C/2025/1328

13.3.2025

P9_TA(2024)0220

Zakonik Unije o zdravilih za uporabo v humani medicini

Zakonodajna resolucija Evropskega parlamenta z dne 10. aprila 2024 o predlogu direktive Evropskega parlamenta in Sveta o zakoniku Unije o zdravilih za uporabo v humani medicini ter razveljavitvi Direktive 2001/83/ES in Direktive 2009/35/ES (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))

(Redni zakonodajni postopek: prva obravnava)

(C/2025/1328)

Evropski parlament,

— ob upoštevanju predloga Komisije Evropskemu parlamentu in Svetu (COM(2023)0192),

— ob upoštevanju člena 294(2) in člena 114(1) ter člena 168(4), točka (c), Pogodbe o delovanju Evropske unije, na podlagi katerih je Komisija podala predlog Parlamentu (C9-0143/2023),

— ob upoštevanju člena 294(3) Pogodbe o delovanju Evropske unije,

— ob upoštevanju mnenja Evropskega ekonomsko-socialnega odbora z dne 25. oktobra 2023 ([1]),

— po posvetovanju z Odborom regij,

— ob upoštevanju člena 59 Poslovnika,

— ob upoštevanju mnenja Odbora za industrijo, raziskave in energetiko,

— ob upoštevanju pisma Odbora za pravne zadeve,

— ob upoštevanju poročila Odbora za okolje, javno zdravje in varnost hrane (A9-0140/2024),

1. sprejme stališče v prvi obravnavi, kakor je določeno v nadaljevanju;

2. poziva Komisijo, naj mu zadevo ponovno predloži, če svoj predlog nadomesti, ga bistveno spremeni ali ga namerava bistveno spremeniti;

3. naroči svoji predsednici, naj stališče Parlamenta posreduje Svetu, Komisiji in nacionalnim parlamentom.

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

P9_TC1-COD(2023)0132

Stališče Evropskega parlamenta, sprejeto v prvi obravnavi 10. aprila 2024 z namenom sprejetja Direktive (EU) 2024/... Evropskega parlamenta in Sveta o zakoniku Unije o zdravilih za uporabo v humani medicini ter razveljavitvi Direktive 2001/83/ES in Direktive 2009/35/ES

(Besedilo velja za EGP)

EVROPSKI PARLAMENT IN SVET EVROPSKE UNIJE STA –

ob upoštevanju Pogodbe o delovanju Evropske unije ter zlasti člena 114(1) in člena 168(4), točka (c), Pogodbe,

ob upoštevanju predloga Evropske komisije,

po posredovanju osnutka zakonodajnega akta nacionalnim parlamentom,

ob upoštevanju mnenja Evropskega ekonomsko-socialnega odbora,

ob upoštevanju mnenja Odbora regij,

v skladu z rednim zakonodajnim postopkom,

ob upoštevanju naslednjega:

(1) Splošna farmacevtska zakonodaja Unije je bila oblikovana leta 1965 z dvojnim ciljem varovanja javnega zdravja in usklajevanja notranjega trga za zdravila. Od takrat se je precej razvila, vendar sta ta splošna cilja usmerjala vse revizije. Zakonodaja z opredelitvijo pogojev in postopkov za vstop na trg in obstanek na njem ureja izdajo dovoljenj za promet za vsa zdravila za uporabo v humani medicini. Temeljno načelo je, da se dovoljenje za promet izda samo za zdravila s pozitivnim razmerjem med koristmi in tveganji po oceni njihove kakovosti, varnosti in učinkovitosti.

(2) Zadnja celovita revizija je bila izvedena med letoma 2001 in 2004, pozneje pa so bile sprejete ciljno usmerjene revizije v zvezi s spremljanjem po izdaji dovoljenja za promet (***v nadaljnjem besedilu:*** farmakovigilanca) in ponarejenimi zdravili. V skoraj 20 letih od zadnje celovite revizije se je farmacevtski sektor spremenil in postal bolj globaliziran, tako v smislu razvoja kot tudi proizvodnje. Poleg tega sta se znanost in tehnologija hitro razvijali. Vendar še vedno obstajajo neizpolnjene zdravstvene potrebe, tj. bolezni, za katere ni zdravljenja ali pa je to neoptimalno***, zelo obremenjujoče ali namenjeno samo podpopulacijam bolezni***. Poleg tega nekateri pacienti morda nimajo koristi od inovacij, ker so zdravila morda cenovno nedostopna ali niso dana v promet v zadevni državi članici. Večja je tudi ozaveščenost o vplivu zdravil na okolje. Nedavno je bil okvir preskušen s stresnim testom zaradi pandemije COVID-19. **[Sprememba 1]**

(2a) S to direktivo bi bilo treba prispevati k izvajanju pristopa „eno zdravje“ ter poudarjati dobro uveljavljeno medsebojno povezanost zdravja ljudi, živali in ekosistemov ter potrebo po vključitvi teh treh razsežnosti v obravnavo nevarnosti za javno zdravje. Okoljski stres in degradacija okolja, vključno z izgubo biotske raznovrstnosti, prispevata k prenosu bolezni med ljudmi in živalmi ter njihovemu bremenu bolezni. Poleg tega onesnaževanje z zdravilnimi učinkovinami negativno vpliva na kakovost voda in ekosistemov, kar ogroža javno zdravje na svetovni ravni. **[Sprememba 2]**

(3) Ta revizija je del izvajanja evropske strategije za zdravila, njeni cilji pa so spodbujati inovacije, zlasti za neizpolnjene zdravstvene potrebe, ter hkrati zmanjšati regulativno breme in vpliv zdravil na okolje, ***ustvariti privlačno okolje za raziskave, razvoj in proizvodnjo zdravil v Uniji,*** zagotoviti dostop do inovativnih in uveljavljenih zdravil za paciente***, vključno s cenovno dostopnostjo***, s posebnim poudarkom na izboljšanju zanesljivosti preskrbe in obravnavanju tveganj pomanjkanja ob upoštevanju izzivov manjših trgov Unije, ter vzpostaviti uravnotežen in konkurenčen sistem, ki ohranja cenovno dostopnost zdravil za zdravstvene sisteme ***in paciente***, hkrati pa nagrajuje inovacije. **[Sprememba 3]**

(3a) Vzporedno s to revizijo bi morala Unija okrepiti evropski farmacevtski ekosistem, da bi pospešila raziskave in razvoj novega zdravila ter podprla inovacije z vzpostavitvijo partnerstev med javnim in zasebnim sektorjem in povečanjem števila univerzitetnih bolnišničnih inštitutov, centrov odličnosti in biogrozdov. **[Sprememba 4]**

(3b) Farmacevtske raziskovalne projekte je mogoče financirati iz različnih programov Unije, kot so Obzorje Evropa, InvestEU, program EU za zdravje, kohezijska politika in program Digitalna Evropa. Poleg tega bi morala Unija v svojem raziskovalnem programu prednostno obravnavati udeležbo v mednarodnem sodelovanju, da se omogočijo nadnacionalne raziskave za izpolnjevanje potreb v javnem zdravju. **[Sprememba 5]**

(4) Ta revizija je osredotočena na določbe, pomembne za doseganje njenih specifičnih ciljev; zato zajema vse razen določb v zvezi s ponarejenimi zdravili, homeopatskimi ~~zdravili~~***izdelki*** in tradicionalnimi zdravili rastlinskega izvora. Kljub temu je treba zaradi jasnosti Direktivo 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta ([1]) nadomestiti z novo direktivo. Določbe o ponarejenih zdravilih, homeopatskih ~~zdravilih~~***izdelkih*** in tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora so zato v tej direktivi ohranjene, ne da bi se spremenila njihova vsebina v primerjavi s prejšnjimi harmonizacijami. Vendar je zaradi sprememb v upravljanju Agencije Odbor za zdravila rastlinskega izvora nadomeščen z delovno skupino. **[Sprememba 6]**

(5) Osnovni cilj vseh predpisov, ki urejajo izdajo dovoljenj za promet, proizvodnjo, nadzor, distribucijo in uporabo zdravil, mora biti varovanje javnega zdravja. Taki predpisi bi morali zagotoviti tudi prosti pretok zdravil in odpravo ovir za trgovino z zdravili za vse paciente v Uniji.

(6) Regulativni okvir za ***zdravila za*** uporabo ~~zdravil~~***v humani medicini*** bi moral upoštevati tudi potrebe podjetij v farmacevtskem sektorju in trgovino z zdravili v Uniji, ne da bi bile pri tem ogrožene kakovost, varnost in učinkovitost zdravil. **[Sprememba 7]**

(7) EU in vse njene države članice so kot pogodbenice Konvencije Združenih narodov o pravicah invalidov zavezane z njenimi določbami v okviru svojih pristojnosti. To vključuje pravico do dostopa do informacij iz člena 21 in pravico do najvišjega dosegljivega zdravstvenega standarda brez diskriminacije na podlagi invalidnosti, kot je določeno v členu 25.

(8) Ta revizija ohranja doseženo raven harmonizacije. Kjer je to potrebno in primerno, nadalje zmanjšuje preostala neskladja z določitvijo pravil o nadzoru in kontroli zdravil ter pravic in dolžnosti pristojnih organov držav članic, da se zagotovi skladnost s pravnimi zahtevami. Glede na izkušnje, pridobljene pri uporabi farmacevtske zakonodaje Unije in ocenjevanju njenega delovanja, je treba regulativni okvir prilagoditi znanstvenemu in tehnološkemu napredku, trenutnim tržnim razmeram in gospodarskemu stanju v Uniji. Znanstveni in tehnološki razvoj spodbuja inovacije in razvoj zdravil, tudi na terapevtskih področjih, kjer še vedno obstajajo neizpolnjene zdravstvene potrebe. Da bi se ta razvoj izkoristil, bi bilo treba farmacevtski okvir Unije prilagoditi znanstvenemu razvoju, kot je genomika, prebojnim zdravilom, kot so personalizirana zdravila, ***novim načinom zdravljenja*** ter tehnološki preobrazbi, kot so podatkovna analitika, digitalna orodja in uporaba umetne inteligence. Te prilagoditve prispevajo tudi h konkurenčnosti farmacevtske industrije Unije. **[Sprememba 8]**

(8a) Ta direktiva bi morala biti namenjena povečanju odprte strateške avtonomije Unije v zvezi z njenimi cilji javnega zdravja. S povečanjem števila kliničnih preskušanj v EU in lokalno proizvodnjo zdravilnih učinkovin bi podprli odpornejši in bolj trajnosten evropski zdravstveni ekosistem. **[Sprememba 9]**

(9) Za zdravila za redke bolezni in otroke bi morali veljati enaki pogoji kot za vsa druga zdravila v zvezi z njihovo kakovostjo, varnostjo in učinkovitostjo, na primer v zvezi s postopki za izdajo dovoljenja za promet ter zahtevami glede kakovosti in farmakovigilance. Vendar zanje ob upoštevanju njihovih edinstvenih značilnosti veljajo tudi posebne zahteve. Take zahteve, ki so trenutno opredeljene v ločenih zakonodajah, bi bilo treba vključiti v splošni farmacevtski pravni okvir, da se zagotovita jasnost in skladnost vseh ukrepov, ki se uporabljajo za ta zdravila. Ker nekatera zdravila, odobrena za uporabo pri otrocih, odobrijo države članice, bi bilo treba v to direktivo vključiti posebne določbe. ***Prizadevati bi si bilo treba za obravnavo nastalih težav, povezanih z zdravili za otroke, kot so***

([1]) Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini (UL L 311, 28.11.2001, str. 67).

zamude pri izvajanju pediatričnih kliničnih študij in pridobivanju podatkov, potrebnih za dovoljenje za promet, zaradi katerih pri odobritvah zdravil za otroke pride do znatnih zamud v primerjavi z zdravili za odrasle. **[Sprememba 10]**

(10) Sistem direktive in uredbe za splošno farmacevtsko zakonodajo bi bilo treba ohraniti, da bi se izognili razdrobljenosti nacionalne zakonodaje o zdravilih za uporabo v humani medicini, saj zakonodaja temelji na sistemu nacionalnih dovoljenj držav članic za promet in dovoljenj Unije za promet. Nacionalna dovoljenja držav članic za promet se izdajo in upravljajo na podlagi nacionalnega prava, s katerim se izvaja farmacevtsko pravo Unije. Ocena splošne farmacevtske zakonodaje ni pokazala, da je izbira pravnega instrumenta povzročila posebne težave ali neusklajenost. Poleg tega je mnenje platforme REFIT ([2]) iz leta 2019 pokazalo, da države članice ne podpirajo preoblikovanja Direktive 2001/83/ES v uredbo.

(11) Direktiva bi morala delovati v sinergiji z Uredbo, da se omogočijo inovacije in spodbudi konkurenčnost farmacevtske industrije Unije, zlasti MSP. V zvezi s tem se predlaga uravnotežen sistem spodbud, ki nagrajuje inovacije, zlasti na področjih neizpolnjenih zdravstvenih potreb, ~~in~~ inovacije, ki dosežejo paciente in izboljšujejo dostop po vsej ***Uniji, ter inovacije, ki izvirajo iz razvoja v*** Uniji. Da bi bil regulativni sistem učinkovitejši in inovacijam prijaznejši, je cilj Direktive tudi zmanjšati upravno breme in poenostaviti postopke za podjetja. **[Sprememba 11]**

(11a) Ta direktiva bi morala biti skladna s cilji Unije glede spodbujanja raziskav, inovacij, digitalizacije, trgovine, mednarodnega razvoja in industrijske konkurenčnosti. **[Sprememba 12]**

(12) Opredelitve pojmov in področje uporabe Direktive 2001/83/ES bi bilo treba pojasniti, da bi se dosegli visoki standardi kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil ter odpravile morebitne regulativne vrzeli, ne da bi se ***spremenilo*** splošno področje uporabe ~~spremenilo~~***ali nacionalne pristojnosti v zvezi s tem, in sicer*** zaradi znanstvenega in tehnološkega razvoja, na primer izdelkov v majhnih količinah, obposteljne izdelave ali personaliziranih zdravil, ki niso proizvedena z industrijskim proizvodnim procesom. **[Sprememba 13]**

(13) Da bi se preprečilo podvajanje zahtev za zdravila iz te direktive in Uredbe, se splošni standardi glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil ***ter njihovega tveganja za okolje***, določeni v tej direktivi, uporabljajo za zdravila, zajeta v nacionalnih dovoljenjih za promet, in tudi zdravila, zajeta v centraliziranih dovoljenjih za promet. Zato zahteve za vlogo za zdravilo veljajo za obe skupini zdravil, za zdravila, zajeta v centraliziranih dovoljenjih za promet, pa se uporabljajo tudi pravila o receptnem statusu, informacijah o izdelku in regulativni zaščiti, pravila o proizvodnji, preskrbi, oglaševanju in nadzoru ter druge nacionalne zahteve. **[Sprememba 14]**

(14) Ali izdelek spada v opredelitev zdravila, je treba ugotoviti za vsak primer posebej ob upoštevanju dejavnikov, določenih v tej direktivi, kot so predstavitev izdelka ali farmakološke, imunološke ali presnovne lastnosti.

(15) Da bi se upoštevala pojav novih zdravljenj in naraščajoče število tako imenovanih mejnih izdelkov med sektorjem zdravil in drugimi sektorji, bi bilo treba spremeniti nekatere opredelitve in odstopanja, da bi se izognili vsakršnemu dvomu glede zakonodaje, ki se uporablja***. Kadar regulativni status izdelka še vedno ni jasen, bi se morali pristojni organi ali Agencija posvetovati z ustreznimi svetovalnimi organi, ki so odgovorni za druge regulativne okvire, in sicer za medicinske pripomočke in snovi človeškega izvora. V takih primerih bi se bilo treba po potrebi obrniti na kompendij iz Uredbe (EU) 2024/1938 Evropskega parlamenta in Sveta*** ([3])***. Če bi po preverjanju v kompendiju še vedno obstajal dvom o regulativnem statusu, bi se morali ustrezni organi dodatno posvetovati o določitvi statusa. Komisija in države članice bi morale olajšati sodelovanje med Agencijo, pristojnimi nacionalnimi organi in***

([2]) The EU's efforts to simplify legislation – 2019 Annual burden survey (Prizadevanja EU za poenostavitev zakonodaje – letna študija bremena za leto 2019), https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

([3]) ***Uredba (EU) 2024/1938 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 13. junija 2024 o standardih kakovosti in varnosti za snovi človeškega izvora, namenjene za uporabo na ljudeh, ter o razveljavitvi direktiv 2002/98/ES in 2004/23/ES (UL L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI:*** http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj***).***

svetovalnimi organi, določenimi z drugo zakonodajo Unije. Po opravljenih posvetovanjih bi bilo treba mnenja in priporočila Agencije in ustreznih svetovalnih organov o regulativnem statusu izdelka javno objaviti. Z istim ciljem pojasnitve primerov, ko izdelek v celoti spada v opredelitev zdravila in ustreza tudi opredelitvi drugih reguliranih izdelkov, se uporabljajo pravila za zdravila iz te direktive. Poleg tega je za zagotovitev jasnosti veljavnih pravil primerno tudi izboljšati doslednost terminologije farmacevtske zakonodaje in jasno navesti izdelke, ki so izključeni iz področja uporabe te direktive. **[Sprememba 15]**

(16) Nova opredelitev snovi človeškega izvora (SČI) v [uredbi o SČI] zajema vsako snov, ki je kakor koli odvzeta iz človeškega telesa, ne glede na to, ali vsebuje celice ali ne, in ne glede na to, ali ustreza opredelitvi pojmov „kri“, „tkivo“ ali „celica“, na primer človeško materino mleko, črevesna mikrobiota in katera koli druga SČI, ki se bo v prihodnosti morda uporabljala pri ljudeh. Take snovi človeškega izvora, ki niso tkiva in celice, lahko postanejo iz SČI izdelana zdravila, ki niso zdravila za napredno zdravljenje, kadar je SČI predmet industrijskega postopka, ki vključuje sistematizacijo, obnovljivost in postopke, ki se izvajajo rutinsko ali v serijah, njihov rezultat pa je izdelek standardizirane konsistence. Kadar postopek zadeva ekstrakcijo učinkovine iz SČI, razen tkiv in celic, ali transformacijo SČI, razen tkiv in celic, s spremembo njenih inherentnih lastnosti, je treba to prav tako šteti za iz SČI izdelano zdravilo. Kadar postopek zadeva koncentriranje, ločevanje ali izolacijo elementov pri pripravi komponent krvi, se to ne bi smelo šteti za spreminjanje njihovih inherentnih lastnosti.

(17) Da bi se izognili dvomu, varnost in kakovost človeških organov, namenjenih za presaditev, ureja le Direktiva 2010/53/EU Evropskega parlamenta in Sveta ([4]), varnost in kakovost snovi človeškega izvora, namenjenih za oploditev z biomedicinsko pomočjo, pa ureja le [uredba o SČI ali, če ta ne velja, Direktiva 2004/23/ES].

