídlach ponúkajúcich lieky na predaj na diaľku verejnosti v súlade s článkom 172 ods. 1 písm. d).

2. Na účely harmonizácie fungovania spoločného loga prijme Komisia vykonávacie akty týkajúce sa:

a) technických, elektronických a kryptografických požiadaviek umožňujúcich overenie pravosti spoločného loga;

b) dizajnu spoločného loga.

Tieto vykonávacie akty sa v prípade potreby zmenia na základe technického a vedeckého pokroku. Uvedené vykonávacie akty sa prijmú v súlade s postupom uvedeným v článku 214 ods. 2.

Článok 174

Informácie o dodávkach na diaľku verejnosti

1. Každý členský štát zriadi webové sídlo, na ktorom uvedie aspoň tieto informácie:

a) informácie o vnútroštátnych právnych predpisoch platných pre oblasť ponuky liekov na predaj na diaľku verejnosti prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti vrátane informácií o tom, že medzi členskými štátmi môžu existovať rozdiely v triedení liekov a v podmienkach ich dodávania;

([53]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2000/31/ES z 8. júna 2000 o určitých právnych aspektoch služieb informačnej spoločnosti na vnútornom trhu, najmä o elektronickom obchode (smernica o elektronickom obchode) (Ú. v. ES L 178, 17.7.2000, s. 1).

b) informácie o účele spoločného loga;

c) zoznam osôb ponúkajúcich lieky na predaj na diaľku verejnosti prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti v súlade s článkom 172, ako aj adresy ich webových sídiel;

d) všeobecné informácie o rizikách spojených s liekmi dodávanými verejnosti nelegálne prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti.

Toto webové sídlo obsahuje hypertextový odkaz na webové sídlo uvedené v odseku 2.

2. Agentúra vytvorí webové sídlo poskytujúce informácie uvedené v odseku 1 prvom pododseku písm. b) a d), informácie o právnych predpisoch Únie platných pre falšované lieky, ako aj hypertextové odkazy na webové sídla členských štátov uvedené v odseku 1. Na webovom sídle agentúry sa výslovne uvedie, že na webových sídlach členských štátov sú uvedené informácie o osobách, ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti prostredníctvom predaja na diaľku v dotknutom členskom štáte.

3. Komisia v spolupráci s príslušnými orgánmi zorganizuje alebo podporí informačné kampane určené pre širokú verejnosť o nebezpečenstvách falšovaných liekov. Týmito kampaňami sa zvýši informovanosť spotrebiteľov o rizikách spojených s liekmi, ktoré sú nelegálne dodávané prostredníctvom predaja na diaľku, ako aj o fungovaní spoločného loga a webových sídiel uvedených v odsekoch 1 a 2.

Kapitola XIII

Reklama

Článok 175

Vymedzenie reklamy na lieky

1. Na účely tejto kapitoly „reklama na lieky“ zahŕňa akúkoľvek formu podomového oboznamovania, agitačnú činnosť alebo podnecovanie smerujúce k podpore predpisovania, vydávania, predaja alebo spotreby liekov.

Ide najmä o:

a) reklamu na lieky zameranú na širokú verejnosť;

b) reklamu na lieky zameranú na osoby kvalifikované predpisovať, podávať alebo vydávať lieky;

c) návštevy lekárskych zástupcov u osôb kvalifikovaných predpisovať lieky;

d) dodávanie vzoriek liekov;

e) poskytovanie podnetov smerujúcich k predpisovaniu alebo dodávaniu liekov, ako sú dary, ponuky alebo prísľuby akéhokoľvek prospechu alebo mimoriadnej odmeny, či peňažnej alebo vecnej~~, s výnimkou tých, ktorých hodnota je minimálna~~; **[PN 285]**

f) sponzorovanie propagačných stretnutí, na ktorých sa zúčastňujú osoby kvalifikované predpisovať alebo vydávať lieky;

g) sponzorovanie vedeckých kongresov, na ktorých sa zúčastňujú osoby kvalifikované predpisovať alebo vydávať lieky, a najmä s tým súvisiace preplácanie ich cestovných a ubytovacích nákladov;

h) reklama na lieky, ktorá neodkazuje na konkrétne lieky.

2. Táto kapitola sa nevzťahuje na:

a) označenie a písomné informácie pre používateľov, ktoré sú predmetom ustanovení kapitoly VI;

b) korešpondenciu, ktorá môže byť doplnená materiálom nepropagačnej povahy potrebným na zodpovedanie určitej otázky týkajúcej sa konkrétneho lieku;

c) faktické, informatívne oznamy a odkazový materiál týkajúci sa napríklad zmien balenia, varovaní pred nežiaducimi účinkami ako súčasť všeobecných preventívnych opatrení pri liekoch, obchodných katalógov a cenníkov, ak neobsahujú žiadne tvrdenia o liekoch;

d) informácie týkajúce sa zdravia alebo chorôb ľudí za predpokladu, že neexistuje žiadny, ani nepriamy, odkaz na lieky.

Článok 176

Všeobecné ustanovenia o reklame na lieky

1. Členské štáty zakážu akúkoľvek reklamu na lieky, ktorým nebolo udelené povolenie na uvedenie na trh.

2. Reklama na liek sa musí v každej časti zhodovať s údajmi uvedenými v súhrne charakteristických vlastností lieku.

3. Reklama na liek:

a) podporuje racionálne používanie lieku prostredníctvom objektívnej prezentácie a bez zveličovania jeho vlastností;

b) je presná, overiteľná a nie je zavádzajúca;

ba) nesmie navádzať na nadužívanie alebo zneužívanie lieku. **[PN 286]**

4. Každá forma reklamy zameraná na negatívne informovanie o inom lieku sa zakazuje. Reklama, ktorou sa naznačuje, že liek je bezpečnejší alebo účinnejší ako iný liek, sa takisto zakazuje, pokiaľ to nie je preukázané a podložené súhrnom charakteristických vlastností lieku ***pre príslušné indikácie a populácie pacientov***. **[PN 287]**

Článok 177

Obmedzenia reklamy na lieky

1. Členské štáty zakážu reklamu zameranú na širokú verejnosť v prípade liekov, ktoré:

a) sú dostupné len na lekársky predpis v súlade s kapitolou IV;

b) obsahujú látky klasifikované ako psychotropné alebo omamné v zmysle medzinárodných dohovorov;

ba) sú antibiotiká alebo antimikrobiká, v prípade ktorých existuje identifikované riziko antimikrobiálnej rezistencie, ako sa uvádza v článku 51 ods. 1a. **[PN 288]**

2. Lieky môžu byť predmetom reklamy zameranej na širokú verejnosť, ak sú vzhľadom na svoje zloženie a účel určené a navrhnuté na používanie bez zásahu ~~lekára~~***zdravotníckeho pracovníka*** na diagnostické účely alebo na predpísanie liečby alebo sledovanie liečby, v prípade potreby s poučením lekárnika. **[PN 289]**

3. Členské štáty majú právo zakázať na svojom území reklamu na lieky zameranú na širokú verejnosť, ktoré možno uhradiť zo zdravotného poistenia.

4. Zákaz***,*** uvedený v odseku 1***,*** sa neuplatňuje na očkovacie kampane~~, ktoré sú organizované subjektmi odvetvia a~~ schválené príslušnými orgánmi členských štátov. **[PN 290]**

5. Zákaz uvedený v odseku 1 sa uplatňuje bez toho, aby bol dotknutý článok 21 smernice 2010/13/EÚ.

6. Členské štáty zakážu priamu distribúciu liekov verejnosti zo strany subjektov odvetvia na propagačné účely.

Článok 178

Reklama zameraná na širokú verejnosť

1. Bez toho, aby bol dotknutý článok 177, každá reklama na liek zameraná na širokú verejnosť:

a) je zostavená tak, aby bolo jasné, že správa je reklamou, a aby sa výrobok dal jasne rozpoznať ako liek;

b) obsahuje minimálne tieto informácie:

i) názov lieku, ako aj bežný názov, ak liek obsahuje iba jednu účinnú látku;

ii) informácie potrebné na správne používanie ***a likvidáciu*** lieku; **[PN 291]**

iii) výslovnú ~~a~~**,** čitateľnú výzvu na starostlivé prečítanie pokynov v písomnej informácii pre používateľov alebo prípadne na vonkajšom obale ***a požiadať lekára alebo lekárnika o poskytnutie dodatočných informácií***. **[PN 292]**

2. Členské štáty môžu rozhodnúť o tom, že reklama na liek zameraná na širokú verejnosť môže napriek odseku 1 obsahovať len názov lieku alebo jeho účinnú látku, prípadne jeho ochrannú známku, ak má slúžiť len ako reklamné pripomenutie.

2a. Komisia prijme delegované akty v súlade s článkom 215 s cieľom doplniť túto smernicu stanovením požiadaviek v súvislosti s priamou a nepriamou reklamou liekov prostredníctvom sociálnych médií a iných mediálnych platforiem a umiestňovaním produktov celebritami a influencermi. **[PN 293]**

Článok 179

Obmedzenia reklamy zameranej na širokú verejnosť

1. Reklama na liek zameraná na širokú verejnosť nesmie obsahovať žiadny materiál, ktorý:

a) vyvoláva dojem, že lekárska konzultácia alebo chirurgický zákrok je nepotrebný, najmä ponúknutím diagnózy alebo navrhnutím liečby poštou;

b) vyvoláva dojem, že účinky používania lieku sú zaručené, nie sú sprevádzané žiadnymi nežiaducimi účinkami, prípadne sú lepšie alebo rovnaké ako účinky inej liečby alebo lieku;

c) vyvoláva dojem, že zdravie osoby je možné zlepšiť používaním lieku;

d) vyvoláva dojem, že nepoužívanie lieku môže mať vplyv na zdravie osoby;

e) je zameraný výlučne alebo hlavne na deti;

f) odkazuje na odporúčania vedcov, zdravotníckych pracovníkov alebo osôb, ktoré nepatria ani do jednej z týchto skupín, ale pre svoju popularitu môžu zvýšiť spotrebu liekov;

g) vyvoláva dojem, že liek je potravina, kozmetický alebo iný spotrebný výrobok;

h) vyvoláva dojem, že bezpečnosť alebo účinnosť lieku spočíva v tom, že je prírodný ***alebo nie chemický***; **[PN 294]**

i) môže prostredníctvom opisu alebo podrobného rozboru anamnézy viesť k mylnému samourčeniu diagnózy;

j) odkazuje neprimerane, alarmujúco alebo klamlivo na tvrdenia o vyliečeniach;

k) používa nesprávnym, alarmujúcim alebo klamlivým spôsobom zobrazenia zmien v ľudskom tele spôsobené chorobou alebo zranením, prípadne pôsobením lieku na ľudské telo alebo na jeho časti.

2. Zákaz stanovený v odseku 1 písm. d) sa neuplatňuje na očkovacie kampane uvedené v článku 177 ods. 4.

Článok 180

Reklama zameraná na osoby kvalifikované predpisovať, podávať alebo vydávať lieky

1. Každá reklama na liek zameraná na osoby kvalifikované predpisovať, podávať alebo vydávať lieky musí obsahovať:

a) základné informácie zhodné so súhrnom charakteristických vlastností lieku;

b) informáciu o viazanosti výdaja lieku na lekársky predpis.

Členské štáty môžu vyžadovať aj to, aby takáto reklama obsahovala predajnú alebo orientačnú cenu rôznych obchodných úprav a podmienky úhrady orgánmi sociálneho zabezpečenia.

2. Členské štáty môžu rozhodnúť o tom, že reklama na liek zameraná na osoby kvalifikované predpisovať, podávať alebo vydávať lieky môže napriek odseku 1 obsahovať len názov lieku alebo jeho medzinárodný nechránený názov, ak taký existuje, prípadne ochrannú známku, ak má slúžiť len ako reklamné pripomenutie.

Článok 181

Podporná dokumentácia pre reklamu zameranú na osoby kvalifikované predpisovať, podávať alebo vydávať lieky

1. Každá dokumentácia týkajúca sa lieku, ktorá sa odovzdáva ako súčasť propagácie daného lieku osobám kvalifikovaným ho predpisovať, podávať alebo vydávať, obsahuje minimálne údaje uvedené v článku 180 ods. 1 a uvádza sa v nej dátum jej posledného vypracovania alebo revízie.

2. Všetky informácie obsiahnuté v dokumentácii uvedenej v odseku 1 sú správne, aktuálne, overiteľné a dostatočne úplné, aby príjemcovi umožnili vytvoriť si vlastný názor na terapeutickú hodnotu dotknutého lieku.

3. Citácie, ako aj tabuľky a iné ilustračné prvky prevzaté z lekárskych časopisov alebo iných vedeckých prác a použité v dokumentácii uvedenej v odseku 1 sú reprodukované verne a s presným uvedením zdroja.

Článok 182

Povinnosti lekárskych zástupcov

1. Lekárskym zástupcom zabezpečí podnik, ktorý ich zamestnáva, primerané školenie, pričom majú dostatočné vedecké vedomosti, aby boli schopní poskytnúť čo najpresnejšie a najkompletnejšie informácie o lieku, ktorý propagujú. Informácie poskytované lekárskymi zástupcami sú v súlade s článkom 176.

2. Počas každej návštevy lekárski zástupcovia odovzdajú osobám, ktoré navštívili, alebo majú pre ne k dispozícii súhrn charakteristických vlastností každého lieku, ktorý predstavujú, a ak to povoľujú právne predpisy členského štátu, spolu s podrobnými údajmi o cene a o podmienkach úhrady, ktoré sa uvádzajú v článku 180 ods. 1 druhom pododseku.

3. Lekárski zástupcovia odovzdajú vedeckej službe uvedenej v článku 187 ods. 1 všetky informácie o používaní lieku, ktorý propagujú, s osobitným odkazom na všetky nežiaduce účinky nahlásené osobami, ktoré navštívili.

Článok 183

Propagácia liekov

1. Ak sa lieky propagujú u osôb kvalifikovaných ich predpisovať alebo vydávať, nesmú sa týmto osobám poskytovať, ponúkať ani sľubovať žiadne dary, peňažné ani vecné výhody, ani prospech~~, pokiaľ nie sú nízkej ceny a relevantné pre lekársku alebo lekárnickú prax~~. **[PN 295]**

2. Pohostenie na propagačných podujatiach je vždy prísne obmedzené len na svoj hlavný účel a nesmie sa poskytovať iným osobám ako osobám kvalifikovaným predpisovať alebo vydávať lieky.

3. Osoby kvalifikované predpisovať alebo vydávať lieky nesmú vyžadovať ani prijať žiadny stimul, ktorý je zakázaný podľa odseku 1 alebo v rozpore s odsekom 2.

4. Pravidlá stanovené v odsekoch 1, 2 a 3 nemajú vplyv na existujúce opatrenia alebo obchodnú prax v členských štátoch, pokiaľ ide o ceny, marže a zľavy.

Článok 184

Pohostinnosť na vedeckých podujatiach

Ustanovenia článku 183 ods. 1 nebránia tomu, aby sa pohostenie priamo alebo nepriamo poskytovalo na podujatiach výhradne odborného a vedeckého charakteru. Takéto pohostenie je vždy prísne obmedzené na hlavný vedecký cieľ podujatia. Nesmie sa poskytovať osobám iným ako osoby kvalifikované predpisovať alebo vydávať lieky.

Článok 185

Poskytovanie vzoriek liekov

1. Bezplatné vzorky liekov sa poskytujú výnimočne a iba osobám kvalifikovaným ich predpisovať, a to za týchto podmienok:

a) počet vzoriek každého lieku viazaného na predpis na každý rok je obmedzený;

b) všetky dodávky vzoriek sa uskutočnia na podpísanú a datovanú písomnú žiadosť osôb kvalifikovaných predpisovať alebo vydávať lieky;

c) osoby kvalifikované vydávať vzorky zabezpečujú primeraný systém kontroly a zodpovednosti;

d) žiadna vzorka nesmie byť väčšia ako najmenšia obchodná úprava na trhu;

e) každá vzorka je označená nápisom „bezplatná lekárska vzorka – nepredajné“ alebo iným textom s rovnakým významom;

f) ku každej vzorke je priložená kópia súhrnu charakteristických vlastností lieku;

g) vzorky liekov ~~obsahujúce látky klasifikované ako~~***s obsahom látok klasifikovaných ako antibiotiká,*** psychotropné alebo omamné v zmysle medzinárodných dohovorov sa nesmú dodávať. **[PN 296]**

2. Za výnimočných okolností je možné poskytovať bezplatné vzorky liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, aj osobám kvalifikovaným ich vydávať, a to po splnení podmienok podľa odseku 1.

3. Členské štáty môžu zaviesť aj ďalšie obmedzenia distribúcie vzoriek niektorých liekov.

Článok 186

Vykonávanie ustanovení o reklame členskými štátmi

1. Členské štáty zabezpečia primerané a účinné metódy ~~monitorovania~~***sledovania*** reklamy ***liekov. Aspoň v prípade reklamy cielenej na všeobecnú verejnosť*** ~~na lieky.~~ tieto metódy~~, ktoré môžu~~ ***musia*** byť založené na systéme predchádzajúcej kontroly~~,~~ ***a*** v každom prípade zahŕňajú právne ustanovenia, podľa ktorých osoby alebo organizácie, ktoré sa podľa vnútroštátnych právnych predpisov považujú za osoby s oprávneným záujmom na zakázaní akejkoľvek reklamy, ktorá nie je v súlade s touto kapitolou, môžu podať súdnu žalobu proti takej reklame alebo obrátiť sa vo veci takej reklamy na príslušný orgán členského štátu, aby buď rozhodol o sťažnosti, alebo aby začal príslušné súdne konanie. **[PN 297]**

2. Podľa právnych ustanovení uvedených v odseku 1 členské štáty prenesú na súdy alebo príslušné orgány členských štátov právomoci, ktoré im umožnia v prípadoch, keď takéto opatrenia považujú za nevyhnutné, zohľadniť všetky záujmy, najmä však verejný záujem:

a) nariadiť ukončenie alebo začať príslušné súdne konanie vo veci vydania príkazu na ukončenie klamlivej reklamy alebo

b) ak klamlivá reklama ešte nebola uverejnená, ale uverejnenie sa bezprostredne blíži, nariadiť zakázanie alebo začať príslušné súdne konanie vo veci zákazu takého uverejnenia.

Členské štáty zveria súdom alebo príslušným orgánom členských štátov právomoci uvedené v prvom pododseku písm. a) a b) aj bez dôkazu o skutočnej strate alebo škode, prípadne úmysle či nedbalosti na strane inzerenta.

3. Členské štáty zavedú ustanovenia s cieľom zabezpečiť, aby opatrenia uvedené v odseku 2 boli prijaté v skrátenom konaní, buď s prechodným účinkom, alebo s konečným účinkom.

Každý členský štát sám rozhodne, ktorú z dvoch možností stanovených v prvom pododseku si zvolí.

4. Členské štáty môžu zveriť súdom alebo príslušným orgánom členských štátov právomoci, ktoré im umožnia s cieľom eliminovať pokračujúce účinky klamlivej reklamy, ktorej ukončenie bolo nariadené konečným rozhodnutím:

a) žiadať uverejnenie daného rozhodnutia v plnom znení alebo v časti a v takej forme, akú považujú za primeranú;

b) žiadať okrem toho uverejnenie vyhlásenia o náprave.

4a. Členské štáty zriadia a vedú vnútroštátny register transparentnosti pre prevody hodnôt v súvislosti s reklamnými činnosťami uvedenými v článkoch 175, 177, 180 a 182 až 185 zameraný na osoby oprávnené predpisovať lieky. Komisia na svojom webovom sídle zverejní zoznam s odkazom na všetky vnútroštátne registre. **[PN 298]**

4b. Vnútroštátne registre uvedené v odseku 4a tohto článku musia zahŕňať aspoň tieto informácie:

a) meno/názov držiteľa povolenia na uvedenie na trh;

b) meno osoby oprávnenej predpisovať lieky;

c) príslušný liek;

d) druh reklamnej činnosti uvedený v článku 175 ods. 1 druhom pododseku písm. b) až g) a v článku 184;

e) peňažná hodnota. **[PN 299]**

4c. Držitelia povolení na uvedenie na trh používajú vnútroštátny register transparentnosti uvedený v odseku 4a na podávanie informácií uvedených v odseku 4b v súvislosti s každou osobou oprávnenou predpisovať lieky v členskom štáte, v ktorom sa takáto činnosť vykonáva. **[PN 300]**

5. Odseky 1 až ~~4~~ ***4c*** nevylučujú dobrovoľnú kontrolu reklamy ~~na lieky~~***liekov*** samoregulačnými orgánmi ~~a okrem súdneho alebo správneho konania uvedeného v odseku 1 aj podnet na takéto orgány, ak je konanie pred takýmito orgánmi možné~~. **[PN 301]**

Článok 187

Vykonávanie ustanovení o reklame držiteľom povolenia na uvedenie na trh

1. Držitelia povolenia na uvedenie na trh vytvoria vo svojom podniku alebo neziskových subjektoch vedeckú službu, ktorá bude mať na starosti informácie o liekoch, ktoré uvádzajú na trh.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh:

a) sprístupní alebo oznámi príslušným orgánom členského štátu alebo úradom zodpovedným za monitorovanie reklamy na lieky vzorku každej reklamy vychádzajúcej z jeho podniku alebo neziskového subjektu, a to spolu s vyhlásením o osobách, ktorým je určená, spôsobom jej šírenia a dátumom prvého šírenia;

b) zabezpečí súlad reklamy na lieky svojho podniku alebo neziskového subjektu s požiadavkami tejto kapitoly;

c) overuje, či lekárski zástupcovia, ktorých zamestnáva jeho podnik alebo neziskový subjekt, boli primerane vyškolení a plnia povinnosti, ktoré sú im uložené v článku 182 ods. 2 a 3;

d) poskytne príslušným orgánom členských štátov alebo úradom zodpovedným za monitorovanie reklamy na lieky informácie a pomoc, o ktoré požiadajú pri výkone svojich povinností;

da) nahlasovať činnosti do vnútroštátnych registrov, ako sa stanovuje v článku 186 ods. 4c; **[PN 302]**

e) zabezpečí, aby sa rozhodnutia príslušných orgánov členských štátov alebo úradov zodpovedných za monitorovanie reklamy na lieky vykonali bezodkladne a v plnej miere.

3. Členské štáty nesmú zakazovať spoločnú propagáciu lieku držiteľmi povolenia na uvedenie na trh a jednou alebo viacerými spoločnosťami, ktoré sú nimi poverené.

Kapitola XIV

Dozor a kontroly

Oddiel 1

Dozor

Článok 188

Systému dozoru a vykonávania inšpekcií

1. Príslušný orgán dotknutého členského štátu v spolupráci s agentúrou, prípadne inými členskými štátmi, zabezpečí súlad s pravidlami tejto smernice, najmä so zásadami správnej výrobnej a distribučnej praxe uvedenými v článkoch 160 a 161.

Na účely prvého pododseku príslušný orgán členského štátu zavedie systém dozoru, ktorý zahŕňa tieto opatrenia:

a) ohlásené, prípadne aj neohlásené, inšpekcie na mieste;

b) inšpekcie na diaľku, ak sú opodstatnené;

c) opatrenia kontroly dodržania predpisov;

d) účinné kroky v nadväznosti na opatrenia uvedené v písmenách a), b) a c).

2. Príslušné orgány dotknutého členského štátu a agentúra si vymieňajú informácie o inšpekciách uvedených v odseku 1 druhom pododseku písm. a) a b), ktoré sú plánované alebo už boli vykonané, a spolupracujú pri koordinácii takýchto inšpekcií.

3. Príslušný orgán členského štátu zabezpečí, aby opatrenia uvedené v odseku 1 druhom pododseku vykonávali oficiálni zástupcovia príslušného orgánu členského štátu:

a) s vhodnou frekvenciou založenou na riziku v priestoroch alebo pri činnostiach výrobcov liekov nachádzajúcich sa v Únii alebo v tretích krajinách, pričom ak je to vhodné, aj na centrálnych alebo decentralizovaných pracoviskách a v priestoroch alebo pri činnostiach veľkoobchodných distribútorov liekov nachádzajúcich sa v Únii;

b) s vhodnou frekvenciou založenou na riziku v priestoroch alebo pri činnostiach výrobcov účinných látok nachádzajúcich sa v Únii alebo v tretích krajinách a v priestoroch alebo pri činnostiach dovozcov alebo distribútorov účinných látok nachádzajúcich sa v Únii.

4. Na účely stanovenia vhodnej frekvencie založenej na riziku, ktorá sa uvádza v odseku 3 písm. b), môže príslušný orgán členského štátu:

a) využiť správy o inšpekciách vypracované dôveryhodnými regulačnými orgánmi mimo Únie;

b) zohľadniť, že sa výrobca účinnej látky nachádza v tretej krajine uvedenej v zozname z článku 159 ods. 2.

5. Ak to príslušný orgán členského štátu považuje za potrebné, a najmä, ak má dôvody sa domnievať, že neboli dodržané pravidlá tejto smernice, ako ani zásady správnej výrobnej a distribučnej praxe uvedené v článkoch 160 a 161, ***alebo na základe posúdenia rizík,*** môže poveriť svojich oficiálnych zástupcov vykonaním opatrení uvedených v odseku 1 druhom pododseku v priestoroch alebo pri činnostiach: **[PN 303]**

a) výrobcov alebo dovozcov liekov žiadajúcich o povolenie na dovoz a výrobu alebo veľkoobchodných distribútorov žiadajúcich o povolenie na veľkoobchodnú distribúciu;

b) výrobcov účinnej látky žiadajúcich o registráciu alebo miest výroby žiadajúcich o registráciu ako decentralizovaných pracovísk;

c) držiteľov povolenia na uvedenie na trh;

d) distribútorov liekov alebo ***výrobcov alebo distribútorov*** účinných látok ~~nachádzajúcich sa~~***so sídlom*** v tretích krajinách; **[PN 304]**

e) výrobcov pomocných látok, funkčných pomocných látok, vstupných surovín alebo medziproduktov nachádzajúcich sa na jeho území alebo v tretej krajine;

f) dovozcov pomocných látok, funkčných pomocných látok, vstupných surovín alebo medziproduktov nachádzajúcich sa na jeho území;

g) osôb sprostredkujúcich lieky nachádzajúcich sa na jeho území.

5a. Agentúra vypracuje usmernenia týkajúce sa používania databázy Únie. **[PN 305]**

6. Opatrenia uvedené v odseku 1 druhom pododseku sa môžu vykonať aj na žiadosť príslušného orgánu členského štátu, Komisie alebo agentúry v Únii alebo v tretích krajinách, prípadne na základe požiadania úradného laboratória na kontrolu liekov alebo laboratória, ktoré členský štát určí na tento účel, o vykonanie testov na vzorkách.

7. Každý členský štát zabezpečí, aby boli oficiálni zástupcovia jeho príslušných orgánov splnomocnení a povinní vykonávať jednu alebo viaceré z týchto činností:

a) kontroly výrobných alebo obchodných zariadení výrobcov liekov, účinných alebo pomocných látok a akýchkoľvek laboratórií používaných držiteľom povolenia na výrobu na účely overovania a kontrol podľa článku 8;

b) odobratie vzoriek počas inšpekcie alebo vyžiadanie vzoriek v rámci opatrení uvedených v odseku 1 druhom pododseku vrátane každého požadovaného testovacieho materiálu alebo reagentu, aby mohlo úradné laboratórium na kontrolu liekov alebo laboratórium, ktoré členský štát určí na tento účel, vykonávať nezávislé testy;

c) kontroly priestorov, záznamov, dokumentov a hlavného súboru systému farmakovigilancie držiteľa povolenia na uvedenie na trh alebo akýchkoľvek podnikov poverených držiteľom povolenia na uvedenie na trh realizovať činnosti opísané v kapitole IX.

8. Inšpekcie uvedené v odseku 1 druhom pododseku písm. a) a b) sa vykonávajú v súlade so zásadami uvedenými v článku 190.

9. Po každej inšpekcii vykonanej v súlade s odsekmi 3 a 5 vydá príslušný orgán dotknutého členského štátu správu o súlade kontrolovaných výrobných činností so správnou výrobnou, prípadne správnou distribučnou praxou uvedenými v článkoch 160 a 161.

10. Príslušný orgán členského štátu, ktorého oficiálni zástupcovia vykonávajú inšpekcie v súlade s odsekmi 3 a 5, zašle návrh svojej správy kontrolovanému subjektu.

11. Pred prijatím správy príslušný orgán členského štátu poskytne kontrolovanému subjektu možnosť predložiť pripomienky.

12. Bez toho, aby boli dotknuté akékoľvek podmienky dohodnuté medzi Úniou a tretími krajinami, členský štát, Komisia alebo agentúra môžu požadovať, aby sa výrobca lieku alebo účinnej látky so sídlom v tretej krajine podrobil inšpekcii podľa tohto článku.

13. Do 90 dní od ukončenia inšpekcie vykonanej v súlade s odsekmi 3 a 5 vydá príslušný orgán dotknutého členského štátu kontrolovanému subjektu osvedčenie o dodržaní správnej výrobnej alebo distribučnej praxe, ak z výsledku uvedenej inšpekcie vyplynie, že kontrolovaný subjekt dodržal zásady správnej výrobnej alebo distribučnej praxe uvedené v článkoch 160 a 161.

14. Ak z výsledku inšpekcie vykonanej v súlade s odsekmi 3, 4 a 5 vyplynie, že kontrolovaný subjekt nedodržal zásady správnej výrobnej alebo distribučnej praxe uvedené v článkoch 160 a 161, príslušný orgán dotknutého členského štátu vydá vyhlásenie o nesúlade.

15. Príslušný orgán členského štátu vloží osvedčenia o správnej výrobnej praxi alebo správnej distribučnej praxi do príslušnej databázy Únie, ktorú v mene Únie spravuje agentúra. Podľa článku 157 príslušný orgán členských štátov do uvedenej databázy vloží aj informácie týkajúce sa registrácie dovozcov, výrobcov a distribútorov účinných látok a decentralizovaných pracovísk vykonávajúcich činnosti decentralizovanej výroby, a to spolu s odkazom na príslušnú databázu, v ktorej sa uvádza povolenie centrálneho pracoviska na výrobu.

16. Ak je výsledkom inšpekcie vykonanej v súlade s odsekom 5 záver, že kontrolovaný subjekt nedodržiava zákonné požiadavky alebo zásady správnej výrobnej alebo distribučnej praxe uvedené v článkoch 160 a 161, táto informácia sa vloží do databázy Únie uvedenej v odseku 15.

17. Ak zo záverov činnosti vykonanej v súlade s odsekom 7 písm. c) vyplynie, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh nedodržiava systém farmakovigilancie opísaný v hlavnom súbore systému farmakovigilancie, ani ustanovenia kapitoly IX, príslušný orgán dotknutého členského štátu upozorní držiteľa povolenia na uvedenie na trh na tieto nedostatky a poskytne mu možnosť predložiť pripomienky.

V takomto prípade dotknutý členský štát o tom informuje ostatné členské štáty, agentúru a Komisiu.

V prípade potreby dotknutý členský štát prijme potrebné opatrenia, aby zaručil, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh bude podrobený účinným, primeraným a odrádzajúcim sankciám stanoveným v článku 206.

Článok 189

Spolupráca v oblasti inšpekcií

1. Na žiadosť jedného alebo viacerých príslušných orgánov môžu inšpekcie uvedené v článku 188 ods. 3 a 5 vykonať oficiálni zástupcovia viacerých členských štátov spoločne s inšpektormi agentúry v súlade s článkom 52 ods. 2 písm. a) [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] (ďalej len „spoločná inšpekcia“).

Príslušný orgán členského štátu, ktorý dostane žiadosť o spoločnú inšpekciu, vynaloží všetko primerané úsilie na prijatie takejto žiadosti a koordinuje a podporuje uvedenú spoločnú inšpekciu v prípadoch, keď:

a) sa preukáže alebo sa možno opodstatnene domnievať, že činnosti vykonávané na území členského štátu, ktorý prijíma žiadosť, predstavujú riziko pre bezpečnosť a kvalitu v členskom štáte príslušného orgánu, ktorý žiada o spoločnú inšpekciu;

b) príslušné orgány členského štátu, ktorý žiada o spoločnú inšpekciu, vyžadujú špecializované odborné znalosti dostupné v členskom štáte, ktorý prijíma žiadosť o spoločnú inšpekciu;

c) príslušný orgán členského štátu, ktorý prijíma žiadosť, súhlasí s tým, že existujú ďalšie opodstatnené dôvody na vykonanie spoločnej inšpekcie, akými sú napríklad odborná príprava inšpektorov a výmena osvedčených postupov.

2. Príslušné orgány, ktoré sa zúčastňujú na spoločnej inšpekcii, uzavrú pred inšpekciou dohodu, v ktorej sa vymedzujú aspoň tieto prvky:

a) rozsah a cieľ spoločnej inšpekcie;

b) úlohy zúčastnených inšpektorov počas inšpekcie a po nej vrátane určenia orgánu, ktorý bude inšpekciu viesť;

c) právomoci a povinnosti každého z príslušných orgánov.

3. Príslušné orgány, ktoré sa zúčastňujú na spoločnej inšpekcii, sa v uvedenej dohode zaviažu, že prijmú výsledky inšpekcie.

4. Ak sa spoločná inšpekcia vykonáva v niektorom členskom štáte, príslušný orgán, ktorý spoločnú inšpekciu vedie, zabezpečí, aby sa spoločná inšpekcia vykonala v súlade s vnútroštátnymi právnymi predpismi členského štátu, v ktorom sa vykonáva.

5. Členské štáty môžu vytvoriť programy spoločných inšpekcií s cieľom uľahčiť rutinné spoločné inšpekcie. Členské štáty môžu takéto programy realizovať na základe dohody uvedenej v odsekoch 2 a 3.

6. Príslušný orgán členského štátu môže požiadať iný príslušný orgán, aby prevzal niektorú z jeho inšpekcií uvedených v článku 188 ods. 3 a 5.

7. Druhý príslušný orgán členského štátu do 10 dní oznámi žiadajúcemu príslušnému orgánu, či prijme žiadosť o vykonanie inšpekcie. Ak ju prijme, zodpovedá ako príslušný orgán za vykonanie inšpekcií podľa tohto oddielu.

8. Na účely odseku 6 a v prípade prijatia žiadosti žiadajúci príslušný orgán včas predloží príslušnému orgánu členského štátu, ktorý prijal žiadosť, príslušné informácie potrebné na vykonanie inšpekcie.

Článok 190

Usmernenia týkajúce sa inšpekcií

1. Komisia môže prijať vykonávacie akty, v ktorých stanoví zásady platné pre:

a) systém dozoru uvedený v článku 188 ods. 1;

b) spoločné inšpekcie uvedené v článku 189 ods. 1;

c) výmenu informácií a spoluprácu pri koordinácii inšpekcií v rámci systému dozoru medzi členskými štátmi a agentúrou a

d) dôveryhodné regulačné orgány mimo Únie.

Vykonávacie akty uvedené % v prvom pododseku sa prijmú v súlade s postupom uvedeným v článku 214 ods. 2.

2. Členské štáty v spolupráci s agentúrou stanovia formu a obsah povolenia na výrobu uvedeného v článku 142 ods. 1 a povolenia na veľkoobchodnú distribúciu uvedeného v článku 163 ods. 1, správy uvedenej v článku 188, osvedčení o správnej výrobnej praxi a osvedčení o správnej distribučnej praxi uvedených v článku 188 ods. 13.

Oddiel 2

Kontroly

Článok 191

Kontroly liekov

Členské štáty prijmú všetky primerané opatrenia s cieľom zabezpečiť, aby držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh a v prípade potreby aj držiteľ povolenia na výrobu podali dôkaz o vykonaných kontrolách lieku alebo jeho zložiek a kontrolách vykonaných vo fáze medziproduktov výrobného procesu v súlade s metódami stanovenými v prílohe I.

Článok 192

Predkladanie správ o kontrole imunologických liekov

Na účely vykonávania článku 191 môžu členské štáty vyžadovať od výrobcov imunologických liekov, aby príslušnému orgánu členského štátu predložili kópie všetkých správ o kontrole podpísané kvalifikovanou osobou v súlade s článkom 153.