(18) Zdravila za napredno zdravljenje, ki so pripravljena nerutinsko v skladu s posebnimi standardi kakovosti in se uporabljajo v bolnišnici v isti državi članici ob izključni poklicni odgovornosti zdravnika ***in bolnišničnega farmacevta*** v skladu s posamičnim receptom za izdelek, narejen za posameznega pacienta, bi bilo treba izključiti iz področja uporabe te direktive, hkrati pa zagotoviti, da to ne posega v ustrezne predpise Unije o kakovosti in varnosti (v nadaljnjem besedilu: bolnišnična izjema). Izkušnje so pokazale, da so med državami članicami velike razlike pri uporabi bolnišnične izjeme. Za izboljšanje ***in usklajenost*** uporabe bolnišnične izjeme so s to direktivo uvedeni ukrepi za zbiranje in sporočanje podatkov, letni pregled teh podatkov, ki ga opravijo pristojni organi, ter njihovo objavo v odložišču s strani Agencije. Poleg tega bi morala Agencija predložiti poročilo o izvajanju bolnišnične izjeme na podlagi prispevkov držav članic, da bi se preučilo, ali bi bilo treba vzpostaviti prilagojen okvir za nekatera manj kompleksna zdravila za napredno zdravljenje~~, ki so bila razvita in se uporabljajo v okviru bolnišnične izjeme~~. Kadar se dovoljenje za proizvodnjo in uporabo zdravila za napredno zdravljenje, za katero velja bolnišnična izjema, odvzame zaradi pomislekov glede varnosti, ustrezni pristojni organi o tem obvestijo pristojne organe drugih držav članic. ***Pristojni organi bi morali z zahtevami klavzule o bolnišnični izjemi podpirati akademske ustanove in druge nepridobitne subjekte.*** **[Sprememba 16]**

(18a) Agencija bi morala vzpostaviti program, s katerim bi akademske in druge nepridobitne subjekte vodila skozi centralizirani postopek za izdajo dovoljenja za promet. Program bi moral temeljiti na rezultatih pilotnega programa Agencije za večjo podporo akademskim in nepridobitnim razvijalcem zdravil za napredno zdravljenje, ki se je začel septembra 2022. **[Sprememba 17]**

(19) Ta direktiva ne bi smela posegati v določbe Direktive Sveta 2013/59/Euratom ([5]), tudi glede upravičenosti in optimizacije varstva pacientov in drugih posameznikov, izpostavljenih ionizirajočemu sevanju v zdravstvu. V primeru radiofarmacevtskih izdelkov, ki se uporabljajo za zdravljenje, morajo pravila o dovoljenjih za promet, doziranju in aplikaciji zlasti upoštevati zahteve navedene direktive, da je treba izpostavljenost tarčnih količin

([4]) Direktiva 2010/45/EU Evropskega parlamenta in Sveta z dne 7. julija 2010 o standardih kakovosti in varnosti človeških organov, namenjenih za presaditev (UL L 207, 6.8.2010, str. 14).

([5]) Direktiva Sveta 2013/59/Euratom z dne 5. decembra 2013 o določitvi temeljnih varnostnih standardov za varstvo pred nevarnostmi zaradi ionizirajočega sevanja in o razveljavitvi direktiv 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom in 2003/122/Euratom (UL L 13, 17.1.2014, str. 1).

posamezno načrtovati, njeno doziranje pa ustrezno preveriti ob upoštevanju, da morajo biti odmerki v netarčne količine in tkiva tako nizki, kolikor je to razumno mogoče doseči, in skladni z želenim terapevtskim namenom izpostavljenosti.

(20) V interesu javnega zdravja bi moralo biti dajanje zdravila v promet v Uniji dovoljeno le, če je bilo zanj izdano dovoljenje za promet ter če je bilo dokazano, da je kakovostno, varno ~~in~~***,*** učinkovito ***in varno za okolje***. Vendar bi bilo treba določiti izvzetje iz te zahteve za primere, za katere je značilna nujna potreba po aplikaciji zdravila zaradi posebnih potreb pacienta ali potrjenega širjenja patogenih snovi, toksinov, kemičnih snovi ali jedrskega sevanja, ki so lahko škodljivi. Zlasti bi morale države članice imeti možnost, da za izpolnitev posebnih potreb iz določb te direktive izvzamejo zdravila, izdana v odgovor na prostovoljno naročilo v dobri veri, ki so pripravljena v skladu s specifikacijami pooblaščenega zdravstvenega delavca in ki jih bodo posamezni pacienti uporabljali na njegovo neposredno osebno odgovornost. Države članice bi morale imeti tudi možnost, da izdajo začasno dovoljenje za distribucijo neodobrenega zdravila v odgovor na domnevno ali potrjeno širjenje patogenih snovi, toksinov, kemičnih snovi ali jedrskega sevanja, ki so lahko škodljivi. **[Sprememba 18]**

(21) Sklepe o izdaji dovoljenja za promet bi bilo treba sprejeti na podlagi objektivnih znanstvenih meril kakovosti, varnosti in učinkovitosti zadevnega zdravila, pri čemer se ne bi smeli upoštevati ekonomski ali drugi premisleki. Vendar bi morale države članice izjemoma imeti možnost, da na svojem ozemlju prepovejo uporabo zdravil.

(22) Podrobni podatki in dokumentacija, ki jih je treba priložiti vlogi za dovoljenje za promet z zdravilom, morajo dokazovati, da je terapevtska učinkovitost izdelka veliko večja od možnih tveganj. Razmerje med koristmi in tveganji vseh zdravil se oceni, ko se dajo v promet in kadar koli pristojni organ meni, da je to primerno.

(22a) Posebno pozornost bi bilo treba nameniti sestavi kliničnih preskušanj, da bi zagotovili enako zastopanost spolov in celovite klinične podatke. **[Sprememba 19]**

(23) Ker so se same tržne sile izkazale za nezadostne za spodbujanje ustreznih raziskav in razvoja zdravil za pediatrično populacijo ter izdaje dovoljenj za promet z njimi, je bil vzpostavljen sistem obveznosti, nagrad in spodbud.

(24) Zato je treba uvesti zahtevo, da se za nova zdravila ali pri razvoju pediatričnih indikacij že odobrenih zdravil, ki so zaščitena s patentom ali dodatnim varstvenim certifikatom, ob vložitvi vloge za dovoljenje za promet ali vloge za novo terapevtsko indikacijo, novo farmacevtsko obliko ali novo pot aplikacije zdravila predložijo rezultati študij na pediatrični populaciji v skladu z dogovorjenim načrtom pediatričnih raziskav ali dokazilo o pridobitvi opustitve ali odloga. Za preprečitev izpostavljenosti otrok nepotrebnim kliničnim preskušanjem ali zaradi narave zdravil pa se navedena zahteva ne bi smela uporabljati za generična ali podobna biološka zdravila in zdravila, odobrena po postopku dobro uveljavljene medicinske uporabe, niti za ~~homeopatska zdravila~~***homeopatske izdelke*** in tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, odobrena po poenostavljenih postopkih registracije iz te direktive. **[Sprememba 20]**

(25) Za zagotovitev, da so podatki, na katerih temelji dovoljenje za promet, v zvezi z uporabo zdravila pri otrocih, ki naj bi bilo odobreno v skladu s to uredbo, pravilno pripravljeni, bi morali pristojni organi preveriti skladnost z dogovorjenim načrtom pediatričnih raziskav ter morebitne opustitve in odloge v fazi validacije za vloge za dovoljenje za promet.

(26) Da bi se nagradila skladnost z vsemi ukrepi, vključenimi v dogovorjeni načrt pediatričnih raziskav, bi bilo treba za izdelke, zaščitene z dodatnim varstvenim certifikatom, če so ustrezne informacije o rezultatih izvedenih študij vključene v informacije o izdelku, dodeliti nagrado v obliki šestmesečnega podaljšanja dodatnega varstvenega certifikata, uvedenega z [Uredbo (ES) št. 469/2009 Evropskega parlamenta in Sveta ([6]) – Urad za publikacije: nadomestiti sklic z novim instrumentom, ko bo ta sprejet].

([6]) Uredba (ES) št. 469/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. maja 2009 o dodatnem varstvenem certifikatu za zdravila (UL L 152, 16.6.2009, str. 10).

(27) Nekateri podrobni podatki in dokumentacija, ki jih je treba običajno predložiti skupaj z vlogo za dovoljenje za promet, se ne bi smeli zahtevati, če je zdravilo generično zdravilo ali podobno biološko zdravilo, za katero je bilo v Uniji izdano dovoljenje za promet. Generična in podobna biološka zdravila so pomembna za zagotovitev dostopa do zdravil širši populaciji pacientov ***po dostopnejših cenah*** in vzpostavitev konkurenčnega notranjega trga. Organi držav članic so v skupni izjavi potrdili, da so izkušnje z odobrenimi podobnimi biološkimi zdravili v zadnjih 15 letih pokazale, da so ta zdravila z vidika učinkovitosti, varnosti in imunogenosti primerljiva z referenčnim zdravilom in so zato zamenljiva ter se lahko uporabljajo namesto referenčnega zdravila (ali obratno) ali nadomestijo z drugim podobnim biološkim zdravilom istega referenčnega zdravila. **[Sprememba 21]**

(28) Glede na izkušnje je priporočljivo natančno določiti primere, v katerih za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bistveno podobno že odobrenemu zdravilu, ni treba predložiti rezultatov toksikoloških in farmakoloških preskusov ali kliničnih študij, pri čemer je treba zagotoviti, da inovativna podjetja niso v slabšem položaju. Za te določene kategorije zdravil skrajšani postopek vlagateljem omogoča, da se oprejo na podatke, ki so jih predložili prejšnji vlagatelji, in tako predložijo le nekatere posebne dokumente.

(29) Za generična zdravila je treba dokazati le enakovrednost generičnega zdravila z referenčnim zdravilom. Za biološka zdravila se pristojnim organom predložijo samo rezultati primerjalnih preskusov in študij. Za hibridna zdravila, tj. kadar zdravilo ne spada v opredelitev generičnega zdravila ali je v primerjavi z referenčnim zdravilom spremenjena njegova jakost, farmacevtska oblika, pot aplikacije ali terapevtske indikacije, se predložijo rezultati ustreznih nekliničnih preskusov ali kliničnih študij v obsegu, ki je potreben za vzpostavitev znanstvene povezave s podatki, na katere se opira dovoljenje za promet z referenčnim zdravilom. Enako velja za biohibridna zdravila, tj. kadar je pri podobnem biološkem zdravilu v primerjavi z referenčnim biološkim zdravilom spremenjena jakost, farmacevtska oblika, pot aplikacije ali terapevtske indikacije. V zadnjih dveh primerih se na podlagi znanstvene povezave ugotovi, da se učinkovina hibridnega zdravila ne razlikuje bistveno po lastnostih glede varnosti ali učinkovitosti. Če se bistveno razlikuje glede teh lastnosti, mora vlagatelj vložiti popolno vlogo.

(30) Regulativno odločanje o razvoju, odobritvi in nadzoru zdravil se lahko podpre z dostopom do zdravstvenih podatkov in njihovo analizo, vključno z realnimi podatki, tj. zdravstvenimi podatki, pridobljenimi zunaj kliničnih študij, kadar je to primerno. Pristojni organi bi morali imeti možnost, da uporabljajo take podatke, tudi prek interoperabilne infrastrukture evropskega zdravstvenega podatkovnega prostora. ***Po potrebi bi se lahko za podporo regulativnemu odločanju uporabljali tudi podatki, pridobljeni z metodami in silico, kot so računalniško modeliranje in simulacije, molekularno modeliranje, mehanistično modeliranje, digitalni dvojček in umetna inteligenca.*** **[Sprememba 22]**

(31) Direktiva 2010/63/EU Evropskega parlamenta in Sveta ([7]) določa določbe o zaščiti živali, ki se uporabljajo v znanstvene namene, na podlagi načel zamenjave, zmanjšanja in izboljšanja. Vsaka študija, ki vključuje uporabo živali in zagotavlja bistvene informacije o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila, bi morala upoštevati navedena načela zamenjave, zmanjšanja in izboljšanja v zvezi z oskrbo in uporabo živih živali v znanstvene namene ter bi ***se*** morala ***uporabiti samo po potrebi in*** biti optimizirana, da se zagotovijo najbolj zadovoljivi rezultati ob uporabi najmanjšega števila živali***. Če so na voljo znanstveno zadovoljive preskusne metode, pri katerih se ne uporabljajo živali, vlagatelj vloge za dovoljenje za promet ne bi smel izvesti testiranja na živalih. Če znanstveno zadovoljive preskusne metode, pri katerih se ne uporabljajo živali, niso na voljo, bi morali vlagatelji, ki uporabljajo testiranje na živalih, zagotoviti, da se pri vseh študijah na živalih, izvedenih za podporo vlogi, upoštevajo načela zamenjave, zmanjšanja in izboljšanja testiranja na živalih v znanstvene namene***. Postopki takega preskušanja bi morali biti zasnovani tako, da ne bi povzročali bolečine, trpljenja, stiske ali trajnih poškodb živali, upoštevati pa bi morali razpoložljive smernice EMA in ICH. Vlagatelj vloge za dovoljenje za promet in imetnik dovoljenja za promet bi morala zlasti upoštevati načela iz Direktive 2010/63/EU, po možnosti vključno z uporabo metodologij z novim pristopom namesto testiranja na živalih. Te lahko med drugim vključujejo: modele in vitro, kot so mikrofiziološki sistemi, vključno z organi na čipih, modeli (dvo- in tridimenzionalnih) celičnih kultur, organoidi in modeli na podlagi človeških matičnih celic; orodja in silico ali ***združevanje in navzkrižno branje,*** modele ~~navzkrižnega branja~~***vodnih jajčec ter vrste nevretenčarjev***. **[Sprememba 23]**

([7]) Direktiva 2010/63/EU Evropskega parlamenta in Sveta z dne 22. septembra 2010 o zaščiti živali, ki se uporabljajo v znanstvene namene (UL L 276, 20.10.2010, str. 33).

(32) Vzpostaviti bi bilo treba postopke za olajšanje skupnih testiranj na živalih, kadar je to mogoče, da bi se preprečilo nepotrebno ~~podvajanje testiranj~~***testiranje*** z živimi živalmi, ki je zajeto v Direktivi 2010/63/EU. Vlagatelji vlog za dovoljenje za promet in imetniki dovoljenj za promet bi si morali po najboljših močeh prizadevati za ponovno uporabo rezultatov študij na živalih in zagotoviti, da so rezultati takih študij dostopni javnosti. Pri skrajšanih vlogah bi se morali vlagatelji vlog za dovoljenje za promet sklicevati na ustrezne študije, izvedene za referenčno zdravilo. **[Sprememba 24]**

(33) V zvezi s kliničnimi preskušanji, zlasti tistimi, opravljenimi zunaj Unije, na zdravilih, namenjenih pridobitvi dovoljenja za promet v Uniji, bi bilo treba ob vrednotenju vloge za dovoljenje za promet preveriti, ali so bila ta preskušanja opravljena v skladu z načeli dobre klinične prakse in etičnimi zahtevami, enakovrednimi določbam Uredbe (EU) št. 536/2014 Evropskega parlamenta in Sveta ([8]).

(34) V nekaterih okoliščinah obstaja možnost, da se dovoljenja za promet izdajo pogojno ali v izjemnih okoliščinah, pri čemer veljajo posebne obveznosti ali pogoji. Zakonodaja bi morala v podobnih okoliščinah omogočati, da se zdravila s standardnim dovoljenjem za promet za nove terapevtske indikacije odobrijo pogojno ali v izjemnih okoliščinah. Zdravila, odobrena pogojno ali v izjemnih okoliščinah, bi morala načeloma izpolnjevati zahteve za standardno dovoljenje za promet, razen posebnih odstopanj ali pogojev, opisanih v ustreznem dovoljenju za promet, izdanem pogojno ali v izjemnih okoliščinah, in so predmet posebnega pregleda izpolnjevanja naloženih posebnih pogojev ali obveznosti. V takih primerih bi se morali smiselno uporabljati razlogi za zavrnitev dovoljenja za promet.

(34a) Kadar je ocena tveganja za okolje za zdravilo, odobreno pred 30. oktobrom 2005, nepopolna ali ni dovolj utemeljena, bi moralo biti dovoljenje za promet mogoče odvzeti. Vendar bi bilo treba sklep o odvzemu pred sprejetjem ustrezno preučiti, da ne bi omejili dostopa pacientov do tega zdravila. **[Sprememba 25]**

(35) Z izjemo zdravil, za katera velja centralizirani postopek izdaje dovoljenja za promet, vzpostavljen z [revidirano Uredbo (EU) št. 726/2004], bi moral dovoljenje za promet z zdravilom izdati pristojni organ v eni državi članici. V izogib nepotrebnim upravnim in finančnim bremenom za vlagatelje in pristojne organe bi bilo treba celovito poglobljeno oceno vloge za dovoljenje za promet z zdravilom izvesti samo enkrat. Zato je primerno določiti posebne postopke za medsebojno priznavanje nacionalnih dovoljenj za promet. Poleg tega bi moralo biti mogoče isto vlogo vzporedno vložiti v več državah članicah za namene skupne ocene pod vodstvom ene od zadevnih držav članic.

(36) Poleg tega bi bilo treba določiti pravila v skladu z navedenimi postopki za reševanje morebitnih sporov med pristojnimi organi v koordinacijski skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila (v nadaljnjem besedilu: koordinacijska skupina) brez nepotrebnega odlašanja. Če pride do nesoglasij med državami članicami glede kakovosti, varnosti ali učinkovitosti zdravila, je treba izdelati znanstveno oceno v skladu s standardom Unije, kar bo privedlo do enotnega sklepa na spornem področju, ki bo zavezujoč za vpletene države članice. Ker je ta sklep treba sprejeti po hitrem postopku, je treba zagotoviti tesno sodelovanje med Komisijo in državami članicami.

(37) V nekaterih primerih večjega nesoglasja, ki ga ni mogoče rešiti, bi bilo treba zadevo posredovati višji ravni in zanjo pridobiti znanstveno mnenje Agencije, ki se nato izvede s sklepom Komisije.

(38) Za boljše varovanje javnega zdravja ter preprečitev nepotrebnega podvajanja naporov pri preučevanju vloge za dovoljenje za promet z zdravilom bi morale države članice sistematično pripraviti poročila o oceni zdravila za vsako zdravilo, za katero so izdale dovoljenje za promet, in si na zahtevo medsebojno izmenjavati poročila. Poleg tega bi morala imeti država članica možnost, da začasno prekine pregledovanje vloge za dovoljenje za promet z zdravilom, ki ga hkrati aktivno preučuje druga država članica, z namenom, da prizna sklep, ki ga bo sprejela ta druga država članica.

([8]) Uredba (EU) št. 536/2014 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. aprila 2014 o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini in razveljavitvi Direktive 2001/20/ES (UL L 158, 27.5.2014, str. 1).

(39) V interesu čim širšega dostopa do zdravil bi morala imeti država članica, ki se zanima za pridobitev dostopa do določenega zdravila, ki je v postopku izdaje dovoljenja za promet po decentraliziranem postopku in postopku z medsebojnim priznavanjem, možnost, da vstopi v ta postopek.

(40) Zaradi večje dostopnosti zdravil, predvsem na manjših trgih, bi bilo treba v primerih, kadar vlagatelj ne vloži vloge za dovoljenje za promet z zdravilom v okviru postopka z medsebojnim priznavanjem v zadevni državi članici, tej državi članici omogočiti, da iz utemeljenih razlogov javnega zdravja dovoli dajanje tega zdravila v promet.

(41) V primeru generičnih zdravil, katerih referenčno zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet po centraliziranem postopku, bi bilo treba vlagateljem vloge za dovoljenje za promet omogočiti, da pod določenimi pogoji izberejo enega od obeh postopkov. Tudi postopek z medsebojnim priznavanjem ali decentralizirani postopek bi morala biti še naprej na voljo kot možnost za nekatera zdravila, tudi če predstavljajo terapevtske inovacije ali koristijo družbi ali pacientom. Ker generična zdravila predstavljajo večji del trga z zdravili, bi bilo treba njihov dostop do trga Unije olajšati ob upoštevanju pridobljenih izkušenj, zato bi bilo treba postopke za vključitev drugih zadevnih držav članic v tak postopek dodatno poenostaviti.