Článok 193

Kontrola šarží konkrétneho lieku členskými štátmi

1. Členský štát môže v prípadoch, keď to považuje za potrebné v záujme verejného zdravia, vyžadovať od držiteľa povolenia na uvedenie:

a) živých vakcín;

b) imunologických liekov používaných pri primárnej imunizácii dojčiat alebo iných rizikových skupín;

c) imunologických liekov používaných v imunizačných programoch verejného zdravia;

d) nových imunologických liekov alebo imunologických liekov vyrobených pomocou nových alebo upravených technológií alebo nových liekov konkrétneho výrobcu v priebehu prechodného obdobia, ktoré sa bežne určuje v povolení na uvedenie na trh;

aby predložil vzorky z každej šarže výrobku alebo lieku pred jeho uvedením na trh na preskúšanie v úradnom laboratóriu na kontrolu liekov alebo laboratóriu určenom na tento účel členským štátom, pokiaľ príslušný orgán iného členského štátu už nepreskúšal predmetnú šaržu a nevyhlásil ju za zhodnú so schválenými špecifikáciami. V takom prípade sa vyhlásenie o zhode vydané iným členským štátom uzná priamo. Členské štáty zabezpečia, aby sa každé také preskúmanie ukončilo do 30 dní od prijatia vzoriek.

2. Ak sa to v záujme verejného zdravia stanovuje v právnych predpisoch niektorého členského štátu, príslušné orgány členského štátu môžu vyžadovať od držiteľa povolenia na uvedenie liekov získaných z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy na trh, aby predložil vzorky z každej šarže výrobku alebo lieku pred jeho uvedením na trh na preskúšanie v úradnom laboratóriu na kontrolu liekov alebo v laboratóriu určenom na tento účel členským štátom, pokiaľ príslušné orgány iného členského štátu už nepreskúšali predmetnú šaržu a nevyhlásili ju za zhodnú so schválenými špecifikáciami. ***V takom prípade sa vyhlásenie o zhode vydané iným členským štátom uzná.*** Členské štáty zabezpečia, aby sa každé také preskúmanie ukončilo do 60 dní od prijatia vzoriek. **[PN 306]**

Článok 194

Procesy prípravy liekov získaných z ~~ľudskej krvi alebo ľudskej plazmy~~***látok ľudského pôvodu*** **[PN 307]**

1. Členské štáty prijmú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili riadnu validáciu výrobných a čistiacich procesov používaných pri príprave liekov ~~získaných z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy, dosiahli homogénnosť~~***vyrobených z látok ľudského pôvodu, dosahovania rovnorodosti*** jednotlivých šarží a zaručili, pokiaľ to dovoľuje stav technológie, neprítomnosť ~~špecifickej vírusovej~~***príslušných rizík pre ľudské zdravie vrátane*** kontaminácie. **[PN 308]**

2. ~~Z tohto dôvodu~~***Na tento účel*** výrobcovia oznámia príslušným orgánom členských štátov ~~metódu použitú na zníženie alebo odstránenie patogénnych vírusov, ktoré sa prenášajú ľuďmi získanými z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy~~***metódy použité na zabezpečenie kvality a bezpečnosti látok ľudského pôvodu, ako sa stanovuje v nariadení (EÚ) 2024/1938***. Príslušný orgán členského štátu môže predložiť vzorky výrobku alebo lieku na testovanie štátnemu laboratóriu alebo laboratóriu určenému na tento účel, a to buď v priebehu skúmania žiadosti podľa článku 29, alebo po udelení povolenia na uvedenie na trh. **[PN 309]**

Kapitola XV

Obmedzenia povolení na uvedenie na trh

Článok 195

Pozastavenie, zrušenie alebo zmena podmienok povolení na uvedenie na trh

1. Príslušné orgány členských štátov alebo v prípade centralizovaného povolenia na uvedenie na trh Komisia pozastavia, odoberú alebo zmenia povolenie na uvedenie na trh, ak dospejú k názoru, že liek je škodlivý alebo má nedostatočnú terapeutickú účinnosť, prípadne vyváženosť prínosu a rizika nie je priaznivá alebo nemá deklarované kvalitatívne a kvantitatívne zloženie. Terapeutická účinnosť sa považuje za nedostatočnú vtedy, keď sa zistí, že liek neumožňuje dosiahnuť terapeutické výsledky.

2. Príslušné orgány členských štátov alebo v prípade centralizovaného povolenia na uvedenie na trh Komisia môžu pozastaviť, odobrať alebo zmeniť povolenie na uvedenie na trh, ak sa zistilo závažné riziko pre životné prostredie alebo verejné zdravie, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh dostatočne nevyriešil ***a ak riziká nemožno zmierniť zaručením podmienok vymedzených v článku 44 ods. 1 prvom pododseku písm. h) alebo v článku 87 ods. 1 prvom pododseku písm. c) po vydaní rozhodnutia o pozastavení alebo zmene. V každom takomto rozhodnutí sa zohľadnia klinické prínosy lieku a potreby pacientov vrátane dostupnej alternatívnej liečby.*** **[PN 310]**

3. Povolenie na uvedenie na trh sa môže pozastaviť, odobrať alebo zmeniť aj vtedy, ak sú údaje pripojené k žiadosti podľa článku 6, článkov 9 až 14 alebo príloh I až V nesprávne alebo ak neboli zmenené v súlade s článkom 90, prípadne neboli splnené podmienky uvedené v článkoch 44, 45 a 87, alebo ak sa nevykonali kontroly uvedené v článku 191.

4. Odsek 2 sa uplatňuje aj v prípadoch, ak sa pri výrobe lieku nepostupuje v súlade s údajmi poskytnutými podľa prílohy I alebo ak sa kontroly nevykonávajú v súlade s kontrolnými metódami opísanými v prílohe I.

5. Príslušné orgány členských štátov alebo v prípade centralizovaného povolenia na uvedenie na trh Komisia pozastavia platnosť povolenia na uvedenie na trh alebo ho odoberú v prípade kategórie prípravkov alebo všetkých prípravkov, keď sa prestane plniť niektorá z požiadaviek stanovených v článku 143.

Článok 196

Zákaz vydávania lieku alebo stiahnutie lieku z trhu

1. Bez toho, aby boli dotknuté opatrenia stanovené v článku 195, príslušné orgány členských štátov alebo v prípade centralizovaného povolenia na uvedenie na trh Komisia podniknú všetky primerané kroky na zabezpečenie toho, aby bol výdaj lieku zakázaný a liek bol stiahnutý z trhu, ak sa zistí, že:

a) liek je škodlivý;

b) liek má nedostatočnú terapeutickú účinnosť;

c) vyváženosť prínosu a rizika lieku nie je priaznivá;

d) kvalitatívne a kvantitatívne zloženie lieku sa líši od deklarovaného zloženia;

e) neboli vykonané kontroly lieku alebo jeho zložiek a kontroly medziproduktov počas výrobného procesu alebo nebola splnená niektorá iná požiadavka alebo povinnosť súvisiaca s udelením povolenia na výrobu alebo

f) liek predstavuje závažné riziko pre životné prostredie alebo verejné zdravie ***prostredníctvom životného prostredia***, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh dostatočne nevyriešil ***zaručením podmienok vymedzených v článku 44 ods. 1 prvom pododseku písm. h) alebo v článku 87 ods. 1 prvom pododseku písm. c); v každom takomto rozhodnutí sa zohľadnia aj klinické prínosy lieku a potreby pacientov vrátane dostupnej alternatívnej liečby.*** **[PN 311]**

2. Príslušný orgán členského štátu alebo v prípade centralizovaného povolenia na uvedenie na trh Komisia môže obmedziť zákaz výdaja lieku alebo jeho stiahnutie z trhu na tie šarže, ktoré sú predmetom sporu.

3. Príslušný orgán členského štátu alebo v prípade centralizovaného povolenia na uvedenie na trh Komisia môže pre liek, ktorého výdaj bol zakázaný alebo ktorý bol stiahnutý z trhu v súlade s odsekmi 1 a 2, za výnimočných okolností počas prechodného obdobia povoliť výdaj lieku pacientom, ktorí sú už liekom liečení.

Článok 197

Podozrenie na falšované lieky a lieky s podozreniami na kvalitatívne nedostatky

1. Členské štáty zavedú systém, ktorého cieľom je zamedziť tomu, aby sa lieky, pri ktorých existuje podozrenie, že predstavujú nebezpečenstvo pre zdravie, dostali k pacientovi.

2. Systém uvedený v odseku 1 sa vzťahuje na prijímanie a spracúvanie oznámení o liekoch, v súvislosti s ktorými existuje podozrenie, že sú falšované, a o liekoch s podozreniami na kvalitatívne nedostatky. Systém sa vzťahuje aj na stiahnutie liekov od pacientov a od všetkých príslušných účastníkov dodávateľského reťazca držiteľmi povolenia na uvedenie na trh alebo stiahnutie liekov z trhu na základe nariadenia príslušných orgánov členských štátov alebo v prípade centralizovaného povolenia na uvedenie na trh na základe nariadenia Komisie počas bežného pracovného času i mimo neho. Systém takisto umožňuje stiahnutie liekov od pacientov, ktorí takéto lieky dostali, v prípade potreby s pomocou zdravotníckych pracovníkov.

3. Ak v súvislosti s predmetným liekom existuje podozrenie, že predstavuje vážne riziko pre verejné zdravie, príslušný orgán členského štátu, v ktorom bol tento liek zistený najskôr, bez zbytočného odkladu vydá oznámenie o rýchlom varovaní všetkým členským štátom a všetkým účastníkom dodávateľského reťazca v danom členskom štáte. Ak sa v prípade takýchto liekov predpokladá, že sa dostali k pacientom, do 24 hodín sa urobia naliehavé verejné vyhlásenia s cieľom stiahnuť takéto lieky od pacientov. Tieto vyhlásenia musia obsahovať dostatočné informácie o podozrení z kvalitatívneho nedostatku alebo z falšovania a o súvisiacich rizikách.

Článok 198

Pozastavenie alebo zrušenie povolenia na výrobu

Okrem opatrení stanovených v článku 196 môže príslušný orgán členského štátu pozastaviť výrobu alebo dovoz liekov pochádzajúcich z tretích krajín alebo pozastaviť platnosť povolenia na výrobu alebo povolenie odobrať pre kategóriu prípravkov alebo pre všetky prípravky, keď nie sú v súlade s článkami 144, 147, 153 a 191.

Článok 199

Zamietnutie, pozastavenie alebo odobratie v rámci obmedzení smernice

1. Povolenie na uvedenie lieku na trh sa zamietne, pozastaví alebo odoberie len z dôvodov, ktoré sú uvedené v tejto smernici.

2. Žiadne rozhodnutie týkajúce sa pozastavenia výroby alebo dovozu liekov pochádzajúcich z tretích krajín, žiadny zákaz výdaja alebo stiahnutie lieku z trhu sa nemôže uskutočniť z iných dôvodov okrem tých, ktoré sú uvedené v článku 195 ods. 5 a článku 196.

Kapitola XVI

Všeobecné ustanovenia

Článok 200

Príslušné orgány členských štátov

1. Členské štáty určia príslušné orgány na vykonávanie úloh v rámci tejto smernice.

2. Členské štáty zabezpečia, aby mali príslušné orgány k dispozícii primerané finančné zdroje na zabezpečenie personálu a ďalších zdrojov ***vrátane primeranej digitálnej infraštruktúry***, ktoré potrebujú na vykonávanie činností vyžadovaných v rámci tejto smernice a [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004]. **[PN 312]**

3. Príslušné orgány členských štátov pri vykonávaní svojich úloh v rámci tejto smernice a [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] spolupracujú navzájom a aj s agentúrou a Komisiou s cieľom zabezpečiť ich riadne uplatňovanie a presadzovanie. Príslušné orgány členských štátov si vymieňajú všetky potrebné informácie.

4. Príslušný orgán členského štátu môže spracúvať osobné zdravotné údaje zo zdrojov iných ako klinické štúdie ***vrátane údajov z praxe*** pri vykonávaní úloh súvisiacich s verejným zdravím, a to najmä pri hodnotení a monitorovaní liekov, na účely zlepšenia spoľahlivosti vedeckého hodnotenia alebo overovania tvrdení žiadateľa alebo držiteľa povolenia na uvedenie na trh. **[PN 313]**

Na spracovanie osobných údajov podľa tejto smernice sa vzťahuje nariadenie (EÚ) 2016/679, prípadne (EÚ) 2018/1725.

Článok 201

Spolupráca s inými orgánmi

1. Členské štáty pri uplatňovaní tejto smernice zabezpečia, aby v prípade otázok týkajúcich sa regulačného statusu lieku vo vzťahu k prepojeniu na látky ľudského pôvodu uvedené v nariadení (EÚ) č. [nariadenie o látkach ľudského pôvodu] príslušné orgány členských štátov konzultovali s ***agentúrou a*** príslušnými orgánmi zriadenými podľa uvedeného nariadenia. **[PN 314]**

2. Pri uplatňovaní tejto smernice členské štáty prijmú potrebné opatrenia na zabezpečenie spolupráce medzi príslušnými orgánmi pre lieky a colnými orgánmi.

2a. Komisia s cieľom zlepšiť regulačnú istotu a medziodvetvovú spoluprácu v prípade potreby organizuje spoločné stretnutia medzi agentúrou a príslušnými poradnými a regulačnými orgánmi zriadenými podľa iných právnych predpisov Únie s cieľom posúdiť na účely tejto smernice vznikajúce trendy a otázky týkajúce sa regulačného štatútu produktov a dosiahnuť dohodu o zásadách spoločného regulačného štatútu. Zhrnutia a závery týchto spoločných zasadnutí vrátane stanovísk a záverov každého z príslušných orgánov sa zverejňujú. **[PN 315]**

Článok 202

Výmena informácií medzi členskými štátmi o povoleniach na výrobu alebo veľkoobchodnú distribúciu liekov

1. Členské štáty prijmú všetky primerané opatrenia na zabezpečenie toho, aby si príslušné orgány dotknutých členských štátov vzájomne oznamovali také informácie, ktoré sú vhodné na zabezpečenie toho, aby boli splnené požiadavky súvisiace s vydávaním povolení podľa článkov 142 a 163, osvedčení podľa článku 188 ods. 13 alebo povolení na uvedenie na trh.

2. Na základe odôvodnenej žiadosti členské štáty zašlú elektronicky správu uvedenú v článku 188 príslušným orgánom iného členského štátu alebo agentúre.

3. Závery dosiahnuté v súlade s článkom 188 ods. 13 alebo 14 platia v celej Únii.

4. Vo výnimočných prípadoch však, ak členský štát nie je schopný z dôvodov súvisiacich s verejným zdravím prijať závery, ku ktorým sa dospelo po inšpekcii podľa článku 188 ods. 1, bez zbytočného odkladu o tom informuje Komisiu a agentúru. Agentúra informuje dotknuté členské štáty.

5. Ak je Komisia informovaná o týchto rozdielnych názoroch, môže po konzultácii s dotknutými členskými štátmi požiadať inšpektora, ktorý vykonal pôvodnú inšpekciu, aby vykonal novú inšpekciu; inšpektora môžu sprevádzať dvaja ďalší inšpektori z členských štátov, ktoré nie sú stranami sporu.

Článok 203

Informácie o zákaze vydávania alebo inom opatrení týkajúcom sa povolenia na uvedenie na trh

1. Každý členský štát prijme všetky primerané opatrenia, aby agentúru bez zbytočného odkladu upozornil na rozhodnutia o udelení povolenia na uvedenie na trh, zamietnutí alebo zrušení povolenia na uvedenie na trh, na zrušenie rozhodnutia o zamietnutí alebo zrušení povolenia na uvedenie na trh, o zákaze vydávania alebo o stiahnutí lieku z trhu, ako aj o dôvodoch, z ktorých tieto rozhodnutia vychádzajú.

2. Okrem oznámenia podľa článku 116 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] držiteľ povolenia na uvedenie na trh bez zbytočného odkladu informuje, či takého oznámené opatrenie vychádza z niektorých dôvodov uvedených v článku 195 alebo článku 196 ods. 1.

3. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh informuje podľa odseku 2 aj vtedy, ak sa opatrenie prijíma v tretej krajine a ak takéto opatrenie vychádza z niektorých dôvodov uvedených v článku 195 alebo článku 196 ods. 1.

4. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh ďalej informuje agentúru, ak opatrenie uvedené v odseku 2 alebo 3 vychádza z niektorých dôvodov uvedených v článku 195 alebo článku 196 ods. 1.

5. Agentúra postúpi oznámenia prijaté v súlade s odsekom 4 bez zbytočného odkladu všetkým členským štátom.

6. Členské štáty zabezpečia, aby sa na príslušné informácie o opatreniach podniknutých podľa odsekov 1 a 2, ktoré môžu ovplyvniť ochranu verejného zdravia v tretích krajinách, bez zbytočného odkladu upozornila Svetová zdravotnícka organizácia a kópia sa zaslala agentúre.

7. Agentúra každý rok zverejní zoznam liekov, ktorých povolenie na uvedenie na trh Únie bolo zamietnuté, odobraté alebo pozastavené, ktorých vydávanie bolo zakázané alebo ktoré boli stiahnuté z trhu, a pritom uvedie aj dôvody takýchto opatrení.

Článok 204

Oznámenie rozhodnutí týkajúcich sa povolení na uvedenie na trh

1. Každé rozhodnutie uvedené v tejto smernici, ktoré prijme príslušný orgán členského štátu, obsahuje podrobné dôvody, z ktorých vychádza.

2. Také rozhodnutie sa oznámi dotknutej strane spolu s informáciami o možnostiach nápravy podľa platných právnych predpisov a o lehote na nápravu.

3. Rozhodnutia o udelení alebo odobratí povolenia na uvedenie na trh sa zverejňujú.

Článok 205

Povolenie lieku z dôvodov verejného zdravia

1. V prípade neexistencie povolenia na uvedenie na trh alebo počas posudzovania žiadosti v súvislosti s liekom, ktorý je v inom členskom štáte povolený v súlade s kapitolou III, môže členský štát z opodstatnených dôvodov ochrany verejného zdravia povoliť uvedenie príslušného lieku na trh.

2. Ak členský štát využije túto možnosť, prijme potrebné opatrenia na zabezpečenie toho, aby sa splnili požiadavky tejto smernice, najmä požiadavky, ktoré sú uvedené v kapitolách IV, VI, IX, XIII a XIV a v článku 206. Členské štáty môžu rozhodnúť, že článok 74 ods. 1 až 3 sa nevzťahuje na lieky, ktoré boli povolené podľa odseku 1.

3. Pred udelením takéhoto povolenia na uvedenie na trh členský štát:

a) oboznámi držiteľa povolenia na uvedenie na trh v členskom štáte, v ktorom je dotknutý liek povolený, s návrhom udeliť podľa tohto článku povolenie na uvedenie dotknutého lieku na trh;

b) môže požiadať príslušný orgán v danom členskom štáte o predloženie kópie hodnotiacej správy uvedenej v článku 43 ods. 5 a platného povolenia na uvedenie dotknutého lieku na trh. V prípade takejto žiadosti príslušný orgán v danom členskom štáte predloží do 30 dní od prijatia žiadosti kópiu hodnotiacej správy a povolenia na uvedenie dotknutého lieku na trh.

4. Komisia vytvorí verejne prístupný register liekov povolených podľa odseku 1. Členské štáty oznámia Komisii povolenie každého lieku alebo ukončenie jeho povolenia podľa odseku 1, a to vrátane mena alebo názvu a trvalej adresy držiteľa povolenia na uvedenie na trh. Komisia zodpovedajúcim spôsobom upraví register liekov a sprístupní ho na svojom webovom sídle.

Článok 206

Sankcie

1. Členské štáty stanovia pravidlá, pokiaľ ide o sankcie uplatniteľné pri porušení vnútroštátnych ustanovení prijatých podľa tejto smernice, a prijmú všetky opatrenia potrebné na zabezpečenie ich uplatňovania. Sankcie musia byť účinné, primerané a odrádzajúce. Členské štáty o týchto pravidlách a opatreniach bezodkladne informujú Komisiu a bezodkladne jej oznámia každú nasledujúcu zmenu, ktorá ich ovplyvní.

Tieto sankcie nesmú byť nižšie ako sankcie uplatniteľné v prípadoch porušenia vnútroštátnych právnych predpisov podobnej povahy a významu.

1a. Pri stanovovaní druhu a výšky sankcií, ktoré sa majú uložiť v prípade porušení, príslušné orgány členských štátov náležite zohľadnia všetky okolnosti konkrétneho porušenia a tieto kritériá:

a) povaha, závažnosť a rozsah porušenia;

b) opakovaný alebo jednorazový charakter porušenia;

c) v prípade potreby úmyselný alebo nedbanlivý charakter porušenia;

d) akékoľvek opatrenia, ktoré porušujúca strana vykonala s cieľom zmierniť alebo napraviť spôsobenú škodu;

***e) úroveň spolupráce s príslušnými orgánmi pri náprave porušenia a zmiernení možných nepriaznivých dôsledkov porušenia.* [PN 316]**

2. V ustanoveniach uvedených v odseku 1 prvom pododseku sa okrem iného riešia aj tieto otázky:

a) výroba, distribúcia, sprostredkovanie, dovoz a vývoz falšovaných liekov, ako aj predaj falšovaných liekov na diaľku verejnosti;

b) nedodržanie ustanovení stanovených v tejto smernici o výrobe, distribúcii, dovoze a vývoze účinných látok;

c) nedodržanie ustanovení stanovených v tejto smernici o používaní pomocných látok;

d) nedodržanie ustanovení stanovených v tejto smernici o farmakovigilancii;

e) nedodržanie ustanovení stanovených v tejto smernici o reklame;

***ea) nesplnenie povinností stanovených v článku 58a podlieha uloženiu účinných, primeraných a odrádzajúcich finančných sankcií.* [PN 317]**

3. Ak je to vhodné, pri sankciách sa zohľadní ohrozenie verejného zdravia, ktoré falšovanie liekov predstavuje.

Článok 207

Zber nepoužitých alebo exspirovaných liekov ***a nakladanie s nimi*** **[PN 318]**

Členské štáty zabezpečia, aby boli k dispozícii vhodné zberné systémy pre nepoužité alebo exspirované lieky ***a systémy nakladania s nimi, a aby sa so zozbieranými liekmi nakladalo riadne bez úniku do životného prostredia, ktorému sa dalo technicky zabrániť***. **[PN 319]**

1a. Do... [18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] členské štáty vypracujú národné plány s opatreniami, ktorých cieľom je:

a) monitorovať mieru správnej a nesprávnej likvidácie nepoužitých a exspirovaných liekov;

b) informovať širokú verejnosť o environmentálnych rizikách spojených s nesprávnou likvidáciou liekov, najmä takých, ktoré obsahujú látky uvedené v článku 22 ods. 2;

c) informovať zdravotníckych pracovníkov o environmentálnych rizikách spojených s nesprávnou likvidáciou nepoužitých alebo exspirovaných liekov, najmä takých, ktoré obsahujú látky uvedené v článku 22 ods. 2;

d) zvýšiť mieru správnej likvidácie nepoužitých alebo exspirovaných liekov a

e) určiť verejné alebo súkromné subjekty alebo oboje, ktoré budú zodpovedať za systémy zberu uvedené v odseku 1. **[PN 320]**

1b. Členské štáty predložia národné plány Komisii. **[PN 321]**

Článok 208

Vyhlásenie o záujmoch

1. Na účely zabezpečenia nezávislosti a transparentnosti členské štáty zabezpečia, aby zamestnanci príslušného orgánu zodpovedného za udeľovanie povolení, spravodajcovia a odborníci zaoberajúci sa udeľovaním povolení a dohľadom nad liekmi nemali žiadne ***priame ani nepriame*** finančné ani iné záujmy vo farmaceutickom priemysle, ktoré by mohli ovplyvniť ich nestrannosť ***a ich nezávislosť***. Tieto osoby predkladajú ročné vyhlásenia o svojich finančných záujmoch ***a každoročne alebo podľa potreby ich aktualizujú***. ***Toto vyhlásenie sa sprístupní na požiadanie.*** **[PN 322]**

2. Okrem toho členské štáty zabezpečia, aby príslušný orgán verejne sprístupnil svoj rokovací poriadok a rokovacie poriadky svojich výborov ***vrátane ich pracovných skupín a expertných skupín***, programy svojich zasadnutí a záznamy zo svojich porád, doplnené o prijaté rozhodnutia, podrobnosti o hlasovaní a vysvetlivky k hlasovaniu vrátane menšinových stanovísk. **[PN 323]**

Kapitola XVII

Osobitné ustanovenia týkajúce sa Cypru, Írska, Malty a Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko

Článok 209

Ustanovenia týkajúce sa Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko

1. Odchylne od článku 5 môžu príslušné orgány Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, dočasne povoliť dodávku lieku patriaceho do kategórií uvedených v článku 3 ods. 1 a 2 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] pre pacientov v Severnom Írsku za predpokladu, že sú splnené všetky tieto podmienky:

a) príslušný orgán Spojeného kráľovstva udelil dotknutému lieku povolenie na uvedenie na trh pre časti Spojeného kráľovstva iné ako Severné Írsko;

b) dotknutý liek sa sprístupňuje len pacientom alebo konečným spotrebiteľom na území Severného Írska a nesprístupňuje sa v žiadnom členskom štáte.

Maximálna platnosť dočasného povolenia je šesť mesiacov.

Bez ohľadu na stanovenú platnosť dočasné povolenie stráca platnosť, ak bolo dotknutému lieku udelené povolenie na uvedenie na trh v súlade s článkom 13 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] alebo ak bolo takéto povolenie na uvedenie na trh v súlade s uvedeným článkom zamietnuté.

2. Odchylne od článku 56 ods. 4 môžu príslušné orgány Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, udeliť povolenia na uvedenie na trh:

a) žiadateľom so sídlom v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko;

b) držiteľom povolenia na uvedenie na trh so sídlom v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko v súlade s postupom vzájomného uznávania alebo decentralizovaným postupom stanovenými v kapitole III oddieloch 3 a 4.

Príslušné orgány Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, môžu držiteľom povolenia na uvedenie na trh so sídlom v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko predĺžiť platnosť povolení na uvedenie na trh, ktoré boli udelené pred 20. aprílom 2022.

3. Odchylne od článku 33 ods. 1, 3 a 4 a článku 35 ods. 1 platí, že ak sa žiadosť o povolenie na uvedenie na trh predloží v jednom alebo vo viacerých členských štátoch a v Spojenom kráľovstve, pokiaľ ide o Severné Írsko, alebo ak sa v Spojenom kráľovstve, pokiaľ ide o Severné Írsko, predloží žiadosť o povolenie na uvedenie na trh pre liek, ktorý sa už skúma alebo už bol povolený v členskom štáte, žiadosť týkajúca sa Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, sa nepredkladá v súlade s kapitolou III oddielmi 3 a 4 za predpokladu, že sú splnené všetky tieto podmienky:

a) povolenie na uvedenie na trh pre Spojené kráľovstvo, pokiaľ ide o Severné Írsko, udeľuje príslušný orgán Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, v súlade s právom Únie a takýto súlad s právom Únie je zabezpečený počas obdobia platnosti daného povolenia na uvedenie na trh;

b) lieky povolené príslušným orgánom Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, sa sprístupňujú pacientom alebo konečným spotrebiteľom len na území Severného Írska a nesprístupňujú sa v žiadnom inom členskom štáte.

4. Držiteľovi povolenia na uvedenie na trh týkajúceho sa lieku, v prípade ktorého už bolo udelené povolenie na uvedenie na trh pre Spojené kráľovstvo, pokiaľ ide o Severné Írsko, sa v súlade s kapitolou III oddielmi 3 a 4 pred 20. aprílom 2022 povoľuje stiahnuť povolenie na uvedenie na trh pre Spojené kráľovstvo, pokiaľ ide o Severné Írsko, z postupu vzájomného uznávania alebo decentralizovaného postupu a predložiť žiadosť o povolenie na uvedenie daného lieku na trh príslušným orgánom Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, v súlade s odsekom 1.

5. Pokiaľ ide o testovanie v rámci kontroly kvality uvedené v článku 8 a vykonávané v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko, ktoré sa týka liekov zaradených do zoznamu uvedeného v článku 211 ods. 9 okrem liekov povolených Komisiou, príslušné orgány Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, môžu usúdiť, že existuje odôvodnený prípad v zmysle článku 8 písm. b) bez vykonania individuálneho hodnotenia, a to za predpokladu, že:

a) každú šaržu dotknutých liekov prepustí kvalifikovaná osoba na mieste v Únii alebo v Severnom Írsku alebo kvalifikovaná osoba na mieste v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko, pričom sa uplatňujú normy kvality, ktoré sú rovnocenné s tými, ktoré sú stanovené v článku 153;

b) zariadenie určené treťou stranou vykonávajúce testovanie v rámci kontroly kvality je pod dohľadom príslušného orgánu Spojeného kráľovstva, ktorého súčasťou je aj vykonávanie kontrol na mieste;

c) ak prepustenie šarže vykonáva kvalifikovaná osoba, ktorá má pobyt a pôsobí v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko, držiteľ povolenia na výrobu vyhlási, že k 20. aprílu 2022 nemá k dispozícii kvalifikovanú osobu, ktorá má pobyt a pôsobí v Únii.

6. Odchylne od článku 142 ods. 1 príslušné orgány Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, povolia dovoz liekov z častí Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko držiteľmi povolenia na veľkoobchodnú distribúciu uvedenými v článku 163 ods. 1, ktorí nie sú držiteľmi príslušného povolenia na výrobu, za predpokladu, že sú splnené všetky tieto podmienky:

a) lieky boli podrobené testovaniu v rámci kontroly kvality, a to buď v Únii, ako sa stanovuje v článku 153 ods. 3, alebo v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko v súlade s článkom 8 písm. b);

b) lieky boli predmetom prepustenia šarže kvalifikovanou osobou v Únii v súlade s článkom 153 ods. 1 alebo v prípade liekov povolených Spojeným kráľovstvom, pokiaľ ide o Severné Írsko, v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko, pričom sa uplatňujú normy kvality, ktoré sú rovnocenné s tými, ktoré sú stanovené v článku 153 ods. 1;

c) povolenie na uvedenie dotknutého lieku na trh udelil príslušný orgán členského štátu alebo Komisia v súlade s právom Únie alebo v prípade liekov uvádzaných na trh v Severnom Írsku príslušný orgán Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko;

d) lieky sa sprístupňujú len pacientom alebo konečným spotrebiteľom v členskom štáte, do ktorého sa tieto lieky dovážajú, alebo, ak sa dovážajú do Severného Írska, sprístupňujú sa len pacientom alebo konečným spotrebiteľom v Severnom Írsku;

e) lieky sú vybavené bezpečnostnými prvkami uvedenými v článku 67.

7. V prípade šarží liekov, ktoré sa vyvážajú do častí Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko z členského štátu a následne sa dovážajú do Severného Írska, sa kontroly pri dovoze uvedené v článku 153 ods. 1 prvom a druhom pododseku nevyžadujú za predpokladu, že uvedené šarže boli podrobené takýmto kontrolám v členskom štáte pred vývozom do častí Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko a že sú k nim priložené správy o kontrole uvedené v článku 153 ods. 1 treťom pododseku.

8. Ak povolenie na výrobu udelí príslušný orgán Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, kvalifikovaná osoba uvedená v článku 151 ods. 1 môže mať pobyt a pôsobiť v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko. Tento odsek sa neuplatňuje, ak držiteľ výrobného povolenia k 20. aprílu 2022 už má k dispozícii kvalifikovanú osobu, ktorá má pobyt a pôsobí v Únii.

9. Odchylne od článku 99 ods. 5, ak povolenie na uvedenie na trh udelí príslušný orgán Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, kvalifikovaná osoba uvedená v článku 99 ods. 4 písm. a) môže mať pobyt a pôsobiť v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko. Tento odsek sa neuplatňuje, ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh k 20. aprílu 2022 už má k dispozícii kvalifikovanú osobu, ktorá má pobyt a pôsobí v Únii.

10. Príslušné orgány Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, zverejnia na svojom webovom sídle zoznam liekov, na ktoré uplatňujú alebo zamýšľajú uplatňovať výnimky stanovené v tomto článku, a zabezpečia, aby sa tento zoznam aktualizoval a nezávislým spôsobom spravoval, a to aspoň v šesťmesačných intervaloch.

Článok 210

Regulačné funkcie vykonávané v Spojenom kráľovstve

1. Komisia priebežne monitoruje vývoj v Spojenom kráľovstve, ktorý by mohol ovplyvniť úroveň ochrany, pokiaľ ide o regulačné funkcie uvedené v článku 99 ods. 4, článku 151 ods. 3, článku 211 ods. 1, 2, 5 a 6, článku 209 ods. 6 a 7, ktoré sa vykonávajú v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko, pričom sa zohľadňujú najmä tieto prvky:

a) pravidlá, ktorými sa riadi udeľovanie povolení na uvedenie na trh, povinnosti držiteľa povolenia na uvedenie na trh, udeľovanie povolení na výrobu, povinnosti držiteľa povolenia na výrobu, kvalifikované osoby a ich povinnosti, testovanie v rámci kontroly kvality, prepúšťanie šarží a farmakovigilancia, ktoré sú stanovené v práve Spojeného kráľovstva;

b) či príslušné orgány Spojeného kráľovstva zabezpečujú na svojom území účinné presadzovanie pravidiel uvedených v písmene a), okrem iného aj prostredníctvom inšpekcií a auditov v prípade držiteľov povolenia na uvedenie na trh, držiteľov povolenia na výrobu a veľkoobchodných distribútorov nachádzajúcich sa na ich území a prostredníctvom kontrol na mieste v ich priestoroch, pokiaľ ide o výkon regulačných funkcií uvedených v písmene a).

2. Ak Komisia zistí, že úroveň ochrany verejného zdravia zabezpečená Spojeným kráľovstvom prostredníctvom pravidiel, ktorými sa riadi výroba, distribúcia a používanie liekov, ako aj účinné presadzovanie uvedených pravidiel už v zásade nie sú rovnocenné s úrovňou zaručenou v rámci Únie, alebo ak Komisia nemá k dispozícii dostatočné informácie na to, aby mohla stanoviť, či Spojené kráľovstvo zabezpečuje v zásade rovnocennú úroveň ochrany verejného zdravia, Komisia o tomto zistení a jeho podrobnom odôvodnení informuje Spojené kráľovstvo písomným oznámením.

Počas šiestich mesiacov nasledujúcich po písomnom oznámení podľa prvého pododseku Komisia začne konzultácie so Spojeným kráľovstvom s cieľom napraviť situáciu, ktorá viedla k uvedenému písomnému oznámeniu. V odôvodnených prípadoch môže Komisia túto lehotu predĺžiť o tri mesiace.

3. Ak nedôjde k náprave situácie, ktorá viedla k písomnému oznámeniu podľa odseku 2 prvého pododseku, v lehote uvedenej v odseku 2 druhom pododseku, Komisia je splnomocnená prijať delegovaný akt, v ktorom sa zmenia alebo doplnia niektoré ustanovenia, ktoré sú uvedené v odseku 1 a ktorých uplatňovanie sa pozastavuje.

4. Ak bol prijatý delegovaný akt podľa odseku 3, ustanovenia uvedené v úvodnej vete odseku 1 stanovené v delegovanom akte sa prestanú uplatňovať prvým dňom mesiaca nasledujúceho po nadobudnutí účinnosti delegovaného aktu.

5. Ak dôjde k náprave situácie, ktorá viedla k prijatiu delegovaného aktu podľa odseku 3, Komisia prijme delegovaný akt spresňujúci uvedené pozastavené ustanovenia, ktoré sa opäť začínajú uplatňovať. V takom prípade sa ustanovenia stanovené v delegovanom akte prijatom podľa tohto odseku začnú opäť uplatňovať prvým dňom mesiaca nasledujúceho po nadobudnutí účinnosti delegovaného aktu uvedeného v tomto odseku.

Článok 211

Ustanovenia týkajúce sa Cypru, Írska a Malty platné do 31. decembra 2024

1. Odchylne od článku 56 ods. 4 sa môžu povolenia na uvedenie na trh udeliť v súlade s postupom vzájomného uznávania alebo decentralizovaným postupom stanovenými v kapitole III oddieloch 3 a 4 držiteľom povolenia na uvedenie na trh so sídlom v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko.

Do 31. decembra 2024 môžu príslušné orgány Cypru, Írska a Malty držiteľom povolenia na uvedenie na trh so sídlom v iných častiach Spojeného kráľovstva ako Severné Írsko predĺžiť platnosť povolení na uvedenie na trh, ktoré už boli udelené pred 20. aprílom 2022.

Povolenia na uvedenie na trh, ktoré udelili alebo predĺžili príslušné orgány Cypru, Írska alebo Malty v súlade s prvým a druhým pododsekom, strácajú platnosť najneskôr 31. decembra 2026.