(42) Poenostavitev postopkov ne bi smela vplivati na standarde ali kakovost znanstvenega vrednotenja zdravil, da se zagotovijo kakovost, varnost in učinkovitost, zato bi bilo treba ohraniti obdobje znanstvenega vrednotenja. Vendar je predvideno skrajšanje skupnega obdobja za postopek za izdajo dovoljenja za promet z 210 na 180 dni.

(43) Države članice bi morale zagotoviti ustrezno financiranje pristojnih organov za opravljanje njihovih nalog v skladu s to direktivo in [revidirano Uredbo (EU) št. 726/2004]. Poleg tega bi morale države članice zagotoviti, da pristojni organi dodelijo ustrezna sredstva za prispevke k delu Agencije, ob upoštevanju plačil, ki jih prejmejo od Agencije in temeljijo na stroških.

(44) Kar zadeva dostop do zdravil, so prejšnje spremembe farmacevtske zakonodaje Unije to vprašanje obravnavale tako, da so zagotovile pospešeno ocenjevanje vlog za dovoljenja za promet ali omogočale izdajo pogojnega dovoljenja za promet za zdravila za neizpolnjene zdravstvene potrebe. Čeprav so ti ukrepi pospešili odobritev inovativnih in obetavnih načinov zdravljenja ***na nekaterih področjih***, ***nekatere prednostne naloge na področju javnega zdravja še vedno niso obravnavane in*** ta zdravila ne dosežejo vedno pacientov, pacienti v Uniji pa imajo še vedno različne ravni dostopa do zdravil. Dostop pacientov do zdravil je odvisen od številnih dejavnikov. Imetnikom dovoljenja za promet ni treba dajati zdravila v promet v vseh državah članicah; odločijo se lahko, da svojih zdravil ne bodo dajali v promet v eni ali več državah članicah ali da jih bodo umaknili iz ene ali več držav članic***, pogosto iz komercialnih razlogov***. Drugi dejavniki, ki vplivajo na uvedbo na trg in dostop pacientov, so nacionalne politike določanja cen in povračil, velikost populacije, organizacija zdravstvenih sistemov in nacionalni upravni postopki. ***Poleg tega lahko zapleteno regulativno okolje in z njim povezano upravno breme MSP, raziskovalnim inštitutom in akademskim ustanovam preprečita, da bi razvili obetavne inovativne načine zdravljenja in zaprosili za pogojno dovoljenje za promet.*** **[Sprememba 26]**

(44a) Da bi povečali razpoložljivost zdravil in prispevali k zmanjšanju neenakosti pri dostopu v Uniji, bi morali imetniki dovoljenj za promet z zdravili na zahtevo predložiti vlogo za določanje cen in povračila v državah članicah. **[Sprememba 27]**

(45) Obravnava neenakega dostopa pacientov do zdravil in njihove cenovne dostopnosti je postala ključna prednostna naloga evropske strategije za zdravila, kot je poudarjeno tudi v sklepih Sveta ([9]) in resoluciji Evropskega parlamenta ([10]). Države članice so pozvale k reviziji mehanizmov in spodbud za razvoj zdravil, prilagojenih ravni neizpolnjenih zdravstvenih potreb, ob hkratnem zagotavljanju vzdržnosti zdravstvenih sistemov, dostopa pacientov in razpoložljivosti cenovno dostopnih zdravil v vseh državah članicah. ***Spremljanje in ocenjevanje dostopa do zdravil na ravni Unije sta pomembna za razumevanje rezultatov, doseženih s spodbudami.*** **[Sprememba 28]**

([9]) Sklepi Sveta o večji uravnoteženosti farmacevtskih sistemov v Evropski uniji in njenih državah članicah (UL C 269, 23.7.2016, str. 31). Sklepi Sveta o dostopu do zdravil in medicinskih pripomočkov za močnejšo in odporno EU (2021/C 269 I/02).

([10]) Resolucija Evropskega parlamenta z dne 2. marca 2017 o možnostih, ki jih ima EU za izboljšanje dostopa do zdravil (2016/2057(INI)), o pomanjkanju zdravil (2020/2071(INI)).

(46) Dostop vključuje tudi cenovno dostopnost. V zvezi s tem farmacevtska zakonodaja Unije spoštuje pristojnost držav članic glede določanja cen in povračil. Poleg tega naj bi z ukrepi, ki podpirajo konkurenco generičnih in podobnih bioloških zdravil, pozitivno vplivala na cenovno dostopnost in vzdržnost zdravstvenih sistemov. Konkurenca generičnih in podobnih bioloških zdravil bi morala tudi izboljšati dostop pacientov do zdravil.

(46a) Države članice pri določanju cen zdravil in povračilih zanje uporabljajo različne postopke in ukrepe. Ti znatno vplivajo na dostop do zdravil, zlasti na to, kako hitro se dostop omogoči. Podobno države članice uporabljajo posebne postopke in ukrepe v zvezi s spodbujanjem konkurence generičnih in podobnih bioloških zdravil. Ob upoštevanju pristojnosti držav članic in priznavanju razlik, ki jih je mogoče opaziti pri dostopu do zdravil v Uniji, bi bilo treba dati prednost izmenjavi primerov dobre prakse med pristojnimi nacionalnimi organi na tem področju. V zvezi s tem bi morala imeti Komisija posebno vlogo pri omogočanju izmenjave primerov dobre prakse. **[Sprememba 29]**

(47) Za zagotovitev dialoga med vsemi akterji v življenjskem ciklu zdravil se bo v Odboru za farmacijo razpravljalo o vprašanjih politike, povezanih z uporabo pravil v zvezi s podaljšanjem regulativnega varstva podatkov ~~za uvedbo na trg~~. Komisija lahko k sodelovanju pri posvetovanjih Odbora za farmacijo povabi organe, pristojne za vrednotenje zdravstvene tehnologije iz Uredbe (EU) 2021/2282, ali po potrebi nacionalne organe, pristojne za določanje cen in povračila. **[Sprememba 30]**

(48) Medtem ko so odločitve o določanju cen in povračilih v pristojnosti držav članic, so bili v evropski strategiji za zdravila napovedani ukrepi za podporo sodelovanju držav članic za izboljšanje cenovne dostopnosti***. Cena, ki se plačuje v posamezni državi članici, odraža želje nacionalnega zdravstvenega sistema, vendar bi lahko z boljšim usklajevanjem pri določanju cen in javnem naročanju prispevali k bolj enakopravnemu in pravočasnemu dostopu do zdravil, tudi za države članice z manjšo kupno močjo. Komisija lahko podpre pobude, kot sta pobuda Beneluxa o farmacevtski politiki in izjava iz Vallette***. Komisija je skupino nacionalnih pristojnih organov za določanje cen in povračila ter plačnikov javnega zdravstvenega varstva (NCAPR) preoblikovala iz ad hoc foruma v stalno prostovoljno sodelovanje z namenom izmenjave informacij in dobrih praks o politikah določanja cen, plačevanja in javnega naročanja, da bi se izboljšali cenovna dostopnost in stroškovna učinkovitost zdravil ter vzdržnost zdravstvenega sistema. Komisija se je zavezala, da bo okrepila to sodelovanje in še naprej podpirala izmenjavo informacij med nacionalnimi organi, tudi o javnih naročilih zdravil, pri tem pa v celoti spoštovala pristojnosti držav članic na tem področju. Komisija ***bi morala izdati smernice o tem, kako pri javnem naročanju najbolje uporabiti merilo ekonomsko najugodnejše ponudbe, katerega cilj je, da se zagotovi najboljše razmerje med kakovostjo in ceno, namesto da bi se upoštevalo samo merilo najnižje cene. Komisija*** lahko člane skupine NCAPR povabi tudi k sodelovanju v razpravah Odbora za farmacijo o temah, ki bi lahko vplivale na politike določanja cen ali povračil, kot je spodbuda za uvedbo na trg. ***Pri skupnem javnem naročanju bi si bilo treba prizadevati, da ne bi negativno vplivalo na dostop do zdravil za države, ki v zadevnem postopku ne sodelujejo.*** **[Sprememba 31]**

(49) Skupno javno naročanje znotraj države ali med državami lahko izboljša dostop do zdravil in njihovo cenovno dostopnost ter zanesljivost preskrbe z njimi, zlasti za manjše države. Države članice, ki jih zanima skupno javno naročanje zdravil, lahko uporabijo Direktivo 2014/24/EU ([11]), ki določa nabavne postopke za javne kupce, sporazum o skupnem javnem naročanju ([12]) in predlagano revidirano finančno uredbo ([13]). Komisija lahko na zahtevo držav članic podpre zainteresirane države članice, tako da olajša usklajevanje, da se pacientom v Uniji omogoči dostop do zdravil, ter izmenjavo informacij, zlasti za zdravila za redke in kronične bolezni. ***V primeru skupnega javnega naročanja zdravil kot zdravstvenega protiukrepa zaradi resnih čezmejnih groženj za zdravje se***

([11]) Direktiva 2014/24/EU Evropskega parlamenta in Sveta z dne 26. februarja 2014 o javnem naročanju in razveljavitvi Direktive 2004/18/ES (UL L 94, 28.3.2014, str. 65).

([12]) Uredba (EU) 2022/2371 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 23. novembra 2022 o resnih čezmejnih grožnjah za zdravje in razveljavitvi Sklepa št. 1082/2013/EU.

([13]) COM(2022)0223.

uporablja Uredba (EU) 2022/2371 Evropskega parlamenta in Sveta [14]**. [Sprememba 32]**

(50) Za spodbujanje razvoja zdravil na terapevtskih področjih, ki so trenutno zapostavljena, je treba določiti opredelitev „neizpolnjene zdravstvene potrebe“, ki temelji na merilih. Za zagotovitev, da koncept neizpolnjene zdravstvene potrebe odraža znanstveni in tehnološki razvoj ter sedanje znanje na področju zapostavljenih bolezni ***in preprečuje podaljšanja varstva podatkov, ki ne bi bila v skladu s tem ciljem zaradi nejasne razlage neizpolnjene zdravstvene potrebe***, bi morala Komisija na podlagi znanstvene ocene Agencije ~~z izvedbenimi akti~~ določiti ~~in posodabljati~~ merila glede zadovoljive metode za diagnosticiranje, preprečevanje ali zdravljenje, „preostale visoke stopnje obolevnosti ali umrljivosti“ in „zadevne populacije pacientov“. Agencija bo v okviru postopka posvetovanja, vzpostavljenega na podlagi [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004], pridobila prispevke širokega kroga organov ali teles, dejavnih v življenjskem ciklu zdravil, ter upoštevala tudi znanstvene pobude na ravni EU ali med državami članicami v zvezi z analizo neizpolnjenih zdravstvenih potreb, bremenom bolezni in določanjem prednostnih nalog za raziskave in razvoj. ***Agencija bi morala pridobiti tudi prispevke drugih ustreznih deležnikov, vključno z zadevnimi populacijami pacientov.*** Merila za „neizpolnjeno zdravstveno potrebo“ lahko države članice nato uporabijo za opredelitev posebnih interesnih terapevtskih področij***, ni pa nujno, da ta merila samodejno vplivajo na odločitve držav članic o določanju cen in povračilih za zdravila, saj bi morale pri teh odločitvah poleg opredelitve iz te direktive upoštevati druge dejavnike, zlasti vrednotenje zdravstvenih tehnologij***. **[Sprememba 33]**

(50a) Koncept obolevnosti v opredelitvi neizpolnjene zdravstvene potrebe bi moral zajemati številne dejavnike. Za obolevnost bi moralo veljati, da vključuje vidike kakovosti življenja pacientov, veliko breme bolezni in zdravljenja ter nezmožnost izvajanja vsakdanjih dejavnosti. Pri oceni neizpolnjene zdravstvene potrebe bi bilo zato treba upoštevati ustrezne podatke o izkušnjah pacientov. **[Sprememba 34]**

(51) Vključitev novih terapevtskih indikacij odobrenega zdravila prispeva k dostopu pacientov do dodatnega zdravljenja in bi jo bilo zato treba spodbujati.

(51a) Podpirati bi bilo treba spremembo namena zdravil brez patentne zaščite za razvoj novih terapevtskih možnosti, saj se dostop do zdravil tako lahko razširi na cenovno dostopen način in pacientom prinese znatne koristi. **[Sprememba 35]**

(52) Pri ~~prvotni~~ vlogi za dovoljenje za promet z zdravili, ki vsebujejo novo učinkovino, bi bilo treba spodbujati predložitev kliničnih preskušanj, ki kot primerjalno zdravilo vključujejo obstoječe zdravljenje, ki temelji na dokazih, da se spodbudi pridobivanje ustreznih primerjalnih kliničnih dokazov, ki lahko ustrezno podprejo naknadno vrednotenje zdravstvenih tehnologij ter odločitve držav članic o določanju cen in povračilih. ***Pristojni nacionalni organi in Agencija bi morali, kadar je to mogoče, pri regulativnem svetovanju pred izdajo dovoljenja za promet z zdravili spodbujati uporabo primerjalnih študij za primerjavo nove učinkovine z obstoječim zdravljenjem.*** **[Sprememba 36]**

(53) Imetnik dovoljenja za promet bi moral ***v okviru svojih odgovornosti*** zagotoviti ustrezno in neprekinjeno preskrbo z zdravilom v njegovi celotni življenjski dobi~~, ne glede na to, ali je zdravilo zajeto v spodbudi za preskrbo~~. **[Sprememba 37]**

(54) Mikro, mala in srednja podjetja (MSP), nepridobitni subjekti ali subjekti z omejenimi izkušnjami v sistemu Unije bi morali biti upravičeni do dodatnega časa za ~~tržnje zdravila~~***predložitev vloge za določanje cen in povračila za zdravilo*** v državah članicah, kjer velja dovoljenje za promet, ~~za namene dodatnega regulativnega varstva podatkov~~***in kadar je država članica zaprosila zanj***. **[Sprememba 38]**

(55) ~~Pri uporabi določb o spodbudah za uvedbo na trg bi si morali~~ Imetniki dovoljenj za promet in države članice ***bi si morali*** po najboljših močeh prizadevati doseči sporazumno preskrbo z zdravili v skladu s potrebami zadevne države članice, ne da bi po nepotrebnem zavlačevali ali ovirali drugo stran pri uveljavljanju pravic iz te direktive. **[Sprememba 39]**

---

[14] ***Uredba (EU) 2022/2371 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 23. novembra 2022 o resnih čezmejnih grožnjah za zdravje in razveljavitvi Sklepa št. 1082/2013/EU (UL L 314, 6.12.2022, str. 26).***

~~(56) Države članice imajo možnost, da pogoj uvedbe na trg na svojem ozemlju opustijo za namene podaljšanja varstva podatkov za uvedbo na trg. To lahko storijo z izjavo o nenasprotovanju podaljšanju obdobja regulativnega varstva podatkov. Pričakuje se, da se bo to zgodilo zlasti v primerih, ko je uvedba na trg v določeni državi članici praktično nemogoča ali ker obstajajo posebni razlogi, zaradi katerih država članica želi, da se izdelek na trg uvede pozneje.~~ **[Sprememba 40]**

(57) ~~Izdaja dokumentacije držav članic v zvezi s podaljšanjem varstva podatkov za namene preskrbe z zdravili v vseh~~***Vloga za določanje cen in povračila v*** državah članicah~~, v katerih velja dovoljenje za promet, zlasti v zvezi z opustitvijo pogojev za tako podaljšanje~~, nikoli ne vpliva na pooblastila držav članic v zvezi s preskrbo, določanjem cen zdravil ali njihovo vključitvijo v programe nacionalnega zdravstvenega zavarovanja. ~~Države članice ne opustijo možnosti, da zahtevajo sprostitev zadevnega izdelka ali preskrbo z njim kadar koli pred podaljšanjem obdobja varstva podatkov, med njim ali po njem.~~ **[Sprememba 41]**

(58) Alternativni način dokazovanja preskrbe je povezan z uvrstitvijo zdravil na pozitivno listo zdravil, ki jih vključuje nacionalni sistem zdravstvenega zavarovanja, v skladu z Direktivo ***Sveta*** 89/105/EGS ([15]). S tem povezana pogajanja med podjetji in državo članico bi morala potekati v dobri veri***, vse strani pa bi morale upoštevati roke, določene v Direktivi Sveta 89/105/EGS***. **[Sprememba 42]**

(58a) Čezmejno zdravstveno varstvo je pomembna rešitev za paciente, da imajo dostop do zdravil, ki jim sicer morda ne bi bila na voljo. Da bi pripomogli k dostopu do zdravil, zlasti v primeru majhnih populacij pacientov, kot so tiste s pediatričnimi ali redkimi boleznimi, ki so pri dostopu do zdravil pogosto prikrajšane, ali kadar so za aplikacijo zdravila potrebne posebne pristojnosti ali infrastruktura, bi bilo treba podpreti polno izvajanje Direktive 2011/24/EU Evropskega parlamenta in Sveta ([16])***. V zvezi s tem je pomembno, da se preučijo vse druge poti za dajanje zdravil na voljo pacientom. Pristojni organi držav članic bi morali zato za izmenjavo in souporabo primerov dobre prakse v zvezi z izvajanjem sporazumov in pogajanj o čezmejnem dostopu izkoristiti skupino NCAPR.*** **[Sprememba 43]**

~~(59) Država članica, ki meni, da pogoji za preskrbo na njenem ozemlju niso izpolnjeni, bi morala najpozneje med postopkom Stalnega odbora za zdravila za uporabo v humani medicini v zvezi s spremembami, povezanimi z zagotavljanjem ustrezne spodbude, predložiti utemeljeno izjavo o neskladnosti.~~ **[Sprememba 44]**

(60) Komisija in države članice stalno spremljajo vse podatke in spoznanja v zvezi z uporabo sistema spodbud, da bi, tudi z izvedbenimi akti, izboljšale način uporabe teh določb. Komisija v zvezi s tem pripravi seznam nacionalnih kontaktnih točk.