2. Pokiaľ ide o testovanie v rámci kontroly kvality, ktoré sa uvádza v článku 8 a vykonáva v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko a ktoré sa týka liekov zaradených do zoznamu uvedeného v odseku 9 iných ako lieky povolené Komisiou, do 31. decembra 2024 môžu príslušné orgány Cypru, Írska a Malty bez vykonania individuálneho hodnotenia usúdiť, že ide o odôvodnený prípad v zmysle článku 8 písm. b), a to za predpokladu, že:

a) každú šaržu dotknutých liekov prepustí kvalifikovaná osoba na mieste v Únii alebo v Severnom Írsku alebo kvalifikovaná osoba na mieste v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko, pričom uplatňuje normy kvality, ktoré sú rovnocenné s tými, ktoré sú stanovené v článku 153 ods. 1;

b) zariadenie určené treťou stranou vykonávajúce testovanie v rámci kontroly kvality je pod dohľadom príslušného orgánu Spojeného kráľovstva, ktorého súčasťou je aj vykonávanie kontrol na mieste;

c) ak prepustenie šarže vykonáva kvalifikovaná osoba, ktorá má pobyt a pôsobí v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko, držiteľ povolenia na výrobu vyhlási, že k 20. aprílu 2022 nemá k dispozícii kvalifikovanú osobu, ktorá má pobyt a pôsobí v Únii.

3. Odchylne od článku 142 ods. 1 príslušné orgány Cypru, Írska a Malty povolia dovoz liekov z častí Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko držiteľmi povolenia na veľkoobchodnú distribúciu uvedenými v článku 163 ods. 1, ktorí nie sú držiteľmi príslušného povolenia na výrobu, za predpokladu, že sú splnené všetky tieto podmienky:

a) lieky boli podrobené testovaniu v rámci kontroly kvality, a to buď v Únii, ako sa stanovuje v článku 153 ods. 3, alebo v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko v súlade s článkom 8 písm. b);

b) lieky boli predmetom prepustenia šarže kvalifikovanou osobou v Únii v súlade s článkom 153 ods. 1 alebo v prípade liekov povolených príslušnými orgánmi Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko, pričom sa uplatňujú normy kvality, ktoré sú rovnocenné s tými, ktoré sú stanovené v článku 153 ods. 1;

c) povolenie na uvedenie dotknutého lieku na trh udelil príslušný orgán členského štátu alebo Komisia v súlade s právom Únie alebo v prípade liekov uvádzaných na trh v Severnom Írsku príslušný orgán Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko;

d) lieky sa sprístupňujú len pacientom alebo konečným spotrebiteľom v členskom štáte, do ktorého sa tieto lieky dovážajú, alebo, ak sa dovážajú do Severného Írska, sprístupňujú sa len pacientom alebo konečným spotrebiteľom v Severnom Írsku;

e) lieky sú vybavené bezpečnostnými prvkami uvedenými v článku 67.

Článok 166 ods. 1 písm. b) sa neuplatňuje na dovoz, ktorý spĺňa podmienky stanovené v prvom pododseku.

4. V prípade šarží liekov, ktoré sa vyvážajú do častí Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko z členského štátu a následne sa dovážajú do Severného Írska alebo, do 31. decembra 2024, na Cyprus, do Írska alebo na Maltu, sa kontroly pri dovoze uvedené v článku 153 ods. 1 prvom a druhom pododseku nevyžadujú za predpokladu, že uvedené šarže boli podrobené takýmto kontrolám v členskom štáte pred vývozom do častí Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko a že sú k nim priložené správy o kontrole uvedené v článku 153 ods. 1 treťom pododseku.

5. Odchylne od článku 205 ods. 1, ak neexistuje povolenie na uvedenie na trh alebo počas posudzovania žiadosti o vydanie povolenia na uvedenie na trh, môžu príslušné orgány Cypru a Malty do 31. decembra 2024 z opodstatnených dôvodov týkajúcich sa verejného zdravia povoliť uvedenie lieku povoleného v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko na svoje vnútroštátne trhy.

Príslušné orgány Cypru a Malty môžu takisto zachovať v platnosti alebo do 31. decembra 2024 predĺžiť platnosť povolení na uvedenie na trh, ktoré boli udelené podľa článku 205 ods. 1 pred 20. aprílom 2022, ktorými sa povoľuje uvedenie lieku povoleného v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko na vnútroštátny trh.

Povolenia, ktoré sú udelené, predĺžené alebo ponechané v platnosti podľa prvého alebo druhého pododseku nie sú platné po 31. decembri 2026.

6. Odchylne od článku 56 ods. 4 môžu príslušné orgány Malty a Cypru udeliť povolenia na uvedenie na trh uvedené v odseku 5 držiteľom povolenia na uvedenie na trh so sídlom v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko.

7. Ak príslušné orgány Cypru alebo Malty udelia alebo predĺžia platnosť povolenia na uvedenie na trh, ako sa uvádza v odseku 5, zabezpečia súlad s požiadavkami tejto smernice.

8. Pred udelením povolenia na uvedenie na trh podľa odseku 5 príslušné orgány Cypru alebo Malty:

a) oznámia držiteľovi povolenia na uvedenie na trh v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko návrh na udelenie povolenia na uvedenie na trh alebo na predĺženie platnosti povolenia na uvedenie na trh podľa odsekov 5 až 8 v súvislosti s dotknutým liekom;

b) môžu požiadať príslušný orgán v Spojenom kráľovstve, aby predložil príslušné informácie týkajúce sa povolenia na uvedenie dotknutého lieku na trh.

9. Príslušné orgány Cypru, Írska a Malty zverejnia na svojom webovom sídle zoznam liekov, na ktoré uplatňujú alebo zamýšľajú uplatňovať výnimky stanovené v tomto článku, a zabezpečia, aby sa tento zoznam aktualizoval a nezávislým spôsobom spravoval, a to aspoň v šesťmesačných intervaloch.

Článok 212

Výnimky pre lieky uvádzané na trh Cypru, Írska, Malty alebo Severného Írska

Výnimky stanovené v článku 211 ods. 1 a 6, článku 8, článku 209 ods. 6 a 7, článku 153 ods. 3, článku 99 ods. 4 a článku 211 ods. 5 nemajú vplyv na povinnosti držiteľa povolenia na uvedenie na trh týkajúce sa zabezpečenia kvality, bezpečnosti a účinnosti lieku uvedeného na trhy Cypru, Írska, Malty alebo Severného Írska stanovené v tejto smernici.

Kapitola XVIII

Záverečné ustanovenia

Článok 213

Zmena príloh

Komisia je splnomocnená prijať v súlade s článkom 215 delegované akty, ktorými sa menia prílohy I až VI s cieľom prispôsobiť ich vedeckému a technickému pokroku, a zmeniť článok 22, pokiaľ ide o požiadavky na posúdenie rizík pre životné prostredie stanovené v odsekoch 2, 3, 4 a 6 uvedeného článku.

Článok 214

Stály výbor pre lieky na humánne použitie

1. Komisii pomáha Stály výbor pre lieky na humánne použitie. Uvedený výbor je výborom v zmysle nariadenia (EÚ) č. 182/2011.

2. Ak sa odkazuje na tento odsek, uplatňuje sa článok 5 nariadenia (EÚ) č. 182/2011.

3. Ak sa má stanovisko výboru získať prostredníctvom písomného postupu a odkazuje sa na tento odsek, uvedený postup sa ukončí bez výsledku len vtedy, keď tak v lehote na vydanie stanoviska rozhodne predseda výboru.

4. Rokovací poriadok Stáleho výboru pre lieky na humánne použitie***, zoznamy zúčastnených subjektov jeho zasadnutí, programy jeho zasadnutí a záznamy z jeho zasadnutí spolu s prijatými rozhodnutiami a prípadne podrobnosti o hlasovaniach a vysvetleniach hlasovania vrátane menšinových stanovísk*** sa zverejní. **[PN 324]**

5. Stály výbor pre lieky na humánne použitie zabezpečuje prispôsobenie svojho rokovacieho poriadku potrebe rýchleho sprístupnenia liekov pacientom a prihliada na úlohy, ktoré mu boli zverené podľa kapitoly III, ako aj na postup stanovený v článku 42.

Článok 215

Vykonávanie delegovania

1. Komisii sa udeľuje právomoc prijímať delegované akty za podmienok stanovených v tomto článku.

2. Právomoc prijímať delegované akty uvedené v článku 4 ods. 2, článku 24 ods. 5, článku 25 ods. 9, článku 26 ods. 3, článku 28 ods. 2 a 3, článku 27 ods. 3, článku 63 ods. 5, článku 65 ods. 2, článku 67 ods. 2, článku 88 ods. 1, článku 92 ods. 4, článku 126 ods. 1, článku 150 ods. 3, článku 153 ods. 4, článku 161, článku 210 ods. 4 a článku 213 sa Komisii udeľuje na obdobie piatich rokov od [Úrad pre publikácie: vložte dátum nadobudnutia účinnosti tejto smernice]. Komisia vypracuje správu týkajúcu sa delegovania právomoci najneskôr deväť mesiacov pred uplynutím uvedeného päťročného obdobia. Delegovanie právomoci sa automaticky predlžuje na rovnako dlhé obdobia, pokiaľ Európsky parlament alebo Rada nevznesú voči takémuto predĺženiu námietku najneskôr tri mesiace pred koncom každého obdobia.

Právomoc prijímať delegované akty uvedené v článku 210 ods. 3 a 5 sa Komisii udeľuje na neurčitý čas od [Úrad pre publikácie: vložte dátum = dátum nadobudnutia účinnosti tejto smernice].

3. Delegovanie právomoci uvedené v článku 4 ods. 2, článku 24 ods. 5, článku 25 ods. 9, článku 26 ods. 3, článku 27 ods. 3, článku 28 ods. 2 a 3, článku 63 ods. 5, článku 65 ods. 2, článku 67 ods. 2, článku 88 ods. 1, článku 92 ods. 4, článku 126 ods. 1, článku 150 ods. 3, článku 153 ods. 4, článku 161, článku 210 ods. 4 a článku 213 môže Európsky parlament alebo Rada kedykoľvek odvolať. Rozhodnutím o odvolaní sa ukončuje delegovanie právomoci, ktoré sa v ňom uvádza. Rozhodnutie nadobúda účinnosť dňom nasledujúcim po jeho uverejnení v *Úradnom vestníku Európskej únie* alebo k neskoršiemu dátumu, ktorý je v ňom určený. Nie je ním dotknutá platnosť žiadneho delegovaného aktu, ktorý už nadobudol účinnosť.

4. Komisia pred prijatím delegovaného aktu konzultuje s odborníkmi určenými jednotlivými členskými štátmi v súlade so zásadami stanovenými v Medziinštitucionálnej dohode z 13. apríla 2016 o lepšej tvorbe práva.

5. Komisia oznamuje delegovaný akt hneď po jeho prijatí súčasne Európskemu parlamentu a Rade.

6. Delegovaný akt prijatý podľa článku 6 ods. 2, článku 26 ods. 3, článku 24 ods. 5, článku 28 ods. 2 a 3, článku 27 ods. 3, článku 63 ods. 5, článku 65 ods. 2, článku 67 ods. 2, článku 88 ods. 1, článku 92 ods. 4, článku 126 ods. 1, článku 150 ods. 3, článku 153 ods. 4, článku 161, článku 210 ods. 4 a článku 213 nadobudne účinnosť, len ak Európsky parlament alebo Rada voči nemu nevzniesli námietku v lehote dvoch mesiacov odo dňa oznámenia uvedeného aktu Európskemu parlamentu a Rade alebo ak pred uplynutím uvedenej lehoty Európsky parlament a Rada informovali Komisiu o svojom rozhodnutí nevzniesť námietku. Na podnet Európskeho parlamentu alebo Rady sa táto lehota predĺži o dva mesiace.

Článok 216

Predkladanie správ

1. Do [Úrad pre publikácie: vložte dátum = 10 rokov po 18 mesiacoch odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] Komisia predloží správu Európskemu parlamentu a Rade o uplatňovaní tejto smernice, ktorej súčasťou bude hodnotenie plnenia jej cieľov a zdrojov požadovaných na jej vykonávanie***, a to aj pokiaľ ide o revidovaný rámec období regulačnej dátovej ochrany***. **[PN 325]**

1a. Komisia do... [dva roky odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] predloží Európskemu parlamentu a Rade správu, v ktorej zhodnotí vhodnosť rámca homeopatických výrobkov, najmä aspektov verejného zdravia a ochrany pacientov. Správa sa prípadne doplní legislatívnym návrhom. **[PN 326]**

Článok 216a

Podpora výskumu, inovácií a výroby liekov v Únii

1. Na základe výsledkov uverejnených v správe uvedenej v odseku 2 stanoví Komisia stratégiu v oblasti posilnenia výskumu, inovácií a výroby liekov v Únii. Členským štátom sa odporúča, aby sa do tejto stratégie zapojili.

2. Do... [dva roky odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] Komisia predloží posúdenie vplyvu s hodnotením potenciálnych opatrení, ktoré sa majú vykonať na úrovni Únie a na úrovni členských štátov na podporu výskumu, inovácie a výroby kritických liekov v Únii. V tejto správe sa hodnotí účinok opatrení, ako sú:

a) financovanie a motivačné a kompenzačné stimuly zamerané na podporu výskumu a inovácií v Únii vrátane verejného a súkromného financovania predklinického a klinického výskumu a inovácií;

b) verejno-súkromné partnerstvá v oblasti výskumu a inovácie;

c) regulačná podpora pre verejné výskumné a inovačné subjekty;

d) stimuly na výrobu kritických liekov v Únii.

Všetky navrhované opatrenia musia byť v súlade s rozvojom strategickej autonómie Únie v oblasti liekov. **[PN 327]**

Článok 217

Zrušenia

1. Smernica 2001/83/ES sa zrušuje s účinnosťou od [Úrad pre publikácie: vložte dátum = 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice].

2. Smernica 2009/35/ES sa zrušuje s účinnosťou od [Úrad pre publikácie: vložte dátum = 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice].

3. Odkazy na zrušené smernice 2001/83/ES a 2009/35/ES sa považujú za odkazy na túto smernicu. Odkazy na zrušenú smernicu 2001/83/ES sa vykladajú sa v súlade s tabuľkou zhody uvedenou v prílohe VIII.

Článok 218

Prechodné ustanovenia

1. Postupy týkajúce sa žiadostí o povolenie na uvedenie na trh pre lieky overené v súlade s článkom 19 smernice 2001/83/ES pred [Úrad pre publikácie: vložte dátum = 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] a žiadostí, ktoré sú k [Úrad pre publikácie: vložte dátum = deň pred uplynutím 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] stále posudzované, sa dokončia v súlade s článkom 29.

2. Postupy iniciované na základe článkov 29, 30, 31 a 107i smernice 2001/83/ES pred [Úrad pre publikácie: vložte dátum = 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] a postupy, ktoré k [Úrad pre publikácie: vložte dátum = deň pred uplynutím 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] stále prebiehajú, sa dokončia v súlade s článkami 32 až 34 alebo prípadne článkom 107k uvedenej smernice uplatňovanými k [Úrad pre publikácie: vložte dátum = deň pred uplynutím 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice].

3. Táto smernica sa uplatňuje aj na lieky povolené v súlade so smernicou 2001/83/ES pred [Úrad pre publikácie: vložte dátum = 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice].

Táto smernica sa takisto uplatňuje aj na registrácie homeopatických liekov a tradičných rastlinných liekov uskutočnené v súlade so smernicou 2001/83/ES pred [Úrad pre publikácie: vložte dátum = 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice].

4. Odchylne od kapitoly VI môžu byť lieky uvedené na trh v súlade so smernicou 2001/83/ES pred [Úrad pre publikácie: vložte dátum = 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] naďalej k dispozícii na trhu až do [Úrad pre publikácie: vložte dátum = päť rokov po 18 mesiacoch odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice], za predpokladu, že sú v súlade s ustanovením o označení a písomnej informácii pre používateľov stanoveným v hlave V smernice 2001/83/ES uplatňovaným k [Úrad pre publikácie: vložte dátum = deň pred uplynutím 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice].

5. Odchylne od článku 81 sa na referenčné lieky, pre ktoré bola predložená žiadosť o udelenie povolenia na uvedenie na trh pred [Úrad pre publikácie: vložte dátum = 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice], vzťahujú ustanovenia o obdobiach dátovej ochrany stanovených v článku 10 smernice 2001/83/ES uplatňovaných k [Úrad pre publikácie: vložte dátum = 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice] až do [Úrad pre publikácie: vložte dátum = 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice].

6. Odchylne od odseku 3 sa povinnosti predkladania správ uvedené v článku 57 neuplatňujú na lieky povolené v súlade so smernicou 2001/83/ES pred [Úrad pre publikácie: vložte dátum = 18 mesiacov odo dňa nadobudnutia účinnosti tejto smernice].

Článok 219

Transpozícia

1. Členské štáty uvedú do účinnosti zákony, iné právne predpisy a správne opatrenia na dosiahnutie súladu s touto smernicou do [18 mesiacov od nadobudnutia účinnosti tejto smernice]. Znenie týchto opatrení bezodkladne oznámia Komisii.

2. Členské štáty uvedú priamo v prijatých ustanoveniach alebo pri ich úradnom uverejnení odkaz na túto smernicu. Takisto uvedú, že odkazy v platných zákonoch, iných právnych predpisoch a správnych opatreniach na smernice zrušené touto smernicou sa považujú za odkazy na túto smernicu. Podrobnosti o odkaze a jeho znenie upravia členské štáty.

3. Členské štáty oznámia Komisii znenie hlavných opatrení vnútroštátneho práva, ktoré prijmú v oblasti pôsobnosti tejto smernice.

Článok 220

Nadobudnutie účinnosti

Táto smernica nadobúda účinnosť dvadsiatym dňom po jej uverejnení v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Článok 221

Adresáti

Táto smernica je určená členským štátom.

V …

Za Európsky parlament	*Za Radu*
predsedníčka	*predseda/predsedníčka*

Príloha I

INFORMÁCIE UVEDENÉ V ŽIADOSTI

(1) meno alebo názov právnickej osoby a trvalé bydlisko žiadateľa a prípadne adresa výrobcu;

(2) názov lieku;

(3) kvalitatívne a kvantitatívne údaje o všetkých zložkách lieku vrátane odkazu na jeho medzinárodný nechránený názov (INN) odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou, ak INN pre liek existuje, alebo odkazu na príslušný chemický názov;

(4) posúdenie rizík pre životné prostredie v súlade s požiadavkami stanovenými v článkoch 22 a 23;

(5) v prípade lieku na humánne použitie, ktorý obsahuje geneticky modifikované organizmy alebo z nich pozostáva, posúdenie rizika pre životné prostredie, v rámci ktorého sa identifikujú a opisujú možné nebezpečenstvá pre ľudské zdravie, zvieratá a životné prostredie. Toto posúdenie sa vykoná v súlade s prvkami opísanými v článku 8 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] a požiadavkami uvedenými v prílohe II k tejto smernici na základe zásad stanovených v prílohe II k smernici Európskeho parlamentu a Rady 2001/18/ES ([1]) s prihliadnutím na osobitosti liekov;

(6) opis výrobného procesu;

(7) terapeutické indikácie, kontraindikácie a nežiaduce účinky;

(8) dávkovanie, lieková forma, spôsob a cesta podania a predpokladaný čas použiteľnosti;

(9) dôvody preventívnych a bezpečnostných opatrení, ktoré sa majú prijať v súvislosti so skladovaním lieku, s jeho podaním pacientom a so zneškodňovaním odpadu, spolu s uvedením potenciálnych rizík lieku pre životné prostredie;

(10) opis kontrolných metód používaných výrobcom;

(11) písomné potvrdenie, že výrobca lieku vykonaním auditov v súlade s článkom 160 overil, že výrobca účinnej látky dodržiava zásady správnej výrobnej praxe. Toto písomné potvrdenie obsahuje odkaz na dátum auditu a vyhlásenie, že výsledok auditu potvrdzuje, že výroba je v súlade so zásadami správnej výrobnej praxe;

(12) výsledky:

(a) farmaceutických (fyzikálno-chemických, biologických alebo mikrobiologických) testov;

(b) predklinických (toxikologických a farmakologických) testov;

(c) klinických skúšok;

(13) v prípade potreby dôkazy z iných zdrojov klinických údajov (neintervenčné klinické štúdie, registre);

([1]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/18/ES z 12. marca 2001 o zámernom uvoľnení geneticky modifikovaných organizmov do životného prostredia a o zrušení smernice Rady 90/220/EHS – vyhlásenie Komisie (Ú. v. ES L 106, 17.4.2001, s. 1).

(14) súhrnný opis systému farmakovigilancie žiadateľa, ktorý obsahuje tieto údaje:

(a) dôkaz, že žiadateľ má k dispozícii kvalifikovanú osobu zodpovednú za farmakovigilanciu;

(b) členské štáty, v ktorých má kvalifikovaná osoba pobyt a vykonáva svoje úlohy;

(c) kontaktné údaje kvalifikovanej osoby;

(d) žiadateľom podpísané vyhlásenie, že žiadateľ má prostriedky potrebné na plnenie úloh a povinností uvedených v kapitole VI;

(e) odkaz na miesto, kde sa nachádza hlavný súbor systému farmakovigilancie pre daný liek;

(15) plán riadenia rizík opisujúci systém riadenia rizík, ktorý žiadateľ zavedie v prípade dotknutého lieku, spoločne s jeho zhrnutím;

(16) vyhlásenie v tom zmysle, že klinické skúšky vykonané mimo Európskej únie spĺňajú etické požiadavky nariadenia (EÚ) č. 536/2014;

(17) súhrn charakteristických vlastností lieku v súlade s článkom 62, maketa vonkajšieho obalu obsahujúca podrobné informácie stanovené v prílohe IV a vnútorného obalu lieku obsahujúca podrobné informácie stanovené v článku 66, spolu s písomnou informáciou pre používateľov v súlade s článkom 64;

(18) dokument preukazujúci, že výrobca má vo svojej vlastnej krajine povolenie vyrábať lieky;

(19) kópie týchto dokumentov:

(a) všetkých povolení na uvedenie lieku na trh získaných v inom členskom štáte alebo tretej krajine, zhrnutie údajov o bezpečnosti vrátane údajov uvedených v pravidelne aktualizovaných správach o bezpečnosti, ak existujú, a v hláseniach podozrení na nežiaduce účinky, spolu so zoznamom tých členských štátov, v ktorých sa posudzuje žiadosť o povolenie na uvedenie na trh predložená v súlade s touto smernicou;

(b) súhrnu charakteristických vlastností lieku navrhnutého žiadateľom v súlade s článkom 62 alebo schváleného príslušnými orgánmi členského štátu v súlade s článkom 43 a písomnej informácie pre používateľov navrhnutej v súlade s článkom 64 alebo schválenej príslušnými orgánmi členského štátu v súlade s článkom 76;

(c) podrobností o každom rozhodnutí o zamietnutí povolenia na uvedenie na trh v Únii alebo tretej krajine a dôvody takéhoto rozhodnutia;

(20) kópia každého označenia lieku ako lieku na zriedkavú chorobu, ako sa vymedzuje v článku 63 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004], doplnená kópiou stanoviska príslušnej agentúry;

(21) ak sa žiadosť týka antimikrobika, žiadosť musí obsahovať aj:

a) plán uvážlivého používania antimikrobiálnych látok ***a prístupnosti***, v ktorom sa ~~uvádzajú/~~uvádza najmä: **[PN 328]**

(i) informácie o opatreniach na zmierňovanie rizika vzniku antimikrobiálnej rezistencie v súvislosti s používaním, predpisovaní a podávaním lieku;

(ii) ako držiteľ povolenia na uvedenie na trh plánuje monitorovať rezistenciu na antimikrobikum a podávať o nej správy príslušnému orgánu;

iia) informácie o opatreniach stratégie na podporu prístupu vrátane navrhovanej kapacity výrobného reťazca; **[PN 329]**

iib) informácie o opatreniach na zabezpečenie včasného získania povolení na uvedenie na trh pre kľúčové územia; a **[PN 330]**

iic) informácie o opatreniach na monitorovanie účinnosti správy a prístupu; **[PN 331]**

b) opis osobitných požiadaviek na informácie uvedených v článku 58;

c) podrobnosti o veľkosti balenia, ktoré zodpovedajú obvyklému dávkovaniu a trvaniu liečby;

(22) ak sa žiadosť týka povolenia na uvedenie rádionuklidového generátora na trh, popri požiadavkách stanovených v článkoch 6 a 9 musí obsahovať aj:

a) všeobecný opis systému spolu s podrobným opisom zložiek systému, ktoré môžu ovplyvniť zloženie alebo kvalitu dcérskeho nukleidového prípravku, a

b) kvalitatívne a kvantitatívne údaje o eluáte alebo sublimáte;

(23) osvedčenia o správnej výrobnej praxi.

Príloha II

ANALYTICKÉ, TOXIKOLOGICKO-FARMAKOLOGICKÉ A KLINICKÉ NORMY A PROTOKOLY VZŤAHUJÚCE SA NA SKÚŠANIE LIEKOV

OBSAH

Časť I: Štandardizované požiadavky na spisovú dokumentáciu k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh

1. Modul 1: Administratívne údaje

1.1. Obsah

1.2. Tlačivo žiadosti

1.3. Súhrnné vlastnosti výrobku, označovanie a príbalový leták

1.3.1. Súhrnné vlastnosti výrobku

1.3.2. Označovanie a príbalový leták

1.3.3. Modely a vzorky

1.3.4. Súhrnné vlastnosti výrobkov už schválených v členských štátoch

1.4. Správy odborníkov

1.5. Špecifické požiadavky pre jednotlivé druhy žiadostí

1.6. Posúdenie environmentálneho rizika

2. Modul 2: Súhrny

2.1. Celkový obsah

2.2. Úvod

2.3. Celkový súhrn o kvalite

2.4. Neklinický (toxikologicko–farmakologický) súhrn

2.5. Klinický súhrn

2.6. Podrobný toxikologicko–farmakologický súhrn

2.7. Podrobný klinický súhrn

3. Modul 3: Chemické, farmaceutické a biologické informácie o liekoch obsahujúcich chemické a/alebo biologické účinné látky

3.1. Formát a prezentácia

3.2. Obsah: základné zásady a požiadavky

3.2.1. Účinné látky

3.2.1.1. Všeobecné informácie a informácie vzťahujúce sa na vstupné suroviny a ostatné suroviny

3.2.1.2. Výrobný postup pre účinnú látku (látky)

3.2.1.3. Vlastnosti účinnej látky (látok)

3.2.1.4. Kontrola účinnej látky (účinných látok)

3.2.1.5. Normy alebo referenčné látky

3.2.1.6. Balenie a systém uzatvorenia účinnej látky

3.2.1.7. Stálosť účinnej látky (látok)

3.2.2. Hotový liek

3.2.2.1. Opis a zloženie hotového lieku

3.2.2.2. Farmaceutický vývoj

3.2.2.3. Výrobný postup hotového lieku

3.2.2.4. Kontrola pomocných látok

3.2.2.5. Kontrola hotového lieku
3.2.2.6. Normy alebo referenčné materiály
3.2.2.7. Balenie a uzáver hotového lieku
3.2.2.8. Stálosť hotového lieku
4. Modul 4: Neklinické (toxikologicko–farmakologické) správy
4.1. Formát a prezentácia
4.2. Obsah: základné zásady a požiadavky
4.2.1. Farmakológia
4.2.2. Farmakokinetika
4.2.3. Toxicita
5. Modul 5: Správy z klinických štúdií
5.1. Formát a prezentácia
5.2. Obsah: základné zásady a požiadavky
5.2.1. Správy z biofarmaceutických štúdií
5.2.2. Správy zo štúdií vzťahujúcich sa na farmakokinetiku pri použití na ľudských biomateriáloch
5.2.3. Správy z farmakokinetických štúdií na človeku
5.2.4. Správy z farmakodynamických štúdií na človeku
5.2.5. Správy o štúdiách účinnosti a bezpečnosti
5.2.5.1. Správy o kontrolovaných klinických štúdiách týkajúcich sa overovanej indikácie
5.2.5.2. Správy o nekontrolovaných klinických štúdiách, správy o analýze údajov získaných z viac než jednej štúdie a ostatné správy o klinických štúdiách
5.2.6. Správy o skúsenostiach po umiestnení na trh
5.2.7. Formuláre správ z prípadov a zoznam jednotlivých pacientov
Časť II: Osobitná spisová dokumentácia povolenia na umiestnenie na trh a požiadavky
1. Osvedčené lekárske použitie
2. Podstatou podobné lieky
3. Doplňujúce údaje vyžadované za špecifických okolností
4. Podobné biologické lieky
5. Viazané kombinácie liekov
6. Dokumentácia k žiadosti o povolenie za výnimočných podmienok
7. Kombinované žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh
Časť III: Osobitné druhy liekov
1. Biologické lieky
1.1. Lieky vyrobené z plazmy
1.2. Vakcíny
2. Rádioaktívne lieky a ich prekurzory
2.1. Rádioaktívne lieky
2.2. Prekurzory rádioaktívnych liekov určené na rádioaktívne značenie
3. Homeopatické lieky
4. Rastlinné lieky
5. Lieky na ojedinelé ochorenia

Časť IV: Lieky na inovatívnu liečbu

1. Úvod

2. Vymedzenie pojmov

2.1. Liek na génovú terapiu

2.2. Liek na somatickú bunkovú terapiu

3. Osobitné požiadavky týkajúce sa modulu 3

3.1. Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu

3.2. Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu

3.2.1. Úvod: hotový výrobok, účinná látka a východiskové materiály

3.2.1.1. Liek na génovú terapiu obsahujúci sekvenciu(-ie) rekombinantnej nukleovej kyseliny alebo geneticky modifikovaný(-é) mikroorganizmus(-y) alebo vírus(-y)

3.2.1.2. Liek na génovú terapiu obsahujúci geneticky modifikované bunky

3.2.2. Osobitné požiadavky

3.3. Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva

3.3.1. Úvod: hotový výrobok, účinná látka a východiskové materiály

3.3.2. Osobitné požiadavky

3.3.2.1. Východiskové materiály

3.3.2.2. Výrobný proces

3.3.2.3. Charakterizácia a stratégia kontroly

3.3.2.4. Pomocné látky

3.3.2.5. Vývojové štúdie

3.3.2.6. Referenčné materiály

3.4. Osobitné požiadavky na lieky na inovatívnu liečbu obsahujúce pomôcky

3.4.1. Liek na inovatívnu liečbu obsahujúci pomôcky uvedené v článku 7 nariadenia (ES) č. 1394/2007

3.4.2. Kombinované lieky na inovatívnu liečbu vymedzené v článku 2 ods. 1 písm. d) nariadenia (ES) č. 1394/2007

4. Osobitné požiadavky týkajúce sa modulu 4

4.1. Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu

4.2. Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu

4.2.1. Farmakológia

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toxikológia

4.3. Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva

4.3.1. Farmakológia

4.3.2. Farmakokinetika

4.3.3. Toxikológia

5. Osobitné požiadavky týkajúce sa modulu 5

5.1. Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu

5.2. Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu

5.2.1. Farmakokinetické štúdie u ľudí

5.2.2. Farmakodynamické štúdie u ľudí

5.2.3. Štúdie bezpečnosti

5.3. Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu

5.3.1. Lieky na somatickú bunkovú terapiu, pri ktorých je spôsob účinku založený na produkcii určitej(-ých) aktívnej(-ych) biomolekuly(-úl)

5.3.2. Biodistribúcia, perzistencia a dlhodobý engraftment (uchytenie) zložiek lieku na somatickú bunkovú terapiu

5.3.3. Štúdie bezpečnosti

5.4. Osobitné požiadavky na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva

5.4.1. Farmakokinetické štúdie

5.4.2. Farmakodynamické štúdie

5.4.3. Štúdie bezpečnosti

Úvod a všeobecné zásady

(1) Údaje a dokumenty pripojené k žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie na trh podľa článku 8 a 10 ods. 1 sa uvedú v súlade s požiadavkami ustanovenými v tejto prílohe a riadia sa metodickými pokynmi uverejnenými Komisiou v Nariadení o liekoch v Európskom spoločenstve, zväzok 2 B, Pokyny pre žiadateľov, Humánne lieky, Forma a obsah spisovej dokumentácie, spoločný technický dokument (STD).

(2) Údaje a dokumenty sa predkladajú v piatich moduloch: modul 1 poskytuje komunitárne špecifické administratívne údaje; modul 2 poskytuje súhrny o kvalite, o neklinických (toxikologicko–farmakologických) a klinických skúškach; modul 3 poskytuje chemické, farmaceutické a biologické informácie; modul 4 poskytuje správy o toxikologicko–farmakologických štúdiách a modul 5 poskytuje správy o klinických štúdiách. Na prezentáciu údajov a dokumentov sa zavádza spoločný formát pre všetky krajiny ICH ([1]) (Európske spoločenstvo, Spojené štáty americké a Japonsko). Týchto päť modulov je presne v súlade s formátom, obsahom a systémom číslovania, podrobne vymedzeným vo vyššie uvedenom zväzku 2 B, Pokyny pre žiadateľov.

(3) Prezentácia STD Európskeho spoločenstva je uplatniteľná pre všetky druhy žiadostí o povolenie na umiestnenie na trh bez ohľadu na uplatňovaný postup (t. j. centralizovaný, vzájomného uznávania alebo vnútroštátny) a či sú založené na úplnej alebo skrátenej forme žiadosti. Je tiež uplatniteľná na všetky druhy výrobkov, vrátane nových chemických látok (NCHL), rádioaktívnych liekov, derivátov z plazmy, vakcín, rastlinných liekov atď.

(4) Pri zostavovaní spisovej dokumentácie k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh, žiadatelia zohľadnia tiež metodické pokyny vzťahujúce sa na kvalitu, bezpečnosť a účinnosť humánneho lieku prijaté Výborom pre lieky (CPMP) a uverejnené Európskou agentúrou na hodnotenie liekov (EMEA) a ďalšie metodické pokyny spoločenstva uverejnené Komisiou v jednotlivých zväzkoch Nariadenia o liekoch v Európskom spoločenstve.

(5) Pokiaľ ide o spisovú dokumentáciu, ktorá sa týka kvality (chemickej, farmaceutickej a biologickej), vzťahujú sa na ňu všetky monografie, vrátane všeobecných monografií a všeobecných kapitol Európskeho liekopisu.

(6) Výrobcovia musia spĺňať všetky požiadavky smernice Komisie 91/356/EHS ustanovujúcej zásady a usmernenia správnej výrobnej praxe (SVP) pre humánne lieky ([2]) a zásady a usmernenia k SVP, uverejnené Komisiou v Nariadení o liekoch v Európskom spoločenstve, zväzok 4.

(7) Do žiadosti sa zahrnú všetky informácie podstatné pre posudzovanie príslušného lieku bez ohľadu na to, či sú pre tento liek pozitívne alebo negatívne. Uvedú sa najmä všetky podstatné údaje o všetkých neúplných alebo pozastavených neklinických alebo klinických skúškach alebo o skúšaniach týkajúcich sa tohto lieku a/alebo o úplných skúškach týkajúcich sa terapeutických indikácií nezhrnutých v žiadosti.

(8) Všetky klinické skúšky, uskutočňované v rámci Európskeho spoločenstva, musia byť v súlade s požiadavkami smernice 2001/20/ES Európskeho parlamentu a Rady o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa uplatňovania dobrej klinickej praxe počas klinických pokusov s humánnymi liekmi ([3]). Pri posudzovaní žiadosti sa prihliadne na výsledky klinických skúšok, uskutočnených mimo Európskeho spoločenstva, ktoré sa týkajú liekov určených na použitie v Európskom spoločenstve, ak sú navrhnuté, uskutočnené a zdokumentované podľa zásad správnej klinickej praxe a etických zásad, ktoré sú rovnocenné s ustanoveniami smernice 2001/20/ES. Tieto sa uskutočnia v súlade s etickými zásadami, ktoré sú

([1]) Medzinárodná konferencia o zosúladení technických požiadaviek na registráciu farmaceutík na humánne použitie.
([2]) Ú. v. ES L 193, 17.7.1991, s. 30.
([3]) Ú. v. ES L 121, 1.5.2001, s. 34.

vyjadrené napríklad v Helsinskej deklarácii.

(9) Neklinické (toxikologicko-farmakologické) štúdie sa uskutočnia v súlade s ustanoveniami týkajúcimi sa správnej laboratórnej praxe uvedenými v smerniciach Rady 87/18/EHS o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení, ktorými sa upravuje uplatňovanie zásad správnej laboratórnej praxe a jej overovania pri testovaní chemických látok ([4]) a 88/320/EHS o overovaní a kontrole správnej laboratórnej praxe (SLP) ([5]).

(10) Členské štáty tiež zabezpečia, aby sa všetky skúšky na zvieratách uskutočňovali v súlade so smernicou Rady 86/609/EHS z 24. novembra 1986 o aproximácií zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa ochrany zvierat používaných na pokusné a iné vedecké účely.