(61) Če je pristojni organ v Uniji ***pod pogoji, določenimi v pravu Unije, in v skladu z mednarodnimi sporazumi*** podelil prisilno licenco ~~za reševanje izrednih razmer v javnem zdravju~~, lahko regulativno varstvo podatkov, če je še veljavno, prepreči učinkovito uporabo prisilne licence, saj ovira izdajo dovoljenja za promet z generičnimi zdravili in s tem dostop do zdravil, potrebnih za reševanje krize. Zato bi bilo treba varstvo podatkov in tržno zaščito začasno prekiniti~~, kadar se izda prisilna licenca za reševanje izrednih razmer v javnem zdravju~~. Taka začasna prekinitev regulativnega varstva podatkov bi morala biti dovoljena le v zvezi s podeljeno prisilno licenco in njenim upravičencem. Začasna prekinitev je v skladu s ciljem, ozemeljskim področjem uporabe, trajanjem in predmetom podeljene prisilne licence. **[Sprememba 45]**

(62) Začasno prekinitev regulativnega varstva podatkov bi bilo treba odobriti le za čas trajanja prisilne licence ***v državah članicah, v katerih je bila podeljena prisilna licenca***. „Začasna prekinitev“ varstva podatkov in tržne zaščite v ~~primeru izrednih razmer v javnem zdravju~~***skladu s prisilno licenco, ki jo je pod pogoji, določenimi v pravu Unije, in v skladu z mednarodnimi sporazumi podelil pristojni organ v Uniji,*** pomeni, da varstvo podatkov in

([15]) ***Direktiva Sveta 89/105/EGS z dne 21. decembra 1988 v zvezi s preglednostjo ukrepov, ki urejajo določanje cen zdravil za človeško uporabo in njihovo vključitev v področje nacionalnih sistemov zdravstvenega zavarovanja (UL L 40, 11.2.1989, str. 8).***

([16]) ***Direktiva 2011/24/EU Evropskega parlamenta in Sveta z dne 9. marca 2011 o uveljavljanju pravic pacientov pri čezmejnem zdravstvenem varstvu (UL L 88, 4.4.2011, str. 45).***

tržna zaščita nimata učinka v zvezi z določenim pridobiteljem prisilne licence, dokler ta prisilna licenca velja. Ko se prisilna licenca izteče, varstvo podatkov in tržna zaščita ponovno začneta veljati. Začasna prekinitev ne bi smela povzročiti podaljšanja prvotnega trajanja. **[Sprememba 46]**

(63) Vlagatelji vlog za dovoljenje za promet z generičnimi, podobnimi biološkimi, hibridnimi in biohibridnimi zdravili lahko trenutno izvajajo študije, preskušanja in naknadne praktične zahteve, potrebne za pridobitev regulativnih odobritev za navedena zdravila, med trajanjem zaščite s patentom ali dodatnim varstvenim certifikatom referenčnega zdravila, ne da bi se to štelo za kršitev patenta ali dodatnega varstvenega certifikata. Vendar je uporaba te omejene izjeme po Uniji razdrobljena in šteje se, da je treba za lažji vstop generičnih, podobnih bioloških, hibridnih in biohibridnih zdravil, ki se opirajo na referenčno zdravilo, na trg pojasniti področje uporabe te izjeme, da se zagotovi usklajena uporaba v vseh državah članicah, tako v smislu upravičencev kot zajetih dejavnosti. Izjema mora biti omejena na izvajanje študij in preskušanj ter drugih dejavnosti, potrebnih za regulativni postopek odobritve, vrednotenje zdravstvenih tehnologij in zahtevek za povračilo stroškov, čeprav bi bil za to lahko potreben znaten obseg preskusne proizvodnje, da bi se dokazala zanesljiva proizvodnja. Med trajanjem zaščite s patentom ali dodatnim varstvenim certifikatom referenčnega zdravila se končna zdravila, pridobljena za namene regulativnega postopka odobritve, ne smejo komercialno uporabljati.

(64) S tem ~~bo~~***bodo omogočeni vsi potrebni koraki za podpiranje pravočasnega dostopa do generičnih zdravil,*** med drugim ~~omogočeno~~ izvajanje študij v podporo določanju cen in povračilom ter proizvodnji ali nakupu s patentom zaščitenih učinkovin za pridobitev dovoljenj za promet v navedenem obdobju, kar bo prispevalo k ***pravočasnemu vstopu zdravil na trg, zlasti*** vstopu generičnih in podobnih bioloških zdravil na trg na prvi dan po izteku zaščite s patentom ali dodatnim varstvenim certifikatom. **[Sprememba 47]**

(65) ***Pravočasna dostopnost generičnih zdravil in podobnih bioloških zdravil je bila kot prednostna naloga poudarjena v sklepih Sveta o večji uravnoteženosti farmacevtskih sistemov v Evropski uniji in njenih državah članicah*** [17]***, sklepih Sveta o dostopu do zdravil in medicinskih pripomočkov za močnejšo in odporno EU*** [18] ***ter resoluciji Evropskega parlamenta z dne 2. marca 2017 o možnostih, ki jih ima EU za izboljšanje dostopa do zdravil*** [19]**.** Pristojni organi bi morali validacijo za vlogo za dovoljenje za promet, ki se sklicuje na podatke o referenčnem zdravilu, zavrniti le na podlagi razlogov, določenih v tej direktivi. Enako velja za vsak sklep o izdaji, spremembi, začasnem odvzemu, omejitvi ali odvzemu dovoljenja za promet. Pristojni organi svoje sklepe ne morejo utemeljiti z nobenim drugim razlogom. Navedeni sklepi zlasti ne morejo temeljiti na statusu patenta ali dodatnega varstvenega certifikata referenčnega zdravila. ***Zato je primerno, da se ta praksa izrecno prepove.*** **[Sprememba 48]**

(65a) Antimikrobično odpornost, ki je ena od največjih sedanjih groženj za zdravje, je treba obravnavati s pristopom „eno zdravje“. Ocenjuje se, da zaradi okužbe, ki jo povzročijo bakterije, odporne proti antibiotikom, vsako leto umre več kot 35 000 ljudi v Uniji/Evropskem gospodarskem prostoru in več kot 1,2 milijona ljudi po vsem svetu [20]***. Potrebna je visoka raven sodelovanja med sektorji in na svetovni ravni. S to direktivo se uvaja usklajeno delovanje, da bi poskrbeli za preventivo in zmanjšali tveganja za okolje vzdolž preskrbne verige, pri uporabi in odlaganju, zagotovili ozaveščanje med pacienti, potrošniki in zdravstvenimi delavci ter poskrbeli za preudarno in odgovorno rabo antimikrobikov.*** **[Sprememba 49]**

(66) Za obravnavanje izziva antimikrobične odpornosti bi bilo treba antimikrobike pakirati v količinah, ustreznih za cikel zdravljenja, ki je pomemben za navedeno zdravilo, ***vključno z izdajo ustreznih enot, kadar je to mogoče,*** z nacionalnimi pravili o antimikrobikih, ki se izdajajo na recept, pa bi bilo treba zagotoviti, da se izdajajo na način, ki ustreza količinam, opisanim v receptu. ***Z izdajo točnega števila potrebnih enot bi lahko pomagali obravnavati antimikrobično odpornost in vpliv na okolje.*** **[Sprememba 50]**

([17]) ***UL C 269, 23.7.2016, str. 31.***
([18]) ***UL C 269 I, 7.7.2021, str. 3.***
([19]) ***UL C 263, 25.7.2018, str. 4.***
([20]) ***Murray, C. J. L., Ikuta, K. S., Sharara, F., et al. „Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis“ (Globalno breme odpornosti bakterij na antimikrobike v letu 2019: sistematična analiza), Lancet, zvezek 399, št. 10325, str. 629–655.***

(67) Za zagotavljanje informacij zdravstvenim delavcem in pacientom o ustrezni uporabi, shranjevanju in odlaganju antimikrobikov so skupaj odgovorni imetniki dovoljenj za promet in države članice~~, ki~~. ***Države članice*** bi morale zagotoviti ustrezen sistem zbiranja ***in odlaganja*** za vsa zdravila. **[Sprememba 51]**

(67a) Pri usmerjanju rabe antimikrobikov bi morali imeti ustrezno vlogo farmacevti in drugi zdravstveni delavci, vključno s svetovanjem o preudarni rabi antibiotikov in drugih antimikrobikov ter o njihovem pravilnem odlaganju. **[Sprememba 52]**

(68) Čeprav ta direktiva omejuje uporabo antimikrobikov z določitvijo ~~nekaterih kategorij~~***antibiotikov in*** antimikrobikov ***z ugotovljenim tveganjem razvoja odpornosti***, ki se izdajajo na recept, bi morali pristojni organi držav članic zaradi vse večje antimikrobične odpornosti v Uniji razmisliti o ***številnih*** dodatnih ukrepih, ~~na primer o razširitvi~~***vključno z razširitvijo*** receptnega statusa antimikrobikov***, omejitvijo uporabe nekaterih antimikrobikov samo na bolnišnice, obveznim usposabljanjem zdravstvenih delavcev o vplivu uporabe zdravil na okolje in usmerjeno rabo antimikrobikov,*** ali obvezni uporabi diagnostičnih testov pred izdajo recepta. ***Zaradi tveganj, povezanih z antimikrobično odpornostjo, in da bi v skladu s strateškim pristopom Evropske unije k farmacevtskim izdelkom v okolju preprečili tveganja za okolje, bi morale države članice tudi zagotoviti, da so vzpostavljeni ukrepi, s katerimi je predpisovanje antibiotikov zaščiteno pred vplivom morebitnih ekonomskih spodbud, neposredno ali posredno ponujenih osebam, ki predpisujejo zdravila. Poleg tega lahko kombinirana uporaba več antimikrobičnih učinkovin pomeni posebno tveganje za razvoj antimikrobične odpornosti. Tako kombinirano uporabo bi bilo zato treba predpisovati samo v izjemnih primerih, kadar ima kombinacija ugodno razmerje med koristmi in tveganji.*** Pristojni organi ~~držav članic~~ bi morali ***spodbujati razpoložljivost hitrih diagnostičnih testov v državah članicah ter*** o takih dodatnih ukrepih razmisliti ob upoštevanju ravni antimikrobične odpornosti na svojem ozemlju in potreb pacientov. **[Sprememba 53]**

(69) Onesnaževanje voda in tal z ostanki zdravil je vse večji okoljski problem, obstajajo pa znanstveni dokazi, da prisotnost teh snovi v okolju zaradi njihove proizvodnje, uporabe in odlaganja pomeni tveganje za okolje in javno zdravje. Ocena zakonodaje je pokazala, da je treba okrepiti obstoječe ukrepe za zmanjšanje vpliva življenjskega cikla zdravil na okolje in javno zdravje. Ukrepi iz te ~~uredbe~~***direktive*** dopolnjujejo glavno okoljsko zakonodajo, zlasti okvirno direktivo o vodah (2000/60/ES ([21])), direktivo o okoljskih standardih kakovosti (2008/105/ES ([22])), direktivo o podzemni vodi (2006/118/ES ([23])), direktivo o čiščenju komunalne odpadne vode (91/271/EGS ([24])), direktivo o pitni vodi (2020/2184 ([25])) ~~in~~***,*** direktivo o industrijskih emisijah (2010/75/EU ([26])) ***in okvirno direktivo o odpadkih (2008/98/ES*** ([27])**)**. **[Sprememba 54]**

(69a) Izpusti učinkovin med proizvodnjo lahko ogrozijo okolje in javno zdravje. Tveganja za okolje bi bilo zato treba ocenjevati in obravnavati v celotnem življenjskem ciklu zdravil, od proizvodnje do uporabe in odlaganja. **[Sprememba 55]**

(69b) Z enotno ovojnino zdravil, zlasti v bolnišničnih lekarnah, kjer se taki izdelki pakirajo in distribuirajo v razsutem stanju, bi lahko zmanjšali količino uporabljene ovojnine in tako prispevali k zmanjšanju okoljskega odtisa zdravil, vključno z njihovimi odpadki. Prispevali bi lahko tudi k zmanjšanju pomanjkanja zdravil in zmanjšanju

([21]) Direktiva Evropskega parlamenta in Sveta 2000/60/ES z dne 23. oktobra 2000 o določitvi okvira za ukrepe Skupnosti na področju vodne politike (UL L 327, 22.12.2000, str. 1).

([22]) Direktiva 2008/105/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 2008 o okoljskih standardih kakovosti na področju vodne politike, spremembi in poznejši razveljavitvi direktiv Sveta 82/176/EGS, 83/513/EGS, 84/156/EGS, 84/491/EGS, 86/280/EGS ter spremembi Direktive 2000/60/ES Evropskega parlamenta in Sveta (UL L 348, 24.12.2008, str. 84).

([23]) Direktiva 2006/118/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. decembra 2006 o varstvu podzemne vode pred onesnaževanjem in poslabšanjem (UL L 372, 27.12.2006, str. 19).

([24]) Direktiva Sveta 91/271/EGS z dne 21. maja 1991 o čiščenju komunalne odpadne vode (UL L 135, 30.5.1991, str. 40).

([25]) Direktiva (EU) 2020/2184 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 2020 o kakovosti vode, namenjene za prehrano ljudi (prenovitev) (UL L 435, 23.12.2020, str. 1).

([26]) Direktiva 2010/75/EU Evropskega parlamenta in Sveta z dne 24. novembra 2010 o industrijskih emisijah (celovito preprečevanje in nadzorovanje onesnaževanja) (prenovitev) (UL L 334, 17.12.2010, str. 17).

([27]) ***Direktiva 2008/98/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 19. novembra 2008 o odpadkih in razveljavitvi nekaterih direktiv (UL L 312, 22.11.2008, str. 3).***

antimikrobične odpornosti. Poleg tega bi lahko z uporabo enot z enkratnim odmerkom, ki bi vsebovale vse ustrezne informacije, v bolnišničnem okolju zmanjšali tveganje za napake pri uporabi zdravila in s tem izboljšali varstvo pacientov. Države članice bi morale v bolnišničnem okolju in postopno v lekarnah spodbujati uporabo odmerkov v predhodno narezanih pretisnih omotih, kadar je to potrebno. **[Sprememba 56]**

(69c) Zaradi uporabe farmacevtskih izdelkov, tudi antimikrobikov, v humani in veterinarski medicini se je v zadnjih 20 letih povečala njihova koncentracija v okolju, na primer v tleh, usedlinah in vodnih telesih, z rastjo in staranjem populacije pa se bo verjetno še naprej povečevala. Izpusti farmacevtskih izdelkov v okolje so lahko škodljivi za ekosisteme in prostoživeče živali, poleg tega pa lahko zmanjšajo učinkovitost teh izdelkov. Zaradi kemijske in presnovne stabilnosti nekaterih farmacevtskih izdelkov se do 90 % njihovih učinkovin po uporabi v okolje izloči v izvirni obliki. **[Sprememba 57]**

(70) Vloge za dovoljenje za promet z zdravili v Uniji bi morale vključevati oceno tveganja za okolje in ukrepe za zmanjšanje tveganja. Če vlagatelj ne predloži popolne ali dovolj utemeljene ocene tveganja za okolje ali ne predlaga ukrepov za zmanjšanje tveganja, s katerimi bi se v zadostni meri obravnavala tveganja, ugotovljena v oceni tveganja za okolje, bi bilo treba dovoljenje za promet zavrniti. Oceno tveganja za okolje bi bilo treba posodobiti, ko so na voljo novi podatki ali znanje o zadevnih tveganjih.

(70a) V izjemnih primerih, kadar je ocena tveganja za okolje nepopolna zaradi manjkajočih podatkov, imetnik dovoljenja za promet pa to lahko ustrezno utemelji in obrazloži, bi bilo treba v interesu javnega zdravja vseeno omogočiti, da se zdravilo da v promet z nekaterimi pogoji in obveznostmi po izdaji dovoljenja. Če je bilo zdravilo odobreno in je ocena tveganja za okolje nepopolna zaradi manjkajočih podatkov, bi moral imetnik dovoljenja za promet predložiti popolno oceno tveganja za okolje v roku, dogovorjenem z organi, in izpolniti vse druge obveznosti po izdaji dovoljenja. **[Sprememba 58]**

(71) Vlagatelji vlog za dovoljenje za promet bi morali upoštevati postopke za oceno tveganja za okolje iz drugih pravnih okvirov EU, ki se lahko uporabljajo za kemikalije, odvisno od njihove uporabe. Poleg te uredbe obstajajo še štirje drugi glavni okviri: (i) industrijske kemikalije (REACH, Uredba (ES) št. 1907/2006); (ii) biocidi (Uredba (EU) št. 528/2012); (iii) pesticidi (Uredba (ES) št. 1107/2009) in (iv) zdravila za uporabo v veterinarski medicini (Uredba (EU) 2019/6). Komisija je v okviru zelenega dogovora predlagala pristop „ena snov – ena ocena“ za kemikalije ([28]), da bi se povečala učinkovitost sistema registracije ter zmanjšali stroški in nepotrebno testiranje na živalih. ***Ocena tveganja za okolje zajema tveganja, povezana s proizvodnjo. Skladnost z ustrezno zakonodajo Unije in držav članic v zvezi z varstvom okolja v fazi proizvodnje bi morala na splošno veljati za ustrezen ukrep za zmanjšanje tveganja pri proizvodnji. To bi moralo veljati tudi za proizvodnjo v tretjih državah, v katerih je raven varstva okolja enaka kot v Uniji. Z okolju prijaznejšimi farmacevtskimi izdelki bi pozitivno prispevali k zdravju ljudi.*** **[Sprememba 59]**

(72) Emisije in izpusti antimikrobikov v okolje iz mest proizvodnje lahko povzročijo antimikrobično odpornost, ki je svetovni problem, ne glede na to, kje prihaja do emisij in izpustov. Zato bi bilo treba obseg ocene tveganja za okolje razširiti na tveganje selekcije antimikrobične odpornosti v celotnem življenjskem ciklu antimikrobikov, vključno s proizvodnjo. ***Na dan sprejetja te direktive ni znanstveno določene metode za merjenje antimikrobične odpornosti za namen ocene tveganja za okolje, razen za odpornost proti antibiotikom. Komisija bi morala zato po posvetovanju z Evropsko agencijo za zdravila (EMA), Evropskim centrom za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC) ter Evropsko agencijo za okolje (EEA) izdati smernice o tem, kako naj se izvede ocena tveganja za okolje za selekcijo antimikrobične odpornosti mikrobov, ki niso bakterije.*** **[Sprememba 60]**

(73) Predlog vključuje tudi določbe za pristop, ki temelji na tveganju, v zvezi z obveznostmi imetnikov dovoljenj za promet, ki so dovoljenje pridobili pred oktobrom 2005, glede ocene tveganja za okolje in določbe za vzpostavitev sistema monografij za oceno tveganja za okolje za učinkovine. Ta sistem monografij za oceno tveganja za okolje bi moral biti vlagateljem na voljo za uporabo pri izvajanju ocene tveganja za okolje za novo vlogo.

([28]) Sporočilo Komisije Evropskemu parlamentu, Evropskemu svetu, Svetu, Evropskemu ekonomsko-socialnemu odboru in Odboru regij – Evropski zeleni dogovor, Bruselj (2019), COM(2019)0640.

(74) Za zdravila, za katera je bilo dovoljenje za promet izdano pred oktobrom 2005 in ki nimajo ocene tveganja za okolje, bi bilo treba uvesti posebne določbe za vzpostavitev programa prednostnega razvrščanja na podlagi tveganja za predložitev ali posodobitev ocene tveganja za okolje s strani imetnikov dovoljenj za promet.

(74a) V skladu z Aarhuško konvencijo o dostopu do informacij, udeležbi javnosti pri odločanju in dostopu do pravnega varstva v okoljskih zadevah [29] ***ima javnost pravico pridobiti informacije o okoljskih zadevah, tudi o oceni tveganja za okolje za zdravilo.*** **[Sprememba 61]**

(75) Ciper, Irska, Malta in Severna Irska so se v preteklosti zanašali na preskrbo z zdravili iz delov Združenega kraljestva, razen Severne Irske, ali prek njih. Po izstopu Združenega kraljestva Velika Britanija in Severna Irska iz Evropske unije in Evropske skupnosti za atomsko energijo je treba za preprečitev pomanjkanja zdravil in nazadnje za zagotovitev visoke ravni varovanja javnega zdravja vključiti posebna odstopanja od te direktive za zdravila, ki se dobavljajo Cipru, Irski, Malti in Severni Irski iz delov Združenega kraljestva, razen Severne Irske, ali prek njih. Za zagotovitev enotne uporabe prava Unije v državah članicah bi morala biti odstopanja, ki se uporabljajo na Cipru, Irskem in Malti, le začasna.

(76) Za zagotovitev, da imajo vsi otroci v Uniji dostop do zdravil, posebej odobrenih za pediatrično uporabo, bi moral biti imetnik dovoljenja za promet, če je bila na podlagi dogovorjenega načrta pediatričnih raziskav odobrena pediatrična indikacija za zdravilo, ki je bilo že dano v promet za druge terapevtske indikacije, obvezan dati zdravilo na iste trge v dveh letih od datuma odobritve indikacije.

(77) V interesu javnega zdravja je treba zagotoviti stalno razpoložljivost varnih in učinkovitih zdravil, odobrenih za pediatrične indikacije. Če torej imetnik dovoljenja za promet namerava umakniti tako zdravilo iz prometa, bi bilo treba zagotoviti, da bo pediatrična populacija še naprej imela dostop do zadevnega zdravila. Da bi se to doseglo, bi bilo treba Agencijo pravočasno obveščati o vseh takih namerah, ki bi jih bilo treba tudi javno objaviti.

(78) Za preprečitev nepotrebnih upravnih in finančnih bremen za imetnike dovoljenj za promet in pristojne organe bi bilo treba uvesti nekatere ukrepe za racionalizacijo v skladu z načelom „privzeto digitalno“. Uvesti bi bilo treba elektronsko vlogo za dovoljenje za promet in za spremembe pogojev dovoljenja za promet.

(79) Praviloma se načrti za obvladovanje tveganj za generična in podobna biološka zdravila ne bi smeli pripraviti in predložiti, saj ima tak načrt že referenčno zdravilo, razen v posebnih primerih, ko bi bilo treba predložiti načrt za obvladovanje tveganj. Poleg tega bi bilo treba dovoljenje za promet praviloma izdati za nedoločen čas; izjemoma se lahko sprejme sklep o enkratnem podaljšanju le iz utemeljenih razlogov, povezanih z varnostjo zdravila.

(80) V primeru tveganja za javno zdravje bi morali imeti imetnik dovoljenja za promet ali pristojni organi možnost, da na lastno pobudo sprejmejo nujne omejitve glede varnosti ali učinkovitosti. V takem primeru bi bilo treba ob začetku napotitvenega postopka preprečiti kakršno koli podvajanje ocene.

(81) Za izpolnitev potreb pacientov je vse več inovativnih zdravil izdelanih iz drugih izdelkov, ki so lahko proizvedeni ali preskušeni in urejeni na podlagi več kot enega pravnega okvira Unije, ali pa so kombinirana s takimi izdelki. Podobno organi, ustanovljeni na podlagi različnih pravnih okvirov Unije, vse pogosteje nadzorujejo ista mesta. Da bi se zagotovila varna in učinkovita proizvodnja in nadzor takih izdelkov ter omogočila ustrezna dobava pacientom, je treba zagotoviti skladnost. Skladnost in zadostno usklajenost je mogoče zagotoviti le z ustreznim sodelovanjem pri razvoju praks in načel, ki se uporabljajo v različnih pravnih okvirih Unije. Ustrezno sodelovanje bi bilo zato treba vključiti v več določb te direktive, na primer v določbe v zvezi s svetovanjem glede razvrščanja, nadzorom ali oblikovanjem smernic.

[29] ***UL L 124, 17.5.2005, str. 4.***

(82) Za izdelke, ki združujejo zdravilo in medicinski pripomoček, bi bilo treba določiti uporabo dveh zadevnih regulativnih okvirov in zagotoviti ustrezno medsebojno delovanje med regulativnima okviroma, ki se uporabljata. Enako bi moralo veljati za kombinacije zdravil in izdelkov, ki niso medicinski pripomočki.

(83) Za zagotovitev, da imajo pristojni organi vse informacije, potrebne za oceno v primeru integralnih kombinacij zdravila z medicinskim pripomočkom ali kombinacij zdravila z izdelkom, ki ni medicinski pripomoček, vlagatelj vloge za dovoljenje za promet predloži podatke, ki dokazujejo varno in učinkovito uporabo integralne kombinacije zdravila z medicinskim pripomočkom ali kombinacije zdravila z drugim izdelkom. Pristojni organ bi moral oceniti razmerje med koristmi in tveganji integralne kombinacije, pri tem pa upoštevati primernost uporabe zdravila skupaj z medicinskim pripomočkom ali drugim izdelkom.

(84) Za zagotovitev, da imajo pristojni organi vse informacije, potrebne za oceno zdravil v izključni uporabi z medicinskim pripomočkom (tj. zdravil, ki so v ovojnini skupaj z medicinskim pripomočkom ali ki naj bi se uporabljala z medicinskim pripomočkom, navedenim v povzetku glavnih značilnosti zdravila), vlagatelj vloge za dovoljenje za promet predloži podatke, ki dokazujejo varno in učinkovito uporabo zdravila ob upoštevanju njegove uporabe z medicinskim pripomočkom. Pristojni organ bi moral oceniti razmerje med koristmi in tveganji zdravila, pri tem pa upoštevati tudi uporabo zdravila skupaj z medicinskim pripomočkom.

(85) V Direktivi je pojasnjeno tudi, da mora medicinski pripomoček, ki je del integralne kombinacije, izpolnjevati splošne zahteve glede varnosti in učinkovitosti iz Priloge I k Uredbi (EU) 2017/745 Evropskega parlamenta in Sveta ([30]). Medicinski pripomoček v izključni uporabi z medicinskim pripomočkom mora izpolnjevati vse zahteve iz Uredbe (EU) 2017/745. Zdravilo v izključni uporabi z medicinskim pripomočkom, pri katerem delovanje zdravila ne dopolnjuje delovanja medicinskega pripomočka, izpolnjuje zahteve iz te direktive in [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004], pri čemer se upošteva njegova uporaba z medicinskim pripomočkom, brez poseganja v posebne zahteve Uredbe (EU) 2017/745.

(86) Pri vseh teh izdelkih (integralne kombinacije zdravila z medicinskim pripomočkom, zdravila v izključni uporabi z medicinskimi pripomočki in kombinacije zdravila z izdelkom, ki ni medicinski pripomoček) bi moral imeti pristojni organ tudi možnost, da od vlagatelja vloge za dovoljenje za promet zahteva predložitev vseh potrebnih dodatnih informacij, vlagatelj vloge za dovoljenje za promet pa bi moral biti obvezan, da predloži vse take zahtevane informacije. Za zdravilo v izključni uporabi z medicinskim pripomočkom, pri katerem delovanje zdravila ne dopolnjuje delovanja medicinskega pripomočka, vlagatelj vloge za dovoljenje za promet na zahtevo pristojnega organa predloži tudi vse dodatne informacije v zvezi z medicinskim pripomočkom ob upoštevanju njegove uporabe z zdravilom, ki so pomembne za spremljanje zdravila po izdaji dovoljenja za promet, brez poseganja v posebne zahteve [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

(87) Za integralno kombinacijo zdravila z medicinskim pripomočkom in za kombinacije zdravila z izdelkom, ki ni medicinski pripomoček, bi moral imeti imetnik dovoljenja za promet tudi splošno odgovornost za celoten izdelek v smislu skladnosti zdravila z zahtevami te direktive in [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] ter zagotoviti usklajevanje pretoka informacij med sektorji med celotnim postopkom ocenjevanja in življenjskim ciklom zdravila.

(88) Za zagotovitev kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila v vseh fazah proizvodnje in distribucije je imetnik dovoljenja za promet odgovoren, da po potrebi zagotovi sledljivost učinkovine, pomožne snovi ali katere koli druge snovi, ki se uporablja pri proizvodnji zdravila in je namenjena temu, da je del zdravila, ali za katero se pričakuje, da bo prisotna v zdravilu, kot so nečistoče, razgradni produkti ali kontaminanti.

([30]) Uredba (EU) 2017/745 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 5. aprila 2017 o medicinskih pripomočkih, spremembi Direktive 2001/83/ES, Uredbe (ES) št. 178/2002 in Uredbe (ES) št. 1223/2009 ter razveljavitvi direktiv Sveta 90/385/EGS in 93/42/EGS (UL L 117, 5.5.2017, str. 1).

(89) V interesu javnega zdravja bi morali biti imetniki dovoljenj za promet sposobni zagotoviti sledljivost vsake snovi, ki je uporabljena v zdravilu ali namenjena temu, da je del zdravila, ali za katero se pričakuje, da bo prisotna v zdravilu, v vseh fazah proizvodnje in distribucije ter identificirati vsako fizično ali pravno osebo, ki jim je te snovi dobavila. Zato bi bilo treba vzpostaviti postopke in sisteme za zagotavljanje teh informacij, če bodo potrebne zaradi kakovosti, varnosti ali učinkovitosti zdravil.

(90) Dejstvo je, da je razvoj farmacevtskih izdelkov področje, na katerem znanost in tehnologija ne mirujeta. V zadnjih desetletjih so se pojavile nove kategorije zdravil, od bioloških zdravil do podobnih bioloških zdravil ali zdravil za napredno zdravljenje ali prihodnjih načinov fagnega zdravljenja. Za te kategorije izdelkov so lahko v nekaterih primerih potrebna prilagojena pravila, da se v celoti upoštevajo njihove posebne značilnosti. Zato bi moral v prihodnost usmerjen pravni okvir vključevati določbe, ki bi omogočale take prilagojene okvire na podlagi strogih meril in pooblastila Komisije ob upoštevanju znanstvenega prispevka Evropske agencije za zdravila.

(91) Prilagoditve bi lahko vključevale prilagojene, strožje, opuščene ali odložene zahteve v primerjavi s standardnimi zdravili. Zlasti bi lahko vključevale spremembe zahtev glede dokumentacije za taka zdravila, načina, kako vlagatelji dokažejo njihovo kakovost, varnost in učinkovitost, ali prilagojene kontrole proizvodnje in zahteve glede dobre proizvodne prakse ter dodatne kontrolne metode pred aplikacijo in uporabo ter med njima. Vendar prilagoditve ne bi smele presegati tistega, kar je potrebno za doseganje cilja prilagoditve posebnim značilnostim.

(92) Da bi se povečali pripravljenost in odzivnost na grožnje za zdravje, zlasti pojav antimikrobične odpornosti, so lahko prilagojeni okviri pomembni za olajšanje hitrih sprememb sestave antimikrobikov, da se ohrani njihova učinkovitost. Uporaba uveljavljenih platform bi omogočila učinkovito in pravočasno prilagajanje teh zdravil kliničnim okoliščinam.

(93) Da bi se optimizirala uporaba virov za vlagatelje vlog za dovoljenje za promet in pristojne organe ter preprečilo podvajanje ocenjevanja kemičnih učinkovin zdravil***, vključno s celičnim in genskim zdravljenjem***, bi bilo treba vlagateljem vlog za dovoljenje za promet omogočiti, da se oprejo na certifikat o glavnem dosjeju o učinkovini ali monografijo Evropske farmakopeje, namesto da bi predložili ustrezne podatke, kot se zahteva v skladu s Prilogo II. Agencija lahko izda certifikat o glavnem dosjeju o učinkovini, če ustrezni podatki o zadevni učinkovini niso zajeti že v monografiji Evropske farmakopeje ali v drugem certifikatu o glavnem dosjeju o učinkovini. Na Komisijo bi bilo treba prenesti pooblastilo za določitev postopka za enotno oceno glavnega dosjeja o učinkovini. Za nadaljnjo optimizacijo uporabe virov bi bilo treba na Komisijo prenesti pooblastilo, da dovoli uporabo sheme certificiranja tudi za dodatne glavne dosjeje***, vključno z glavnimi dosjeji*** o kakovosti, tj. za učinkovine, ki niso kemične učinkovine, ali za druge snovi, ki so prisotne ali se uporabljajo pri proizvodnji zdravila, ki se zahtevajo v skladu s Prilogo II, npr. v primeru novih pomožnih snovi, adjuvantov, ***surovin, virusnih vektorjev in drugih vhodnih snovi, rastnih gojišč,*** predhodnikov za pripravo radiofarmaka in intermediatov učinkovin, kadar je intermediat sam po sebi kemična učinkovina ali se uporablja pri konjugaciji z biološko snovjo***, pa tudi za surovine in vhodne snovi, ki se uporabljajo za proizvodnjo celičnega in genskega zdravljenja***. **[Sprememba 62]**

(94) Zaradi javnega zdravja in pravne doslednosti ter z namenom zmanjšanja upravnega bremena in povečanja predvidljivosti za nosilce gospodarskih dejavnosti bi morala za spremembe vseh vrst dovoljenj za promet veljati usklajena pravila.

(95) Pogoji dovoljenja za promet z zdravilom se lahko po njegovi izdaji spremenijo. Čeprav so temeljni elementi spremembe določeni v tej direktivi, bi bilo treba na Komisijo prenesti pooblastila za dopolnitev teh elementov z določitvijo dodatnih potrebnih elementov, za prilagoditev sistema znanstvenemu in tehnološkemu napredku, vključno z digitalizacijo, ter za zagotovitev, da se prepreči nepotrebno upravno breme za imetnike dovoljenj za promet in pristojne organe.

(96) Znanstveni in tehnološki napredek na področju podatkovne analitike in podatkovne infrastrukture zagotavlja dragoceno podporo razvoju, izdaji dovoljenj za promet in nadzoru zdravil. Digitalna preobrazba vpliva na regulativno odločanje, ki zato bolj temelji na podatkih, regulativni organi pa imajo več možnosti dostopa do dokazov v celotnem življenjskem ciklu zdravila. Ta direktiva priznava zmogljivost pristojnih organov držav članic, da neodvisno od vlagatelja vloge za dovoljenje za promet ali imetnika dovoljenja za promet dostopajo do

predloženih podatkov in jih analizirajo. Na podlagi tega bi morali pristojni organi držav članic prevzeti pobudo za posodobitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, če novi podatki o učinkovitosti ali varnosti vplivajo na razmerje med koristmi in tveganji zdravila.

(97) Dostop do podatkov o posameznih pacientih iz kliničnih študij v strukturirani obliki, ki omogoča statistične analize, je koristen za pomoč regulativnim organom pri razumevanju predloženih dokazov in kot podlaga za sprejemanje regulativnih odločitev o razmerju med koristmi in tveganji zdravila. Uvedba take možnosti v zakonodajo je pomembna za nadaljnje omogočanje ocen koristi in tveganj, ki temeljijo na podatkih, v vseh fazah življenjskega cikla zdravila. Zato so pristojni organi držav članic s to direktivo pooblaščeni, da zahtevajo take podatke v okviru ocene prvotnih vlog za dovoljenje za promet in vlog, vloženih po izdaji dovoljenja za promet. Zaradi občutljive narave zdravstvenih podatkov bi morali pristojni organi zaščititi svoje dejavnosti obdelave podatkov in zagotoviti, da se spoštujejo načela varstva podatkov, in sicer načela zakonitosti, poštenosti in preglednosti, omejitve namena, najmanjšega obsega podatkov, točnosti, omejitve hrambe, celovitosti in zaupnosti. Kadar je obdelava osebnih podatkov potrebna za namene te direktive, bi se morala taka obdelava izvajati v skladu s pravom Unije o varstvu osebnih podatkov. Vsaka obdelava osebnih podatkov na podlagi te direktive bi morala potekati v skladu z Uredbo (EU) 2016/679 ([31]) in Uredbo (EU) 2018/1725 ([32]) Evropskega parlamenta in Sveta.

(98) Pravila o farmakovigilanci so potrebna za varovanje javnega zdravja, da se preprečijo, odkrijejo in ocenijo neželeni učinki zdravil, ki so v prometu v Uniji, saj je celotni varnostni profil zdravil lahko znan šele potem, ko so bila zdravila dana v promet.

(99) Za zagotovitev stalne varnosti zdravil v uporabi je treba zagotoviti, da se sistemi farmakovigilance v Uniji stalno prilagajajo ob upoštevanju znanstvenega in tehničnega napredka.

(100) Upoštevati je treba spremembe, ki izhajajo iz mednarodne harmonizacije opredelitev pojmov, terminologije in tehnološkega razvoja na področju farmakovigilance.

(101) Namen naraščajoče uporabe elektronskih omrežij za posredovanje informacij o neželenih učinkih zdravil, ki so v prometu v Uniji, je pristojnim organom omogočiti sočasno izmenjavo informacij. ***V zvezi s tem bi si morale države članice prizadevati, da bi o morebitnih posodobitvah varnostnega profila zdravil neposredno obvestile deležnike, ki so prijavili neželene učinke.*** **[Sprememba 63]**

(102) V interesu Unije je, da se zagotovi skladnost sistemov farmakovigilance za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku, in zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po drugih postopkih.

(103) Imetniki dovoljenj za promet bi morali biti proaktivno odgovorni za stalno farmakovigilanco zdravil, ki jih dajo v promet.

(104) Uporabo barvil v zdravilih za uporabo v humani in veterinarski medicini trenutno ureja Direktiva 2009/35/ES Evropskega parlamenta in Sveta ([33]) in je omejena na barvila, odobrena v skladu z Uredbo (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta o aditivih za živila ([34]), pri čemer so specifikacije za ta barvila določene v Uredbi

([31]) Uredba (EU) 2016/679 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 27. aprila 2016 o varstvu posameznikov pri obdelavi osebnih podatkov in o prostem pretoku takih podatkov ter o razveljavitvi Direktive 95/46/ES (Splošna uredba o varstvu podatkov) (UL L 119, 4.5.2016, str. 1).

([32]) Uredba (EU) 2018/1725 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 23. oktobra 2018 o varstvu posameznikov pri obdelavi osebnih podatkov v institucijah, organih, uradih in agencijah Unije in o prostem pretoku takih podatkov ter o razveljavitvi Uredbe (ES) št. 45/2001 in Sklepa št. 1247/2002/ES (UL L 295, 21.11.2018, str. 39).

([33]) Direktiva 2009/35/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 23. aprila 2009 o barvilih, ki se lahko dodajajo zdravilom (UL L 109, 30.4.2009, str. 10).

([34]) Uredba (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 2008 o aditivih za živila (UL L 354, 31.12.2008, str. 16).

Komisije (EU) št. 231/2012 ([35]). Za uporabo pomožnih snovi, ki niso barvila, v zdravilih veljajo pravila Unije o zdravilih, njihova uporaba pa se ocenjuje kot del splošnega profila tveganja in koristi zdravila.

(105) Izkušnje so pokazale, da je treba v določenem obsegu ohraniti načelo uporabe barvil, odobrenih kot aditivi za živila, v zdravilih. Vendar je primerno predvideti tudi posebno oceno uporabe barvila v zdravilih, kadar se aditiv za živila odstrani s seznama aditivov za živila Unije. Zato bi morala agencija EMA v tem posebnem primeru izvesti oceno uporabe barvila v zdravilih, pri čemer bi morala upoštevati mnenje Evropske agencije za varnost hrane in znanstvene dokaze, na katerih temelji, ter vse dodatne znanstvene dokaze, posebno pozornost pa nameniti uporabi v zdravilih. Agencija EMA bi morala biti odgovorna tudi za spremljanje vseh znanstvenih dokazov o barvilih, ohranjenih samo za posebno uporabo v zdravilih. Zato bi bilo treba Direktivo 2009/35/ES razveljaviti.

(106) V zvezi z nadzorom in inšpekcijskimi pregledi se proizvodnja in uvoz vhodnih snovi ali intermediatov in tudi funkcijskih pomožnih snovi nadzorujeta zaradi njihovega delovanja, ki dopolnjuje delovanje učinkovine, ter njihovega možnega vpliva na kakovost, varnost in učinkovitost zdravil.

(107) Glavni namen vseh predpisov o proizvodnji in distribuciji zdravil bi moral biti varovanje javnega zdravja.