(11) Na účely posudzovania pomeru výhody/riziká sa má každá nová informácia, ktorá nie je v pôvodnej žiadosti a všetky informácie týkajúce sa dohľadu nad liekmi (farmakobdelosti) predložiť príslušnému orgánu. Po vydaní povolenia na umiestnenie na trh sa každá zmena údajov v spisovej dokumentácii predkladá príslušným orgánom v súlade s požiadavkami nariadení Komisie (ES) č. 1084/2003 ([6]) a (ES) č. 1085/2003 ([7]) alebo, ak je to vhodné, v súlade s vnútroštátnymi opatreniami, ako aj s požiadavkami zväzku 9 publikácie Komisie Nariadenia o liekoch v Európskom spoločenstve.

Táto príloha je rozdelená do štyroch častí:

— Časť I opisuje formát žiadosti, súhrn charakteristických vlastností výrobku, označovanie obalov, príbalový leták a požiadavky na formu štandardnej žiadosti (moduly 1 až 5).

— Časť II ustanovuje výnimky pre „špecifické žiadosti“, t. j. osvedčené lekárske použitie, v podstate podobné výrobky, viazané kombinácie, výrobky biologicky podobné, výnimočné okolnosti a kombinované žiadosti (založené z časti na bibliografických a z časti na vlastných štúdiách).

— Časť III sa zaoberá „Požiadavkami na osobitnú žiadosť“ pre biologické lieky (základná spisová dokumentácia o plazme, základná spisová dokumentácia vakcínového antigénu), pre rádioaktívne lieky, homeopatické lieky, rastlinné lieky a špecifické lieky.

— Časť IV sa zaoberá „Liekmi na inovatívnu liečbu“ a pojednáva o špecifických požiadavkách na lieky na génovú terapiu (využívajúce humánny autológový alebo alogénový systém alebo xenogénový systém), na lieky na bunkovú terapiu ľudského, ako aj živočíšneho pôvodu a na lieky na xenogénovú transplantáciu.

ČASŤ I

NORMALIZOVANÉ POŽIADAVKY NA SPISOVÚ DOKUMENTÁCIU K ŽIADOSTI O POVOLENIE NA UMIESTNENIE NA TRH

1. MODUL 1: ADMINISTRATÍVNE ÚDAJE

1.1. **Obsah**

Uvedie sa obsah modulov 1 až 5 spisovej dokumentácie k predkladanej žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh.

1.2. **Tlačivo žiadosti**

Liek, ktorý je predmetom žiadosti, sa identifikuje pomocou jeho názvu a názvu účinnej látky (látok), liekovou formou, spôsobom podávania, koncentráciou účinnej látky a konečnou prezentáciou, vrátane balenia.

([4]) Ú. v. ES L 15, 17.1.1987, s. 29.
([5]) Ú. v. ES L 145, 11.6.1988, s. 35.
([6]) Pozri stranu 1 tohto úradného vestníka.
([7]) Pozri stranu 1 tohto úradného vestníka.

Meno a adresa žiadateľa sa uvedie spolu s názvami a adresami výrobcov a miest zapojených do jednotlivých stupňov výroby [vrátane výrobcu hotového výrobku a výrobcu (výrobcov) účinnej látky (látok)] a v prípade potreby aj meno a adresa dovozcu.

Žiadateľ označí druh žiadosti a v prípade poskytnutia vzoriek uvedie, o aké vzorky ide.

K administratívnym údajom sa priloţia kópie povolenia na výrobu, ako sú definované v článku 40, spolu so zoznamom krajín, v ktorých bolo vydané povolenie, kópie všetkých súhrnných charakteristík výrobku v súlade s článkom 11, ako boli schválené členskými štátmi a zoznamom krajín, v ktorých bola žiadosť podaná.

Žiadateľ poskytne, okrem iného, tak ako je určené v tlačive žiadosti, údaje o lieku, ktoré je predmetom žiadosti, právny základ pre žiadosť, navrhovaného držiteľa povolenia na umiestnenie na trh a výrobcu (výrobcov), informácie o štatúte lieku na ojedinelé ochorenia, vedecké stanoviská a pediatrický vývojový program.

1.3. **Súhrnná charakteristika výrobku, označovanie a príbalový leták**

1.3.1. *Súhrnná charakteristika výrobku*

Žiadateľ navrhne súhrnnú charakteristiku výrobku v súlade s článkom 11.

1.3.2. *Označovanie a príbalový leták*

Poskytne sa návrh textu na označenie vnútorného a vonkajšieho obalu, ako aj pre príbalový leták. Tieto majú byť v súlade s povinnými bodmi uvedenými v hlave V o označovaní liekov na humánne použitie (článok 63) a o príbalovom letáku (článok 59).

1.3.3. *Modely a vzorky*

Žiadateľ poskytne vzorky a/alebo modely vnútorného a vonkajšieho obalu, etikiet a príbalových letákov pre príslušný liek.

1.3.4. *Súhrnné vlastnosti výrobkov už schválených v členských štátoch*

K administratívnym údajom sa priloţia kópie všetkých súhrnných charakteristík výrobku v súlade s článkami 11 a 21, ako už boli prípadne schválené niektorými členskými štátmi a zoznam krajín, v ktorých bola žiadosť podaná.

1.4. **Správy odborníkov**

V súlade s článkom 12 ods. 2 sa musia poskytnúť podrobné správy odborníkov o ich poznámkach k dokumentácii a údajom, ktoré sú súčasťou spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh, a najmä o moduloch 3, 4 a 5 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentácia, toxikologicko–farmakologická a klinická dokumentácia). Vyžaduje sa, aby sa odborníci kriticky vyjadrili k otázkam vo vzťahu ku kvalite lieku a výskumom uskutočneným na zvieratách a ľuďoch a uviedli všetky údaje podstatné pre posudzovanie.

Tieto požiadavky sa naplnia poskytnutím úplného súhrnu o kvalite, podrobného toxikologicko–farmakologického súhrnu (údaje o štúdiách uskutočnených na zvieratách) a klinického súhrnu, ktoré sú súčasťou modulu 2 spisovej dokumentácie k žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie na trh. V module 1 sa poskytne vyhlásenie podpísané odborníkmi, spolu so stručnou informáciou o ich vzdelaní, odbornej príprave a profesionálnej praxi. Odborníci majú mať vhodnú odbornú alebo profesionálnu kvalifikáciu. Uvedie sa profesionálny vzťah odborníka k žiadateľovi.

1.5. **Špecifické požiadavky pre jednotlivé druhy žiadostí**

Špecifické požiadavky pre jednotlivé druhy žiadostí sú uvedené v časti II tejto prílohy.

1.6. **Posúdenie environmentálneho rizika**

Ak je to vhodné, žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie na trh majú obsahovať prehľad posúdenia rizika vyhodnocujúceho environmentálne riziko v dôsledku používania liekov a/alebo ich zneškodňovania a tiež návrh opatrení na príslušné označenie. Na riziko pre životné prostredie súvisiace s uvedením liekov obsahujúcich alebo pozostávajúcich z GMO (geneticky modifikované organizmy) sa odkazuje v súlade s článkom 2 smernice 2001/18/ES Európskeho parlamentu a Rady z 12. marca 2001 o zámernom uvoľnení geneticky modifikovaných organizmov do životného prostredia a o zrušení smernice Rady 90/220/EHS ([8]).

Informácie týkajúce sa rizika pre životné prostredie sa uvedú ako príloha k modulu 1.

Informácie sa uvádzajú v súlade s ustanoveniami smernice 2001/18/ES, berúc do úvahy všetky metodické pokyny uverejnené Komisiou v súvislosti so zavedením uvedenej smernice.

Informácia pozostáva z:

— úvodu;

— kópie každého písomného súhlasu alebo súhlasov s uváženým prepúšťaním GMO do životného prostredia pre výskumné a vývojové účely v súlade s časťou B smernice 2001/18/ES;

— informácií vyžadovaných v prílohách II až IV smernice 2001/18/ES, vrátane metód stanovenia a dôkazu, ako aj špecifický kód GMO, plus akúkoľvek doplňujúcu informáciu o GMO alebo o výrobku vo vzťahu k posúdeniu environmentálneho rizika;

— správy o vyhodnotení environmentálneho rizika (SVRŽP), pripravenej na základe informácií špecifikovaných v prílohách III a IV smernice 2001/18/ES a v súlade s prílohou II smernice 2001/18/ES;

— berúc do úvahy vyššie uvedené informácie a správu o vyhodnotení environmentálneho rizika, záver s návrhom vhodnej stratégie na reguláciu rizika, ktorá zahŕňa, v súvislosti s predmetným GMO a výrobkom, plán monitoringu po zavedení do predaja a určenie všetkých špecifických údajov, ktoré sa majú objaviť v súhrnnej charakteristike výrobku, na etikete a v príbalovom letáku;

— príslušných opatrení na informovanie verejnosti.

Má obsahovať dátum a podpis autora, informáciu o autorovom vzdelaní, odbornej príprave a profesionálnej praxi a vyhlásenie o autorovom vzťahu k žiadateľovi.

2. MODUL 2: SÚHRNY

Cieľom tohto modulu je zhrnúť chemické, farmaceutické a biologické údaje, toxikologicko–farmakologické údaje a klinické údaje uvedené v moduloch 3, 4 a 5 spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh a poskytnúť správy/prehľady opísané v článku 12 tejto smernice.

Uvedú a analyzujú sa problémové body. Poskytnú sa súhrny faktov vrátane tabuliek. Tieto správy majú poskytovať odkazy na tabuľky alebo na informácie obsiahnuté v hlavnej dokumentácii v module 3 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentácia), module 4 (toxikologicko–farmakologická dokumentácia) a module 5 (klinická dokumentácia).

Informácie obsiahnuté v module 2 sa uvedú v súlade s formátom, obsahom a systémom číslovania určeným vo zväzku 2 v Pokynoch pre žiadateľov. Prehľady a súhrny majú byť v súlade so základnými zásadami a požiadavkami, ako sú tu ďalej stanovené:

2.1. **Celkový obsah**

Modul 2 má obsahovať obsah vedeckej dokumentácie predkladanej v moduloch 2 až 5.

([8]) Ú. v. ES L 106, 17.4.2001, s. 1.

2.2. **Úvod**

Dodajú sa informácie o farmakologickej skupine, type účinku a navrhovanom klinickom použití lieku, pre ktorý sa žiada povolenie na umiestnenie na trh.

2.3. **Celkový súhrn o kvalite**

V celkovom súhrne kvalitatívnych údajov sa poskytne prehľad informácií týkajúcich sa chemických, farmaceutických a biologických údajov.

Dôraz sa kladie na kľúčové problémové parametre a body týkajúce sa hľadiska kvality, ako aj zdôvodnenie, ak sa nepostupuje podľa príslušných smerníc. Po tomto dokumente nasleduje vymedzenie rozsahu a obmedzenia pre príslušné podrobné údaje uvedené v module 3.

2.4. **Celkový neklinický (toxikologicko-farmakologický) súhrn**

Vyžaduje sa komplexné a kritické zhodnotenie toxikologicko-farmakologického vyhodnotenia lieku na zvieratách/*in vitro*. Má obsahovať diskusiu a zdôvodnenie stratégie skúšok a odchýlky od príslušných metodických pokynov.

S výnimkou biologických liekov má obsahovať vyhodnotenie nečistôt a rozkladných produktov a ich potenciálnych farmakologických a toxikologických účinkov. Diskutované majú byť dôsledky všetkých odchýlok stereoizomérnej a chemickej čistoty a druhu a obsahu nečistôt jednotlivých zlúčenín použitých v toxikologicko–farmakologických štúdiách a výrobku určeného na trh.

Pri biologických liekoch sa hodnotí porovnateľnosť materiálu použitého v neklinických štúdiách, klinických štúdiách a v lieku určenom na trh.

Každá nová pomocná látka má byť predmetom špecifického hodnotenia na bezpečnosť.

Na základe toxikologicko-farmakologických štúdií sa určia vlastnosti lieku a majú byť diskutované závery o bezpečnosti lieku pre zamýšľané klinické použitie u ľudí.

2.5. **Celkový klinický súhrn**

Cieľom celkového klinického súhrnu je poskytnúť kritickú analýzu klinických údajov obsiahnutých v klinickom súhrne a module 5. Poskytne sa prístup od klinického vývoja lieku, vrátane konceptu kritickej štúdie, prijaté rozhodnutia a prevedenie štúdií.

Poskytne sa stručný prehľad klinických zistení, vrátane dôležitých obmedzení, ako aj vyhodnotenie výhod a rizík založené na záveroch klinických štúdií. Vyžaduje sa interpretácia takým spôsobom, pri ktorom pozorovania (zistenia) vzťahujúce sa na účinnosť a bezpečnosť odôvodnia navrhované dávkovanie výrobku a navrhované indikácie, ako aj hodnotenie spôsobu, ktorým súhrnná charakteristika výrobku a iné postupy prispievajú k optimalizácii ziskov (výhod) a k zvládnutiu rizík.

Vysvetlia sa sporné otázky účinnosti alebo bezpečnosti, ku ktorým sa došlo pri vývoji a sporné nevyriešené otázky.

2.6. **Podrobný neklinický (toxikologicko-farmakologický) súhrn**

Výsledky farmakologických, farmakokinetických a toxikologických štúdií uskutočnených na zvieratách/*in vitro* sa poskytnú ako faktové textové a tabuľkové súhrny, ktoré sa uvedú v tomto poradí:

— Úvod

— Textový farmakologický súhrn

— Tabuľkový farmakologický súhrn

— Textový farmakokinetický súhrn

— Tabuľkový farmakokinetický súhrn

— Textový toxikologický súhrn

— Tabuľkový toxikologický súhrn

2.7. **Podrobný klinický súhrn**

Poskytne sa podrobný súhrn faktov klinických informácií o lieku, ktorý je uvedený v module 5. Tento má obsahovať výsledky všetkých biofarmaceutických štúdií, klinických farmakologických štúdií a štúdií klinickej účinnosti a bezpečnosti. Vyžaduje sa zhrnutie jednotlivých štúdií.

Súhrnné klinické informácie sa uvedú v tomto poradí:

— Biofarmaceutický súhrn a priradené analytické metódy

— Súhrn klinických farmakologických štúdií

— Súhrn klinickej účinnosti

— Súhrn klinickej bezpečnosti

— Zhrnutie jednotlivých štúdií

3. MODUL 3: CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ INFORMÁCIE O LIEKOCH OBSAHUJÚCICH CHEMICKÉ A/ALEBO BIOLOGICKÉ ÚČINNÉ LÁTKY

3.1. **Formát a prezentácia**

Všeobecný charakter modulu 3 je takýto:

— Obsah

— Modul údajov

— *Účinná látka*

Všeobecné informácie

— Názov

— Štruktúra

— Všeobecné vlastnosti

Výroba

— Výrobca (výrobcovia)

— Opis výrobného postupu a kontrolného postupu

— Kontrola surovín

— Kontrola kľúčových stupňov a medziproduktov

— Postup validácie a/alebo hodnotenie procesov

— Vývoj výrobného postupu

Charakterizácia

— Určenie štruktúry a iných charakteristík

— Nečistoty

Kontrola účinnej látky

— Špecifikácia

— Analytické postupy

— Validácia analytických postupov

— Analýzy šarží

— Zdôvodnenie špecifikácie

Normy alebo referenčné materiály

Systém uzatvorenia balenia

Stálosť

— Súhrn o stálosti a závery

— Poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie

— Údaje o stálosti

— *Hotový liek*

Opis a zloženie lieku

Farmaceutický vývoj

— Zložky lieku
  — Účinná látka
  — Pomocné látky
— Liek
  — Vývoj zloženia
  — Prekročenie dávkovania
  — Fyzikálno-chemické a biologické vlastnosti
— Vývoj výrobného postupu
— Systém uzatvorenia balenia
— Mikrobiologické vlastnosti
— Kompatibilita

Výroba

— Výrobca (výrobcovia)
— Zloženie šarže
— Opis výrobného postupu a kontrolného postupu
— Kontrola kľúčových stupňov a medziproduktov
— Postup validácie a/alebo hodnotenie procesov

Kontrola pomocných látok

— Špecifikácie
— Analytické postupy
— Validácia analytických postupov
— Zdôvodnenie špecifikácií
— Pomocné látky humánneho a živočíšneho pôvodu
— Nové pomocné látky

Kontrola hotového liečiva

— Špecifikácia
— Analytické postupy
— Validácia analytických postupov
— Analýzy šarží
— Charakterizácia nečistôt
— Odôvodnenie špecifikácie (-í)

Normy alebo referenčné materiály

Systém uzatvorenia balenia

Stálosť

— Súhrn o stálosti a závery
— Poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie
— Údaje o stálosti

— *Prílohy*
  — Zariadenia a vybavenie (iba pre biologické lieky)
  — Zhodnotenie bezpečnosti cudzorodých látok
  — Pomocné látky

— *Komunitárne doplňujúce informácie*

— Schéma validácie postupu hodnotenia lieku

— Zdravotnícke pomôcky

— Osvedčenia o vhodnosti

— Lieky obsahujúce alebo pri výrobe, ktorých sa používajú vo výrobnom postupe suroviny živočíšneho a/alebo ľudského pôvodu (postup prenosnej špongiformnej encefalitídy)

— Odkazy na literatúru

3.2. **Obsah: základné zásady a požiadavky**

1. Poskytnú sa chemické, farmaceutické a biologické údaje, ktoré majú zahŕňať všetky podstatné informácie o účinnej látke (látkach) a hotovom lieku o vývoji, výrobnom postupe, charakteristikách a vlastnostiach, o operáciách a požiadavkách na kontrolu kvality, ako aj opis zloženia a prezentácie lieku.

2. Poskytnú sa dva hlavné moduly informácií týkajúce sa účinnej látky (látok) a hotového lieku.

3. Tento modul má navyše poskytnúť podrobné informácie o vstupných surovinách použitých počas výrobných operácií účinnej látky (látok) a pomocných látok hotového lieku.

4. Všetky postupy a metódy použité pri výrobe a kontrole účinnej látky a hotového lieku majú byť opísané dostatočne podrobne, aby umožnili reprodukovateľnosť kontrolných skúšok, uskutočnených na požiadanie kompetentného orgánu. Všetky postupy skúšok majú zodpovedať súčasnému stavu vedeckého pokroku a majú byť validované. Poskytnú sa výsledky validačných štúdií. V prípade skúšobných postupov obsiahnutých v Európskom liekopise sa tento opis nahradí vhodným podrobným odkazom na monografiu (monografie) a všeobecnú kapitolu (kapitoly).

5. Monografie Európskeho liekopisu sa uplatnia na všetky látky, prípravky a liekové formy, ktoré obsahuje. Čo sa týka ostatných látok, každý členský štát môže vyžadovať dodržiavanie svojho vlastného národného liekopisu.

   Ak sa však látka zaradená do Európskeho liekopisu alebo do liekopisu členského štátu pripravila metódou vedúcou k vzniku nečistôt nekontrolovaných v monografii liekopisu, musia byť uvedené tieto prímesi a ich maximálna prípustná medza obsahu a musí byť pre ne opísaný vhodný skúšobný postup. V prípadoch, keď špecifikácia obsiahnutá v Európskom liekopise alebo v národnom liekopise členského štátu môže byť nedostatočná na zabezpečenie kvality látky, príslušné orgány môžu od držiteľa povolenia na umiestnenie na trh požadovať viac vhodných špecifikácií. Príslušné orgány budú o tom informovať zodpovedné orgány pre predmetný liekopis. Držiteľ povolenia na umiestnenie na trh poskytne orgánom zodpovedným pre daný liekopis údaje o potvrdených nedostatkoch monografie a použité doplňujúce špecifikácie.

   V prípade analytických postupov obsiahnutých v Európskom liekopise sa opis nahradí v každom príslušnom odseku vhodným podrobným odkazom na monografiu (monografie) a všeobecnú kapitolu (kapitoly).

6. V prípade vstupných surovín pre účinnú látku (látky) alebo pomocnú látku (látky) neopísaných ani v Európskom liekopise ani v liekopise členského štátu, môže byť akceptovaný súlad s monografiou liekopisu tretej krajiny. V týchto prípadoch žiadateľ predloží kópiu monografie doplnenú zhodnotením analytických postupov obsiahnutých v monografii a v prípade potreby preklady.

7. Ak je účinná látka a/alebo vstupná surovina predmetom monografie Európskeho liekopisu, žiadateľ môže požiadať o osvedčenie zhody, ak je vydávaný Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liekov a uviesť ho v príslušnej časti tohto modulu. Tieto osvedčenia o zhode s monografiou Európskeho liekopisu sa považujú za náhradu príslušných údajov zodpovedajúcich častí opísaných v tomto module. Výrobca vydá žiadateľovi písomnú záruku, že výrobný postup nebol pozmenený od vydania osvedčenia o zhode Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liekov.

8. Pre presne definované účinné látky môže výrobca účinnej látky alebo žiadateľ zostaviť podrobný opis:

   i) výrobného postupu;

   ii) kontroly kvality počas výroby a

   iii) procesu validácie,

   aby ich výrobca účinnej látky predložil ako samostatný dokument priamo príslušným orgánom ako základná spisová dokumentácia účinnej látky.

   V takomto prípade však výrobca môže poskytnúť žiadateľovi všetky údaje, ktoré môžu byť potrebné pri neskoršom prevzatí zodpovednosti za liek. Výrobca písomne potvrdí žiadateľovi, že zabezpečí reprodukovateľnosť jednotlivých šarží a nepozmení výrobný postup alebo špecifikácie bez toho, aby o tom informoval žiadateľa. Dokumenty a údaje dokladané k žiadosti pri takejto zmene sa poskytnú príslušným orgánom; tieto dokumenty a údaje budú tiež doložené žiadateľovi, ak sa týkajú zmenenej časti základnej spisovej dokumentácie účinnej látky.

9. Žiadateľ musí preukázať, že osobitné opatrenia týkajúce sa prevencie prenosu zvieracích špongiformných encefalopatií (materiály pochádzajúce z prežúvavcov) v každom stupni výrobného postupu sú v súlade s materiálmi použitými v Metodických pokynoch pre minimalizovanie rizika prenosu nositeľa (agensu) zvieracej špongiformnej encefalopatie prostredníctvom liekov a v ich aktualizovaných dodatkoch, uverejnených Komisiou v *Úradnom vestníku Európskej únie*. Súlad s uvedenými metodickými pokynmi sa môže preukázať buď, prednostne, osvedčením o zhode s príslušnou monografiou Európskeho liekopisu, ktorý vydáva Európske riaditeľstvo pre kvalitu liekov alebo predložením vedeckých údajov dokazujúcich túto zhodu.

10. Pre cudzorodé látky sa poskytnú informácie vyhodnocujúce riziko so zreteľom na potenciálne znečistenie cudzorodými látkami, či už vírusového alebo iného charakteru, v súlade s príslušnými metodickými pokynmi a príslušnými všeobecnými monografiami a všeobecnými kapitolami Európskeho liekopisu.

11. Opíšu sa primerané podrobnosti o každom špeciálnom zariadení a vybavení, ktoré môže byť použité v ktoromkoľvek stupni výrobného postupu a pri kontrolných operáciách.

12. Ak sa výrobok v súlade s článkom 1 ods. 8 druhým pododsekom alebo s článkom 1 ods. 9 druhým pododsekom nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2017/745 ([9]) riadi touto smernicou, v spise o udelení povolenia na uvedenie na trh sa v prípade, že sú k dispozícii, uvedú výsledky posúdenia zhody časti pomôcky s príslušnými všeobecnými požiadavkami na bezpečnosť a výkon pomôcky stanovenými v prílohe I k uvedenému nariadeniu, ktoré sú súčasťou výrobcovho EÚ vyhlásenia o zhode alebo príslušného certifikátu vydaného notifikovanou osobou, ktorým sa výrobcovi povoľuje označiť zdravotnícku pomôcku označením CE.

([9]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2017/745 z 5. apríla 2017 o zdravotníckych pomôckach, zmene smernice 2001/83/ES, nariadenia (ES) č. 178/2002 a nariadenia (ES) č. 1223/2009 a o zrušení smerníc Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS (Ú. v. EÚ L 117, 5.5.2017, s. 1).

Ak spis neobsahuje výsledky posúdenia zhody uvedené v prvom odseku a v prípade, že sa na posúdení zhody pomôcky, ak sa používa osobitne, vyžaduje v súlade s nariadením (EÚ) 2017/745 účasť notifikovanej osoby, príslušný orgán požiada žiadateľa o predloženie stanoviska k zhode časti pomôcky s príslušnými všeobecnými požiadavkami na bezpečnosť a výkon pomôcky stanovenými v prílohe I k uvedenému nariadeniu vydaného notifikovanou osobou autorizovanou pre typ dotknutej pomôcky v súlade s uvedeným nariadením.

3.2.1 *Účinná látka (látky)*

3.2.1.1. Všeobecné informácie a informácie vzťahujúce sa na vstupné suroviny a ostatné suroviny

a) Poskytne sa informácia o názve účinnej látky, vrátane odporučeného medzinárodného nechráneného názvu (INN), prípadne názvu podľa Európskeho liekopisu, v prípade potreby, chemický názov (názvy).

Poskytne sa štruktúrny vzorec, vrátane relatívnej a absolútnej stereochémie, molekulový vzorec a relatívna molekulová hmotnosť. Pre biotechnologické lieky sa prípadne uvedie schematická sekvencia aminokyselín a relatívna molekulová hmotnosť.

Poskytne sa zoznam fyzikálno-chemických a iných podstatných vlastností účinnej látky, vrátane biologickej účinnosti biologických liekov.

b) Na účely tejto prílohy sa „vstupnými surovinami“ rozumejú všetky suroviny, z ktorých sa účinná látka vyrába alebo extrahuje.

Pri biologických liekoch sa „vstupnými surovinami“ rozumie akákoľvek látka biologického pôvodu ako sú mikroorganizmy, orgány a tkanivá, či už rastlinného alebo živočíšneho pôvodu, bunky alebo tekutiny (vrátane krvi alebo plazmy) humánneho alebo živočíšneho pôvodu a biotechnologické bunkové konštrukcie (bunkové substráty, ako aj rekombinantné, vrátane primárnych buniek).

Biologický liek je liek, ktorého účinná látka je biologická látka. Biologická látka je látka, ktorá je vyrobená alebo extrahovaná z biologického zdroja a na ktorej charakterizáciu a stanovenie kvality je potrebná kombinácia fyzikálnych, chemických a biologických skúšok, ako aj znalosť výrobného postupu a jeho kontroly. Za biologické lieky sa považujú: imunologické lieky a lieky získané z ľudskej krvi a plazmy, definované v odsekoch 4 a 10 článku 1, lieky v pôsobnosti časti A prílohy nariadenia (EHS) č. 2309/93 a lieky na inovatívnu terapiu definované v časti IV tejto prílohy.

Akékoľvek iné látky použité pri výrobe alebo extrakcii účinnej látky (látok), ale z ktorých nie je priamo odvodená účinná látka, ako sú činidlá, kultivačné média, plodové teľacie sérum, prísady a tlmivé roztoky použité pri chromatografii atď. sa považujú za zostatkové suroviny.

3.2.1.2. Výrobný postup účinnej látky (látok)

a) Opis výrobného postupu účinnej látky predstavuje žiadateľov záväzok k výrobe účinnej látky. Primerane sa opíše výrobný postup a postup kontroly, poskytnú sa požadované informácie ustanovené v metodických pokynoch uverejnených agentúrou EMEA.

b) Uvedú sa všetky suroviny potrebné na výrobu účinnej látky (látok), s určením, v ktorom stupni výroby sa každá surovina použije. Poskytnú sa informácie o kvalite a kontrole týchto surovín. Poskytnú sa informácie preukazujúce, že tieto suroviny zodpovedajú normám primeraným k ich určenému použitiu.

Uvedú sa zostatkové suroviny a tiež sa preukáže ich kvalita a kontrola.

Poskytne sa názov, adresa a zodpovednosť každého výrobcu, vrátane dodávateľov a každé navrhované miesto alebo zariadenie zahrnuté vo výrobe a skúškach.

c) Biologických liekov sa týkajú tieto doplňujúce požiadavky.

Opíše sa a preukáže pôvod a história vstupných surovín.

Vo vzťahu k osobitným opatreniam na prevenciu prenosu zvieracích špongiformných encefalopatií musí žiadateľ preukázať, že účinné látky sú v súlade s Metodickými pokynmi pre minimalizovanie rizika prenosu nositeľa (agensu) zvieracej špongiformnej encefalopatie prostredníctvom liekov a s ich aktualizovanými dodatkami, uverejnenými Komisiou v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Ak sa používajú bunkové kultúry, preukáže sa, že vlastnosti buniek ostávajú nezmenené pri výrobe a po nej.

Semená, bunkové kultúry, zdroje séra a plazmy a iné materiály biologického pôvodu a vždy, keď je to možné, východiskové suroviny, z ktorých sú vyrobené, sa skúšajú na cudzorodé látky.

Ak sa nedá vyhnúť prítomnosti patogénnych cudzorodých látok, príslušný materiál sa použije, iba ak sa preukáže, že ďalším spracovaním sa zabezpečí ich eliminácia a/alebo inaktivácia; tento postup sa má validovať.

Vždy, keď je to možné, výroba vakcín vychádza zo systému šarží zárodkov a z potvrdených bunkových kultúr. Pri bakteriálnych a vírusových vakcínach sa charakteristika infekčnej látky preukáže na zárodkoch. Okrem toho, pri živých vakcínach sa na zárodkoch preukáže stálosť charakteristík; ak je tento dôkaz nedostatočný, stálosť charakteristík sa preukáže aj vo výrobnom štádiu.

Pri liekoch vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy sa v súlade s opatreniami ustanovenými v časti III tejto prílohy opíše a preukáže pôvod a kritéria a postupy odberov, dopravy a skladovania vstupných materiálov.

Opíšu sa výrobné zariadenia a vybavenie.

d) Primerane sa opíšu skúšky a vstupné kritéria uskutočňované v každom kľúčovom stupni, informácie o kvalite a kontrole medziproduktov a validáciou procesov a/alebo hodnotiacich štúdií.

e) Ak sa nedá vyhnúť prítomnosti patogénnych cudzorodých látok, príslušný materiál sa použije, iba ak sa ďalším spracovaním zabezpečí ich eliminácia a/alebo inaktivácia a v odseku zaoberajúcim sa vyhodnotením bezpečnosti voči vírusom sa preukáže validácia postupu.

f) Poskytne sa opis a diskusia podstatných zmien vo výrobnom postupe pri vývoji a/alebo pri výrobe v mieste výroby účinnej látky.

3.2.1.3. Charakterizácia účinnej látky (látok)

Poskytnú sa údaje objasňujúce štruktúru a ostatné vlastnosti účinnej látky (látok).

Poskytne sa potvrdenie štruktúry účinnej látky (látok) založené na akýchkoľvek fyzikálno-chemických a/alebo chemických a/alebo biologických metódach, ako aj informácie o nečistotách.

3.2.1.4. Kontrola účinnej látky (látok)

Poskytnú sa podrobné informácie o špecifikáciách použitých na rutinnú kontrolu účinnej látky (látok), zdôvodnenie výberu týchto špecifikácií, o analytických metódach a ich validácii.

Uvedú sa výsledky kontrol uskutočnených na jednotlivých šaržiach vyrobených počas vývoja.

3.2.1.5. Normy alebo referenčné látky

Určia sa a podrobne sa opíšu normy a referenčné prípravky. Prípadne sa použije chemický a biologický referenčný materiál z Európskeho liekopisu.

3.2.1.6. Balenie a systém uzatvorenia účinnej látky

Poskytne sa opis balenia a systému (systémov) uzatvorenia a ich špecifikácie.

3.2.1.7. Stálosť účinnej látky (látok)

a) Zhrnú sa typy uskutočnených štúdií, použité protokoly a výsledky týchto štúdií.

b) Vo vhodnom formáte sa uvedú podrobné výsledky štúdii stálosti, vrátane informácií o analytických postupoch použitých na získavanie údajov a validácie týchto postupov.

c) Poskytne sa poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie.

3.2.2. *Hotový liek*

3.2.2.1. Opis a zloženie hotového lieku

Poskytne sa opis hotového lieku a jeho zloženia. Táto informácia má zahrňovať opis liekovej formy a zloženie s uvedením všetkých zložiek hotového lieku, ich množstva v jednotke balenia, funkcie zložiek:

— aktívnej látky (látok),

— pomocnej látky (látok), bez ohľadu na ich charakter alebo použité množstvo, vrátane farbív, konzervačných látok, pomocných látok, stabilizátorov, zahusťujúcich látok, emulgátorov, látok upravujúcich chuť a vôňu atď.,

— konštitučných látok na prípravu liekových foriem (tvrdé tobolky, mäkké tobolky, rektálne čapíky, obaľované tablety, filmovou vrstvou poťahované tablety) určených na perorálne použitie,

— tieto údaje sa doplnia všetkými podstatnými údajmi týkajúcimi sa typu obalu a prípadne spôsobu uzatvorenia, spolu s podrobnými pokynmi na použitie a zaobchádzanie s liekom a ktoré sa budú dodávať spolu s liekom.

„Zvyčajnou terminológiou“ používanou pri opise zložiek lieku sa bez ohľadu na uplatňovanie ostatných ustanovení článku 8 ods. 3 písm. c) rozumie:

— pri výrobkoch uvedených v Európskom liekopise alebo, ak nie sú v ňom, tak v národnom liekopise niektorého z členských štátov, hlavný názov, podľa príslušnej monografie s odkazom na príslušný liekopis,

— pri iných látkach medzinárodný nechránený názov (INN) odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou alebo, ak takýto názov nemá presné vedecké označenie (názov); látky, ktoré nemajú medzinárodný nechránený názov ani presné vedecké označenie, opíšu sa vo vyhlásení o tom, ako a z čoho sa pripravili a prípadne sa doplnia všetky iné dôležité podrobnosti,

— pri farbivách označenie kódom „E“, ktorým im bol priradený v smernici Rady 78/25/EHS z 12. decembra 1977 o aproximácii právnych predpisov členských štátov týkajúcich sa farbív, ktoré sa môžu pridávať do liekov ([10]) a/alebo smernice Európskeho parlamentu a Rady 94/36/ES z 30. júna 1994 o farbivách na použitie v potravinách ([11]).

Aby sa dalo uviesť „kvantitatívne zloženie“ účinnej látky (látok) hotových liekov, je potrebné, v závislosti od príslušnej liekovej formy, určiť množstvo alebo počet jednotiek biologickej aktivity buď na jednotku dávky, alebo jednotku hmotnosti alebo objemu každej účinnej látky.

Účinné látky prítomné vo forme zlúčenín alebo ich derivátov sa kvantitatívne stanovia celkovou hmotnosťou a ak je to potrebné alebo významnejšie, hmotnosťou účinnej frakcie molekuly.

([10]) Ú. v. ES L 11, 14.1.1978, s. 18.
([11]) Ú. v. ES L 237, 10.9.1994, s. 13.

Pri liekoch obsahujúcich účinnú látku, ktorá je po prvýkrát predmetom žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh v ktoromkoľvek členskom štáte, kvantitatívne zloženie účinnej látky, ktorá je soľou alebo hydrátom, sa systematicky vyjadruje celkovou hmotnosťou účinnej frakcie molekuly. Všetky následne povolené lieky v členských štátoch majú mať kvantitatívne zloženie uvedené pre tú istú účinnú látku rovnakým spôsobom.

Jednotky biologickej aktivity sa použijú pri látkach, ktoré sa nemôžu definovať chemicky. V prípadoch, keď bola Svetovou zdravotníckou organizáciou definovaná jednotka biologickej aktivity, použije sa táto jednotka. Keď medzinárodná jednotka nebola definovaná, jednotky biologickej aktivity sa vyjadria takým spôsobom, aby sa poskytli jednoznačné informácie o aktivite použitej látky, v prípade potreby sa použijú jednotky Európskeho liekopisu.

3.2.2.2. Farmaceutický vývoj

Táto kapitola má byť venovaná informáciám o vývojových štúdiách uskutočnených tak, aby určenie zloženia, liekovej formy, výrobného postupu, systémov uzatvorenia balenia, mikrobiologických vlastností a návodu na použitie zodpovedali určenému účelu použitia uvedenému v spisovej dokumentácii k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh.

Štúdie opísané v tejto kapitole sa odlišujú od rutinných kontrolných skúšok realizovaných v závislosti od špecifikácií. Kritické parametre formulácie a výrobné vlastnosti ovplyvňujúce reprodukovateľnosť šarží, účinnosť lieku a kvalitu lieku sa majú identifikovať a opísať. Doplňujúce podporné údaje, v prípade potreby, sa majú uviesť s odkazom na príslušné kapitoly modulu 4 (správy o neklinických štúdiách) a modulu 5 (správy o klinických štúdiách) spisovej dokumentácie k žiadosti o umiestnenie na trh.

a) Preukáže sa znášanlivosť (kompatibilita) účinnej látky s pomocnými látkami a základné fyzikálno-chemické vlastnosti účinnej látky, ktoré môžu ovplyvniť účinnosť hotového výrobku alebo v prípade kombinovaných výrobkov vzájomnú znášanlivosť jednotlivých účinných látok.

b) Dokumentuje sa výber pomocných látok, najmä vo vzťahu k ich príslušným funkciám a koncentrácii.

c) Poskytne sa opis vývoja hotového výrobku s ohľadom na navrhovaný spôsob podávania a použitia.

d) Musí sa odôvodniť každé prekročenie dávkovania.

e) Čo sa týka fyzikálno-chemických a biologických vlastností, uvedie sa a zdokumentuje každý parameter podstatný pre účinnosť hotového výrobku.

f) Uvedie sa výber a optimalizácia výrobného postupu, ako aj rozdiely medzi výrobným postupom (postupmi) použitým na výrobu základných klinických šarží a postupom použitým na výrobu navrhovaného hotového lieku.

g) Preukáže sa vhodnosť obalu a systému uzatvorenia použitého na skladovanie, prepravu a použitie hotového výrobku. Môže byť potrebné posúdiť možnú interakcia lieku s obalom.

h) Mikrobiologické vlastnosti zloženia vo vzťahu k nesterilným a sterilným výrobkom majú byť v súlade s ustanoveniami Európskeho liekopisu a majú byť zdokumentované.

i) Aby sa poskytla primeraná a podporná informácia pri označovaní, doloží sa znášanlivosť (kompatibilita) hotového výrobku s roztokom na rekonštitúciu alebo dávkovacím zariadením.

3.2.2.3. Výrobný postup hotového liečiva

a) Opis spôsobu výroby priložený k žiadosti o povolenie umiestnenia na trh podľa článku 8 ods. 3 písm. d) sa vypracuje takým spôsobom, aby poskytoval primeraný prehľad o povahe použitých operácií.

Na tento účel má obsahovať aspoň:

— zmienku o rôznych štádiách výroby, vrátane kontrolných operácií a zodpovedajúcich kritériách akceptovateľnosti, aby bolo možné posúdiť, či by postupy použité pri výrobe liekovej formy mohli vyvolať negatívne zmeny zložiek,

— v prípade nepretržitej výroby všetky údaje týkajúce sa opatrení na zabezpečenie homogénnosti hotového výrobku,

— experimentálne štúdie vyhodnocujúce výrobný postup, ak sa použije neštandardný spôsob výroby alebo kde je kritický pre výrobok,

— pri sterilných liekoch podrobnosti o procese sterilizácie a/alebo použitých aseptických postupoch,

— podrobné zloženie šarže.

Poskytne sa názov, adresa a miera zodpovednosti každého výrobcu, vrátane zmluvných dodávateľov a každé navrhované miesto výroby alebo zariadenie zahrnuté do výroby a skúšok.

b) Zahrnú sa údaje týkajúce sa kontrolných skúšok výrobku, ktoré sa môžu uskutočniť v medzistupňoch výrobného postupu s cieľom zabezpečenia konzistentnosti výrobného postupu.

Keď žiadateľ výnimočne navrhuje analytickú metódu na skúšky hotového výrobku, ktorá nezahrňuje stanovenie všetkých účinných látok (alebo všetkých pomocných látok, ktoré sú predmetom rovnakých požiadaviek ako aktívne látky), tieto skúšky sú nevyhnutné pre kontrolu zhody výrobku s uvádzaným zložením.

To isté platí, keď kontrola kvality hotového lieku závisí od kontrolných skúšok v priebehu výroby, najmä ak kvalita lieku je závislá od spôsobu jeho výroby.

c) Poskytnú sa opis, dokumentácia a výsledky štúdií vyhodnocovania kritických stupňov alebo kritických skúšok použitých vo výrobe.

3.2.2.4. Kontrola pomocných látok

a) Uvedie sa zoznam všetkých surovín potrebných na výrobu pomocných látok s uvedením, v ktorom štádiu výroby sa každá z nich použije. Poskytnú sa informácie o kvalite a kontrole týchto surovín. Poskytnú sa informácie preukazujúce, že tieto suroviny zodpovedajú normám primeraným k ich určenému použitiu.

Všetky farbivá musia spĺňať požiadavky smerníc 78/25/EHS a/alebo 94/36/ES. Okrem toho musia farbivá spĺňať zmenené a doplnené kritéria čistoty, ustanovené smernicou 95/45/ES.

b) Pre každú pomocnú látku sa podrobne uvedú špecifikácie a ich zdôvodnenie. Opíšu sa analytické postupy a ich validácia.

c) Osobitná pozornosť sa venuje pomocným látkam humánneho alebo živočíšneho pôvodu.

Čo sa týka osobitných opatrení na prevenciu prenosu zvieracích špongiformných encefalopatií, žiadateľ musí, aj pre pomocné látky, preukázať, z ktorých sa liek vyrába, že sú v zhode s Metodickými pokynmi pre minimalizovanie rizika prenosu nositeľa (agensu) zvieracej špongiformnej encefalopatie prostredníctvom liekov a s ich aktualizovanými dodatkami, uverejnenými Komisiou v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Zhoda s uvedenými metodickými pokynmi sa môže, najlepšie, preukázať predložením buď osvedčenia o zhode s príslušnou monografiou Európskeho liekopisu o prenosných špongiformných encefalopatiách alebo predložením vedeckých údajov dokazujúcich túto zhodu.

d) Nové pomocné látky:

Pre pomocné látky po prvýkrát použité v lieku alebo pri novom spôsobe jeho podávania, sa poskytnú úplné údaje o ich výrobe, charakterizácii a kontrolách, s odkazmi na podporné údaje o toxikologicko-farmakologickej a klinickej bezpečnosti, v súlade s vyššie opísaným formátom pre účinnú látku.

Poskytne sa dokument obsahujúci podrobné chemické, farmaceutické a biologické informácie. Tieto informácie sa uvedú usporiadané v rovnakom poradí ako v kapitole venovanej účinnej látke (látkam) v module 3.

Informácie o pomocnej látke alebo o novej pomocnej látke (látkach) môžu byť uvedené ako samostatný dokument vo forme opísanej v príslušných odsekoch. Ak žiadateľ nie je výrobcom novej pomocnej látky, uvedený samostatný dokument sa sprístupní žiadateľovi, aby ho mohol predložiť príslušnému orgánu.

Doplňujúce informácie o štúdiách toxicity novej pomocnej látky sa poskytnú v module 4 tejto spisovej dokumentácie.

Klinické štúdie sa poskytnú v module 5.

3.2.2.5. Kontrola hotového lieku

Pri kontrole hotového lieku je šarža lieku jednotka, ktorá zahŕňa modul jednotiek lieku, ktoré boli vyrobené z rovnakého počiatočného množstva suroviny a prešli rovnakou sériou výrobných a/alebo sterilizačných operácií, alebo v prípade nepretržitého procesu, modul jednotiek vyrobených v určitom časovom intervale.

Ak to nie je primerane preukázané, maximálna povolená odchýlka obsahu účinnej látky nemá v čase výroby presiahnuť ±5 %.

Poskytne sa podrobná informácia o špecifikáciách, (prepúšťanie a distribúcia, čas skladovania) zdôvodnenie ich výberu, analytické metódy a ich validácia.

3.2.2.6. Normy alebo referenčné materiály

Určia sa a podrobne sa opíšu normy a referenčné prípravky použité na skúšky hotového lieku v prípade, že neboli poskytnuté v časti týkajúcej sa účinnej látky.

3.2.2.7. Balenie a uzáver hotového lieku

Poskytne sa opis obalu a systému (systémov) uzatvorenia, vrátane identifikácie každého materiálu na vnútorný obal a jeho špecifikácie. Špecifikácie majú obsahovať opis a určenie typu. Prípadne sa zahrnú neliekopisné metódy (aj s ich validáciou).

Pre vonkajší obalový materiál bez priamej funkcie sa poskytne iba stručný opis. Pre funkčné obalové materiály sa poskytne doplňujúca informácia.

3.2.2.8. Stálosť hotového lieku

a) Zhrnú sa druhy uskutočnených skúšok, protokoly postupov a výsledky štúdií.

b) Vo vhodnej forme sa uvedú podrobné výsledky štúdií stálosti, vrátane informácií o analytických metódach použitých na získanie údajov a o validácii týchto metód; v prípade vakcín, ak je to potrebné, sa uvedie informácia o kumulatívnej stálosti.

c) Poskytne sa poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie.

4. MODUL 4: TOXIKOLOGICKO-FARMAKOLOGICKÉ SPRÁVY

4.1. **Formát a prezentácia údajov a dokumentov**

Všeobecný charakter modulu 4 je takýto:

- Obsah
- Správy o štúdiách
  - *Farmakológia*
    - Primárna farmakodynamika
    - Sekundárna farmakodynamika
    - Farmakológia bezpečnosti
    - Farmakodynamické interakcie
  - *Farmakokinetika*
    - Analytické metódy a správy o ich validácii
    - Absorpcia
    - Distribúcia
    - Metabolizmus
    - Vylučovanie
    - Farmakokinetické interakcie (toxikologicko-farmakologické)
    - Iné farmakokinetické štúdie
  - *Toxicita*
    - Toxicita po jednorazovom podaní
    - Toxicita po opakovanom podaní
    - Genotoxicita
      - *In vitro*
      - *In vivo* (vrátane podporných toxikologicko-kinetických hodnotení)
    - Karcinogenita
      - Dlhodobé štúdie
      - Krátko- a strednodobé štúdie
      - Iné štúdie
    - Reprodukčná a vývojová toxicita
      - Plodnosť a predčasný zárodkový (embryonálny) vývoj
      - Zárodkový a plodový vývoj
      - Vývoj pred narodením a po narodení (prenatálny a postnatálny vývoj)
      - Štúdie, pri ktorých predchodcovia (mladé zvieratá) sú liečení a/alebo budú neskoršie hodnotení
    - Lokálna tolerancia
  - *Ostatné toxikologické štúdie*
    - Antigenicita
    - Imunotoxicita
    - Mechanistické štúdie
    - Závislosť
    - Metabolity
    - Nečistoty
    - Iné
    - Odkazy na literatúru

4.2. **Obsah: základné zásady a požiadavky**

Osobitná pozornosť sa má venovať týmto vybraným bodom.

1. Farmakologické a toxikologické skúšky musia preukázať:

   a) potenciálnu toxicitu výrobku a jeho všetky nebezpečné alebo nežiaduce toxické účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u ľudí pri navrhovaných podmienkach použitia; tieto účinky sa musia posúdiť vo vzťahu k patologickým podmienkam;

   b) farmakologické vlastnosti výrobku, v kvalitatívnom aj kvantitatívnom vzťahu k navrhnutému použitiu u ľudí. Všetky výsledky musia byť spoľahlivé a všeobecne použiteľné. Vždy, keď je to možné, pri navrhovaní experimentálnych metód a pri vyhodnocovaní výsledkov sa použijú matematické a štatistické postupy.

   Okrem toho je pre klinických lekárov potrebné uviesť informáciu o terapeutickom a toxikologickom potenciáli výrobku.

2. Pri biologických liekoch ako sú imunologické lieky a lieky vyrobené z ľudskej krvi a plazmy môže byť nevyhnutné prispôsobiť požiadavky tohto modulu jednotlivým výrobkom; preto žiadateľ odôvodní uskutočnený program skúšok.

   Pri stanovovaní programu skúšok sa do úvahy vezme toto:

   všetky skúšky vyžadujúce opakované podanie produktu sa navrhnú tak, aby zohľadnili možnú indukciu protilátok a ich vzájomné pôsobenie;

   zohľadní sa hodnotenie reprodukčnej funkcie, zárodkovej/plodovej a perinatálnej toxicity, mutagénneho potenciálu a karcinogénneho potenciálu. Ak sú okrem účinných látok podozrivé aj iné zložky, môže zhodnotenie ich odstránenia nahradiť štúdiu.

3. Preskúma sa toxicita a farmakokinetika pomocnej látky po prvýkrát použitej vo farmaceutickej oblasti.

4. Keď je možný značný rozklad počas skladovania lieku, posúdi sa toxicita rozkladných produktov.

4.2.1. *Farmakológia*

Farmakologické štúdie sa uberajú v dvoch líniách prístupu:

— Po prvé, primerane sa preskúmajú a opíšu účinky, na ktorých je založené navrhované terapeutické použitie. Keď je to možné, uznávané a overené skúšky sa použijú nielen *in vitro* ale aj *in vivo*. Nové experimentálne techniky sa musia opísať tak podrobne, aby ich bolo možné reprodukovať. Výsledky sa vyjadria kvantitatívne, napríklad krivkami závislosti účinku od dávky účinku od času atď. Vždy, keď je to možné, porovnajú sa s údajmi týkajúcimi sa látky alebo látok s podobnými terapeutickými účinkami.

— Po druhé, žiadateľ má preskúmať potenciálne farmakodynamické účinky látky na fyziologické funkcie. Tento výskum sa uskutoční pri vystavení dávkam v predpokladanom intervale a pri vyšších dávkach. Experimentálne techniky, pokiaľ nie sú štandardnými postupmi, sa musia opísať tak podrobne, aby ich bolo možné reprodukovať a skúšajúci musí overiť ich právoplatnosť. Preskúmajú sa akékoľvek podozrivé modifikácie účinkov vyplývajúce z opakovaného podávania látky.

  Pre farmakodynamické interakcie lieku sa skúšky kombinácií účinných látok môžu uskutočniť buď sledovaním farmakologických prejavov alebo prejavov terapeutických účinkov. V prvom prípade má farmakodynamická štúdia preukázať tie interakcie, ktoré môžu vytvoriť cennú kombináciu pre terapeutické použitie. V druhom prípade, keď sa vedecké overenie kombinácie hľadá cez terapeutické experimenty, výskum má preukázať, či účinky očakávané od kombinácie sa môžu preukázať na zvieratách a aspoň sa preskúma význam akýchkoľvek súbežných efektov.

4.2.2. *Farmakokinetika*

Farmakokinetika znamená štúdium správania sa účinnej látky a jej metabolitov v organizme a zahŕňa štúdium absorpcie, distribúcie, metabolizmu (biotransformácií) a vylučovania týchto látok.

Štúdium týchto rôznych fáz sa môže uskutočniť fyzikálnymi, chemickými alebo prípadne biologickými metódami a pozorovaním skutočnej farmakodynamickej aktivity samotnej látky.

Informácie o distribúcii a vylučovaní sú potrebné pri chemoterapeutických výrobkoch (antibiotiká atď.), pri výrobkoch, ktorých použitie spočíva na nefarmakodynamickom účinku (napr. početné diagnostické prostriedky atď.) a vo všetkých prípadoch, keď sú tieto získané údaje nepostrádateľné pre podanie človeku.

In vitro štúdie sa môžu pre porovnanie so živočíšnym materiálom tiež prednostne uskutočniť na materiáli humánneho pôvodu (napr. viazanie na proteíny, metabolizmus, vzájomná interakcia liekov).

Potrebný je farmakokinetický výskum všetkých farmakologicky účinných látok. V prípade nových kombinácií známych látok, ktoré boli preskúmané v súlade s ustanoveniami tejto smernice, sa nemusia vyžadovať farmakokinetické štúdie, ak je ich vynechanie odôvodnené skúškami toxicity a terapeutickým experimentovaním.

Farmakokinetický program má byť navrhnutý tak, aby umožnil porovnanie a extrapoláciu medzi zvieratami a ľuďmi.

4.2.3. *Toxicita*

a) Toxicita po jednorazovom podaní (akútna toxicita)

Skúškou akútnej toxicity sa rozumie kvalitatívne a kvantitatívne štúdium toxických reakcií, ktoré môžu vzniknúť po jednorazovom podaní účinnej látky alebo látok obsiahnutých v lieku v proporciách a fyzikálno-chemickom stave, v akom sú prítomné v skutočnom výrobku.

Skúšky akútnej toxicity sa musia uskutočniť v súlade s príslušnými smernicami uverejnenými Európskou agentúrou pre hodnotenie liekov.

b) Toxicita po opakovanom podaní (subakútna alebo chronická toxicita)

Cieľom skúšok toxicity po opakovanom podaní je odhaliť akékoľvek fyziologické a/alebo anatomicko-patologické zmeny vyvolané opakovaným podávaním účinnej látky alebo kombinácie účinných látok, ktoré sa skúmajú a stanoviť, ako tieto zmeny súvisia s dávkovaním.

Vo všeobecnosti je žiaduce, aby sa vykonali dve skúšky: jedna krátkodobá, trvajúca od dvoch do štyroch týždňov, druhá dlhodobá. Trvanie druhej skúšky závisí od podmienok klinického použitia. Jej cieľom je experimentálne opísať potenciálne nežiaduce účinky, na ktoré by sa mala klásť pozornosť pri klinických štúdiách. Dĺžka je stanovená v príslušných smerniciach uverejnených agentúrou EMEA.

c) Genotoxicita

Účelom štúdia mutagénneho a klastogénneho potenciálu je odhaliť zmeny, ktoré môže látka spôsobiť na genetickom materiáli jednotlivcov alebo buniek. Mutagénne látky môžu predstavovať riziko pre zdravie, keďže vystavenie mutagénnym látkam prináša riziko vyvolania mutácie plodov s možnosťou dedičných porúch a riziko somatických mutácií vrátane tých, ktoré vedú k rakovine. Tieto štúdie sú povinné pre každú novú látku.

d) Karcinogenita

Bežne sa vyžadujú skúšky zamerané na odhalenie karcinogénnych účinkov:

1. Tieto štúdie sa uskutočnia pri akomkoľvek lieku, pri ktorom sa predpokladá klinické použitie počas dlhšej časti života pacienta, neprerušene alebo opakovane prerušovaným spôsobom.

2. Tieto štúdie sa odporúčajú pre niektoré lieky, ak je podozrenie o ich karcinogénnom potenciáli, napr. pri výrobku tej istej triedy alebo podobnej štruktúry alebo na základe štúdie toxicity po opakovanom podaní.

3. Nie sú potrebné štúdie s jednoznačne genotoxickými látkami, o ktorých sa predpokladá, že sú karcinogénne na viac druhov, vyvodzujúc z toho riziko pre ľudí. Ak takýto liek je určený na chronické podávanie ľuďom, môže byť potrebná chronická štúdia na včasnú detekciu tumorigénnych účinkov.

e) Reprodukčná a vývojová toxicita

Preskúmanie možnosti poškodenia samčej alebo samičej reprodukčnej funkcie, ako aj škodlivých účinkov na potomstvo sa uskutoční pomocou vhodných skúšok.

Tieto skúšky zahŕňajú štúdie účinku na reprodukčnú funkciu dospelých samcov a samíc, štúdie toxických a teratogénnych (plod poškodzujúcich) účinkov vo všetkých štádiách vývojových štádiách od počatia po pohlavnú dospelosť, ako aj skrytých účinkov, keď skúmaný liek bolo podávané samici počas gravidity.

Vynechanie týchto skúšok sa musí primerane zdôvodniť.

V závislosti od určeného použitia lieku, môžu byť zárukou doplňujúce štúdie sledujúce vývoj pri podávaní lieku potomstvu.

Štúdie zárodkovej/plodovej toxicity sa majú bežne uskutočniť na dvoch druhoch cicavcov, jeden má byť iný ako hlodavec. Perinatálne a postnatálne štúdie sa uskutočnia aspoň na jednom druhu. Ak je známe, že metabolizmus lieku u niektorého druhu je podobný ako u človeka, je žiaduce zaradiť tento druh. Tiež je žiaduce, aby to bol tento istý druh ako pri štúdiách toxicity pri opakovanom podaní.

Pri stanovení stratégie štúdií sa vezme do úvahy stav vedeckého poznania v čase podávania žiadosti.

f) Lokálna znášanlivosť

Účelom štúdia lokálnej znášanlivosti je zistiť, či sa liek (účinné látky aj pomocné látky) znáša s tými miestami na tele, ktoré môžu prísť do kontaktu s liekom v dôsledku jeho podávania pri klinickom použití. Stratégia skúšok má byť taká, aby sa mohli rozlíšiť akékoľvek mechanické účinky podávania alebo čisto fyzikálno-chemické pôsobenie výrobku od toxikologických alebo farmakodynamických účinkov.

Skúšky lokálnej znášanlivosti sa majú uskutočniť s prípravkami vyvinutými na humánne použitie, s použitím nosiča a/alebo pomocných látok pri podávaní kontrolnej skupine (skupinám). Podľa potreby sa zahrnú pozitívne kontroly/referenčné látky.

Stratégia skúšok lokálnej znášanlivosti (výber druhov, trvanie, početnosť a spôsob podávania) bude závisieť od skúmaného problému a navrhovaných podmienok podávania pri klinickom použití. V prípade potreby sa uskutoční skúška vratnosti (reverzibility) lokálnych poškodení.

Štúdie na zvieratách sa môžu nahradiť overenými *in vitro* skúškami za predpokladu, že výsledky skúšok porovnateľnej kvality a užitočnosti pre účel overenia bezpečnosti.

Scitlivujúci potenciál chemikálií nanášaných na pokožku (napr. dermálnu, rektálnu, vaginálnu) má byť overený aspoň na jednom v súčasnosti dostupnom skúšobnom systéme (skúška na morčatách alebo lokálna skúška na lymfatických uzlinách).

5. MODUL 5: SPRÁVY O KLINICKÝCH ŠTÚDIÁCH

5.1. **Formát a prezentácia údajov a dokumentov**

Všeobecný charakter modulu 5 je takýto:

— Obsah správ o klinických štúdiách

— Tabuľkový zoznam všetkých klinických štúdií

— Správy o klinických štúdiách

  — *Správy o biofarmaceutických štúdiách*

    — Správy o štúdiu biologickej dostupnosti

    — Správy o porovnávacej štúdii biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti

    — Správa o štúdiu korelácie *in vitro – in vivo*

    — Správy o bioanalytických a analytických metódach

— *Správy o štúdiách týkajúcich sa farmakokinetiky na humánnych biomateriáloch*

— Správy o štúdiu viazania na proteíny plazmy

— Správy o štúdiách metabolizmu a interakciách v pečeni

— Správy o štúdiách na iných humánnych biomateriáloch

— *Správy o farmakokinetických štúdiách na človeku*

— Správy o štúdiu farmakokinetiky a počiatočnej tolerantnosti zdravých jedincov

— Správy o štúdiu farmakokinetiky a počiatočnej tolerantnosti pacientov

— Správa o štúdiu vnútorných faktorov farmakokinetiky

— Správy o štúdiu vonkajších faktorov farmakokinetiky

— Správy o štúdiu populačnej farmakokinetiky

— *Správy o farmakodynamických štúdiách na človeku*

— Správy o štúdiu farmakodynamiky a farmakokynetiky/farmakodynamiky zdravých jedincov

— Správy o štúdiu farmakodynamiky a farmakokynetiky/farmakodynamiky pacientov

— *Správy o štúdiách účinnosti a bezpečnosti*

— Správy o kontrolovaných klinických štúdiách vo vzťahu k uvádzanej indikácií

— Správy o neriadených klinických štúdiách

— Správy o analýze údajov získaných z viac ako jednej štúdie vrátane všetkých formálne začlenených analýz, meta-analýz a krížových analýz.

— Ostatné správy o štúdiách

— *Správy o skúsenostiach po umiestnení na trh*

— Odkazy na literatúru

5.2. **Obsah: základné zásady a požiadavky**

Osobitná pozornosť sa má venovať týmto vybraným častiam.

a) Klinické údaje, ktoré sa majú poskytnúť podľa článkov 8 ods. 3 bod i) a 10 ods. 1, musia umožniť zaujať dostatočne dobre podložené a vedecky platné stanovisko k tomu, či liek spĺňa určené kritéria pre udelenie povolenia na umiestnenie na trh. V dôsledku toho je základnou požiadavkou, aby sa uviedli výsledky všetkých klinických skúšok, bez ohľadu na to, či sú priaznivé alebo nie.

b) Klinickým skúškam musia vždy predchádzať príslušné farmakologické a toxikologické skúšky vykonané na zvieratách v súlade s požiadavkami modulu 4 tejto prílohy. Skúšajúci sa musí oboznámiť so závermi vyvodenými z farmakologických a toxikologických štúdií a z toho dôvodu mu musí žiadateľ poskytnúť aspoň brožúru pre skúšajúceho, pozostávajúcu zo všetkých dôležitých informácií, ktoré sú známe pred začatím klinických skúšok, vrátane chemických, farmaceutických a biologických údajov, toxikologických, farmakokinetických a farmakodynamických údajov u zvierat a výsledkov predchádzajúcich klinických skúšok, s príslušnými údajmi zdôvodňujúcimi podstatu, rozsah a trvanie navrhnutej skúšky; na požiadanie sa poskytnú kompletné farmakologické a toxikologické správy. Pri materiáloch ľudského alebo živočíšneho pôvodu sa použijú všetky dostupné prostriedky, aby sa zabezpečila bezpečnosť pred prenosom infekčných činiteľov pred začatím pokusu.

c) Držiteľ povolenia na umiestnenie na trh musí pre základné dokumenty klinických skúšok (vrátane prípadných formulárov správ), iných ako je zdravotná dokumentácia pacienta dohodnúť, že budú uchované vlastníkmi týchto údajov:

— najmenej 15 rokov po skončení alebo prerušení pokusu,

— alebo najmenej dva roky po udelení posledného povolenia na umiestnenie na trh Európskeho spoločenstva a keď v Európskom spoločenstve nie sú schvaľované alebo plánované žiadosti o povolenie umiestnenia na trh,

— alebo najmenej na dva roky po formálnom prerušení klinického vývoja skúmaného výrobku.

Zdravotná dokumentácia pacientov by mala byť uchovaná v súlade na maximálnu dobu povolenú nemocnicou, inštitúciou alebo súkromnou praxou.

Dokumenty môžu byť uchované na dlhšiu dobu, ak je to vyžadované platnými regulačnými požiadavkami alebo so súhlasom zadávateľa. Povinnosťou zadávateľa je informovať nemocnicu, inštitúciu alebo súkromnú prax, že tieto dokumenty už nie je potrebné ďalej uchovávať.

Zadávateľ alebo iný vlastník údajov uchová všetku ostatnú dokumentáciu týkajúcu sa skúšok tak dlho, kým je výrobok povolený. Táto dokumentácia má zahŕňať: protokol obsahujúci odôvodnenie, ciele a štatistickú stratégiu a metodológiu pokusu s podmienkami, za ktorých boli uskutočnené a organizované a podrobné údaje o skúšanom výrobku, referenčnom lieku a/alebo použitom placebe; štandardné pracovné postupy; brožúru pre skúšajúceho; všetky písomné stanoviská k protokolu a postupom; záznamy o pozorovaní každého jednotlivca, zúčastneného na pokusoch; záverečnú správu; osvedčenie (osvedčenia) o audite, ak je k dispozícii. Záverečnú správu uchová zadávateľ alebo následný vlastník päť rokov po uplynutí doby platnosti povolenia pre liek.

Okrem toho držiteľ povolenia na umiestnenie na trh môže pre skúšky vykonané v rámci Európskeho spoločenstva urobiť akékoľvek doplňujúce úpravy archivácie dokumentácie, ktoré sú v súlade s ustanoveniami smernice 2001/20/ES a podrobnými vykonávacími predpismi.

Zdokumentuje sa akákoľvek zmena vlastníctva údajov.

Všetky údaje a dokumenty sa na požiadanie sprístupnia príslušným orgánom.

d) Údaje z každej klinickej skúšky musia obsahovať dostatok podrobností, aby bolo možné objektívne posúdiť:

— protokol obsahujúci odôvodnenie, ciele a štatistickú stratégiu a metodológiu skúšky s podmienkami, za ktorých boli uskutočnené a organizované a podrobné údaje o použitom skúšanom lieku;

— osvedčenie (osvedčenia) o audite, ak je k dispozícii;

— zoznam skúšajúcich a každý skúšajúci uvedie svoje meno, adresu, funkcie, kvalifikáciu a klinické povinnosti, miesto, kde bola skúška uskutočnená a modul informácií jednotlivo o každom pacientovi, vrátane záznamov o pozorovaní každého jednotlivca, zúčastneného na skúškach;

— záverečná správa podpísaná skúšajúcim a pri multicentrických skúškach všetkými skúšajúcimi alebo koordinujúcim (hlavným) skúšajúcim.

e) Vyššie uvedené údaje o klinických skúškach sa doručia príslušným orgánom. Po dohode s príslušnými orgánmi môže žiadateľ vynechať časť týchto informácií. Na požiadanie sa bezodkladne poskytne kompletná dokumentácia.

Skúšajúci vo svojich záveroch o experimentálnych poznatkoch vyjadrí záver o neškodnosti výrobku pri normálnych podmienkach použitia na jeho toleranciu, účinnosť a uvedie akékoľvek užitočné informácie týkajúce sa indikácií a kontraindikácií, dávkovania a priemernej dĺžky liečby, ako aj všetky osobitné opatrenia, ktoré je potrebné urobiť počas liečby ako aj klinické príznaky predávkovania. V správe o výsledkoch multricentrickej štúdie hlavný skúšajúci vyjadrí vo svojich záveroch názor na neškodnosť a účinnosť skúšaného lieku v mene všetkých centier.

f) Pre každú skúšku sa zhrnú klinické pozorovania a uvedie sa:

1. počet a pohlavie skúšaných jedincov;

2. výber a rozdelenie pacientov zaradených do výskumu podľa veku a porovnávacie skúšky;

3. počet pacientov predčasne stiahnutých zo skúšok a príčiny tohto stiahnutia;

4. keď sa kontrolované skúšky uskutočnili za vyššie uvedených podmienok, či kontrolná skupina:

— nedostávala žiadnu liečbu,

— dostávala placebo,

— dostávala iný liek so známym účinkom,

— dostávala inú liečbu, ako je liečba pomocou liekov;

5. početnosť výskytu pozorovaných nežiaducich účinkov;

6. podrobnosti týkajúce sa pacientov, ktorí môžu byť vystavení väčšiemu riziku, napr. starší ľudia, deti, ženy počas gravidity alebo menštruácie alebo takých, ktorých fyziologické alebo patologické podmienky vyžadujú osobitnú pozornosť;

7. parametre alebo kritériá hodnotenia účinnosti a výsledky podľa týchto parametrov;

8. štatistické vyhodnotenie výsledkov, keď si to vyžaduje stratégia skúšok a príslušné premenné činitele.

g) Okrem toho skúšajúci vždy zaznamená:

1. akýkoľvek náznak návyku, narkománie alebo problémov pacientov po vysadení lieku;

2. všetky pozorované interakcie s iným liekmi, ktoré boli podávané súčasne;

3. kritériá pre vyradenie určitých pacientov zo skúšok;

4. všetky úmrtia, ktoré sa vyskytli počas skúšok alebo v období po nich.

h) Údaje týkajúce sa nových kombinácií liekov musia byť identické s tými, ktoré sa požadujú pre nové lieky a musia dokazovať bezpečnosť a účinnosť kombinácie.

i) Musí byť zdôvodnené úplné alebo čiastočné vynechanie údajov. Ak by sa v priebehu skúšok vyskytli neočakávané výsledky, musia sa vykonať a prehľadne uviesť ďalšie predklinické toxikologické a farmakologické skúšky.

j) Ak je liek určený na dlhodobé podávanie, uvedú sa všetky modifikácie farmakologického účinku po opakovanom podávaní, ako aj stanovenie dávkovania pre dlhodobé podávanie.

5.2.1. *Správy o biofarmaceutických štúdiách*

Poskytnú sa správy o štúdiu biologickej dostupnosti, správy o porovnávacej štúdii biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti, správy o štúdiu korelácie *in vitro – in vivo* a správy o bioanalytických a analytických metódach.

Okrem toho sa urobí zhodnotenie biologickej dostupnosti, keď je potrebné preukázať biologickú dostupnosť liekov uvedených v článku 10 ods. 1 písm. a).

5.2.2. *Správy o štúdiách vo vzťahu k farmakokinetike na ľudských biomateriáloch*

Na účely tejto smernice sa pod ľudskými biomateriálmi rozumejú akékoľvek proteíny, bunky, tkanivá a príbuzné materiály pochádzajúce z ľudských zdrojov, ktoré sa použijú *in vitro* alebo *ex vivo* na hodnotenie farmakokinetických vlastností liekov.

V tomto ohľade sa poskytnú správy o štúdiu viazania na proteíny plazmy, o štúdiu metabolizmu a interakciách v pečeni a štúdií na iných humánnych biomateriáloch.

5.2.3. *Správy o farmakokinetických štúdiách na človeku*

a) Opíšu sa tieto farmakokinetické vlastnosti:

— absorpcia (rýchlosť a rozsah),

— distribúcia,

— metabolizmus,

— vylučovanie.

Opíšu sa klinicky významné vlastnosti obsahujúce dosah kinetických údajov na režim dávkovania, najmä pre rizikových pacientov a rozdiely medzi človekom a zvieracími druhmi, ktoré sa použili pri predklinických skúškach.

Okrem štandardnej multivzorkovej farmakokinetickej štúdie, aj populačná farmakokinetická analýza založená na rozptyle vzoriek počas klinických štúdií môže prispieť k vyjasneniu otázok o príspevku vnútorných a vonkajších činiteľov na premenlivosť závislosti farmakokinetickej odozvy od dávkovania. Poskytnú sa správy o štúdiu farmakokinetiky a počiatočnej tolerantnosti zdravých jedincov a pacientov, správy o farmakokinetických štúdiách na stanovenie vplyvu vnútorných a vonkajších činiteľov a správy o štúdiu populačnej farmakokinetiky.

b) Ak sa má liek podávať súbežne s inými liekmi, uvedú sa údaje o skúškach spoločného podávania, uskutočnených na preukázanie možnosti modifikácie farmakologického účinku.

Preskúmajú sa farmakokinetické interakcie medzi účinnou látkou a inými liekmi alebo látkami.

5.2.4. *Správy o farmakodynamických štúdiách na človeku*

a) Preukáže sa vzájomný vzťah farmakodynamického účinku a účinnosti, vrátane:

— vzťahu medzi dávkou a účinkom a jeho vývoji s časom,

— odôvodnením dávky a podmienok podávania,

— ak je to možné, spôsobom účinku.

Opíšu sa farmakodynamické účinky, ktoré nesúvisia s účinnosťou.

Preukázanie farmakodynamických účinkov u ľudí samo o sebe nie je postačujúce na odôvodnenie záverov týkajúcich sa akéhokoľvek terapeutického účinku.

b) Ak sa má liek podávať súbežne s inými liekmi, uvedú sa údaje o skúškach spoločného podávania, uskutočnených na preukázanie možnosti modifikácie farmakologického účinku.

Preskúmajú sa farmakodynamické interakcie medzi účinnou látkou a inými liekmi alebo látkami.

5.2.5. *Správy o štúdiách účinnosti a bezpečnosti*

5.2.5.1. Študijné správy o kontrolovaných klinických štúdiách týkajúcich sa overovanej indikácie

Vo všeobecnosti sa klinické skúšky uskutočňujú ako „kontrolované/riadené klinické skúšky“ a ak je to možné, metódou náhodnosti (randomizácie) a primerane voči placebu alebo voči uznávanému lieku s overenou terapeutickou hodnotou; akákoľvek iná stratégia sa musí zdôvodniť. Liečba kontrolných skupín sa mení od prípadu k prípadu a tiež závisí od etických úvah a terapeutickej oblasti; teda môže byť v niektorých prípadoch viac zameraná na porovnanie účinnosti nového lieku s účinnosťou už zavedeného lieku s overenou terapeutickou hodnotou, než na porovnanie s účinkom placeba.

1. Pokiaľ to je možné, a najmä pri skúškach, kde nie je možné objektívne merať účinok výrobku, je potrebné podniknúť kroky, aby nedošlo k skresleniu, vrátane použitia metód náhodnosti (randomizácie) a metód dvojitej porovnávacej skúšky.

2. Protokol o skúške musí obsahovať podrobný opis štatistických metód, ktoré sa majú použiť, počet pacientov a dôvody pre ich zaradenie do skúšky (vrátane výpočtov štatistickej významnosti skúšky), použitú úroveň významnosti a opis jednotky štatistického výpočtu. Zdokumentujú sa opatrenia na predídenie skreslenia výsledkov, najmä metódy náhodnosti. Zaradenie veľkého počtu pacientov do skúšky sa nesmie považovať za primeranú náhradu pre správne vykonanú kontrolovanú skúšku.