(108) Zagotoviti bi bilo treba, da v državah članicah nadzor in kontrolo proizvodnje in distribucije zdravil izvajajo uradni predstavniki pristojnega organa, ki izpolnjuje minimalne pogoje glede usposobljenosti.

(109) V nekaterih primerih morajo faze proizvodnje ali preskušanja zdravil potekati v bližini pacientov, kar velja na primer za zdravila za napredno zdravljenje s kratkim rokom uporabnosti. V takih primerih bo morda treba te faze proizvodnje ali preskušanja decentralizirati in jih izvesti na več mestih, da bi dosegli paciente po vsej Uniji. Če so faze proizvodnje ali preskušanja decentralizirane, bi morala biti za njihovo izvajanje odgovorna usposobljena oseba pooblaščenega centralnega mesta***. Poleg tega bi morali za zagotovitev nemotenega delovanja decentraliziranih mest v tem okviru z dejavnostmi, pomembnimi za druge pravne okvire Unije, pristojni organi držav članic, ki nadzirajo decentralizirano mesto, svoje dejavnosti in nadzorne naloge usklajevati z ustreznimi organi, odgovornimi za nadzor dejavnosti proizvodnje ali preskušanja v skladu z drugimi akti Unije***. Za decentralizirana mesta se ne bi smelo zahtevati ločeno dovoljenje za proizvodnjo od tistega, ki je bilo izdano za zadevno centralno mesto, ampak bi jih moral registrirati pristojni organ države članice, v kateri ima decentralizirano mesto sedež. V primeru zdravil, ki vsebujejo avtologno SČI ali so iz nje sestavljena ali izdelana, je treba decentralizirana mesta registrirati kot subjekt za SČI, kot je opredeljen v [uredbi o SČI] in v skladu z njo, za dejavnosti pregledovanja darovalcev in ocene primernosti, testiranja darovalcev in odvzema ali samo za odvzem v primeru izdelkov, proizvedenih za avtologno uporabo. **[Sprememba 64]**

(110) Kakovost zdravil, ki se proizvajajo ali so na voljo v Uniji, bi bilo treba zagotoviti z zahtevo, da so učinkovine, uporabljene v sestavi zdravil, skladne z načeli dobre proizvodne prakse v zvezi s temi zdravili. Izkazalo se je, da je treba okrepiti določbe Unije o inšpekcijskih pregledih in vzpostaviti podatkovno zbirko Unije o rezultatih teh inšpekcijskih pregledov.

(111) Preverjanje skladnosti s pravnimi zahtevami glede proizvodnje, distribucije in uporabe zdravil, ki ga opravijo ustrezni subjekti prek sistema nadzora, je bistveno za zagotovitev učinkovitega doseganja ciljev te direktive. Zato bi morali biti pristojni organi držav članic pooblaščeni, da v okviru sistema nadzora v vseh fazah proizvodnje, distribucije in uporabe zdravil ali učinkovin izvajajo inšpekcijske preglede na kraju samem ali na daljavo ter se zanašajo na rezultate inšpekcijskih pregledov, ki jih izvedejo zaupanja vredni pristojni organi tretjih držav. Za ohranitev učinkovitosti inšpekcijskih pregledov bi morali imeti pristojni organi možnost, da izvajajo skupne inšpekcijske preglede in po potrebi tudi nenapovedane inšpekcijske preglede.

([35]) Uredba Komisije (EU) št. 231/2012 z dne 9. marca 2012 o določitvi specifikacij za aditive za živila, navedene v prilogah II in III k Uredbi (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta (UL L 83, 22.3.2012, str. 1).

(112) Pogostost nadzora bi morali določiti pristojni organi ob upoštevanju tveganja in pričakovane ravni skladnosti v različnih razmerah. Ta pristop bi moral tem pristojnim organom omogočiti, da sredstva dodelijo področjem, na katerih je tveganje največje. V nekaterih primerih bi bilo treba sistem nadzora uporabljati ne glede na raven tveganja ali domnevno neskladnost, na primer pred izdajo dovoljenj za proizvodnjo.

(113) V okviru postopka izdaje potrdil o ustreznosti monografijam Evropske farmakopeje (Certification of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia) Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva, ki ga je ustanovil Svet Evrope, z inšpekcijskimi pregledi preveri, ali podatki, ki jih je predložil vlagatelj, potrjujejo ustreznost monografij za nadzor kemijske čistote, mikrobiološke kakovosti in tveganja za transmisivne spongiformne encefalopatije (če je ustrezno). Preveri tudi, ali je proizvodnja v skladu z dobro proizvodno prakso za učinkovine. Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva ali država članica, ki sodeluje pri inšpekcijskem pregledu, odvisno od rezultata inšpekcijskega pregleda izda certifikat o skladnosti ali izjavo o neskladnosti z dobro proizvodno prakso.

(114) Vsako podjetje, ki proizvaja ali uvaža zdravila, bi moralo vzpostaviti mehanizem za zagotavljanje skladnosti vseh informacij o zdravilu z odobrenimi pogoji uporabe.

(115) Uskladiti bi bilo treba pogoje, ki urejajo izdajanje zdravil javnosti.

(116) V zvezi s tem imajo osebe, ki se gibljejo znotraj Unije, pravico imeti pri sebi upravičeno količino zdravil, ki so jih za osebno uporabo pridobile na zakonit način. Osebe, nastanjene v eni državi članici, bi morale imeti tudi možnost, da iz druge države članice prejmejo razumno količino zdravil, namenjenih za njihovo osebno uporabo.

(117) Na podlagi [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] dovoljenje za promet za nekatera zdravila izda Unija. V zvezi s tem je treba določiti receptni status zdravil, ki jih zajema dovoljenje Unije za promet. Zato je treba določiti merila, na podlagi katerih bo Unija sprejemala sklepe.

(118) Zato je primerno uskladiti osnovna načela, ki se uporabljajo za receptni status zdravil v Uniji ali zadevni državi članici, pri čemer se kot izhodišče upoštevajo načela, ki jih je v zvezi s tem že določil Svet Evrope, ter delo na področju usklajevanja, opravljeno v okviru Združenih narodov v zvezi s psihotropnimi ali narkotičnimi snovmi – Enotna konvencija Združenih narodov o mamilih iz leta 1961 in Konvencija o psihotropnih substancah iz leta 1971.

(119) Številni postopki, ki vključujejo promet z zdravili na debelo, lahko hkrati zajemajo več držav članic.

(120) Izvajati je treba nadzor nad celotno verigo distribucije zdravil, od njihove proizvodnje ali uvoza v Unijo do izdajanja javnosti, da se zagotovijo ustrezni pogoji shranjevanja, prevoza in ravnanja s tovrstnimi izdelki. Zahteve, ki bi jih bilo treba sprejeti v ta namen, bodo znatno olajšale umik izdelkov z napako s trga in omogočile učinkovitejši boj proti ponarejenim izdelkom.

(121) Vse osebe, vključene v promet z zdravili na debelo, morajo imeti posebno dovoljenje. Farmacevtom in osebam, pooblaščenim za izdajanje zdravil javnosti, in vsem tistim, ki opravljajo samo tovrstno dejavnostjo, ni treba pridobiti tega dovoljenja. Za vzdrževanje nadzora nad celotno verigo distribucije zdravil morajo farmacevti in osebe, pooblaščene za izdajanje zdravil javnosti, voditi evidenco, ki izkazuje poslovanje s prejetimi izdelki.

(122) Za izdajo dovoljenja za promet veljajo nekateri bistveni pogoji in odgovornost zadevne države članice je, da zagotovi izpolnjevanje teh pogojev, vsaka država članica pa mora priznati dovoljenja, ki so jih izdale druge države članice.

(123) Nekatere države članice veletrgovcem, ki z zdravili oskrbujejo lekarne, in osebam z dovoljenjem za izdajanje zdravil javnosti nalagajo določene obveznosti javne službe. Te države članice bi morale imeti možnost, da še naprej nalagajo te obveznosti veletrgovcem s sedežem na njihovem ozemlju. Imeti bi morale tudi možnost, da te obveznosti nalagajo tudi veletrgovcem v drugih državah članicah pod pogojem, da jim ne naložijo obveznosti,

strožjih od tistih, ki jih nalagajo svojim veletrgovcem, in da se take obveznosti lahko obravnavajo kot zajamčene na podlagi varovanja javnega zdravja ter so sorazmerne s ciljem tovrstnega varovanja.

(123a) Farmacevti in drugi zdravstveni delavci imajo v primarnem zdravstvenem varstvu pomembno vlogo, zlasti pri pripravi, izdaji in prodaji zdravil, ki jih pacienti potrebujejo, pri svetovanju o njihovi pravilni uporabi in morebitnih neželenih učinkih ter pri pomoči pacientom z akutnimi in kroničnimi boleznimi. V bolnišničnem okolju bolnišnični farmacevti v sodelovanju z drugimi zdravstvenimi delavci, pacienti in oskrbovalci organizirajo farmacevtsko svetovanje in oblikujejo personalizirane farmacevtske načrte. Bolnišnični farmacevti in lekarnarji bi lahko znatno prispevali k uporabi elektronskih navodil za uporabo in razumevanju informacij v navodilih za uporabo v papirni obliki. **[Sprememba 65]**

(124) Določiti je treba predpise glede označevanja in navodil za uporabo. ***Navodilo za uporabo bi moralo biti lahko berljivo, jasno razumljivo za uporabnike, zlasti ciljne skupine pacientov, in neizbrisno. Navodila za uporabo za paciente spadajo v kategorijo informativnih besedil, kar pomeni, da je treba ustrezne informacije najti, ne da bi prebrali celotno navodilo. Za berljivost in čitljivost se lahko na navodilu uporabita tipografska hierarhija in čitljiva pisava. Pri oblikovalskih odločitvah bi moral biti poudarek predvsem na funkcionalnosti in berljivosti, ne na estetiki.*** **[Sprememba 66]**

(125) ***Da bi spodbujali zaupanje v znanost in regulativni sistem ter podpirali zdravstveno pismenost pacientov in potrošnikov, je ključna izmenjava točnih informacij s širšo javnostjo. Pristojni organi bi morali najnovejše informacije po potrebi izmenjevati tudi z zdravstvenimi delavci, vključno s farmacevti, in znanstveno skupnostjo.*** Določbe, ki urejajo informacije za uporabnike, morajo zagotavljati visoko stopnjo varstva potrošnika, da se na podlagi popolnih in razumljivih informacij zdravila lahko pravilno uporabljajo. **[Sprememba 67]**

(126) Promet z zdravili, katerih označevanje in navodila za uporabo so v skladu s to direktivo, se ne sme prepovedati ali ovirati iz razlogov, povezanih z označevanjem ali navodilom za uporabo.

(127) Uporaba elektronskih in tehnoloških možnosti, ki niso navodila za uporabo v papirni obliki ***in ki dopolnjujejo navodila v papirni obliki, ključna za paciente z omejeno digitalno zdravstveno pismenostjo***, lahko olajša dostop do zdravil in distribucijo zdravil ter bi morala vsem pacientom vedno zagotavljati enako ali boljšo kakovost informacij v primerjavi s papirno obliko informacij o izdelku. ***V zvezi s tem je treba zagotoviti varstvo osebnih podatkov v skladu z Uredbo (EU) 2016/679 ter preprečiti identifikacijo, oblikovanje profilov in sledenje posameznikov.*** **[Sprememba 68]**

(128) Države članice imajo različne ravni digitalne pismenosti in dostopa do interneta. Poleg tega se lahko potrebe pacientov in zdravstvenih delavcev razlikujejo. Zato je nujno, da imajo države članice diskrecijsko pravico pri sprejemanju ukrepov, ki omogočajo elektronsko zagotavljanje informacij o izdelku, pri čemer je treba zagotoviti, da noben pacient ni prezrt, ob upoštevanju potreb različnih starostnih kategorij in različnih ravni digitalne pismenosti prebivalstva ter poskrbeti, da so informacije o izdelku zlahka dostopne vsem pacientom. ~~Države članice bi morale postopoma omogočiti~~***Navodilo za*** uporabo ~~elektronskih informacij~~***bi moralo biti na voljo v elektronski obliki in priloženo v papirni obliki, razen če se država članica po posvetovanju odloči, da bo dala na voljo le elektronske informacije*** o izdelku~~, pri čemer~~***. Te informacije*** bi morale ~~zagotoviti popolno skladnost~~***biti na voljo popolnoma v skladu*** s pravili o varstvu osebnih podatkov in ~~upoštevati harmonizirane standarde, razvite~~***ob upoštevanju harmoniziranih standardov, razvitih*** na ravni EU. ***Informacije v digitalni obliki bi morale biti zlahka dostopne vsem pacientom. Na podlagi ugotovitev bolnišničnih pilotnih projektov obveznost predložitve navodila v papirni obliki ne bi smela veljati za zdravila, ki niso namenjena temu, da si jih pacient aplicira sam.*** **[Sprememba 69]**

(129) ~~Če se~~ Države članice ~~odločijo, da bi moralo biti~~***bi morale dati*** navodilo za uporabo ~~načeloma~~***na voljo v elektronski in papirni obliki, razen če se država članica odloči, da bo dala na voljo le elektronske informacije o izdelku. Če je navodilo za uporabo*** na voljo le v elektronski obliki, bi morale ***države članice*** zagotoviti tudi, da je na zahtevo in brez dodatnih stroškov za paciente na voljo tudi papirna različica navodila za uporabo. Prav tako bi morale zagotoviti, da so informacije v digitalni obliki zlahka dostopne vsem pacientom, na primer z vključitvijo digitalno berljive črtne kode na zunanjo ovojnino zdravila, ki bi pacienta usmerila na elektronsko različico navodila za uporabo. **[Sprememba 70]**

(130) Uporaba večjezičnih ovojnin je lahko orodje za dostop do zdravil, zlasti za majhne trge in v izrednih razmerah v javnem zdravju. Kadar se uporablja večjezična ovojnina, lahko države članice dovolijo, da se za označevanje in na navodilu za uporabo uporablja uradni jezik Unije, ki je splošno razumljiv v državah članicah, v katerih se trži večjezična ovojnina. ***Z elektronskimi informacijami o zdravilu se lahko olajša prerazporeditev ovojnin med državami članicami, vendar lahko jezikovne zahteve glede oznak še naprej pomenijo izziv. Boljšo razpoložljivost zdravil in lažjo prerazporeditev med državami članicami bi lahko poleg zagotavljanja elektronskih informacij o zdravilu omogočili z izvzetjem od zahteve za uradni jezik in obvezno uporabo mednarodnega nelastniškega imena za zdravila, ki niso namenjena temu, da si jih pacient aplicira sam.*** **[Sprememba 71]**

(131) Za zagotovitev visoke ravni preglednosti javne podpore raziskavam in razvoju zdravil bi moralo biti poročanje o javnem prispevku za razvoj posameznega zdravila obvezno za vsa zdravila. Zaradi praktičnih težav pri ugotavljanju, kako je bil ***v tretjih državah*** določen izdelek podprt z instrumenti posrednega javnega financiranja, kot so davčne ugodnosti, pa bi se morala obveznost poročanja ***o finančni podpori, prejeti od subjektov zunaj Unije,*** nanašati le na neposredno javno finančno podporo, kot so neposredna nepovratna sredstva ali pogodbe. Zato določbe te direktive brez poseganja v pravila o varstvu zaupnih in osebnih podatkov zagotavljajo preglednost glede kakršne koli neposredne finančne podpore, prejete od katerega koli javnega organa ali telesa ***ali človekoljubne ali nepridobitne organizacije ali sklada*** za izvajanje kakršnih koli dejavnosti za raziskave in razvoj zdravil. **[Sprememba 72]**

(132) Za zagotovitev točnosti informacij, ki jih imetnik dovoljenja za promet da na voljo javnosti, mora navedene informacije revidirati neodvisni presojevalec.

(133) Za zagotovitev usklajenega in doslednega poročanja o javnem prispevku k razvoju posameznih zdravil bi morala imeti Komisija možnost, da sprejme izvedbene akte, s katerimi pojasni načela in obliko, ki bi jih moral imetnik dovoljenja za promet upoštevati pri sporočanju teh informacij.

(134) Ta direktiva ne posega v uporabo ukrepov, sprejetih na podlagi Direktive 2006/114/ES Evropskega parlamenta in Sveta ([36]) ali na podlagi Direktive 2005/29/ES Evropskega parlamenta in Sveta ([37]). Zato bi bilo treba določbe o oglaševanju zdravil iz te direktive, kjer je to ustrezno, obravnavati kot *lex specialis* v zvezi z Direktivo 2005/29/ES.

(135) Oglaševanje, tudi zdravil, ki se izdajajo brez recepta, bi lahko vplivalo na javno zdravje in izkrivljalo konkurenco. Zato bi moralo oglaševanje zdravil izpolnjevati določena merila. Osebe, usposobljene za predpisovanje, aplikacijo ali izdajanje zdravil, lahko zaradi svojega znanja, usposabljanja in izkušenj ustrezno ocenijo informacije, ki so na voljo pri oglaševanju. Oglaševanje zdravil lahko pri osebah, ki ne morejo ustrezno oceniti tveganja, povezanega z njihovo uporabo, povzroči zlorabo ali prekomerno uporabo zdravil, kar lahko škoduje javnemu zdravju. Zato bi bilo treba prepovedati širši javnosti namenjeno oglaševanje zdravil, ki so na voljo le na zdravniški recept. Poleg tega je treba prepovedati brezplačno razdeljevanje vzorcev širši javnosti z namenom promocije, v skladu z Direktivo 2010/13/EU Evropskega parlamenta in Sveta ([38]) pa se prepove tudi televizijska prodaja zdravil. V določenih omejenih pogojih bi moralo biti omogočeno dajanje brezplačnih vzorcev zdravil osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravil, da bi se lahko seznanile z novimi zdravili in pridobile izkušnje z ravnanjem z njimi.

([36]) Direktiva 2006/114/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. decembra 2006 o zavajajočem in primerjalnem oglaševanju (UL L 376, 27.12.2006, str. 21).

([37]) Direktiva 2005/29/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 11. maja 2005 o nepoštenih poslovnih praksah podjetij v razmerju do potrošnikov na notranjem trgu ter o spremembi Direktive Sveta 84/450/EGS, direktiv Evropskega parlamenta in Sveta 97/7/ES, 98/27/ES in 2002/65/ES ter Uredbe (ES) št. 2006/2004 Evropskega parlamenta in Sveta (Direktiva o nepoštenih poslovnih praksah) (UL L 149, 11.6.2005, str. 22).

([38]) Direktiva 2010/13/EU Evropskega parlamenta in Sveta z dne 10. marca 2010 o usklajevanju nekaterih zakonov in drugih predpisov držav članic o opravljanju avdiovizualnih medijskih storitev (Direktiva o avdiovizualnih medijskih storitvah) (UL L 095, 15.4.2010, str. 1).

(135a) Zdravstveni delavci lahko z jasnimi, nepristranskimi in neodvisnimi informacijami za javnost o zdravilu in njegovi pravilni uporabi pomembno prispevajo k obveščanju državljanov in preprečevanju napačnih informacij, zlasti v izrednih zdravstvenih razmerah, kot je pandemija COVID-19. Države članice bi morale zagotoviti, da lahko zdravstveni delavci neovirano dajejo jasne, nepristranske in neodvisne informacije, bodisi v neposrednem pogovoru s pacientom bodisi pri širšem komuniciranju. **[Sprememba 73]**

(136) Oglaševanje zdravil bi moralo biti namenjeno razširjanju objektivnih in nepristranskih informacij o zdravilu. V ta namen je izrecno prepovedano negativno izpostaviti drugo zdravilo ali namigovati na to, da bi bilo lahko oglaševano zdravilo varnejše ali učinkovitejše od drugega zdravila. Primerjava zdravil bi morala biti dovoljena le, če so take informacije navedene v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki se oglašuje***, za ustrezne indikacije in populacijo pacientov***. Ta prepoved zajema vsa zdravila, tudi podobna biološka zdravila, zato bi bilo zavajajoče, če bi se pri oglaševanju navedlo, da podobno biološko zdravilo ni zamenljivo z izvirnim biološkim zdravilom ali drugim podobnim biološkim zdravilom iz istega izvirnega biološkega zdravila. Dodatna stroga pravila o negativnem in primerjalnem oglaševanju konkurenčnih zdravil bodo prepovedovala trditve, ki lahko zavajajo osebe, usposobljene za predpisovanje, aplikacijo ali izdajanje zdravil. **[Sprememba 74]**

(137) Razširjanje informacij, ki spodbujajo nakup zdravil, bi bilo treba obravnavati v okviru pojma oglaševanja zdravil, tudi če se te informacije ne nanašajo na določeno zdravilo, temveč na neopredeljena zdravila.

(138) Oglaševanje zdravil bi moralo biti pod učinkovitim in ustreznim nadzorom, zanj pa bi morali veljati strogi pogoji. V zvezi s tem je treba upoštevati mehanizme nadzora, vzpostavljene z Direktivo 2006/114/ES.

(138a) Zaradi globalnega dosega družbenih medijev so pacienti in potrošniki vse bolj izpostavljeni promocijskim praksam, pri katerih zdravila oglašujejo znane osebnosti. Komisija bi morala oceniti izpostavljenost in vpliv oglaševanja in promocije zdravil na spletu ter sprejeti posebna pravila, ki bi urejala tovrstne oglaševalske in promocijske prakse. **[Sprememba 75]**

(139) Strokovni sodelavci za prodajo zdravil imajo pomembno vlogo pri promociji zdravil. Zato je treba tem osebam naložiti nekatere obveznosti, zlasti obvezno izročanje povzetka glavnih značilnosti zdravila osebi, ki jo obiščejo.

(139a) Že najmanjša spodbuda lahko privede do pristranskih odločitev zdravnikov pri predpisovanju zdravil. Države članice bi morale zato, da bi preprečile navzkrižja interesov, voditi register za preglednost prenosa vrednosti v zvezi z oglaševalskimi dejavnostmi, ki so namenjene osebam, usposobljenim za predpisovanje zdravil. Komisija bi morala vzpostaviti spletni portal s seznamom vseh nacionalnih registrov prenosov vrednosti osebam, usposobljenim za predpisovanje zdravil. **[Sprememba 76]**

(140) Inovativna „zdravila s kombinacijo“ in druga razvita zdravila so kompleksna glede na sestavo in aplikacijo. Zato morajo biti poleg oseb, usposobljenih za predpisovanje zdravil, tudi osebe, usposobljene za aplikacijo zdravil, seznanjene z vsemi značilnostmi navedenih zdravil, zlasti z varno aplikacijo in uporabo, vključno s celovitimi navodili za paciente. V ta namen je jasno dovoljeno tudi, da se osebam, usposobljenim za aplikacijo zdravil na recept, zagotovijo informacije o teh zdravilih.

(141) Osebe, usposobljene za predpisovanje, aplikacijo ali izdajanje zdravil, bi morale imeti dostop do nevtralnega, objektivnega vira informacij o zdravilih, ki so na voljo na trgu. Kljub temu pa države članice same za ta namen sprejmejo vse potrebne ukrepe z vidika razmer v državi.

(142) Za zagotovitev, da se informacije o uporabi zdravil pri otrocih ustrezno upoštevajo ob izdaji dovoljenja za promet, je zato treba uvesti zahtevo, da se za nova zdravila ali pri razvoju pediatričnih indikacij že odobrenih zdravil, zaščitenih s patentom ali dodatnim varstvenim certifikatom, ob vložitvi vloge za dovoljenje za promet ali vloge za novo terapevtsko indikacijo, novo farmacevtsko obliko ali novo pot aplikacije zdravila predložijo rezultati študij na pediatrični populaciji v skladu z dogovorjenim načrtom pediatričnih raziskav ali dokazilo o pridobitvi opustitve ali odloga. Za zagotovitev, da so podatki, na katerih temelji dovoljenje za promet, v zvezi z uporabo zdravila pri

otrocih pravilno pripravljeni, morajo pristojni organi, odgovorni za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom, preveriti skladnost z dogovorjenim načrtom pediatričnih raziskav ter morebitne opustitve in odloge v fazi validacije vlog za dovoljenje za promet.

(143) Da bi se zdravstvenim delavcem in pacientom zagotovile informacije o varni in učinkoviti uporabi zdravil pri pediatrični populaciji, bi bilo treba v povzetek glavnih značilnosti zdravila in po potrebi v navodilo za uporabo vključiti ustrezne informacije o rezultatih študij, izvedenih v skladu z načrtom pediatričnih raziskav, ne glede na to, ali podpirajo uporabo zdravila pri otrocih ali ne. V informacije o izdelku bi bilo treba vključiti tudi informacije o opustitvah. Ko so izpolnjeni vsi ukrepi iz načrta pediatričnih raziskav, bi bilo treba to zabeležiti v dovoljenju za promet, ki nato predstavlja osnovo, na podlagi katere lahko podjetja pridobijo nagrado.

(144) Ustrezne podatke in informacije, ki so bili zbrani s kliničnimi študijami, izvedenimi pred uvedbo uredbe o pediatričnih zdravilih v Uniji, in ki jih prejmejo pristojni organi, bi bilo treba brez nepotrebnega odlašanja oceniti in upoštevati pri morebitnih spremembah obstoječih dovoljenj za promet.

(145) Za zagotovitev enotnih pogojev za izvajanje te ~~uredbe~~***direktive*** bi bilo treba na Komisijo prenesti izvedbena pooblastila. Ta pooblastila bi bilo treba izvajati v skladu z Uredbo (EU) št. 182/2011 Evropskega parlamenta in Sveta ([39]). **[Sprememba 77]**

(146) Zaradi potrebe po skrajšanju skupnega časa odobritve zdravil je treba čas, ki preteče od mnenja Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) do končne odločitve glede vsakega sklepa Komisije o nacionalnih dovoljenjih za promet, zlasti za napotitve, načeloma skrajšati na 46 dni.

(147) Komisija bi morala na podlagi mnenja Agencije z izvedbenimi akti sprejeti odločitev o napotitvi. V utemeljenih primerih lahko Komisija mnenje vrne v nadaljnjo preučitev ali se v svoji odločitvi oddalji od mnenja Agencije. Ob upoštevanju potrebe, da se zdravila hitro dajo na voljo pacientom, je treba upoštevati, da bo predsednik Stalnega odbora za zdravila za uporabo v humani medicini uporabil razpoložljive mehanizme iz Uredbe (EU) št. 182/2011 ter zlasti možnost pridobitve mnenja odborov na podlagi pisnega postopka in v kratkih rokih, ki načeloma ne bodo daljši od 10 koledarskih dni.

(148) Komisijo bi bilo treba pooblastiti za sprejetje vseh potrebnih sprememb Priloge II, da se upošteva znanstveni in tehnični napredek.

(149) Za dopolnitev ali spremembo nekaterih nebistvenih elementov te direktive bi bilo treba na Komisijo prenesti pooblastilo, da v skladu s členom 290 PDEU sprejme akte v zvezi z določitvijo postopka za pregled vloge za certifikat o glavnem dosjeju o učinkovini, objave takih certifikatov, postopka za spremembe glavnega dosjeja o učinkovini in njegovega certifikata, dostopa do glavnega dosjeja o učinkovini in poročila o njegovi oceni; določitvijo dodatnih glavnih dosjejev ~~o kakovosti~~ za zagotavljanje informacij o sestavini zdravila, postopka za pregled vloge za certifikat o glavnem dosjeju o kakovosti ***ali certifikat o glavnem dosjeju o platformni tehnologiji***, objave takih certifikatov, postopka za spremembe glavnega dosjeja ~~o kakovosti~~ in njegovega certifikata ter dostopa do glavnega dosjeja ~~o kakovosti~~ in poročila o njegovi oceni; določitvijo primerov, v katerih se lahko zahtevajo študije učinkovitosti po izdaji dovoljenja za promet; opredelitvijo kategorij zdravil, za katera se lahko dovoljenje za promet izda na podlagi posebnih obveznosti, ter določitvijo postopkov in zahtev za izdajo takega dovoljenja za promet in njegovo podaljšanje; določitvijo izjem pri spremembah in kategorij, v katere bi bilo treba razvrstiti spremembe, postopkov za pregled vlog za spremembe pogojev dovoljenj za promet ter pogojev in postopkov za sodelovanje s tretjimi državami in mednarodnimi organizacijami pri pregledu vlog za take spremembe. Zlasti je pomembno, da se Komisija pri svojem pripravljalnem delu ustrezno posvetuje, tudi na ravni strokovnjakov, in da se ta posvetovanja izvedejo v skladu z načeli, določenimi v Medinstitucionalnem sporazumu z dne 13. aprila 2016 o boljši pripravi zakonodaje ([40]). Za zagotovitev enakopravnega sodelovanja pri pripravi delegiranih aktov Evropski parlament in Svet zlasti prejmeta vse dokumente sočasno s strokovnjaki iz držav članic, njuni strokovnjaki pa se

([39]) Uredba (EU) št. 182/2011 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. februarja 2011 o določitvi splošnih pravil in načel, na podlagi katerih države članice nadzirajo izvajanje izvedbenih pooblastil Komisije (UL L 55, 28.2.2011, str. 13).

([40]) UL L 123, 12.5.2016, str. 1.

sistematično lahko udeležujejo sestankov strokovnih skupin Komisije, ki zadevajo pripravo delegiranih aktov. **[Sprememba 78]**

(150) Namen te direktive je zagotoviti pravico do dostopa do preventivnega zdravstvenega varstva in do zdravniške oskrbe v skladu s pogoji, ki jih določajo nacionalne zakonodaje in običaji, ter zagotoviti visoko raven varovanja zdravja ljudi pri opredeljevanju in izvajanju vseh politik in dejavnosti Unije, kot je določeno v členu 35 Listine Evropske unije o temeljnih pravicah.

(151) Ker države članice ne morejo zadovoljivo doseči ciljev te direktive, in sicer določiti pravila o zdravilih, ki zagotavljajo varovanje javnega zdravja in okolja ter delovanje notranjega trga, saj bi nacionalna pravila povzročila neusklajenost, neenak dostop pacientov do zdravil in ovire na notranjem trgu, temveč se te cilje zaradi njihovega učinka lažje doseže na ravni Unije, lahko Unija sprejme ukrepe v skladu z načelom subsidiarnosti iz člena 5 Pogodbe o Evropski uniji. V skladu z načelom sorazmernosti iz navedenega člena ta direktiva ne presega tistega, kar je potrebno za doseganje navedenih ciljev.

(152) V skladu s Skupno politično izjavo z dne 28. septembra 2011 držav članic in Komisije o obrazložitvenih dokumentih ([41]) se države članice zavezujejo, da bodo v upravičenih primerih obvestilu o ukrepih za prenos priložile enega ali več dokumentov, v katerih bo pojasnjeno razmerje med elementi direktive in ustreznimi deli nacionalnih instrumentov za prenos. Zakonodajalec meni, da je posredovanje takih dokumentov v primeru te direktive upravičeno –

SPREJELA NASLEDNJO DIREKTIVO:

Poglavje I

Predmet urejanja, področje uporabe in opredelitev pojmov

Člen 1

Predmet urejanja in področje uporabe

1. Ta direktiva določa pravila za dajanje v promet, proizvodnjo, uvoz, izvoz, distribucijo, farmakovigilanco, nadzor in uporabo zdravil za uporabo v humani medicini ter preskrbo z njimi.

2. Ta direktiva se uporablja za zdravila za uporabo v humani medicini, ki se dajejo v promet ***v državah članicah***. **[Sprememba 79]**

3. Poleg izdelkov iz odstavka 2 se poglavje XI uporablja tudi za vhodne snovi, učinkovine, pomožne snovi in intermediate.

4. Kadar izdelek ob upoštevanju vseh njegovih značilnosti spada v opredelitev pojma „zdravilo“ in opredelitev izdelka, ki ga ureja drugo pravo Unije, in obstaja neskladje med to direktivo in drugim pravom Unije, prevladajo določbe te direktive.

Kadar se ob upoštevanju vseh značilnosti snovi ali izdelka pojavijo vprašanja o regulativnem statusu te snovi ali izdelka, se pristojni organ ali v primeru centraliziranega dovoljenja za promet Agencija posvetuje z drugimi ustreznimi svetovalnimi in regulativnimi organi, da bi sprejela odločitev o regulativnem statusu zadevne snovi ali izdelka. Pri vsaki odločitvi o takem vprašanju pristojni organ ali Agencija javno objavi stališča drugih organov ali teles, s katerimi se je posvetovala. **[Sprememba 80]**

([41]) UL C 369, 17.12.2011, str. 14.

5. Ta direktiva se ne uporablja za:

(a) zdravila, pripravljena v lekarni po zdravniškem receptu za posameznega pacienta (v nadaljnjem besedilu: magistralno zdravilo);

(b) zdravilo, pripravljeno v lekarni v skladu s farmakopejo in namenjeno za neposredno izdajo pacientom, ki ga dobijo v zadevni lekarni***, ali drugi lekarni, ki namerava zdravilo neposredno dobaviti pacientu*** (v nadaljnjem besedilu: galensko zdravilo); **[Sprememba 81]**

(c) zdravilo v preskušanju, kot je opredeljeno v členu 2, točka 5, Uredbe (EU) št. 536/2014~~.~~***,***

(ca) zdravilo, ki ga v ustrezno utemeljenih primerih vnaprej pripravi farmacevtski oddelek bolnišnice (v nadaljevanju: bolnišnično zdravilo) in ga na zdravniški recept izda enemu ali več pacientom. **[Sprememba 82]**

6. Lekarna, ki oskrbuje bolnišnico, lahko v ustrezno utemeljenih primerih vnaprej pripravi zdravila iz odstavka 5, ~~točka (a)~~***točki (a) in (b)***, na podlagi ocenjenih zdravniških receptov v tej bolnišnici za naslednjih sedem dni ***ali za drugo obdobje, kadar je to ustrezno utemeljeno s stabilnostjo zdravila***. **[Sprememba 83]**

7. Države članice sprejmejo potrebne ukrepe za razvoj proizvodnje in uporabe zdravil, izdelanih iz snovi človeškega izvora, danih s prostovoljnim in neplačanim darovanjem ***v skladu z Uredbo (EU) 2024/1938***. **[Sprememba 84]**

8. Ta direktiva in vse v njej navedene uredbe ne posegajo v uporabo nacionalne zakonodaje, ki prepoveduje ali omejuje uporabo kakršne koli posebne vrste snovi človeškega izvora ali živalskih celic ali prodajo ali uporabo zdravil, ki vsebujejo te živalske celice ali snovi človeškega izvora ali so iz njih sestavljena ali izdelana, ali preskrbo z njimi iz razlogov, ki jih zgoraj navedena zakonodaja Unije ne obravnava. Države članice Komisijo obvestijo o zadevni nacionalni zakonodaji.

9. Določbe te direktive ne vplivajo na pooblastila organov držav članic kar zadeva določanje cen zdravil ali vključevanje zdravil v programe nacionalnega zdravstvenega zavarovanja, na podlagi zdravstvenih, ekonomskih in socialnih pogojev.

10. Ta direktiva ne vpliva na uporabo nacionalne zakonodaje, ki prepoveduje ali omejuje:

~~(a) prodajo ali uporabo zdravil, kot so kontracepcijska sredstva ali sredstva za prekinitev nosečnosti, ali preskrbo z njimi;~~ **[Sprememba 85]**

(b) uporabo kakršne koli posebne vrste snovi človeškega izvora ali živalskih celic iz razlogov, ki jih zgoraj navedena zakonodaja Unije ne obravnava;

(c) prodajo ali uporabo zdravil, ki vsebujejo te živalske celice ali snovi človeškega izvora ali so iz njih sestavljena ali izdelana, ali preskrbo z njimi iz razlogov, ki jih zakonodaja Unije ne obravnava.

Člen 2

Zdravila za napredno zdravljenje, pripravljena v okviru bolnišnične izjeme

1. Z odstopanjem od člena 1(1) se samo ta člen uporablja za zdravila za napredno zdravljenje, ki so pripravljena nerutinsko v skladu z zahtevami iz odstavka 3 in se uporabljajo v bolnišnici v isti državi članici ob izključni poklicni odgovornosti zdravnika ***in po potrebi bolnišničnega farmacevta. Da se izpolni merilo nerutinske priprave, so izvzeta samo zdravila, ki so*** v skladu s posamičnim receptom za izdelek, narejen za ***izpolnitev posebne potrebe*** posameznega pacienta (v nadaljnjem besedilu: zdravila za napredno zdravljenje, pripravljena v okviru bolnišnične izjeme). **[Sprememba 86]**

2. Za proizvodnjo zdravila za napredno zdravljenje, pripravljenega v okviru bolnišnične izjeme, je potrebna odobritev pristojnega organa države članice (v nadaljnjem besedilu: odobritev bolnišnične izjeme). Države članice o vsaki taki odobritvi in naknadnih spremembah uradno obvestijo Agencijo.

Vloga za odobritev bolnišnične izjeme se predloži pristojnemu organu države članice, v kateri je bolnišnica. ***Vloga vsebuje dokaze o kakovosti, varnosti in pričakovani učinkovitosti zdravil za napredno zdravljenje, pripravljenih v okviru bolnišnične izjeme.*** **[Sprememba 87]**

3. Države članice zagotovijo, da ***so*** zdravila za napredno zdravljenje, pripravljena v okviru bolnišnične izjeme, ~~izpolnjujejo zahteve~~***v skladu z dobrimi praksami farmacevtske priprave***, ki so ***prilagojene bolnišničnim procesom, vendar še vedno*** enakovredne dobrim proizvodnim praksam in sledljivosti za zdravila za napredno zdravljenje iz člena 5 oziroma člena 15 Uredbe (ES) št. 1394/2007 ***Evropskega parlamenta in Sveta*** ([42]), ter zahteve glede farmakovigilance, enakovredne tistim, določenim na ravni Unije v skladu z [revidirano Uredbo (ES) št. 726/2004]. ***To vključuje inšpekcijske preglede na kraju samem, načrte sledljivosti in farmakovigilance ter oceno predkliničnih in kliničnih podatkov, ki jih je pridobil vlagatelj.*** **[Sprememba 88]**

4. Države članice zagotovijo, da imetnik odobritve bolnišnične izjeme zbira podatke o uporabi, varnosti in učinkovitosti zdravil za napredno zdravljenje, pripravljenih v okviru bolnišnične izjeme, ***ter vse pomembne podatke, pridobljene pri nadaljnjem spremljanju pacientov dovolj dolgo po aplikaciji zdravila za napredno zdravljenje,*** in jih vsaj enkrat letno sporoči pristojnemu organu države članice***. Podatke zbira in sporoča na strukturiran in standardiziran način, ki omogoča trdne, zanesljive in primerljive rezultate in zaključke***. Pristojni organ države članice pregleda te podatke in preveri skladnost zdravil za napredno zdravljenje, pripravljenih v okviru bolnišnične izjeme, z zahtevami iz odstavka 3. ***Pristojni organi nepridobitnim in akademskim ustanovam ponudijo znanstveno in regulativno svetovanje, da se zagotovijo ustrezni mehanizmi poročanja.*** **[Sprememba 89]**

5. Če se odobritev bolnišnične izjeme prekliče zaradi pomislekov glede varnosti ali učinkovitosti, pristojni organ države članice, ki je odobril bolnišnično izjemo, o tem obvesti Agencijo in pristojne organe drugih držav članic.