Poskytne sa prehľad údajov o bezpečnosti, berúc do úvahy metodické pokyny uverejnené Komisiou, s osobitným dôrazom na prípady, keď bola zmenená dávka alebo bola potrebná súbežná liečba, prípady vedúce k vyradeniu alebo smrti. Určia sa všetci rizikoví pacienti alebo skupina rizikových pacientov a osobitná pozornosť sa venuje potenciálne citlivejším pacientom, ktorí môžu byť zastúpení malým počtom, napr. deti, gravidné ženy, slabší starší ľudia, ľudia s anomáliami v metabolizme alebo vylučovaní, atď. Opíšu sa dôsledky štúdie posudzovania bezpečnosti pre možné použitie lieku.

5.2.5.2. Správy o nekontrolovaných klinických štúdiách, správy o analýze údajov získaných z viac než jednej štúdie a ostatné správy o klinických štúdiách

Poskytnú sa tieto správy.

5.2.6. *Správy o skúsenostiach po umiestnení na trh*

Ak je liek už povolený v iných krajinách, uvedú sa informácie týkajúce sa nežiaducich účinkov daného lieku a liekov, ktoré obsahujú tú istú účinnú látku (látky), ak je to možné, vo vzťahu k spotrebe.

5.2.7. *Formuláre správ z prípadov a zoznam jednotlivých pacientov*

Pri predkladaní v súlade s príslušnými metodickými pokynmi uverejnenými agentúrou EMEA, sa poskytnú formuláre správ z prípadových štúdií a zoznam jednotlivých pacientov a uvedú sa v rovnakom poradí ako správy o klinických štúdiách a označia sa podľa druhu štúdie.

ČASŤ II

OSOBITNÁ SPISOVÁ DOKUMENTÁCIA POVOLENIA NA UMIESTNENIE NA TRH A POŽIADAVKY

Niektoré lieky majú také špecifické vlastnosti, že je potrebné upraviť všetky požiadavky kladené na spisovú dokumentácia k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh, stanovené v časti I tejto prílohy. S cieľom zohľadniť tieto osobitné situácie dodržiavajú žiadatelia vhodnú a prispôsobenú spisovú dokumentáciu.

1. OSVEDČENÉ LEKÁRSKE POUŽITIE

Pre lieky, ktorých účinná látka (látky) majú „osvedčené lekárske použitie“ podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod ii) s uznanou účinnosťou a prijateľnou úrovňou bezpečnosti, sa uplatňujú tieto osobitné pravidlá.

Žiadateľ predloží moduly 1, 2 a 3 opísané v časti I tejto prílohy.

V moduloch 4 a 5 sa uvedie podrobná vedecká bibliografia týkajúca sa neklinických a klinických charakteristík.

Na preukázanie osvedčeného lekárskeho použitia sa uplatnia tieto osobitné pravidlá:

a) Činitele, ktoré musia byť vzaté do úvahy na preukázanie osvedčeného lekárskeho použitia zložiek lieku, sú:

— čas používania látky,

— kvantitatívne hľadiská použitia látky,

— miera vedeckého záujmu o použitie látky (preukázaná v publikovanej vedeckej literatúre) a

— súlad vedeckých hodnotení.

Pre rôzne látky môžu byť na stanovenie osvedčeného použitia preto potrebné rôzne dlhé časové obdobia, avšak časové obdobie vyžadované na stanovenie osvedčeného lekárskeho použitia zložky lieku nesmie byť kratšie ako jedno desaťročie od prvého a zdokumentovaného použitia tejto látky ako lieku v spoločenstve.

b) Dokumentácia predložená žiadateľom by mala zahrňovať všetky hľadiská bezpečnosti a/alebo posudzovania účinnosti a musí obsahovať alebo poskytnúť odkazy na prehľad príslušnej literatúry, berúc do úvahy štúdie pred a po umiestnení na trh a najmä porovnávacie epidemiologické štúdie. Musí byť poskytnutá kompletná dokumentácia, priaznivá aj nepriaznivá. So zreteľom na opatrenia pre „osvedčené lekárske použitie“ je hlavne potrebné objasniť, že „bibliografický odkaz“ na iné zdroje dôkazu (štúdie po umiestnení na trh, epidemiologické štúdie, atď.) a zjednodušene všetky skúšky sa môžu považovať ako platné overenie bezpečnosti a účinnosti výrobku, ak žiadosť uspokojivo vysvetľuje a potvrdzuje použitie týchto zdrojov informácií.

c) Osobitná pozornosť musí byť venovaná každej chýbajúcej informácii a musí byť uvedené zdôvodnenie, prečo môže byť podporené preukázanie prijateľnej úrovne bezpečnosti a/alebo účinnosti aj keď chýbajú niektoré štúdie.

d) Neklinické a/alebo klinické prehľady musia vysvetliť platnosť akýchkoľvek preložených údajov, ktoré sa týkajú iného výrobku, než ako je výrobok určený na umiestnenie na trh. Musí byť poskytnuté posúdenie, či sa môže študovaný výrobok napriek existujúcim rozdielom považovať za podobný k výrobku, pre ktorý sa podáva žiadosť o povolenie na umiestnenie na trh.

e) Význam majú najmä skúsenosti po umiestnení na trh u iných výrobkov obsahujúcich tie isté zložky a žiadatelia by mali osobitne zdôrazniť tento bod.

2. PODSTATOU PODOBNÉ LIEKY

a) Žiadosti predkladané podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod i) (podstatou podobné výrobky) majú obsahovať údaje opísané v moduloch 1, 2 a 3 časti I tejto prílohy za predpokladu, že držiteľ pôvodného povolenia na umiestnenie na trh udelil žiadateľovi súhlas s odkazovaním na obsah jeho modulov 4 a 5.

b) Žiadosti predkladané podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod iii) (podstatou podobné výrobky, t. j. generiká) majú obsahovať údaje opísané v moduloch 1, 2 a 3 časti I tejto prílohy spolu s údajmi preukazujúcimi biologickú dostupnosť a biologickú rovnocennosť s pôvodným liekom za predpokladu, že pôvodný liek nie je biologickým liekom (pozri časť II, 4 Podobné biologické lieky).

Pri týchto výrobkoch sa neklinické/klinické prehľady/súhrny majú sústrediť najmä na tieto prvky:

— dôvody na uplatňovanie podobnosti podstaty;

— súhrn nečistôt v šaržiach účinnej látky (látok), ako aj nečistoty v hotovom výrobku (a keď počas skladovania vznikajú príslušné rozkladné produkty) tak, ako je navrhovaný na použitie v prípade, že výrobok má byť umiestnený na trh s vyhodnotením týchto nečistôt;

— vyhodnotenie štúdií biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, prečo neboli štúdie uskutočnené podľa metodického postupu o „výskume biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti“;

— aktualizáciu publikovanej literatúry týkajúcej sa látky v podávanej žiadosti. „Súhrn aktualizácie“ na tento účel môžu byť prijateľné časopisy uverejňujúce prehľadné články;

— každé tvrdenie v súhrne charakteristických vlastností lieku o neznámych alebo usudzovaných vlastnostiach lieku a/alebo jeho terapeutickej skupiny by malo byť diskutované v neklinických/klinických prehľadoch/súhrnoch a podložené publikovanou literatúrou a/alebo doplňujúcimi štúdiami;

— ak žiadateľ preukazuje podobnosť podstaty, tak by mal, ak je to uplatniteľné, poskytnúť doplňujúce údaje na preukázanie rovnocennej bezpečnosti a účinnosti rôznych solí, esterov alebo iných derivátov povolenej účinnej látky.

3. DOPLŇUJÚCE ÚDAJE VYŽADOVANÉ ZA ŠPECIFICKÝCH OKOLNOSTÍ

Ak účinná látka podstatou podobného lieku obsahuje rovnakú terapeuticky účinnú časť molekuly ako pôvodne povolený výrobok, ale je vo forme inej soli, esteru, komplexu alebo iného derivátu tak sa preukazuje, že sa nezmenení farmakokinetika tejto účinnej časti molekuly, farmakodynamika a/alebo toxicita, ktoré by mohli mať vplyv na vzťah bezpečnosti a účinnosti. Ak to tak nie je, táto kombinácia (derivát) sa posudzuje ako nová účinná látka.

Ak je liek určený na rozdielne terapeutické použitie alebo je v inej liekovej forme alebo má byť podávaný rozdielnymi cestami podania alebo v iných dávkach alebo iným spôsobom dávkovania, poskytnú sa výsledky príslušných toxikologických a farmakologických skúšok a/alebo klinických skúšok.

4. PODOBNÉ BIOLOGICKÉ LIEKY

Ustanovenia článku 10 ods. 1 písm. a) bod iii) môžu byť nepostačujúce v prípade biologických liekov. Ak informácie požadované v prípade podstatou podobných výrobkov (generík) neumožňuje preukázanie podobnosti podstaty dvoch biologických liekov, poskytnú sa doplňujúce údaje, najmä toxikologické a klinické vlastnosti.

Ak je biologický liek, definovaný v časti I, článku 3.2 tejto prílohy, predmetom povolenia na umiestnenie na trh iným žiadateľom a po uplynutí lehoty na ochranu údajov pôvodného lieku, na ktorý tento liek odkazuje a ktorému bolo udelené povolenie na umiestnenie na trh v spoločenstve, uplatňuje sa tento postup.

— Informácie sa nemajú obmedziť na moduly 1, 2 a 3 (farmaceutické, chemické a biologické údaje), doplnené údajmi o biologickej rovnocennosti a biologickej dostupnosti. Druh a rozsah doplňujúcich údajov (napr. toxikologické alebo iné neklinické a vhodné klinické údaje) sa určia od prípadu k prípadu na základe súladu s príslušnými vedeckými usmerneniami.

— Kvôli rôznorodosti biologických liekov príslušné orgány, berúc do úvahy špecifické vlastnosti každého jednotlivého lieku, určia potrebu určitých štúdií na umiestnenie v module 4 a 5.

Všeobecné zásady, ktoré sa majú uplatniť, sú uvedené v metodických pokynoch zohľadňujúcich vlastnosti daného biologického lieku uverejneného agentúrou EMEA. V prípade, že pôvodne povolený liek má viac než jednu indikáciu, musí byť preukázaná účinnosť a bezpečnosť lieku, o ktorom je tvrdené, že je podobný alebo, ak je to potrebné, preukáže sa každá jednotlivá uvádzaná indikácia.

5. VIAZANÉ KOMBINÁCIE LIEČIV

Žiadosti na základe článku 10 ods. 1 písm. b) sa týkajú nových liekov vyrobených aspoň z dvoch účinných látok, ktoré neboli doteraz povolené ako liek s viazanou kombináciou.

Pri týchto žiadostiach sa poskytne úplná spisová dokumentácia (moduly 1 až 5) pre liek s viazanou kombináciou. Ak je to možné, poskytnú sa informácie týkajúce sa miest výroby, vedľajších činidiel a zhodnotenia bezpečnosti.

6. DOKUMENTÁCIA K ŽIADOSTIAM O POVOLENIE ZA VÝNIMOČNÝCH PODMIENOK

Keď žiadateľ môže preukázať, ako je stanovené v článku 22, že nie je schopný poskytnúť komplexné údaje o účinnosti a bezpečnosti za normálnych podmienok používania, pretože:

— indikácie, pre ktoré je predmetný výrobok určený, sa vyskytujú tak zriedka, že od žiadateľa sa logicky nemôže očakávať, že poskytne úplné dôkazy, alebo

— pri súčasnom stave vedeckého poznania nie je možné poskytnúť úplné informácie, alebo

— zhromažďovanie takýchto údajov je v rozpore so všeobecne uznanými zásadami lekárskej etiky,

povolenie na umiestnenie na trh sa môže udeliť za určitých špecifických podmienok.

Tieto podmienky môžu zahŕňať toto:

— žiadateľ dokončí určitý program štúdií v priebehu časového obdobia stanoveného príslušným orgánom a výsledky tohto výskumu budú podkladom na prehodnotenie profilu prospešnosti a rizika,

— predmetný liek sa môže vydávať len na lekársky predpis a môže sa podávať len pod prísnym lekárskym dohľadom, podľa možnosti v nemocnici a v prípade rádioaktívnych liekov len oprávnenou osobou,

— príbalový leták a akákoľvek lekárska informácia upozorní praktického lekára na skutočnosť, že dostupné údaje o predmetnom lieku ešte nie sú v niektorých špecifických aspektoch postačujúce.

7. KOMBINOVANÉ ŽIADOSTI O POVOLENIE NA UMIESTNENIE NA TRH

Pod kombinovanými žiadosťami o povolenie na umiestnenie na trh sa rozumie spisová dokumentácia žiadostí o povolenie na umiestnenie na trh, v ktorých modul 4 a/alebo 5 pozostávajú z kombinácie správ o obmedzených neklinických a/alebo klinických štúdiách uskutočnených žiadateľom a z bibliografických odkazov. Všetky ostatné moduly majú mať štruktúru v súlade s jej opisom v časti I tejto prílohy. Príslušné orgány postupujú pri prijímaní navrhnutého formátu odovzdaného žiadateľom od prípadu k prípadu.

ČASŤ III

OSOBITNÉ DRUHY LIEKOV

Táto časť stanovuje špecifické požiadavky týkajúce sa osobitnej povahy niektorých liekov.

1. BIOLOGICKÉ LIEKY

1.1. **Lieky vyrobené z plazmy**

Pre lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy sa obmedzuje platnosť opatrení pre modul 3 spisovej dokumentácie k žiadosti uvedených v „Informácii týkajúcej sa vstupných surovín"; pre vstupné a zostatkové suroviny vyrobené z ľudskej krvi/plazmy sa nahrádza základnou spisovou dokumentáciou o plazme, ktorá je osvedčená v súlade s touto časťou.

a) Zásady

Na účely tejto prílohy:

— sa základnou spisovou dokumentáciou o plazme rozumie samostatná dokumentácia oddelená od spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh, ktorá poskytuje všetky podstatné podrobné informácie o charakteristikách celej ľudskej plazmy používanej ako vstupná surovina a/alebo zostatková surovina na výrobu čiastkových/medzistupňových frakcií, zložka pomocnej látky (látok) a účinnej látky (látok), ktoré sú súčasťou lieku alebo zdravotníckej pomôcky vo vzťahu k smernici 2000/70/ES Európskeho parlamentu a Rady zo 16. novembra 2000, ktorou sa mení a dopĺňa smernica Rady 93/42/EHS, pokiaľ ide o zdravotnícke pomôcky, ku ktorým patria stabilizované deriváty ľudskej krvi alebo plazmy ([12]);

— každé stredisko alebo zariadenie na výrobu frakcií/spracovanie ľudskej plazmy spracuje a aktualizuje modul podrobných podstatných informácií týkajúcich sa základnej spisovej dokumentácie o plazme;

— žiadateľ o povolenie na umiestnenie na trh alebo držiteľ povolenia na umiestnenie na trh predloží agentúre EMEA základnú spisovú dokumentáciu o plazme. Ak je žiadateľ o povolenie na umiestnenie na trh alebo držiteľ povolenia na umiestnenie na trh iný ako držiteľ základnej spisovej dokumentácie o plazme, základná spisová dokumentácia o plazme sa sprístupní žiadateľovi alebo držiteľovi povolenia na umiestnenie na trh na jeho predloženie príslušnému orgánu. V každom prípade žiadateľ alebo držiteľ povolenia na umiestnenie na trh nesú zodpovednosť za liek;

— príslušný orgán, ktorý vyhodnocuje povolenie na umiestnenie na trh, počká na vydanie osvedčenia agentúrou EMEA pred rozhodnutím o žiadosti;

— každá spisová dokumentácia povolenia na umiestnenie na trh, ktorá obsahuje zložku vyrobenú z ľudskej plazmy, má obsahovať odkaz na základnú spisovú dokumentáciu o plazme, ktorá zodpovedá plazme použitej ako vstupná/zostatková surovina.

b) Obsah

V súlade s ustanoveniami článku 109 zmenenými a doplnenými smernicou 2002/98/ES, ktorá sa týka požiadaviek na darcov a skúškach darov, má základná spisová dokumentácia o plazme obsahovať informácie o plazme použitej ako vstupná/zostatková surovina, predovšetkým:

1. Pôvod plazmy

   i) informácie o strediskách alebo zariadeniach, v ktorých sa uskutočňuje odber krvi/plazmy, vrátane dozoru a overenia a epidemiologické údaje o krvou prenosných infekciách;

   ii) informácie o strediskách alebo zariadeniach, v ktorých sa uskutočňujú skúšky darov a zdrojov plazmy, vrátane dozoru a potvrdenia o štatúte;

   iii) kritéria pre výber/vyradenie darcov krvi/plazmy;

   iv) miestny systém organizácie, ktorý umožňuje nastúpiť cestu akéhokoľvek daru od zariadenia na odber krvi/plazmy až po hotové výrobky a naopak.

([12]) Ú. v. ES L 313, 13.12.2000, s. 22.

2. Kvalita plazmy a bezpečnosť

   i) súlad s monografiami Európskeho liekopisu;

   ii) skúšky darov a zdrojov krvi/plazmy na prítomnosť nositeľov infekcií, vrátane informácií o metódach skúšok a v prípade zdrojov plazmy overenie údajov o použitých skúškach;

   iii) technické vlastnosti vakov na odber krvi a plazmy, vrátane informácie o použitých antikoagulačných roztokoch;

   iv) podmienky pri skladovaní a preprave plazmy;

   v) postupy pre stiahnutie z trhu a/alebo prípadné karantény;

   vi) charakterizácia zdroja plazmy.

3. Miestny systém, na jednej strane medzi výrobcom lieku z plazmy a/alebo výrobcom frakcií/spracovateľom plazmy a na druhej strane medzi odberom krvi/plazmy a skúšobnými strediskami alebo zariadeniami, ktorý určuje podmienky ich spolupráce a uzatvárania vzájomných dohôd.

Okrem toho má základná spisová dokumentácia o plazme poskytovať zoznam liekov, pre ktoré je táto základná spisová dokumentácia o plazme platný, či už bolo pre tieto lieky vydané povolenie na umiestnenie na trh alebo je tento liek v povoľovacom konaní, vrátane liekov uvedených v článku 2 smernice 2001/20/ES Európskeho parlamentu a Rady týkajúcej sa uplatňovania dobrej klinickej praxe počas klinických pokusov s humánnymi liekmi.

c) Posudzovanie a certifikácia

— Pri liekoch, ktorým doteraz nebolo vydané povolenie na umiestnenie na trh, žiadateľ predloží príslušnému orgánu úplnú spisovú dokumentáciu doplnenú samostatnou základnou spisovou dokumentáciou o plazme, ak taká ešte nebola vystavená.

— Základná spisová dokumentácia o plazme je predmetom vedeckého a odborného posudzovania vykonaného agentúrou EMEA. Pozitívne vyhodnotenie je podkladom pre vystavenie osvedčenia o zhode základnej spisovej dokumentácie o plazme s právnymi predpismi spoločenstva, ktorá sa má doplniť hodnotiacou správou. Vydané osvedčenie je platné v celom spoločenstve.

— Základná spisová dokumentácia o plazme sa má aktualizovať a každoročne opätovne osvedčiť.

— Zmeny údajov základnej spisovej dokumentácie o plazme sa musia vykonať postupom ustanoveným nariadením Komisie (ES) č. 542/95 ([13]), ktorá sa týka preskúmania zmien podmienok platných pre povolenie na uvedenie na trh spadajúce pod pôsobnosť nariadenia Rady (EHS) č. 2309/93 z 22. júla 1993 na základe ktorého sa stanovujú postupy spoločenstva v oblasti povoľovania a kontroly liekov pre použitie v humánnej a veterinárnej medicíne a zriaďuje sa Európska agentúra na hodnotenie liekov ([14]). Podmienky posudzovania týchto zmien sú ustanovené nariadením (ES) č. 1085/2003.

— Ako druhý stupeň opatrení v prvom, druhom, treťom a štvrtom odseku, príslušný orgán, ktorý udelí alebo udelil povolenie na umiestnenie na trh, vezme do úvahy certifikáciu, opätovnú certifikáciu alebo zmeny základnej spisovej dokumentácie o plazme príslušného/-ých lieku (liekov).

— Odlišne od ustanovení druhej zarážky tohto bodu (vyhodnotenie a certifikácia) je, keď základná spisová dokumentácia o plazme sa vzťahuje len na liek vyrobený z krvi/plazmy, ktorého povolenie na umiestnenie na trh je platné len v jednom členskom štáte; vedecké a odborné vyhodnotenie takejto základnej spisovej dokumentácie o plazme uskutoční príslušný vnútroštátny orgán tohto členského štátu.

([13]) Ú. v. ES L 55, 11.3.1995, s. 15.
([14]) Ú. v. ES L 214, 24.8.1993, s. 1.

1.2. **Vakcíny**

Pre vakcíny na humánne použitie, s výnimkou ustanovení modulu 3 o „účinnej látke (látkach)“ sa použijú tieto požiadavky, ak sú založené na systéme použitia základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu.

Vyžaduje sa, aby spisová dokumentácia k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh vakcíny inej ako ľudskej chrípkovej vakcíny obsahovala základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu pre každý vakcínový antigén, ktorý je účinnou látkou tejto vakcíny.

a) Zásady

Na účely tejto prílohy:

— sa pod základnou spisovou dokumentáciou vakcínového antigénu rozumie samostatná časť spisovej dokumentácie k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh, ktorá poskytuje všetky podstatné podrobné informácie o biologickej, farmaceutickej a chemickej povahe týkajúcej sa každej účinnej látky, ktorá je súčasťou lieku. Táto samostatná časť môže byť spoločná pre jednu alebo viac jednozložkových (monovalentných) a/alebo zložených (polyvalentných) vakcín uvádzaných tým istým žiadateľom alebo držiteľom rozhodnutia o registráciu.

— vakcína môže obsahovať jeden alebo niekoľko rôznych vakcínových antigénov. Vo vakcíne je toľko účinných látok, koľko vakcínových antigénov;

— zložená vakcína obsahuje aspoň dva rôzne vakcínové antigény, účelom ktorých je prevencia proti jednej alebo niekoľkým infekčným chorobám;

— jednozložková (monovalentná) vakcína je vakcína, ktoré obsahuje jeden vakcínový antigén, účelom ktorého je prevencia proti jednej infekčnej chorobe.

b) Obsah

Základná spisová dokumentácia vakcínového antigénu má obsahovať tieto informácie vybrané z príslušnej časti (účinná látka) modulu 3 o „kvalitatívnych údajoch“ uvedené v časti I tejto prílohy:

Účinná látka

1. Všeobecná informácia, vrátane zhody s príslušnou monografiou (monografiami) Európskeho liekopisu.
2. Informácie o výrobe účinnej látky; pod týmto nadpisom musí byť pokrytý výrobný postup, informácie o vstupných a zostatkových surovinách, špecifických opatreniach pre TSE, ohodnotení bezpečnosti pred cudzorodými látkami a o zariadeniach a vybavení.
3. Charakteristika účinnej látky.
4. Kontrola kvality účinnej látky.
5. Normy alebo referenčné látky.
6. Balenie a systém uzatvorenia účinnej látky.
7. Stálosť účinnej látky.

c) Posudzovanie a certifikácia

— Pri nových vakcínach, ktoré obsahujú nový vakcínový antigén, žiadateľ predloží príslušnému orgánu úplnú spisovú dokumentáciu k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh obsahujúci základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu pre každý jeden vakcínový antigén, ktorý je súčasťou novej vakcíny, ak taká základná spisová dokumentácia ešte nebola vystavená. Vedecké a odborné posudzovanie základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu vykoná agentúra EMEA. Pozitívne vyhodnotenie je podkladom pre vystavenie osvedčenia o zhode s právnymi predpismi spoločenstva pre každú základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu, ktorý sa má doplniť hodnotiacou správou. Osvedčenie je platné v celom spoločenstve.

— Ustanovenia v prvej zarážke platia pre každú vakcínu, ktorá je zložená z novej kombinácie vakcínových antigénov, bez ohľadu na to, či už bol jeden alebo viac týchto vakcínových antigénov súčasťou povolených vakcín v spoločenstve.

— Zmeny v obsahu základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu pre vakcínu povolenú v spoločenstve sú predmetom vedeckého a odborného posudzovania, ktoré v súlade s postupom ustanoveným v nariadení Komisie (ES) č. 1085/2003 vykonáva agentúra EMEA. V prípade pozitívneho stanoviska agentúra vydá osvedčenie o zhode s právnymi predpismi spoločenstva pre základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu. Vydané osvedčenie je platné v celom spoločenstve.

— Odlišne od ustanovení prvej, druhej a tretej zarážky tohto bodu (posudzovanie a certifikácia) je, keď základná spisová dokumentácia vakcínového antigénu prislúcha len vakcíne, na ktorú povolenie na umiestnenie na trh nebolo/nebude vydané podľa postupu spoločenstva a povoľovaná vakcína obsahuje vakcínové antigény, ktoré neboli posudzované postupom spoločenstva. To za predpokladu, že vedecké a odborné posúdenie vyššie uvedenej základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu a jeho následných zmien vykoná príslušný vnútroštátny orgán, ktorý vydal povolenie na umiestnenie na trh.

— Ako druhý stupeň ustanovení v prvej, druhej, tretej a štvrtej zarážke, príslušný orgán, ktorý udelí alebo udelil povolenie na umiestnenie na trh, vezme do úvahy certifikáciu, opätovnú certifikáciu alebo zmeny základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu príslušného/-ých lieku (liekov).

2. RÁDIOAKTÍVNE LIEKY A ICH PREKURZORY

2.1. **Rádioaktívne lieky**

Na účely tejto kapitoly má žiadosť založená na článkoch 6 ods. 2 a 9 poskytnúť úplnú spisovú dokumentáciu, ktorá obsahuje tieto špecifické podrobnosti:

Modul 3

a) V kontexte súprav rádioaktívnych liekov, ktoré majú byť rádioaktívne označené po dodaní od výrobcu, je za účinnú látku považovaná tá zložka lieku, ktorého úlohou je niesť alebo viazať rádionuklid. Opis metód výroby súprav rádioaktívnych liekov má zahŕňať podrobnosti o výrobe súpravy a podrobnosti o jej odporučenom záverečnom spracovaní na vytvorenie rádioaktívneho lieku. Potrebné špecifikácie rádionuklidu sa opíšu v súlade, ak je taká, so všeobecnou monografiou alebo špecifickými monografiami Európskeho liekopisu. Okrem toho sa opíšu všetky zlúčeniny rozhodujúce pre rádioaktívne označenie. Tiež sa opíše štruktúra rádioaktívne označenej účinnej látky.

Pri rádionuklidoch sa diskutujú prebiehajúce jadrové reakcie.

V generátore sa materské aj dcérske rádionuklidy považujú za účinné látky.

b) Poskytnú sa podrobnosti o povahe rádionuklidu, identita izotopu, predpokladané nečistoty, nosič, použitie a špecifická aktivita.

c) Vstupné materiály, vrátane materiálov, ktoré majú byť ožarované.

d) Poskytne sa posúdenie chemickej/rádiochemickej čistoty a jej vzťah k biologickej distribúcii.

e) Opíše sa rádionuklidová čistota, rádiochemická čistota a špecifická aktivita.

f) Pri generátoroch sa vyžadujú podrobnosti o skúškach materských a dcérskych rádionuklidov. Pri eluátoch z generátora sa poskytnú podrobnosti o skúškach materských rádionuklidov a iných zložiek systému generátora.

g) Požiadavka na vyjadrenie obsahu účinných látok prostredníctvom hmotnosti účinných zložiek sa uplatní len pri súpravách rádioaktívnych liekov. Pri rádionuklidoch sa rádioaktivita vyjadrí v becquereloch v daný dátum a v prípade potreby o danom čase s odkazom na časové pásmo. Určí sa druh žiarenia.

h) Pri súpravách špecifikácie hotového lieku majú zahrňovať skúšky charakteristík výrobku po rádioaktívnom označení. Zahrnú sa primerané kontroly rádiochemickej a rádionuklidovej čistoty rádioaktívne označenej zlúčeniny. Identifikuje sa a ohodnotí akýkoľvek materiál podstatný pre rádioaktívne označenie.

i) Pri rádionuklidových generátoroch, rádionuklidových súpravách a rádioaktívne označených produktoch sa uvedú údaje o stálosti. Zdokumentuje sa stálosť rádioaktívnych liekov vo viacdávkových liekovkách počas použitia.

Modul 4

Pri rádioaktívnych liekoch sa uznáva, že toxicita môže byť spojená s dávkou žiarenia. Pri diagnóze je to dôsledkom použitia rádioaktívnych liekov; pri terapii je to žiaduca vlastnosť. Hodnotenie bezpečnosti a účinnosti rádioaktívnych liekov sa preto zameria na požiadavky na lieky a na aspekty dozimetrie žiarenia. Zdokumentuje sa vystavenie orgánov/tkanív žiareniu. Podľa špecifikovaného, medzinárodne uznávaného systému sa pre konkrétny spôsob podávania vypočíta odhadovaná absorbovaná dávka žiarenia.

Modul 5

Ak je to uplatniteľné, poskytnú sa výsledky klinických skúšok; inak sa poskytnú zdôvodnené klinické prehľady.

2.2. **Prekurzory rádioaktívnych liekov určené na rádioaktívne označovanie**

V špecifickom prípade prekurzora rádioaktívneho lieku určeného výhradne na rádioaktívne označovanie je primárnym cieľom uviesť informácie, ktoré sa týkajú možných dôsledkov nízkej účinnosti rádioaktívneho označovania alebo disociácie rádioaktívne označeného konjugátu *in vivo*, t. j. otázky týkajúce sa účinkov vyvolaných voľným nuklidom u pacienta. Okrem toho je tiež potrebné uviesť podstatné informácie týkajúce sa rizík spojených s výkonom povolania, t. j. vystavenie nemocničného personálu žiareniu a environmentálnych rizík.

Ak je to uplatniteľné, poskytnú sa predovšetkým tieto informácie:

Modul 3

Ustanovenia modulu 3 sa uplatňujú, ak je to možné, pri registrácii prekurzorov rádioaktívnych liekov, ako je vyššie určené (zarážky a) až i)).

Modul 4

Čo sa týka toxicity pri jednorazovej a opakovanej dávke, poskytnú sa výsledky štúdií uskutočnené v súlade s ustanoveniami týkajúcimi sa správnej laboratórnej praxe ustanovenými smernicami Rady 87/18/EHS a 88/320/EHS, iba ak by boli inak zdôvodnené.

Štúdie mutagenity rádionuklidov sa v tomto prípade nepovažujú za potrebné.

Uvedú sa informácie týkajúce sa chemickej toxicity a vystavenia príslušnému „vyhasnutému“ nuklidu.

Modul 5

Klinické informácie o klinických štúdiách s použitím samotného prekurzora sa nepovažujú za podstatné v prípade prekurzora rádioaktívnych liekov určených výhradne na rádioaktívne označovanie.

Avšak uvedú sa informácie preukazujúce klinickú užitočnosť prekurzora rádioaktívneho lieku pri naviazaní na molekuly príslušného nosiča.

3. HOMEOPATICKÉ LIEKY

Tento oddiel ustanovuje špecifické ustanovenia pre moduly 3 a 4 žiadosti pre homeopatické lieky, ako sú definované v článku 1 ods. 5.

Modul 3

Ustanovenia modulu 3 sú s týmito úpravami platné pre dokumenty predložené v súlade s článkom 15 pri zjednodušenej registrácii homeopatických liekov uvedených v článku 14 ods. 1, ako aj pre dokumenty na povolenie ostatných homeopatických liekov uvedených v článku 16 ods. 1.

a) Názvoslovie

Latinský názov homeopatického materiálu opísaného v základnej dokumentácii k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh musí byť v súlade s latinským názvom Európskeho liekopisu alebo, ak tam názov pre neho nie je, v súlade s platným liekopisom členského štátu. Poskytne sa príslušný tradičný názov (názvy) používaný v každom členskom štáte.

b) Kontrola vstupných surovín

Údaje a dokumenty o vstupných surovinách, t. j. o všetkých použitých surovinách vrátane zostatkových surovín, ako aj medziproduktoch až po finálne zriedenie, ktoré musia byť obsiahnuté v hotovom lieku, sprevádzajúce žiadosť, sa doplnia o údaje o homeopatickom základe.

Všeobecné požiadavky na kvalitu platia pre všetky vstupné a zostatkové suroviny, ako aj pre medziprodukty až po finálne zriedenie, ktoré sú obsiahnuté v hotovom lieku. Ak je to možné, vyžaduje sa stanovenie, ak sú prítomné, toxických zložiek, ak ich kvalita nemôže byť kontrolovaná po finálnom zriedení pre vysoký stupeň zriedenia. Úplne sa musí popísať každý stupeň výrobného postupu od vstupných surovín až po finálne zriedenie hotového lieku.

V prípade uplatnenia zriedení, tieto stupne zriedenia by mali byť urobené v súlade s homeopatickými výrobnými metódami ustanovenými v príslušnej monografii Európskeho liekopisu alebo, ak také nie sú opísané, v súlade s platným liekopisom členského štátu.

c) Kontrolné skúšky hotového lieku

Pre hotové homeopatické lieky platia všeobecné požiadavky na kvalitu; akékoľvek výnimky musia byť žiadateľom náležite zdôvodnené.

Uskutoční sa identifikácia a stanovenie všetkých toxikologicky významných zložiek. Ak môže byť potvrdené, že identifikácia a/alebo stanovenie všetkých toxikologicky významných zložiek nie je možné, napr. pre ich zriedenie v hotovom lieku, kvalita sa preukáže celkovým posúdením postupu výroby a zriedenia.

d) Skúšky stálosti

Musí sa preukázať stálosť hotového lieku. Údaje o stabilite homeopatického materiálu sú vo všeobecnosti platné aj pre produkty z neho získané zriedením/rozotrením. Ak identifikácia alebo stanovenie účinnej látky nie sú možné pre vysoký stupeň zriedenia, môžu byť posudzované údaje o stálosti liekovej formy.

Modul 4

Ustanovenia modulu 4 sa pri zjednodušenej registrácii homeopatického lieku uvedeného v článku 14 ods. 1 uplatňujú s týmito špecifikáciami.

Akákoľvek chýbajúca informácia musí byť zdôvodnená, t. j. musí zdôvodniť, prečo môže byť prijaté preukázanie prijateľnej miery bezpečnosti, hoci niektoré štúdie chýbajú.

4. RASTLINNÉ LIEKY

Pri rastlinných liekoch majú žiadosti poskytnúť úplnú spisovú dokumentáciu, v ktorej sú zahrnuté tieto špecifické podrobnosti.

Modul 3

Pri povoľovaní rastlinného lieku sa uplatňujú ustanovenia modulu 3, vrátane zhody s monografiou (monografiami) Európskeho liekopisu. Zohľadní sa pritom stupeň vedeckého poznania v čase podania žiadosti.

Posudzujú sa tieto špecifické aspekty pre rastlinné lieky:

1. Rastlinné látky a rastlinné prípravky

Na účely tejto prílohy sa pojem „rastlinné látky a prípravky“ považuje za rovnocenné s pojmom „rastlinné lieky a rastlinné liečivé prípravky“, ako sú definované v Európskom liekopise.

Vo vzťahu k názvosloviu rastlinných látok sa poskytne dvojslovný vedecký názov rastliny (rod, druh, odroda a autor) a chemotyp (ak sa dá uviesť), časti rastlín, definícia rastlinnej látky, iné názvy (synonymá uvedené v iných liekopisoch) a laboratórny kód.

Vo vzťahu k názvosloviu rastlinných prípravkov sa poskytne dvojzložkový vedecký názov rastliny (rod, druh, odroda a autor) a chemotyp (ak sa dá uviesť), časti rastlín, definícia rastlinného prípravku, podiel rastlinnej látky v rastlinnom prípravku, extrakčné rozpúšťadlo (rozpúšťadlá), iné názvy (synonymá uvedené v iných liekopisoch) a laboratórny kód.

Na zdokumentovanie časti štruktúry rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) sa poskytnú, ak je to uplatniteľné, údaje o fyzikálnej forme, opis zložiek so známou terapeutickou účinnosťou alebo markery (molekulový vzorec, relatívna molekulová hmotnosť, štruktúrny vzorec vrátane relatívnej a absolútnej stereochémie), ako aj ostatných zložiek.

Na zdokumentovanie časti o výrobcovi rastlinnej látky sa v prípade potreby uvedie názov, adresa a zodpovednosť každého dodávateľa, vrátane subdodávateľov a každé navrhované miesto alebo zariadenie zapojené do výroby/zberu a skúšok rastlinnej látky.

Na zdokumentovanie časti o výrobcovi rastlinného prípravku sa v prípade potreby uvedie názov, adresa a zodpovednosť každého výrobcu, vrátane subdodávateľov a každé navrhované miesto výroby alebo zariadenie zapojené do výroby a skúšok rastlinného prípravku.

Čo sa týka opisu výrobného postupu a procesu kontroly rastlinnej látky, poskytnú sa informácie, ktoré primerane opíšu pestovanie a zber rastliny vrátane geografického zdroja liečivej rastliny a podmienky pestovania, zberu, sušenia a skladovania.

Čo sa týka opisu výrobného postupu a procesu kontroly rastlinného prípravku, poskytnú sa informácie, ktoré primerane opíšu výrobný postup rastlinného prípravku vrátane opisu spracovania, rozpúšťadiel a činidiel, čistiacich operácií a štandardizácie.

Vo vzťahu k vývoju výrobného postupu sa v prípade potreby poskytne stručný súhrn opisujúci vývoj rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov), berúc do úvahy navrhovaný spôsob podávania a použitia. V prípade potreby sa vyhodnotia výsledky porovnávajúce fytochemické zloženie rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) použitých v podporných bibliografických údajoch a rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) obsiahnutých ako účinná látka v rastlinnom lieku, ktorý je predmetom žiadosti.

Čo sa týka objasnenia štruktúry a iných charakteristík rastlinnej látky, poskytnú sa informácie o botanickej, makroskopickej, mikroskopickej a fytochemickej charakterizácii a ak je to potrebné, o biologickej aktivite.

Čo sa týka objasnenia štruktúry a iných charakteristík rastlinného prípravku, poskytnú sa informácie o fyto- a fyzikálno-chemickej charakterizácii a ak je to potrebné, o biologickej aktivite.

V prípade potreby sa uvedú špecifikácie rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Ak je to možné, uvedú sa analytické postupy použité na skúšky rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Vo vzťahu k vyhodnoteniu analytických postupov, sa poskytnú, pokiaľ je to možné, informácie o analytickom hodnotení vrátane experimentálnych údajov z analytických postupov použitých na skúšky rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Čo sa týka analýz šarží, poskytne sa, ak je to možné, opis šarží a výsledky analýzy šarží rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) vrátane sa šarží lieku.

Ak je to možné, poskytne sa zdôvodnenie špecifikácií rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Ak je to možné, poskytnú sa informácie o normách alebo referenčných materiáloch použitých pri skúškach rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Ak je rastlinná látka alebo rastlinný prípravok predmetom monografie, žiadateľ môže požiadať o osvedčenie vhodnosti, ktorý vydáva Európske riaditeľstvo pre kvalitu liekov.

2. Rastlinné lieky

Vo vzťahu k vývoju liekovej formy by sa mal poskytnúť stručný súhrn opisujúci vývoj rastlinného lieku, berúc do úvahy navrhovaný spôsob podávania a použitia. V prípade potreby sa vyhodnotia výsledky porovnávajúce fytochemické zloženie výrobkov použitých v podporných bibliografických údajoch a rastlinného lieku, ktorý je predmetom žiadosti.

5. LIEKY NA OJEDINELÉ OCHORENIA

— V prípade lieku na ojedinelé ochorenie sa v zmysle nariadenia (ES) č. 141/2000 môžu uplatniť všeobecné ustanovenia časti II-6 (výnimočné okolnosti). Žiadateľ musí potom v neklinických a klinických súhrnoch preukázať dôvody, pre ktoré nie je možné poskytnúť úplné informácie a poskytnúť preukázanie rovnováhy medzi výhodami a rizikom daného špecifického lieku.

— Ak sa žiadateľ o povolenie na umiestnenie špecifického lieku na trh odvoláva na ustanovenia článku 10 ods. 1 písm. a) bod ii) a časti II–1 tejto prílohy (osvedčené lekárske použitie), systematické a zdokumentované použitie danej látky sa môže odkázať, ako výnimka, na použitie tejto látky v súlade s ustanoveniami článku 5 tejto smernice.

ČASŤ IV

LIEKY NA INOVATÍVNU LIEČBU

1. ÚVOD

Žiadosti o registráciu liekov na inovatívnu liečbu vymedzených v článku 2 ods. 1 písm. a) nariadenia (ES) č. 1394/2007 musia byť v súlade s požiadavkami na formát (moduly 1, 2, 3, 4 a 5) opísanými v časti I tejto prílohy.

Uplatňujú sa technické požiadavky na biologické lieky stanovené v moduloch 3, 4 a 5 v časti I tejto prílohy. Osobitné požiadavky na lieky na inovatívnu liečbu opísané v oddieloch 3, 4 a 5 tejto časti vysvetľujú, ako sa požiadavky uvedené v časti I uplatňujú na lieky na inovatívnu liečbu. Okrem toho boli v prípade potreby a so zohľadnením osobitných aspektov liekov na inovatívnu liečbu stanovené dodatočné požiadavky.

Vzhľadom na osobitný charakter liekov na inovatívnu liečbu je možné na určenie rozsahu kvalitných predklinických a klinických údajov, ktoré sa majú uviesť v žiadosti o registráciu, v súlade s vedeckými usmerneniami týkajúcimi sa kvality, bezpečnosti a účinnosti liekov podľa bodu 4 kapitoly Úvod a všeobecné zásady, uplatniť prístup založený na hodnotení rizík.

Analýza rizík sa môže vzťahovať na celý vývoj. Medzi rizikové faktory, ktoré sa môžu zohľadniť, patria: pôvod buniek (autológový, alogénny, xenogénny), schopnosť proliferácie a (alebo) diferenciácie a vyvolania imunitnej odpovede, úroveň manipulácie buniek, kombinácia buniek s bioaktívnymi molekulami alebo štrukturálnymi materiálmi, charakter liekov na génovú terapiu, úroveň schopnosti replikácie vírusov alebo mikroorganizmov používaných *in vivo*, úroveň integrácie sekvencií nukleových kyselín alebo génov do genómu, dlhodobá funkčnosť, riziko onkogenity a spôsob podávania alebo užívania.

Pri analýze rizík sa môžu zohľadniť aj relevantné dostupné predklinické a klinické údaje alebo skúsenosti s inými príbuznými liekmi na inovatívnu liečbu.

Všetky odchýlky od požiadaviek tejto prílohy musia byť vedecky odôvodnené v module 2 dokumentácie k žiadosti. V module 2 musí byť v prípade použitia zahrnutá a opísaná aj uvedená analýza rizík. V tomto prípade je potrebné prediskutovať použitú metodiku, charakter zistených rizík a dôsledky vyplývajúce z prístupu založeného na hodnotení rizík pre program vývoja a hodnotenia a je potrebné opísať všetky odchýlky od požiadaviek tejto prílohy vyplývajúce z analýzy rizík.

2. VYMEDZENIE POJMOV

Na účely tejto prílohy sa okrem vymedzení pojmov uvedených v nariadení (ES) č. 1394/2007 uplatňujú vymedzenia pojmov uvedené v oddieloch 2.1 a 2.2.

2.1. **Liek na génovú terapiu**

Liek na génovú terapiu je biologický liek, ktorý má tieto vlastnosti:

a) obsahuje účinnú látku, ktorá obsahuje rekombinantnú nukleovú kyselinu používanú u ľudí alebo podávanú ľuďom na reguláciu, opravu, výmenu, doplnenie alebo odstránenie génovej sekvencie, alebo z takejto rekombinantnej nukleovej kyseliny pozostáva;

b) jeho terapeutický, profylaktický alebo diagnostický účinok sa vzťahuje priamo na sekvenciu rekombinantnej nukleovej kyseliny, ktorú obsahuje, alebo na produkt génovej expresie tejto sekvencie.

Lieky na génovú terapiu nezahŕňajú vakcíny proti infekčným ochoreniam.

2.2. **Liek na somatickú bunkovú terapiu**

Liek na somatickú bunkovú terapiu je biologický liek, ktorý má tieto vlastnosti:

a) obsahuje bunky alebo tkanivá, ktoré boli predmetom zásadnej manipulácie, v dôsledku ktorej sa zmenili biologické vlastnosti, fyziologické funkcie alebo štruktúrne vlastnosti relevantné pre zamýšľané klinické použitie, alebo z takýchto buniek alebo tkanív pozostáva, alebo z buniek alebo tkanív, ktoré nemajú plniť rovnakú(-é) základnú(-é) funkciu(-e) u príjemcu a darcu;

b) prezentuje sa tak, že má vlastnosti vhodné na liečbu, prevenciu alebo diagnostiku ochorení ľudí na základe farmakologického, imunologického alebo metabolického účinku ich buniek alebo tkanív, alebo sa na tento účel používa u ľudí alebo sa ľuďom podáva.

Na účely písmena a) sa za zásadné manipulácie nepovažujú najmä manipulácie uvedené v prílohe I k nariadeniu (ES) č. 1394/2007.

3. OSOBITNÉ POŽIADAVKY TÝKAJÚCE SA MODULU 3

3.1. **Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu**

Uvedie sa opis systému sledovateľnosti, ktorý chce držiteľ rozhodnutia o registrácii zriadiť a viesť, aby sa zabezpečilo, že každý výrobok a jeho vstupné materiály a suroviny vrátane všetkých látok, ktoré prichádzajú do kontaktu s bunkami alebo tkanivami, ktoré môže obsahovať, je možné vysledovať od zdroja cez výrobu, balenie, uskladňovanie, dopravu a dodávku do nemocnice, zariadenia alebo súkromnej ambulancie, kde sa výrobok používa.

Systém sledovateľnosti musí byť komplementárny a zlučiteľný s požiadavkami stanovenými v smernici Európskeho parlamentu a Rady 2004/23/ES ([15]), pokiaľ ide o ľudské bunky a tkanivá iné ako krvné bunky, a v smernici 2002/98/ES, pokiaľ ide o ľudské krvné bunky.

3.2. **Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu**

3.2.1. *Úvod: hotový výrobok, účinná látka a východiskové materiály*

3.2.1.1. Liek na génovú terapiu obsahujúci sekvenciu(-ie) rekombinantnej nukleovej kyseliny alebo geneticky modifikovaný(-é) mikroorganizmus(-y) alebo vírus(-y).

Hotový liek pozostáva zo sekvencie(-í) nukleovej kyseliny alebo geneticky modifikovaného(-ých) mikroorganizmu(-ov) alebo vírusu(-ov) v konečnom bezprostrednom obale v úprave na zamýšľané lekárske použitie. Hotový liek sa môže kombinovať so zdravotníckou pomôckou alebo aktívnou implantovateľnou zdravotníckou pomôckou.

Účinná látka pozostáva zo sekvencie(-í) nukleovej kyseliny alebo modifikovaného(-ých) mikroorganizmu(-ov) alebo vírusu(-ov).

([15]) Ú. v. EÚ L 102, 7.4.2004, s. 48.

3.2.1.2. Liek na génovú terapiu obsahujúci geneticky modifikované bunky

Hotový liek pozostáva z geneticky modifikovaných buniek v konečnom bezprostrednom obale v úprave na zamýšľané lekárske použitie. Hotový liek sa môže kombinovať so zdravotníckou pomôckou alebo aktívnou implantovateľnou zdravotníckou pomôckou.

Účinná látka pozostáva z buniek geneticky modifikovaných jedným z výrobkov uvedených v oddiele 3.2.1.1.

3.2.1.3. V prípade výrobkov pozostávajúcich z vírusov alebo vírusových vektorov sú východiskovými materiálmi zložky, z ktorých sa vírusový vektor získava, t. j. východisková kultúra vírusového vektoru alebo plazmidy použité na transfekciu obalových buniek a materská bunková banka obalovej bunkovej línie.

3.2.1.4. V prípade výrobkov pozostávajúcich z plazmidov, nevírusových vektorov a geneticky modifikovaného(-ých) mikroorganizmu(-ov) iných ako vírusy alebo vírusové vektory sú východiskovými materiálmi zložky používané na tvorbu produkčnej bunky, t. j. plazmid, hostiteľská baktéria a materská bunková banka rekombinantných mikrobiálnych buniek.

3.2.1.5. V prípade geneticky modifikovaných buniek sú východiskovými materiálmi zložky používané na získanie geneticky modifikovaných buniek, t. j. východiskové materiály na tvorbu vektora, vektorových a ľudských alebo zvieracích buniek. Uplatnia sa zásady správnej výrobnej praxe zo systému banky použitého na produkciu vektoru.

3.2.2. *Osobitné požiadavky*

Okrem požiadaviek stanovených v oddieloch 3.2.1 a 3.2.2 v časti I tejto prílohy sa uplatňujú tieto požiadavky:

a) Poskytnú sa informácie o všetkých východiskových materiáloch použitých na výrobu účinnej látky vrátane výrobkov potrebných na genetickú modifikáciu ľudských alebo zvieracích buniek a podľa potreby na následnú kultiváciu a konzerváciu geneticky modifikovaných buniek, s ohľadom na prípadnú absenciu purifikačných krokov.

b) V prípade výrobkov obsahujúcich mikroorganizmus alebo vírus sa poskytnú údaje o genetickej modifikácii, sekvenčnej analýze, oslabení virulencie, tropizme v prípade osobitných tkanív a typov buniek, závislosti mikroorganizmu alebo vírusu od bunkového cyklu, o patogenite a vlastnostiach rodičovského kmeňa.

c) V príslušných oddieloch dokumentácie musia byť opísané nečistoty súvisiace s procesmi a výrobkami a najmä vírusové kontaminanty schopné replikácie, ak daný vektor nemá byť schopný replikácie.

d) V prípade plazmidov sa kvantifikujú rôzne formy plazmidov počas celého obdobia použiteľnosti výrobku.

e) V prípade geneticky modifikovaných buniek sa testujú vlastnosti buniek pred genetickou modifikáciou a po nej a pred prípadnými následnými postupmi zmrazenia/skladovania a po nich.

V prípade geneticky modifikovaných buniek sa okrem osobitných požiadaviek na lieky na génovú terapiu použijú požiadavky na kvalitu liekov na somatickú bunkovú terapiu a výrobkov pripravených metódou tkanivového inžinierstva (pozri oddiel 3.3).

3.3. **Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva**

3.3.1. *Úvod: hotový výrobok, účinná látka a východiskové materiály*

Hotový liek pozostáva z účinnej látky v bezprostrednom obale v úprave na zamýšľané lekárske použitie a v konečnej kombinácii v prípade kombinovaných liekov na inovatívnu liečbu.

Účinná látka sa skladá z upravených buniek a (alebo) tkanív.

Za východiskové materiály sa považujú ďalšie látky [napr. nosné skelety, matrice, zdravotnícke pomôcky, biomateriály, biomolekuly a (alebo) iné zložky] v kombinácii s manipulovanými bunkami, ktorých sú integrálnou súčasťou, aj keď nemusia mať biologický pôvod.

Materiály použité pri výrobe účinnej látky (napr. kultivačné médiá, rastové faktory), ktoré nemajú byť súčasťou účinnej látky, sa považujú za suroviny.

3.3.2. *Osobitné požiadavky*

Okrem požiadaviek stanovených v oddieloch 3.2.1 a 3.2.2 v časti I tejto prílohy sa uplatňujú tieto požiadavky:

3.3.2.1. Východiskové materiály

a) Poskytnú sa súhrnné informácie o darcovstve, odbere a testovaní ľudských tkanív a buniek použitých ako východiskové materiály a uskutočnených v súlade so smernicou 2004/23/ES. Ak sa ako východiskové materiály použijú nezdravé bunky alebo tkanivá (napr. rakovinové tkanivo), musí sa ich použitie zdôvodniť.

b) Ak sa vytvárajú zmesi alogénnych bunkových populácií, opíšu sa spôsoby vytvárania zmesí a opatrenia na zabezpečenie sledovateľnosti.

c) V rámci validácie výrobného procesu, charakterizácie účinnej látky a hotového výrobku, vývoja skúšok, stanovenia špecifikácií a stability je potrebné zohľadniť potenciálnu variabilitu spôsobenú ľudskými alebo zvieracími tkanivami a bunkami.

d) V prípade xenogénnych výrobkov na báze buniek sa poskytnú informácie o pôvode zvierat (ako napr. zemepisný pôvod, chov zvierat, vek), osobitných kritériách prijateľnosti, opatreniach na prevenciu a sledovanie infekcií v prípade zvieracích zdrojov/darcov, skúškach zvierat na prítomnosť infekčných agensov vrátane vertikálne prenášaných mikroorganizmov a vírusov, a dôkazy o vhodnosti chovných zariadení.

e) V prípade výrobkov na báze buniek pochádzajúcich z geneticky modifikovaných zvierat sa opíšu osobitné vlastnosti buniek súvisiace s genetickou modifikáciou. Uvedie sa podrobný opis spôsobu, akým bolo transgénne zviera vytvorené, a jeho charakterizácia.

f) V prípade genetickej modifikácie buniek sa uplatňujú technické požiadavky uvedené v oddiele 3.2.

g) V prípade skúšania akejkoľvek ďalšej látky (nosných skeletov, matríc, zdravotníckych pomôcok, biomateriálov, biomolekúl alebo iných zložiek) kombinovanej s upravenými bunkami, ktorých je integrálnou súčasťou, sa uvedie opis a odôvodnenie.

h) V prípade nosných skeletov, matríc a zdravotníckych pomôcok, na ktoré sa vzťahuje definícia zdravotníckej pomôcky alebo aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky, sa uvedú informácie požadované v rámci oddielu 3.4 na hodnotenie kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu.

3.3.2.2. Výrobný proces

a) Výrobný proces musí byť validovaný, aby sa zabezpečila zhoda medzi jednotlivými šaržami a procesmi, funkčná integrita buniek počas celej výroby a prepravy až do okamihu aplikácie alebo podania a správna úroveň diferenciácie.

b) Ak sa bunky kultivujú priamo vnútri matrice, nosného skeletu alebo zdravotníckej pomôcky, alebo na matrici, nosnom skelete alebo zdravotníckej pomôcke, uvedú sa informácie o validácii procesu kultivácie buniek, pokiaľ ide o rast buniek, funkciu a integritu kombinácie.

3.3.2.3. Charakterizácia a stratégia kontroly

a) Uvedú sa podstatné informácie o charakterizácii bunkovej populácie alebo zmesi buniek, pokiaľ ide o identitu, čistotu (napr. cudzí mikrobiálny agens a bunkové kontaminanty), životaschopnosť, účinnosť, karyológiu a tumorogenitu a vhodnosť na zamýšľané liečebné použitie. Je potrebné preukázať genetickú stabilitu buniek.

b) Uvedú sa kvalitatívne a podľa možnosti kvantitatívne údaje o nečistotách súvisiacich s výrobkami a procesmi a o všetkých materiáloch, ktoré by mohli počas výroby spôsobiť vznik rozkladných produktov. Je potrebné odôvodniť rozsah stanovenia nečistôt.

c) Ak určité skúšky uvoľňovania nie je možné realizovať na účinnej látke alebo na hotovom výrobku, ale len na hlavných medziproduktoch a (alebo) ako skúšky v priebehu výrobného procesu, je potrebné uviesť odôvodnenie.

d) Ak sú ako zložky výrobku na báze buniek prítomné biologicky aktívne molekuly (ako napr. rastové faktory, cytokíny), je potrebné charakterizovať ich vplyv a interakciu s inými zložkami účinnej látky.

e) Ak je súčasťou zamýšľanej funkcie trojrozmerná štruktúra, musí charakterizácia týchto výrobkov na báze buniek obsahovať úroveň diferenciácie, štruktúrne a funkčné usporiadanie buniek a prípadne vytvorenú extracelulárnu matricu. Podľa potreby sa fyzikálno-chemická charakterizácia doplní o predklinické hodnotenia.

3.3.2.4. Pomocné látky

V prípade pomocnej(ých) látky(-ok) používanej(-ých) v bunkových alebo tkanivových liekoch (napr. zložky transportného média) sa uplatňujú požiadavky na nové pomocné látky stanovené v časti I tejto prílohy, ak neexistujú údaje o interakciách medzi bunkami alebo tkanivami a pomocnými látkami.

3.3.2.5. Vývojové štúdie

Opis vývojového programu sa týka výberu materiálov a procesov. Prediskutuje sa najmä integrita bunkovej populácie v konečnom zložení.

3.3.2.6. Referenčné materiály

Musí byť doložený a charakterizovaný referenčný štandard, relevantný a špecifický pre danú účinnú látku a (alebo) hotový výrobok.

3.4. **Osobitné požiadavky na lieky na inovatívnu liečbu obsahujúce pomôcky**

3.4.1. *Liek na inovatívnu liečbu obsahujúci pomôcky uvedené v článku 7 nariadenia (ES) č. 1394/2007*

Uvedie sa opis fyzikálnych vlastností a účinku výrobku a opis metód vývoja výrobku.

Opíše sa interakcia a kompatibilita medzi génmi, bunkami a (alebo) tkanivami a štruktúrnymi zložkami.

3.4.2. *Kombinované lieky na inovatívnu liečbu vymedzené v článku 2 ods. 1 písm. d) nariadenia (ES) č. 1394/2007*

V prípade bunkovej alebo tkanivovej časti kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu sa uplatňujú osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva uvedené v oddiele 3.3 a v prípade geneticky modifikovaných buniek sa uplatňujú osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu uvedené v oddiele 3.2.

Zdravotnícka pomôcka alebo aktívna implantovateľná zdravotnícka pomôcka môže byť integrálnou súčasťou účinnej látky. V prípade, že je zdravotnícka pomôcka alebo aktívna implantovateľná zdravotnícka pomôcka počas výroby, aplikácie alebo podania hotového výrobku kombinovaná s bunkami, považuje sa za integrálnu súčasť hotového výrobku.

Uvedú sa informácie týkajúce sa zdravotníckej pomôcky alebo aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky (ktorá je integrálnou súčasťou účinnej látky alebo hotového výrobku), ktoré sú relevantné na hodnotenie kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu. Tieto informácie zahŕňajú:

a) Informácie o výbere a zamýšľanej funkcii zdravotníckej pomôcky alebo aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky a o preukázaní kompatibility pomôcky s inými zložkami výrobku.

b) Preukázanie zhody časti pozostávajúcej zo zdravotníckej pomôcky so základnými požiadavkami stanovenými v prílohe I k smernici 93/42/EHS ([16]) alebo zhody časti pozostávajúcej z aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky so základnými požiadavkami stanovenými v prílohe I k smernici 90/385/EHS ([17]).

c) Prípadné preukázanie súladu zdravotníckej pomôcky alebo implantovateľnej zdravotníckej pomôcky s požiadavkami týkajúcimi sa BSE/TSE stanovenými v smernici Komisie 2003/32/ES ([18]).

d) Ak sú dispozícii, výsledky akéhokoľvek posúdenia časti pozostávajúcej zo zdravotníckej pomôcky alebo časti pozostávajúcej z aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky, ktoré vykonal notifikovaný orgán v súlade so smernicou 93/42/EHS alebo smernicou 90/385/EHS.

Notifikovaný orgán, ktorý vykonal posúdenie uvedené v písm. d) tohto oddielu, poskytne na požiadanie príslušného orgánu, ktorý danú žiadosť posudzuje, všetky informácie týkajúce sa výsledkov tohto posúdenia v súlade so smernicou 93/42/EHS alebo so smernicou 90/385/EHS. Môžu sem patriť informácie a dokumenty zahrnuté v príslušnej žiadosti o posúdenie zhody, ak je to potrebné na hodnotenie kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu ako celku.

4. OSOBITNÉ POŽIADAVKY TÝKAJÚCE SA MODULU 4

4.1. **Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu**

Z dôvodu jedinečných a rozmanitých štruktúrnych a biologických vlastností liekov na inovatívnu liečbu nemusia byť požiadavky časti I modulu 4 tejto prílohy o farmakologických a toxikologických skúškach liekov vždy vhodné. Technické požiadavky uvedené v oddieloch 4.1, 4.2 a 4.3 slúžia na vysvetlenie toho, ako sa požiadavky uvedené v časti I tejto prílohy uplatňujú na lieky na inovatívnu liečbu. V prípade potreby a so zohľadnením osobitných aspektov liekov na inovatívnu liečbu boli stanovené dodatočné požiadavky.

V predklinickom súhrne sa prediskutuje a odôvodní predklinický vývoj a kritériá výberu príslušných druhov a modelov (*in vitro* a *in vivo*). Zvolený(-é) zvierací(-ie) model(-y) môže(-u) zahŕňať zvieratá so zníženou imunitou, zvieratá s vyradeným (knock-out) génom, humanizované alebo transgénne zvieratá. Najmä v prípade štúdií imunogenity a imunotoxicity sa zváži použitie homologických modelov (napr. bunky myši analyzované u myší) alebo modelov imitujúcich ochorenia.

Okrem požiadaviek uvedených v časti I sa musia poskytnúť údaje o bezpečnosti, vhodnosti a biokompatibilite všetkých štruktúrnych zložiek (ako sú matrice, nosné skelety a zdravotnícke pomôcky) a prípadných ďalších látok (ako sú výrobky na báze buniek, biomolekuly, biomateriály a chemické látky), ktoré sú prítomné v hotovom výrobku. Zohľadnia sa ich fyzikálne, mechanické, chemické a biologické vlastnosti.

4.2. **Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu**

Aby sa určil rozsah a typ predklinických štúdií potrebných na stanovenie vhodnej úrovne predklinických údajov o bezpečnosti, musí sa zohľadniť koncepcia a typ lieku na génovú terapiu.

4.2.1. *Farmakológia*

a) Poskytnú sa štúdie pôsobenia *in vitro* a *in vivo* týkajúce sa navrhnutého terapeutického použitia (t. j. farmakodynamické štúdie na „overenie koncepcie“), s použitím modelov a príslušných druhov zvierat, s cieľom preukázať, že sekvencia nukleovej kyseliny dosiahne svoj zamýšľaný cieľ (cieľový orgán alebo bunky) a splní svoju zamýšľanú funkciu (úroveň expresie a funkčnú aktivitu). Poskytnú sa údaje o trvaní funkcie sekvencie nukleovej kyseliny a o navrhnutých schémach dávkovania v klinických štúdiách.

b) Cielená selektívnosť: ak má mať liek na génovú terapiu selektívnu funkčnosť alebo funkčnosť s obmedzeným zacielením, poskytnú sa štúdie na potvrdenie špecifickosti a trvania funkčnosti a účinnosti v cieľových bunkách a tkanivách.

([16]) Ú. v. ES L 169, 12.7.1993, s. 1.
([17]) Ú. v. ES L 189, 20.7.1990, s. 17.
([18]) Ú. v. EÚ L 105, 26.4.2003, s. 18.

4.2.2. *Farmakokinetika*

a) Štúdie biodistribúcie musia zahŕňať hodnotenie perzistencie, klírensu a mobilizácie. Štúdie biodistribúcie sa okrem toho musia zamerať na riziko prenosu v zárodočnej línii.

b) Spolu s posúdením rizika pre životné prostredie sa poskytnú údaje o hodnotení exkrécie a rizika prenosu na tretie strany, ak ich neposkytnutie nie je v žiadosti s ohľadom na typ príslušného výrobku náležite odôvodnené.

4.2.3. *Toxikológia*

a) Posúdi sa toxicita hotového lieku na génovú terapiu. Okrem toho sa v závislosti od typu výrobku zohľadnia jednotlivé skúšky účinnej látky a pomocných látok a zhodnotí sa *in vivo* účinok výrobkov odvodených od exprimovanej sekvencie nukleovej kyseliny, ktoré nemajú mať fyziologickú funkciu.

b) Štúdie toxicity po jednej dávke môžu byť kombinované s farmakologickými a farmakokinetickými štúdiami bezpečnosti, napr. na hodnotenie perzistencie.

c) Štúdie toxicity po opakovaných dávkach sa poskytnú v prípadoch, že sa plánuje viacnásobné dávkovanie u ľudí. Spôsob a schéma podávania musí presne zodpovedať plánovanému klinickému dávkovaniu. V prípadoch, že jednorazové dávkovanie môže u ľudí spôsobiť predĺženú funkčnosť sekvencie nukleovej kyseliny, sa zváži štúdia toxicity po opakovaných dávkach. Trvanie štúdií môže byť dlhšie ako v prípade štandardných štúdií toxicity v závislosti od perzistencie lieku na génovú terapiu a očakávaných potenciálnych rizík. Poskytne sa odôvodnenie trvania.

d) Preskúma sa genotoxicita. Štandardné štúdie genotoxicity sa však vykonajú iba v prípadoch, ak sú potrebné pre skúšky určitej nečistoty alebo zložky prenášača.

e) Preskúma sa karcinogenita. Nepožadujú sa štandardné celoživotné štúdie karcinogenity u hlodavcov. V závislosti od typu výrobku sa však v príslušných modeloch *in vivo*/*in vitro* musí zhodnotiť tumorogénny potenciál.

f) Reprodukčná a vývojová toxicita: poskytnú sa štúdie účinkov na fertilitu a všeobecnú reprodukčnú funkciu. Poskytnú sa štúdie embryonálnej/fetálnej a perinatálnej toxicity a štúdie prenosu v zárodočnej línii, ak ich neposkytnutie nie je v žiadosti s ohľadom na typ príslušného výrobku náležite odôvodnené.

g) *Doplnkové štúdie toxicity*

— Integračné štúdie: na každý liek na génovú terapiu sa poskytnú integračné štúdie, ak nie je neposkytnutie týchto štúdií vedecky odôvodnené, napr. pretože sekvencie nukleovej kyseliny nepreniknú do bunkového jadra. Integračné štúdie sa vykonajú v prípade liekov na génovú terapiu, pri ktorých sa neočakáva schopnosť integrácie, avšak údaje o biodistribúcii svedčia o riziku prenosu v zárodočnej línii.

— Imunogenita a imunotoxicita: preskúmajú sa potenciálne imunogénne a imunotoxické účinky.

4.3. **Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva**

4.3.1. *Farmakológia*

a) Primárne farmakologické štúdie musia byť vhodné na overenie koncepcie. Skúma sa interakcia výrobkov na báze buniek s okolitým tkanivom.

b) Stanoví sa množstvo výrobku potrebné na dosiahnutie požadovaného účinku/účinná dávka a v závislosti od typu výrobku frekvencia podávania.

c) Zohľadnia sa sekundárne farmakologické štúdie na zhodnotenie potenciálnych fyziologických účinkov, ktoré nesúvisia s očakávaným terapeutickým účinkom lieku na somatickú bunkovú terapiu, výrobku pripraveného metódou tkanivového inžinierstva alebo ďalších látok, keďže okrem sledovanej(-ých) bielkoviny(-ín) môže dôjsť k vylúčeniu biologicky aktívnych molekúl alebo sledovaná(-é) bielkovina(-y) by mohla(-li) pôsobiť na neželané cieľové miesta.

4.3.2. *Farmakokinetika*

a) Nepožadujú sa konvenčné farmakokinetické štúdie na hodnotenie absorpcie, distribúcie, metabolizmu a vylučovania. Preskúmajú sa však parametre ako životaschopnosť, dĺžka života, distribúcia, kultivácia, diferenciácia a migrácia, ak ich nepreskúmanie nie je v žiadosti s ohľadom na typ príslušného výrobku náležite odôvodnené.

b) V prípade liekov na somatickú bunkovú terapiu a výrobkov pripravených metódou tkanivového inžinierstva, ktoré systematicky produkujú aktívne biomolekuly, sa preskúma distribúcia, trvanie a úroveň expresie týchto molekúl.

4.3.3. *Toxikológia*

a) Posúdi sa toxicita hotového výrobku. Zohľadnia sa jednotlivé skúšky účinnej(-ých) látky(-ok), pomocných látok, ďalších látok a všetkých nečistôt súvisiacich s procesmi.

b) Trvanie pozorovania môže byť dlhšie ako v prípade štandardných štúdií toxicity a zohľadní sa aj očakávaná životnosť lieku spolu s jeho farmakodynamickým a farmakokinetickým profilom. Poskytne sa odôvodnenie trvania.

c) Nepožadujú sa konvenčné štúdie karcinogenity a genotoxicity okrem štúdií tumorogénneho potenciálu výrobku.

d) Preskúmajú sa potenciálne imunogénne a imunotoxické účinky.

e) V prípade výrobkov na báze buniek obsahujúcich zvieracie bunky sa treba zamerať na súvisiace špecifické obavy týkajúce sa bezpečnosti, ako je prenos xenogénnych patogénov na človeka.

5. OSOBITNÉ POŽIADAVKY TÝKAJÚCE SA MODULU 5

5.1. **Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu**

5.1.1. Osobitné požiadavky uvedené v tomto oddiele časti IV sú doplnkovými požiadavkami k požiadavkám stanoveným v module 5 v časti I tejto prílohy.

5.1.2. Ak si klinická aplikácia liekov na inovatívnu liečbu vyžaduje osobitnú sprievodnú liečbu a sú s ňou spojené chirurgické zákroky, preskúma a opíše sa celý liečebný postup. Poskytnú sa informácie o štandardizácii a optimalizácii týchto zákrokov v priebehu klinického vývoja.

Ak môžu mať zdravotnícke pomôcky použité v priebehu chirurgických zákrokov na aplikáciu, implantáciu alebo podanie lieku na inovatívnu liečbu vplyv na účinnosť alebo bezpečnosť lieku na inovatívnu liečbu, poskytnú sa informácie o týchto pomôckach.

Stanoví sa, aká odborná spôsobilosť je potrebná na aplikáciu, implantáciu, podávanie alebo nadväzné činnosti. Podľa potreby sa poskytne plán odbornej prípravy zdravotníckeho personálu, pokiaľ ide o postupy užívania, aplikácie, implantácie alebo podávania týchto výrobkov.

5.1.3. Keďže vzhľadom na povahu liekov na inovatívnu liečbu sa môže ich výrobný proces v priebehu klinického vývoja zmeniť, môžu sa na preukázanie porovnateľnosti požadovať ďalšie štúdie.

5.1.4. V priebehu klinického vývoja sa treba zamerať na riziká vyplývajúce z potenciálnych infekčných agensov alebo použitia materiálu živočíšneho pôvodu a na opatrenia prijaté na zníženie takéhoto rizika.

5.1.5. Voľba dávok a rozvrh použitia sa určia na základe štúdií na stanovenie dávky.

5.1.6. Účinnosť navrhnutých indikácií musí byť podložená príslušnými výsledkami klinických štúdií s využitím klinicky významných parametrov na zamýšľané použitie. V určitých klinických podmienkach sa môže požadovať dôkaz o dlhodobej účinnosti. Poskytne sa stratégia hodnotenia dlhodobej účinnosti.

5.1.7. Plán riadenia rizík musí obsahovať stratégiu dlhodobého sledovania bezpečnosti a účinnosti.

5.1.8. V prípade kombinovaných liekov na inovatívnu liečbu sa štúdie bezpečnosti a účinnosti navrhujú a vykonávajú tak, aby sa vzťahovali na kombinovaný výrobok ako celok.

5.2. **Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu**

5.2.1. *Farmakokinetické štúdie u ľudí*

Farmakokinetické štúdie u ľudí zahŕňajú tieto aspekty:

a) štúdie exkrécie na riešenie exkrécie liekov na génovú terapiu;

b) štúdie biodistribúcie;

c) farmakokinetické štúdie lieku a funkčných skupín zodpovedných za expresiu génov (napr. exprimované bielkoviny alebo genomické podpisy).

5.2.2. *Farmakodynamické štúdie u ľudí*

Farmakodynamické štúdie u ľudí sa musia zamerať na expresiu a funkciu sekvencie nukleovej kyseliny po podaní lieku na génovú terapiu.

5.2.3. *Štúdie bezpečnosti*

Štúdie bezpečnosti sa musia zamerať na tieto aspekty:

a) výskyt vektoru schopného replikácie;

b) výskyt nových kmeňov;

c) výmena existujúcich sekvencií genómu;

d) neoplastická proliferácia spôsobená mutagenitou po inzercii.

5.3. **Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu**

5.3.1. *Lieky na somatickú bunkovú terapiu, pri ktorých je spôsob účinku založený na produkcii určitej(-ých) aktívnej(-ych) biomolekuly(-úl)*

V prípade liekov na somatickú bunkovú terapiu, pri ktorých je spôsob účinku založený na produkcii určitej(-ých) aktívnej(-ych) biomolekuly(-úl), je podľa možnosti potrebné zaoberať sa farmakokinetickým profilom (najmä distribúciou, trvaním a úrovňou expresie) týchto molekúl.

5.3.2. *Biodistribúcia, perzistencia a dlhodobý engraftment (uchytenie) zložiek lieku na somatickú bunkovú terapiu*

V priebehu klinického vývoja je potrebné zamerať sa na biodistribúciu, perzistenciu a dlhodobý engraftment zložiek lieku na somatickú bunkovú terapiu.

5.3.3. *Štúdie bezpečnosti*

Štúdie bezpečnosti sa musia zamerať na tieto aspekty:

a) distribúcia a engraftment po podaní;

b) ektopický engraftment;

c) onkogénna transformácia a stálosť buniek/tkanív.

5.4. **Osobitné požiadavky na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva**

5.4.1. *Farmakokinetické štúdie*

Ak pre výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva nie sú relevantné konvenčné farmakokinetické štúdie, je potrebné sa v priebehu klinického vývoja zamerať na biodistribúciu, perzistenciu a odbúravanie zložiek výrobku pripraveného metódou tkanivového inžinierstva.

5.4.2. *Farmakodynamické štúdie*

Farmakodynamické štúdie musia byť navrhnuté a prispôsobené s ohľadom na osobitné aspekty výrobkov pripravených metódou tkanivového inžinierstva. Poskytne sa dôkaz o overení koncepcie a kinetike výrobku na dosiahnutie zamýšľanej regenerácie, opravy alebo výmeny. Zohľadnia sa vhodné farmakodynamické markery súvisiace so zamýšľanou(-ými) funkciou(-ami) a štruktúrou.

5.4.3. *Štúdie bezpečnosti*

Použije sa oddiel 5.3.3.

Príloha III

PODMIENKY KVALIFIKÁCIE KVALIFIKOVANEJ OSOBY

1. Kvalifikovaná osoba musí mať ukončené vysokoškolské vzdelanie v jednej alebo vo viacerých týchto vedeckých disciplínach: farmácia, medicína, veterinárna medicína, chémia, farmaceutická chémia a farmaceutická technológia, biológia.

2. Kvalifikovaná osoba musí mať aspoň dva roky praktických skúseností na plný pracovný úväzok v jednom alebo vo viacerých podnikoch, ktoré sú oprávnenými výrobcami, v rámci ktorých získala dostatočné znalosti o výrobe, skúšaní, dodávateľských reťazcoch, správnej výrobnej praxi a systémoch farmaceutickej kvality, ako aj o regulačných procesoch a obsahu dokumentácie na zabezpečenie kvality liekov.

3. Kvalifikovaná osoba musí vlastniť diplom, osvedčenie alebo iný doklad o formálnej kvalifikácii udelený po absolvovaní univerzitného štúdia alebo štúdia, ktoré dotknutý členský štát považuje za rovnocenné a ktoré zahŕňa aspoň štyri roky teoretického a praktického štúdia v niektorej z týchto vedeckých disciplín: farmácia, medicína, veterinárna medicína, chémia, farmaceutická chémia a farmaceutická technológia, biológia.

   Minimálne trvanie univerzitného štúdia však môže byť tri a pol roka v prípade, že po štúdiu nasleduje obdobie teoretickej a praktickej prípravy trvajúce minimálne jeden rok, v ktorom je zahrnutá aj minimálne šesťmesačná prax v lekárni otvorenej verejnosti ukončená skúškou na univerzitnej úrovni.

   Ak v členskom štáte existujú súčasne dva typy univerzitného štúdia alebo dva typy štúdia považované štátom za rovnocenné, pričom jedno z nich trvá štyri roky a druhé tri roky, vychádza sa z toho, že trojročné štúdium ukončené diplomom, osvedčením alebo iným dokladom o úradne uznanej kvalifikácii udeleným po ukončení univerzitného alebo rovnocenného štúdia spĺňa podmienku dĺžky trvania štúdia uvedenú v druhom pododseku, pokiaľ dotknutý členský štát uznáva tieto diplomy, osvedčenia alebo iné doklady o úradne uznanej kvalifikácii udelené po ukončení oboch typov štúdia ako rovnocenné.

   Štúdium musí zahŕňať teoretickú aj praktickú prípravu, ktorá spočíva aspoň v týchto základných predmetoch:

   (a) experimentálna fyzika;

   (b) všeobecná a anorganická chémia;

   (c) organická chémia;

   (d) analytická chémia;

   (e) farmaceutická chémia vrátane analýzy liekov;

   (f) všeobecná a aplikovaná biochémia (lekárska);

   (g) fyziológia;

   (h) mikrobiológia;

   (i) farmakológia;

   (j) farmaceutická technológia;

   (k) toxikológia;

   (l) farmakognózia (štúdium zloženia a účinkov prírodných účinných látok rastlinného a živočíšneho pôvodu).

   Štúdium týchto predmetov má byť vyvážené tak, aby dotknutá osoba mohla splniť povinnosti stanovené v článku 153.

   Pokiaľ niektoré diplomy, osvedčenia alebo iné doklady o úradne uznanej kvalifikácii uvedené v prvom pododseku nespĺňajú kritériá stanovené v tomto odseku, príslušný orgán členského štátu zabezpečí, aby dotknutá osoba poskytla dôkaz o primeraných vedomostiach z uvedených predmetov.

4. Kvalifikovaná osoba musí mať aspoň dvojročné praktické skúsenosti v jednom alebo viacerých podnikoch alebo neziskových subjektoch, ktoré majú povolenie vyrábať lieky, a to v oblasti kvalitatívnej analýzy liekov, kvantitatívnej analýzy účinných látok a skúšania a kontrole potrebnej na zabezpečenie kvality liekov.

5. Osoba vykonávajúca činnosti osoby uvedenej v článku 152 od začiatku uplatňovania druhej smernice Rady 75/319/EHS ([1]) v členskom štáte bez toho, aby spĺňala ustanovenia tejto prílohy, je spôsobilá pokračovať vo vykonávaní týchto činností v rámci Únie.

6. Držiteľ diplomu, osvedčenia alebo iného dokladu o formálnej kvalifikácii udeleného po ukončení univerzitného štúdia alebo štúdia, ktoré sa v dotknutom členskom štáte uznáva za rovnocenné, vo vedeckej disciplíne, ktorá mu umožňuje vykonávať činnosti osoby, ako sa uvádza v článku 48, v súlade so zákonmi daného členského štátu, sa môže – ak začal štúdium pred 21. májom 1975 – považovať za kvalifikovaného vykonávať v tomto členskom štáte povinnosti osoby uvedenej v článku 152 pod podmienkou, že sa aspoň dva roky pred 21. májom 1985 po oznámení tejto smernice zaoberal v jednom alebo vo viacerých podnikoch alebo neziskových subjektoch, ktoré majú povolenie na výrobu, týmito činnosťami: kontrola výroby alebo kvalitatívna a kvantitatívna analýza účinných látok, ako aj potrebné skúšanie a kontrola, aby sa zabezpečila kvalita liekov, a to pod priamym dohľadom osoby uvedenej v článku 152.

([1]) Druhá smernica Rady 75/319/EHS z 20. mája 1975 o aproximácii ustanovení zákonov, iných právnych predpisov alebo správnych opatrení týkajúcich sa liekov na humánne použitie (Ú. v. ES L 147, 9.6.1975, s. 13). Smernica už nie je platná.

Príloha IV

ÚDAJE TÝKAJÚCE SA OZNAČENIA

Na vonkajšom obale liekov alebo, ak vonkajší obal nie je, na vnútornom obale sa musia nachádzať tieto údaje:

(a) názov lieku vrátane názvu Braillovým písmom, po ktorom nasleduje jeho sila a lieková forma a prípadne informácia, či je určený pre dojčatá, deti alebo dospelých; ak liek obsahuje až tri účinné látky, uvedie sa medzinárodný nechránený názov (INN), ***pokiaľ už nie je súčasťou názvu lieku,*** alebo ak taký neexistuje, bežný názov; **[PN 332]**

(b) vymenovanie účinných látok vyjadrené kvalitatívne a kvantitatívne na jednotku dávky alebo podľa spôsobu podania na daný objem alebo hmotnosť, pričom sa použijú ich bežné názvy;

(c) lieková forma a obsah v jednotkách hmotnosti, objemu alebo počtu dávok lieku;

(d) zoznam pomocných látok, o ktorých sa vie, že majú známy účinok alebo efekt a sú obsiahnuté v podrobných pokynoch uverejnených podľa článku 68;

(e) spôsob podania a v prípade potreby cesta podania. Ponecháva sa priestor na uvedenie predpísanej dávky;

(f) osobitné upozornenie, že liek sa musí uchovávať mimo dosahu a dohľadu detí;

(g) osobitné upozornenie, ak je to pre daný liek potrebné;

(ga) v prípade antimikrobiálnych látok upozornenie, že nevhodné a nebezpečné používanie a likvidácia lieku prispieva k antimikrobiálnej rezistencii; **[PN 333]**

(h) dátum exspirácie zrozumiteľným spôsobom (mesiac/rok);

(i) osobitné preventívne opatrenia týkajúce sa uchovávania, ak existujú;

(j) ~~osobitné~~***špecifické*** preventívne opatrenia týkajúce sa zneškodňovania ~~nepoužitých~~ liekov alebo ~~prípadne~~ odpadu z liekov, ako aj odkaz na akýkoľvek vhodný ~~zavedený~~***používaný*** systém ich zberu; **[PN 334]**

(k) meno a adresa držiteľa povolenia na uvedenie na trh a prípadne meno zástupcu povereného držiteľom, aby ho zastupoval;

(l) číslo povolenia na uvedenie lieku na trh;

(m) číslo výrobnej šarže;

(n) v prípade liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, pokyny týkajúce sa užívania;

(o) v prípade liekov iných než rádioaktívne lieky uvedené v článku 67 ods. 1, bezpečnostné prvky, ktoré distribútorom a osobám, ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti umožňujú:

(i) overiť pravosť lieku a

(ii) identifikovať jednotlivé balenia,

— ako aj nástroj umožňujúci overiť, či sa s vonkajším obalom nejako manipulovalo.

Príloha V

OBSAH SÚHRNU CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Súhrn charakteristických vlastností lieku obsahuje tieto informácie v uvedenom poradí:

(1) názov lieku, po ktorom nasleduje jeho sila a lieková forma;

(2) kvalitatívne a kvantitatívne zloženie z hľadiska účinných látok a pomocných látok, ktorých znalosť je dôležitá pre správne podávanie lieku. Používa sa bežný názov alebo chemický opis;

(3) lieková forma;

(4) klinické údaje:

(a) terapeutické indikácie;

(b) dávkovanie a spôsob podania dospelým a prípadne deťom;

(c) kontraindikácie;

(d) osobitné upozornenia a preventívne opatrenia týkajúce sa užívania, a v prípade imunologických liekov všetky osobitné preventívne opatrenia, ktoré majú dodržiavať osoby, ktoré manipulujú s takýmito liekmi a podávajú ich pacientom, spolu so všetkými preventívnymi opatreniami, ktoré má dodržiavať pacient;

(e) interakcia s inými liekmi a iné formy interakcií;

(f) užívanie počas tehotenstva a dojčenia;

(g) účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje;

(h) nežiaduce účinky;

(i) predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá);

(5) farmakologické vlastnosti:

(a) farmakodynamické vlastnosti;

(b) farmakokinetické vlastnosti;

(c) predklinické údaje o bezpečnosti;

(6) farmaceutické údaje:

(a) zoznam pomocných látok;

(b) hlavné nekompatibility;

(c) čas použiteľnosti, ak je to potrebné po rekonštitúcii lieku alebo po prvom otvorení vnútorného obalu;

(d) osobitné preventívne opatrenia týkajúce sa uchovávania;

(e) charakter a obsah vnútorného obalu;

(f) osobitné preventívne opatrenia ~~týkajúce sa zneškodňovania~~***pre zneškodňovanie*** ~~použitého~~ lieku alebo ~~prípadne~~ odpadového materiálu***, vzniknutého z tohto*** ~~z takéhoto~~ lieku~~.~~***, ako aj akýkoľvek navrhnutý zavedený systém zberu;*** v prípade antimikrobík, okrem preventívnych opatrení aj upozornenie, že nevhodné zneškodnenie lieku prispieva k antimikrobiálnej rezistencii. **[PN 335]**

(7) držiteľ povolenia na uvedenie na trh;

(8) čísla povolení na uvedenie na trh;

(9) dátum prvého povolenia na uvedenie na trh alebo predĺženia povolenia na uvedenie na trh;

(10) dátum revízie textu;

(11) v prípade rádioaktívnych liekov, kompletné podrobné údaje o dozimetrii vnútorného žiarenia;

(12) v prípade rádioaktívnych liekov, dodatočné podrobné pokyny pre prípravu v čase potreby a kontrolu kvality takéhoto prípravku a v prípade potreby maximálny čas uchovávania, počas ktorého každý medziprodukt, napríklad eluát alebo liek pripravený na použitie, spĺňa svoje špecifikácie.

V prípade povolení na uvedenie na trh podľa článkov 9 až 12 a následných zmien sa nemusia uvádzať tie časti súhrnu charakteristických vlastností referenčného lieku, ktoré sa týkajú indikácií alebo foriem dávkovania, na ktoré sa stále vzťahuje patentové právo v čase, keď je generický alebo biologicky podobný liek uvedený na trh.

Príloha VI

OBSAH PÍSOMNEJ INFORMÁCIE PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľov obsahuje tieto informácie v uvedenom poradí:

(1) na účely identifikácie lieku:

(a) názov lieku, po ktorom nasleduje jeho sila a lieková forma a prípadne informácia, či je určený pre dojčatá, deti alebo dospelých. Bežný názov sa uvedie vtedy, keď liek obsahuje len jednu účinnú látku a ak je jeho názov vymyslený;

(b) farmakoterapeutická skupina alebo typ aktivity vyjadrené pomocou výrazov, ktoré sú pre pacienta ľahko zrozumiteľné;

(2) terapeutické indikácie;

(2a) časť s kľúčovými informáciami, ktorá odráža výsledky konzultácií s organizáciami pacientov, aby sa zaručilo, že písomná informácia pre používateľov bude zrozumiteľná, jasná a ľahko použiteľná; **[PN 336]**

(3) zoznam informácií, ktoré je nevyhnutne potrebné vedieť pred užitím lieku:

(a) kontraindikácie;

(b) primerané preventívne opatrenia týkajúce sa používania;

(c) formy interakcie s inými liekmi a iné formy interakcie (napr. s alkoholom, tabakom, potravinami), ktoré môžu ovplyvniť účinok lieku;

(d) osobitné upozornenia;

(4) potrebné a bežné pokyny týkajúce sa správneho používania, najmä:

(a) dávkovanie;

(b) spôsob ~~podania~~ a v prípade potreby ~~cestu~~***aj cesta*** podania ***a prípadne opis meracieho alebo podávacieho zariadenia, ako aj príslušné jednotlivé kroky prípravy a podávania lieku***; **[PN 337]**

(c) frekvencia podávania, v prípade potreby s bližším určením vhodného času, kedy sa liek môže alebo musí podávať;

— a prípadne v závislosti od charakteru lieku:

(d) dĺžka trvania liečby, ak by mala byť obmedzená;

(e) kroky, ktoré treba podniknúť v prípade predávkovania (ako sú príznaky, prvá pomoc);

(f) čo robiť, ak bola vynechaná jedna dávka alebo viac dávok;

(g) v prípade potreby uvedenie rizika abstinenčného syndrómu;

(h) osobitné odporúčanie konzultovať s lekárom alebo prípadne s lekárnikom v prípade nejasností o používaní lieku;

(5) opis nežiaducich účinkov, ktoré sa môžu vyskytnúť pri bežnom používaní lieku, a v prípade potreby pokyny pre takýto prípad;

(6) odkazy na:

(a) dátum exspirácie uvedený na etikete spolu s varovaním pred užívaním lieku po tomto dátume;

(b) osobitné preventívne opatrenia týkajúce sa uchovávania, ak je to potrebné;

(c) upozornenie týkajúce sa určitých viditeľných príznakov pokazeného lieku, ak je to potrebné;

(d) úplné kvalitatívne zloženie (účinných a pomocných látok) a kvantitatívne zloženie účinných látok s použitím bežných názvov pre každú obchodnú úpravu lieku;

(e) liekovú formu a obsah v hmotnostných alebo objemových jednotkách alebo v jednotkách dávky pre každú obchodnú úpravu lieku;

(f) informáciu o tom, kde je písomná informácia pre používateľov k dispozícii vo formátoch prístupných pre osoby so zdravotným postihnutím;

(g) meno a adresu držiteľa povolenia na uvedenie na trh a prípadne aj mená jeho vymenovaných zástupcov v členských štátoch;

(h) meno a adresu výrobcu;

(7) dátum poslednej revízie písomnej informácie pre používateľov;

(8) v prípade antimikrobiálnych látok upozornenie, že nevhodné používanie a zneškodnenie lieku prispieva k antimikrobiálnej rezistencii.

Zoznam uvedený v odseku 3 musí:

a) zohľadňovať konkrétne podmienky určitých kategórií užívateľov (detí, tehotných alebo dojčiacich žien, starých ľudí, osôb so špecifickými patologickými stavmi a osôb so zdravotným postihnutím);

b) prípadne uvádzať možné vplyvy na schopnosť viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje;

c) zoznam tých pomocných látok, ktorých znalosť je dôležitá pre bezpečné a účinné používanie lieku a ktoré sú obsiahnuté v podrobných pokynoch uvedených v článku 77.

Písomná informácia pre používateľov môže obsahovať aj informácie o význame dodržiavania terapie a dostupnej podpore dodržiavania v členskom štáte. **[PN 338]**

Príloha VII

OBLASTI V PRÍPADE PRISPÔSOBENÝCH RÁMCOV UVEDENÝCH V ČLÁNKU 28

Lieky obsahujúce fág v prípadoch, keď má liek variabilné zloženie v závislosti od konkrétneho klinického kontextu.

Príloha VIII

TABUĽKA ZHODY

Smernica 2001/83/ES	Nariadenie (ES) č. 1901/2006	Táto smernica
čl. 2 ods. 1		čl. 1 ods. 1 a 2
čl. 2 ods. 2		čl. 1 ods. 4
čl. 2 ods. 3		čl. 1 ods. 3 a čl. 142 ods. 1 druhá veta
čl. 3 ods. 1, 2 a 3		čl. 1 ods. 5 písm. a), b) a c)
čl. 3 ods. 7		čl. 2 ods. 1 a 2
čl. 4 ods. 4		čl. 1 ods. 10 písm. a)
čl. 110		čl. 1 ods. 7
čl. 4 ods. 3		čl. 1 ods. 9
čl. 4 ods. 5		čl. 1 ods. 8
čl. 5 ods. 1		čl. 3 ods. 1
čl. 5 ods. 2		čl. 3 ods. 2
čl. 5 ods. 3		čl. 3 ods. 3
čl. 5 ods. 4		čl. 3 ods. 4
čl. 6 ods. 1		čl. 5
čl. 6 ods. 2		čl. 16 ods. 1
čl. 7		čl. 16 ods. 2
čl. 6 ods. 1		čl. 5 ods. 1
čl. 8 ods. 3		čl. 6 ods. 2 a príloha I
čl. 8 ods. 3 druhý a tretí pododsek		čl. 6 ods. 3 a 4
	čl. 7 a 8	čl. 6 ods. 5
	čl. 9	čl. 6 ods. 6
čl. 12		čl. 7
čl. 10 ods. 1 prvý pododsek		čl. 9 ods. 1
čl. 10 ods. 2 písm. b) tretia veta		čl. 9 ods. 3 druhý pododsek
čl. 10 ods. 1 tretí pododsek		čl. 9 ods. 3
čl. 10 ods. 2 písm. b) druhá veta		čl. 9 ods. 4
čl. 10 ods. 3		čl. 10
čl. 10 ods. 4		čl. 11
čl. 10a		čl. 13
čl. 10c		čl. 14
čl. 17 ods. 1 prvý pododsek		čl. 30
čl. 17 ods. 1 druhý pododsek		čl. 33 ods. 1 a 2, čl. 35
čl. 17 ods. 2		čl. 33 ods. 3
čl. 18		čl. 33 ods. 4

Smernica 2001/83/ES	Nariadenie (ES) č. 1901/2006	Táto smernica
čl. 19 ods. 1		čl. 29 ods. 1 písm. a), b) a c)
	čl. 23 ods. 1	čl. 48 ods. 1 a 2
	čl. 23 ods. 2 prvý pododsek úvodná veta a písm. a) a b)	čl. 48 ods. 3
	čl. 23 ods. 2 druhý pododsek	čl. 48 ods. 4
	čl. 23 ods. 3 druhý pododsek	čl. 48 ods. 5
	čl. 24	čl. 48 ods. 6
	čl. 28 ods. 1 druhý pododsek	čl. 49 ods. 1
	čl. 28 ods. 2	čl. 49 ods. 2
	čl. 28 ods. 3 prvá veta	čl. 49 ods. 3
	čl. 29 tretí pododsek	čl. 49 ods. 4
čl. 20 prvý pododsek		čl. 8
čl. 21		čl. 43
čl. 21a prvý pododsek		čl. 44 ods. 1) písm. a) až f)
čl. 21a druhý pododsek		čl. 44 ods. 2
čl. 22		čl. 45 ods. 1 a 2
čl. 26 ods. 1		čl. 47 ods. 1 písm. a), b) a c)
čl. 26 ods. 2 a 3		čl. 47 ods. 2 a 3
čl. 6 ods. 1a		čl. 56 ods. 1
čl. 23a prvý pododsek		čl. 56 ods. 2
čl. 8 ods. 2		čl. 56 ods. 6
čl. 23a tretí pododsek		čl. 56 ods. 9
čl. 25		čl. 61
čl. 70		čl. 50
čl. 71 ods. 1		čl. 51 ods. 1 písm. a) až d)
čl. 71 ods. 2		čl. 51 ods. 3
čl. 71 ods. 3		čl. 51 ods. 4
čl. 71 ods. 4 a 5		čl. 51 ods. 5 a 6
čl. 72		čl. 52
čl. 73		čl. 53
čl. 74		čl. 54
čl. 74a		čl. 55
čl. 11 prvý pododsek úvodná veta		čl. 62 ods. 1
čl. 11 druhý pododsek		čl. 62 ods. 2
čl. 11 štvrtý pododsek		čl. 62 ods. 3
čl. 58		čl. 63 ods. 1
čl. 63 ods. 2 prvý pododsek prvá veta		čl. 63 ods. 2

Smernica 2001/83/ES	Nariadenie (ES) č. 1901/2006	Táto smernica
čl. 58		čl. 63 ods. 4
čl. 59 ods. 1 prvý pododsek úvodná veta		čl. 64 ods. 1
čl. 59 ods. 1 tretí pododsek		čl. 64 ods. 2
čl. 59 ods. 3		čl. 64 ods. 3
čl. 54 úvodná veta		čl. 65 ods. 1
čl. 54a		čl. 67
čl. 66		čl. 68 ods. 1, 2 a 3
čl. 67		čl. 68 ods. 4
čl. 56		čl. 70
čl. 56a		čl. 71
čl. 57		čl. 72
čl. 62		čl. 73
čl. 63 ods. 1 prvý a druhý pododsek		čl. 74 ods. 1 a 2
čl. 63 ods. 2 prvý pododsek druhá veta		čl. 74 ods. 3
čl. 63 ods. 3 druhá veta		čl. 74 ods. 4
čl. 63 ods. 3 prvá veta		čl. 75 úvodná veta a písm. a) a b)
čl. 61		čl. 76
čl. 60		čl. 78
čl. 64		čl. 79
čl. 65		čl. 77
čl. 10 ods. 5		čl. 81 ods. 2 písm. d)
čl. 10 ods. 6		čl. 85
čl. 27		čl. 37
čl. 28 ods. 1		čl. 34 ods. 1 a 2, čl. 36 ods. 1 a 2
čl. 28 ods. 2		čl. 36 ods. 5 a 6
čl. 28 ods. 3		čl. 34 ods. 5
čl. 28 ods. 4 a 5		čl. 34 ods. 6 a 7, čl. 36 ods. 6 a 8
čl. 29 ods. 1, 2 a 3		čl. 38 ods. 1, 2 a 3
čl. 29 ods. 4 prvá veta		čl. 38 ods. 4
čl. 29 ods. 6		čl. 38 ods. 5
čl. 30 ods. 1		čl. 39
čl. 30 ods. 2		čl. 40
čl. 32 ods. 1, 2 a 3		čl. 41 ods. 1, 2 a 3
čl. 32 ods. 4 prvý pododsek úvodná veta a písm. a) až d)		čl. 41 ods. 4 prvý pododsek úvodná veta a písm. a) až d)

Smernica 2001/83/ES	Nariadenie (ES) č. 1901/2006	Táto smernica
čl. 32 ods. 4 druhý a tretí pododsek		čl. 41 ods. 4 druhý a tretí pododsek
čl. 32 ods. 5		čl. 41 ods. 5
čl. 33		čl. 42
čl. 81 tretí pododsek		čl. 56 ods. 3 druhý pododsek
	čl. 33	čl. 59
	čl. 35	čl. 60
čl. 34		čl. 42
	čl. 36 ods. 1	čl. 86 ods. 1
	čl. 36 ods. 2	čl. 86 ods. 2
	čl. 36 ods. 3	čl. 86 ods. 3
	čl. 36 ods. 5	čl. 86 ods. 4
čl. 22a prvý pododsek úvodná veta a písm. a) a b)		čl. 87 ods. 1 prvý pododsek úvodná veta a písm. a) a b)
čl. 22a druhý pododsek		čl. 87 ods. 1 druhý pododsek
čl. 22a ods. 2 a 3		čl. 87 ods. 2 a 3
čl. 22b		čl. 88
čl. 22c		čl. 89
čl. 23 ods. 1, 2 a 3		čl. 90 ods. 1, 2 a 3
čl. 23 ods. 4 prvý pododsek		čl. 90 ods. 4 prvá veta
čl. 23 ods. 4 druhý pododsek		čl. 90 ods. 5
čl. 23b ods. 1		čl. 92 ods. 2
čl. 23b ods. 2		čl. 92 ods. 3 prvá a druhá veta
čl. 23b ods. 2a		čl. 92 ods. 4 úvodná veta a písm. a) a b)
čl. 35		čl. 93
	čl. 45 ods. 1	čl. 94 ods. 1
	čl. 46 ods. 3	čl. 94 ods. 3
	čl. 46 ods. 4	čl. 94 ods. 4
	čl. 46 ods. 5	čl. 94 ods. 5
čl. 31 ods. 1 prvý pododsek		čl. 95 ods. 1 prvý pododsek prvá veta
		čl. 95 ods. 1 prvý pododsek druhá veta
čl. 31 ods. 1 druhý až piaty pododsek		čl. 95 ods. 1 druhý až piaty pododsek
čl. 31 ods. 2, 3 a 4		čl. 95 ods. 2, 3 a 4
čl. 101		čl. 96
čl. 102 prvý pododsek písm. a) až e)		čl. 97 ods. 1

Smernica 2001/83/ES	Nariadenie (ES) č. 1901/2006	Táto smernica
čl. 102 druhý pododsek		čl. 97 ods. 2
čl. 103		čl. 98
čl. 104 ods. 1 a 2		čl. 99 ods. 1, 2 a 3
čl. 104 ods. 3 prvý pododsek		čl. 99 ods. 4
čl. 104 ods. 3 druhý pododsek		čl. 99 ods. 5
čl. 104 ods. 4		čl. 99 ods. 6
čl. 104a		čl. 100
čl. 105		čl. 101
čl. 106		čl. 102 ods. 1 úvodná veta a písm. a) až c) a e)
čl. 107l		čl. 103
čl. 106a		čl. 104
čl. 107		čl. 105 ods. 1 až 5
čl. 107a ods. 1 prvý pododsek prvá veta		čl. 106 ods. 1 prvý pododsek prvá veta
čl. 107a ods. 1 prvý pododsek druhá veta		čl. 106 ods. 1 prvý pododsek tretia veta
čl. 107a ods. 1 druhý pododsek		čl. 106 ods. 1 druhý pododsek
čl. 107a ods. 2 až 6		čl. 106 ods. 2 až 6
čl. 107b ods. 1 prvý pododsek		čl. 107 ods. 1 prvý pododsek
čl. 107b ods. 1 druhý a tretí pododsek		čl. 107 ods. 2
čl. 107b ods. 2 a 3		čl. 107 ods. 3 a 4
čl. 107c		čl. 108
čl. 107d		čl. 109
čl. 107e		čl. 110
čl. 107f		čl. 111
čl. 107g		čl. 112
čl. 107h		čl. 113
čl. 107i		čl. 114
čl. 107j		čl. 115
čl. 107k		čl. 116
čl. 107m		čl. 117
čl. 107n		čl. 118
čl. 107o		čl. 119
čl. 107p		čl. 120
čl. 107q		čl. 121
čl. 108		čl. 122
čl. 108a		čl. 123
čl. 108b		čl. 124

Smernica 2001/83/ES	Nariadenie (ES) č. 1901/2006	Táto smernica
čl. 13		čl. 125
čl. 14		čl. 126
čl. 15		čl. 127
čl. 39		čl. 128
čl. 68		čl. 129
čl. 69		čl. 130
čl. 100		čl. 131
čl. 124		čl. 132
čl. 16 ods. 1 a 2		čl. 133
čl. 16 ods. 3, čl. 53, 85 a 119		čl. 133 ods. 3
čl. 16a		čl. 134
čl. 16b		čl. 135
čl. 16c		čl. 136
čl. 16d		čl. 137
čl. 16e		čl. 138
čl. 16f		čl. 139
čl. 16g		čl. 140
čl. 16h ods. 1		čl. 141 ods. 1
čl. 16h ods. 2		čl. 141 ods. 2 prvý a druhý pododsek
čl. 16h ods. 2 piaty pododsek		čl. 141 ods. 2 tretí pododsek
čl. 16h ods. 3 a 4		čl. 141 ods. 3 a 4
čl. 40 ods. 1		čl. 142 ods. 1
čl. 40 ods. 2 prvý pododsek		čl. 142 ods. 2
čl. 40 ods. 2 druhý pododsek		čl. 142 ods. 3 úvodná veta a písm. a)
čl. 40 ods. 3		čl. 142 ods. 4
čl. 40 ods. 4		čl. 142 ods. 5
čl. 41 prvý pododsek		čl. 143 ods. 1 úvodná veta a písm. a), b) a c)
čl. 41 druhý pododsek		čl. 143 ods. 2
čl. 42		čl. 144 ods. 1 prvý pododsek, čl. 144 ods. 2 a 3
čl. 43		čl. 144 ods. 1 druhý pododsek
čl. 44		čl. 145
čl. 45		čl. 146
čl. 46		čl. 147 ods. 1 a 2
čl. 47a		čl. 149
čl. 52b ods. 1		čl. 150 ods. 1
čl. 118b		čl. 150 ods. 2

Smernica 2001/83/ES	Nariadenie (ES) č. 1901/2006	Táto smernica
čl. 52b ods. 2		čl. 150 ods. 3
čl. 48 ods. 1 a 2		čl. 151 ods. 1 a 2
čl. 49 ods. 1		čl. 152 ods. 1
čl. 51		čl. 153 ods. 1, 2 a 3
čl. 52		čl. 154
čl. 52a		čl. 157
čl. 47 prvý až štvrtý pododsek		čl. 160
čl. 47 piaty pododsek		čl. 161
čl. 127		čl. 155
čl. 46a		čl. 156
čl. 52a		čl. 157
čl. 46b ods. 1, 2 a 3		čl. 158 ods. 1, 2 a 3
čl. 46b ods. 4		čl. 158 ods. 4
čl. 111b		čl. 159
čl. 76		čl. 162
čl. 77		čl. 163
čl. 78		čl. 165 ods. 1 druhá veta
čl. 79		čl. 164
čl. 80		čl. 166 ods. 1 až 4
čl. 81		čl. 167
čl. 82		čl. 168
čl. 83		čl. 169
čl. 85a		čl. 170
čl. 85b ods. 1		čl. 171 ods. 1
čl. 85b ods. 2 prvý a tretí pododsek		čl. 171 ods. 2
čl. 85b ods. 3 a 4		čl. 171 ods. 3 a 4
čl. 85c ods. 1 a 2		čl. 172 ods. 1 a 2
čl. 85c ods. 6		čl. 172 ods. 3
čl. 85c ods. 3		čl. 173 ods. 1 a 2
čl. 85c ods. 4		čl. 174 ods. 1
čl. 85c ods. 5		čl. 174 ods. 2
čl. 85d		čl. 174 ods. 3
čl. 86		čl. 175
čl. 87		čl. 176 ods. 1, 2 a 3
čl. 88		čl. 177
čl. 89		čl. 178
čl. 90		čl. 179
čl. 91		čl. 180

Smernica 2001/83/ES	Nariadenie (ES) č. 1901/2006	Táto smernica
čl. 92		čl. 181
čl. 93		čl. 182
čl. 94		čl. 183
čl. 95		čl. 184
čl. 96 ods. 1		čl. 185 ods. 1
čl. 96 ods. 2		čl. 185 ods. 3
čl. 97		čl. 186
čl. 98		čl. 187
čl. 111 ods. 1		čl. 188 ods. 1, 2 a 6
čl. 111 ods. 1a		čl. 188 ods. 3 písm. a)
čl. 111 ods. 1b prvý pododsek		čl. 188 ods. 3 písm. b)
čl. 111 ods. 1b druhý pododsek písm. a) a b)		čl. 188 ods. 5 písm. b), d) a f)
čl. 111 ods. 1c		čl. 188 ods. 6
čl. 111 ods. 1d		čl. 188 ods. 5 písm. g)
čl. 111 ods. 1g		čl. 188 ods. 7
čl. 111 ods. 1h		čl. 188 ods. 8
čl. 111 ods. 3 prvý pododsek		čl. 188 ods. 9
čl. 111 ods. 3 druhý pododsek		čl. 188 ods. 10
čl. 111 ods. 3 tretí pododsek		čl. 188 ods. 11
čl. 111 ods. 4		čl. 188 ods. 12
čl. 111 ods. 5 prvý pododsek		čl. 188 ods. 13
čl. 111 ods. 6		čl. 188 ods. 15
čl. 111 ods. 7		čl. 188 ods. 16
čl. 111 ods. 8		čl. 188 ods. 17
čl. 111a prvý pododsek		čl. 190 ods. 1
čl. 111a druhý pododsek		čl. 190 ods. 2
čl. 112		čl. 191
čl. 113		čl. 192
čl. 114		čl. 193
čl. 115		čl. 194
čl. 116 prvý pododsek		čl. 195 ods. 1
čl. 116 druhý a tretí pododsek		čl. 195 ods. 3 a 4
čl. 118 ods. 1		čl. 195 ods. 5
čl. 117 ods. 1		čl. 196 ods. 1 úvodná veta a písm. a) až e)
čl. 117 ods. 2 a 3		čl. 196 ods. 2 a 3
čl. 117a ods. 1 až 3		čl. 197
čl. 118 ods. 2		čl. 198

Smernica 2001/83/ES	Nariadenie (ES) č. 1901/2006	Táto smernica
čl. 126		čl. 199
čl. 118a		čl. 206
čl. 118 písm. c)		čl. 201 ods. 2
čl. 122		čl. 202
čl. 123		čl. 203
čl. 125		čl. 204
čl. 126a ods. 1 až 4		čl. 205
čl. 126b		čl. 208
čl. 127b		čl. 207
čl. 5a		čl. 209 ods. 1
čl. 8 ods. 2a, 2b prvý pododsek		čl. 209 ods. 2 prvý pododsek
čl. 8 ods. 2b druhý pododsek		čl. 209 ods. 2 druhý pododsek
čl. 18a ods. 1 a 2		čl. 209 ods. 3 a 4
čl. 20 druhý pododsek		čl. 209 ods. 5
čl. 40 ods. 1a prvý pododsek		čl. 209 ods. 6
čl. 40 ods. 3a		čl. 209 ods. 7
čl. 48 ods. 3		čl. 209 ods. 8
čl. 104 ods. 3 tretí pododsek		čl. 209 ods. 9
čl. 127d ods. 1		čl. 209 ods. 10
čl. 111c		čl. 210
čl. 8 ods. 2b		čl. 211 ods. 1
čl. 20 druhý pododsek		čl. 211 ods. 2
čl. 40 ods. 1a		čl. 211 ods. 3
čl. 40 ods. 3a		čl. 211 ods. 4
čl. 126c		čl. 211 ods. 5
čl. 127d		čl. 211 ods. 9
čl. 127c		čl. 212
čl. 120		čl. 213
čl. 121 ods. 1		čl. 214 ods. 1
čl. 121 ods. 2 prvý pododsek		čl. 214 ods. 2
čl. 121 ods. 3 prvý pododsek		čl. 214 ods. 3
čl. 121 ods. 4		čl. 214 ods. 4
čl. 121a		čl. 215
čl. 8 ods. 3 písm. a) až c)		príloha I body 1, 2 a 3
čl. 8 ods. 3 písm. d) až i)		príloha I body 6 až 12
čl. 8 ods. 3 písm. ia) až m)		príloha I body 14 až 20
čl. 9		príloha I bod 22
príloha I		príloha II
čl. 49 ods. 2		príloha IV bod 1

Smernica 2001/83/ES	Nariadenie (ES) č. 1901/2006	Táto smernica
čl. 49 ods. 2		príloha IV bod 4
čl. 49 ods. 3 prvý pododsek		príloha IV bod 5
čl. 50 ods. 1		príloha IV bod 6
čl. 50 ods. 2 prvý pododsek		príloha IV bod 7
čl. 54		čl. 65; príloha V
čl. 11		príloha VI
čl. 59		príloha VII body 1 až 7