6. Pristojni organ države članice Agenciji letno posreduje podatke v zvezi z uporabo, varnostjo in učinkovitostjo zdravila za napredno zdravljenje, pripravljenega na podlagi odobritve bolnišnične izjeme. Agencija v sodelovanju s pristojnimi organi držav članic in Komisijo vzpostavi in **z *rednimi posodobitvami*** vzdržuje odložišče navedenih podatkov ***ter informacij o odobritvi, začasni prekinitvi ali preklicu odobritev bolnišnične izjeme, ki se redno posodabljajo***. ***Razen osebnih podatkov in poslovno zaupnih informacij je odložišče na voljo javnosti.*** **[Sprememba 90]**

7. Komisija sprejme izvedbene akte, s katerimi določi:

~~(a) podrobnosti o vlogi za odobritev bolnišnične izjeme iz drugega pododstavka odstavka 1, vključno z dokazi o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil za napredno zdravljenje, pripravljenih v okviru bolnišnične izjeme, za odobritev in naknadne spremembe;~~ **[Sprememba 91]**

(b) obliko za zbiranje in sporočanje podatkov iz odstavka 4;

(c) načine izmenjave znanja med imetniki odobritve bolnišnične izjeme v isti državi članici ali različnih državah članicah;

(ca) načine usmerjanja akademskih in drugih nepridobitnih subjektov skozi zahteve klavzule o bolnišnični izjemi. **[Sprememba 92]**

~~(d) načine nerutinske priprave in uporabe zdravil za napredno zdravljenje v okviru bolnišnične izjeme.~~ **[Sprememba 93]**

Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 214(2).

Komisija do [24 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive] sprejme delegirane akte v skladu s členom 215 za dopolnitev te direktive z določitvijo:

(a) podrobnosti o vlogi za odobritev bolnišnične izjeme iz drugega pododstavka odstavka 1, vključno z dokazi o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil za napredno zdravljenje, pripravljenih v okviru bolnišnične izjeme, za odobritev in naknadne spremembe;

(b) načinov usklajenega izvajanja nerutinske priprave in uporabe zdravil za napredno zdravljenje v okviru bolnišnične izjeme. **[Sprememba 94]**

([42]) Uredba (ES) št. 1394/2007 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 13. novembra 2007 o zdravilih za napredno zdravljenje ter o spremembi Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004 (UL L 324, 10.12.2007, str. 1).

8. Agencija Komisiji predloži poročilo o pridobljenih izkušnjah z odobritvami bolnišnične izjeme na podlagi prispevkov držav članic in podatkov iz odstavka 4***. Poročilo se javno objavi***. Prvo poročilo se predloži tri leta po... [18 mesecev od datuma začetka veljavnosti te direktive] in nato vsakih pet let. **[Sprememba 95]**

8a. Z odstopanjem od odstavka 1 lahko države članice odobrijo čezmejno izmenjavo zdravil za napredno zdravljenje, pripravljenih v okviru bolnišnične izjeme, v utemeljenih primerih zdravstvene potrebe in če za posameznega pacienta ni druge rešitve. V državi članici prejemnici je treba imenovati drugega zdravnika in bolnišničnega farmacevta, ki imata izključno poklicno odgovornost za uporabo in zbiranje podatkov z nadaljnjim spremljanjem zdravila za napredno zdravljenje. Informacije o čezmejni izmenjavi je treba predložiti pristojnim organom obeh držav članic, pristojni organ države članice izvora zdravila za napredno zdravljenje pa jih posreduje v javno odložišče iz odstavka 6. **[Sprememba 96]**

Člen 3

Izjeme v določenih okoliščinah

1. Za izpolnitev posebnih potreb lahko država članica iz področja uporabe te direktive izključi zdravila, izdana v odgovor na prostovoljno naročilo v dobri veri, ki so pripravljena v skladu s specifikacijami pooblaščenega zdravstvenega delavca in jih bodo posamezni pacienti uporabljali na njegovo neposredno osebno odgovornost ***ali ki so pripravljena v skladu s specifikacijami pristojnega organa***. Vendar v takem primeru države članice ~~zdravstvene delavce in paciente~~ spodbujajo ***in vzpostavijo kanale, prek katerih zdravstveni delavci in pacienti***~~, naj~~ o varnosti uporabe takih zdravil poročajo pristojnemu organu države članice v skladu s členom 97. **[Sprememba 97]**

Za alergenska zdravila, izdana v skladu s tem odstavkom, lahko pristojni organi države članice zahtevajo predložitev ustreznih informacij v skladu s Prilogo II.

2. Brez poseganja v člen 30 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] lahko države članice začasno izdajo dovoljenje za uporabo in distribucijo neodobrenega zdravila v odgovor na domnevno ali potrjeno širjenje patogenih snovi, toksinov, kemičnih snovi ali jedrskega sevanja, ki so lahko škodljivi.

3. Države članice zagotovijo, da imetniki dovoljenj za promet, proizvajalci in zdravstveni delavci niso civilno ali upravno odgovorni za kakršne koli posledice uporabe zdravila, razen za odobrene terapevtske indikacije, ali za posledice uporabe zdravila brez dovoljenja za promet, katerega uporabo priporoči ali zahteva pristojni organ v odgovor na domnevno ali potrjeno širjenje patogenih snovi, toksinov, kemičnih snovi ali jedrskega sevanja, ki so lahko škodljivi. Te določbe se uporabljajo ne glede na to, ali je bilo izdano nacionalno ali centralizirano dovoljenje za promet.

4. Odstavek 3 ne vpliva na odgovornost za proizvode z napako, kot je določena v [Direktivi Sveta 85/374/EGS ([43]) – Urad za publikacije: sklic nadomestiti z novim instrumentom COM(2022)0495, ko bo sprejet].

Člen 4

Opredelitev pojmov

1. V tej direktivi se uporabljajo naslednje opredelitve pojmov:

(1) „zdravilo“ pomeni katero koli snov ali kombinacijo snovi, ki izpolnjuje vsaj enega od naslednjih pogojev:

(a) vsaka snov ali kombinacija snovi, predstavljena z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh, ali

([43]) Direktiva Sveta 85/374/EGS z dne 25. julija 1985 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z odgovornostjo za proizvode z napako (UL L 210, 7.8.1985, str. 29).

(b) vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko uporablja ali aplicira pri ljudeh za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spreminjanje fizioloških funkcij prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja ali za določitev diagnoze;

(2) „snov“ pomeni vsako snov, ne glede na izvor, ki je lahko:

(a) človeškega izvora, na primer tkiva in celice, človeška kri, človeški izločki in človeški krvni izdelki;

(b) živalskega izvora, na primer cele živali, živalski organi in njihovi deli, živalska tkiva in celice, živalski izločki, toksini, izvlečki, živalska kri in živalski krvni izdelki;

(c) rastlinskega izvora, na primer rastline, vključno z algami, deli rastlin, rastlinski izločki in eksudati ter izvlečki;

(d) kemičnega izvora, na primer elementi, kemične snovi, ki se pojavljajo v določeni obliki v naravi, in kemični izdelki, pridobljeni s kemično spremembo ali sintezo;

(e) mikroorganizmi, na primer bakterije, virusi in protozoji;

(f) glive, vključno z mikroglivami (kvasovkami);

(3) „učinkovina“ pomeni vsako snov ali mešanico snovi, namenjeno uporabi v proizvodnji zdravila, ki z uporabo v proizvodnji zdravila postane njegova učinkovina, katere namen je farmakološko, imunološko ali presnovno delovanje, da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije ali da bi se določila diagnoza;

(4) „vhodna snov“ pomeni katero koli snov, iz katere se proizvaja ali ekstrahira učinkovina;

(5) „pomožna snov“ pomeni katero koli sestavino zdravila, ki ni učinkovina;

(6) „funkcijska pomožna snov“ pomeni pomožno snov, ki prispeva k delovanju zdravila ali povečuje njegovo učinkovitost ali katere delovanje dopolnjuje delovanje učinkovine, vendar sama po sebi nima terapevtskega prispevka;

(7) „zdravilo za napredno zdravljenje“ pomeni zdravilo za napredno zdravljenje, kot je opredeljeno v členu 2(1), točka (a), Uredbe (ES) št. 1394/2007;

(8) „alergenski izdelek“ pomeni vsako zdravilo, ki je namenjeno za določitev ali sproženje specifične pridobljene spremembe v imunološkem odzivu na alergen;

(9) „pristojni organi“ pomeni Agencijo in pristojne organe držav članic;

(10) „Agencija“ pomeni Evropsko agencijo za zdravila;

(11) „neklinični“ se nanaša na študijo ali preskus, izveden in vitro***, ex vivo***, in silico ali in chemico, ali preskus in vivo, ki se ne izvede na ljudeh, pri čemer je ta študija ali preskus povezan s preiskavo varnosti in učinkovitosti zdravila. Taki preskusi lahko vključujejo preproste in zapletene preskuse na osnovi človeških celic, mikrofiziološke sisteme, vključno z organi na čipih, računalniško modeliranje ***in druge metode in silico***, druge preskusne metode, ki ne temeljijo na ljudeh ali biologiji človeka, ***vključno z modeli vodnih jajčec in nevretenčarskimi vrstami,*** in preskuse na živalih; **[Sprememba 98]**

(12) „referenčno zdravilo“ pomeni zdravilo, za katero je bilo na podlagi člena 5 v Uniji izdano dovoljenje za promet v skladu s členom 6;

(13) „generično zdravilo“ pomeni zdravilo, ki ima enako kvalitativno in kvantitativno sestavo učinkovin in enako farmacevtsko obliko kot referenčno zdravilo;

(14) „biološko zdravilo“ pomeni zdravilo, katerega učinkovina se proizvaja ali ekstrahira iz biološkega vira in ki lahko zaradi svoje kompleksnosti, značilnosti in določitve kakovosti zahteva kombinacijo fizikalno kemijskega biološkega preskušanja, skupaj s strategijo nadzora;

(15) „izjava o dostopu“ pomeni izvirni dokument, ki ga podpiše lastnik podatkov ali njegov zastopnik in v katerem je navedeno, da lahko pristojni organ ali Komisija podatke uporablja v korist tretje osebe za namene te direktive;

(16) „zdravilo s kombinacijo“ pomeni zdravilo, ki je sestavljeno iz kombinacije učinkovin in je namenjeno dajanju v promet v eni sami farmacevtski obliki;

(17) „ovojnina z več zdravili“ pomeni ovojnino, ki vsebuje več kot eno zdravilo pod enim samim izmišljenim imenom in je namenjena uporabi pri zdravljenju, pri čemer se posamezna zdravila v ovojnini aplicirajo sočasno ali zaporedno za zdravstvene namene;

(18) „radiofarmacevtski izdelek“ pomeni vsako zdravilo, ki vsebuje, ko je pripravljeno za uporabo, enega ali več radionuklidov (radioaktivnih izotopov), namenjenih medicinski uporabi;

(19) „radionuklidni generator“ pomeni vsak sistem z vgrajenim trdo vezanim materinskim radionuklidom, iz katerega nastane hčerinski radionuklid, ki se pridobiva z elucijo ali drugo metodo in se uporablja v radiofarmacevtskem izdelku;

(20) „komplet“ pomeni vsak pripravek, ki se rekonstituira ali kombinira z radionuklidi v končnem radiofarmacevtskem izdelku, običajno pred aplikacijo;

(21) „radionuklidni predhodnik“ pomeni kateri koli drug radionuklid, pripravljen za označevanje sevanja druge snovi pred aplikacijo;

(22) „antimikrobik“ pomeni vsako zdravilo z neposrednim učinkom na mikroorganizme, ki se uporablja za zdravljenje ali preprečevanje okužb ali nalezljivih bolezni, vključno z antibiotiki, protivirusnimi zdravili ~~in,~~ antimikotiki ***in antiprotozoiki***; **[Sprememba 99]**

(23) „integralna kombinacija zdravila z medicinskim pripomočkom“ pomeni kombinacijo zdravila z medicinskim pripomočkom, kot je opredeljen v Uredbi (EU) 2017/745, pri čemer:

(a) oba tvorita integralni izdelek, delovanje zdravila pa je glavno in ne dopolnjuje delovanja medicinskega pripomočka, ali

(b) naj bi se zdravilo apliciralo z medicinskim pripomočkom, oba pa sta dana v promet tako, da tvorita en sam integralni izdelek, ki je namenjen izključno uporabi v dani kombinaciji, medicinski pripomoček pa ni namenjen za ponovno uporabo;

(24) „kombinirano zdravilo za napredno zdravljenje“ pomeni izdelek, kot je opredeljen v členu 2 Uredbe (ES) št. 1394/2007, tudi kadar je zdravilo za gensko zdravljenje del kombiniranega zdravila za napredno zdravljenje;

(25) „zdravilo v izključni uporabi z medicinskim pripomočkom“ pomeni zdravilo, ki je v ovojnini skupaj z medicinskim pripomočkom, kot je opredeljen v Uredbi (EU) 2017/745, ali naj bi se uporabljalo s posebnim medicinskim pripomočkom, kar je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila;

(26) „kombinacija zdravila z izdelkom, ki ni medicinski pripomoček“ pomeni kombinacijo zdravila z izdelkom, ki ni medicinski pripomoček (kot je opredeljen v Uredbi (EU) 2017/745 ***in Uredbi (EU) 2017/746 Evropskega parlamenta in Sveta*** ([44])), pri čemer sta oba namenjena uporabi v dani kombinaciji v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila; **[Sprememba 100]**

(27) „imunološko zdravilo“ pomeni:

(a) katero koli cepivo ali alergenski izdelek ali

(b) vsako zdravilo, sestavljeno iz toksinov ali serumov, ki se uporablja za ustvarjanje pasivne imunosti ali diagnosticiranje stanja imunosti;

(28) „cepivo“ pomeni vsako zdravilo, namenjeno povzročitvi imunskega odziva za preprečevanje, vključno s profilakso po izpostavljenosti, in zdravljenje bolezni, ki jih povzroča povzročitelj okužbe;

(29) ~~„~~zdravilo za gensko zdravljenje“ pomeni zdravilo~~, razen cepiv proti nalezljivim boleznim, ki vsebuje ali je sestavljeno iz:~~ ***tipa 1 ali tipa 2;***

~~(a) snovi ali kombinacije snovi, ki je namenjena urejanju posameznih zaporedij v genomu gostitelja, ali ki vsebuje celice, na katerih se izvede taka sprememba, ali je sestavljena iz njih, ali~~

~~(b) rekombinantne ali sintetične nukleinske kisline, ki se uporablja pri ljudeh ali se aplicira ljudem za urejanje, nadomestitev ali dodajanje genskega zaporedja, ki svoj učinek posreduje s transkripcijo ali translacijo prenesenega genskega materiala ali ki vsebuje celice, na katerih se izvedejo te spremembe, ali je iz njih sestavljena;~~ **[Sprememba 101]**

([44]) ***Uredba (EU) 2017/746 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 5. aprila 2017 o in vitro diagnostičnih medicinskih pripomočkih ter razveljavitvi Direktive 98/79/ES in Sklepa Komisije 2010/227/EU (UL L 117, 5.5.2017, str. 176).***

(29a) „zdravilo za gensko zdravljenje tipa 1“ pomeni zdravilo, ki vsebuje snov ali kombinacijo snovi ali je sestavljeno iz snovi ali kombinacije snovi, ki ureja posamezna zaporedja v genomu gostitelja, ali ki vsebuje celice, na katerih se izvede taka sprememba, ali je sestavljena iz njih; **[Sprememba 102]**

(29b) „zdravilo za gensko zdravljenje tipa 2“ pomeni zdravilo, razen cepiv proti nalezljivim boleznim, ki vsebuje rekombinantno ali sintetično nukleinsko kislino ali je sestavljeno iz rekombinantne ali sintetične nukleinske kisline, ki se uporablja pri ljudeh ali se aplicira ljudem za urejanje, nadomestitev ali dodajanje genskega zaporedja, ki svoj učinek posreduje s transkripcijo ali translacijo prenesenega genskega materiala ali ki vsebuje celice, na katerih se izvedejo te spremembe, ali je sestavljena iz njih; **[Sprememba 103]**

(30) „zdravilo za somatsko celično zdravljenje“ pomeni biološko zdravilo z naslednjimi lastnostmi:

(a) vsebuje ali je sestavljeno iz celic ali tkiv, ki so bila podvržena bistveni manipulaciji, s čimer so se spremenile njihove biološke značilnosti, fiziološke funkcije ali strukturne lastnosti, pomembne za predvideno klinično uporabo, ali iz celic ali tkiv, ki niso predvidena za uporabo za enake bistvene funkcije v prejemniku in darovalcu;

(b) ima lastnosti za ljudi ali se uporablja ali aplicira pri ljudeh za zdravljenje, preprečevanje ali diagnosticiranje bolezni s farmakološkim, imunološkim ali presnovnim delovanjem celic ali tkiv.

Za namene točke (a) se kot bistvene manipulacije ne štejejo zlasti manipulacije iz Priloge I k Uredbi (ES) št. 1394/2007;

(30a) „platformna tehnologija“ pomeni tehnologijo ali skupek tehnologij, ki so celovite, priznane in ponovljive ter se uporabljajo za podporo razvoju, proizvodnemu procesu, kontroli kakovosti ali preskušanju zdravil ali njihovih komponent, pri čemer temeljijo na predhodnem znanju in so osnovane na istih temeljnih znanstvenih načelih; **[Sprememba 104]**

(30b) „glavni dosje o platformni tehnologiji“ pomeni dokument, ki ga pripravi lastnik platformne tehnologije, vsebuje pa podatke o platformni tehnologiji, za katero je z razumno znanstveno gotovostjo mogoče pričakovati, da bodo temeljna znanstvena načela, v skladu s katerimi se platformna tehnologija vzpostavi, pri vseh zdravilih ostala nespremenjena in veljavna ne glede na komponente, ki se platformi dodajo za posamezno zdravilo; **[Sprememba 105]**

(31) „iz SČI izdelano zdravilo, ki ni zdravilo za napredno zdravljenje“ pomeni vsako zdravilo, ki vsebuje, je sestavljeno ali izdelano iz snovi človeškega izvora (SČI), kot je opredeljena v Uredbi [uredba o SČI], razen tkiv in celic, in ki je standardizirano konsistentno ter pripravljeno:

(a) z metodo, ki zajema industrijski postopek, ki vključuje zbiranje darovanih snovi, ***za namene, ki presegajo obdelavo snovi človeškega izvora za koncentrate ali inaktivacijo patogenov,*** ali **[Sprememba 106]**

(b) po postopku, s katerim se iz snovi človeškega izvora ekstrahira učinkovina ali se snov človeškega izvora transformira s spremembo njenih inherentnih lastnosti;

(32) „načrt za obvladovanje tveganj“ pomeni natančen opis sistema za obvladovanje tveganj;

(33) „ocena tveganja za okolje“ pomeni oceno tveganj za okolje ali tveganj za javno zdravje, ki jih pomeni sproščanje zdravila v okolje zaradi njegove ***proizvodnje,*** uporabe in odlaganja, ter opredelitev ukrepov za preprečevanje, omejevanje in zmanjševanje tveganja. Za zdravilo z antimikrobičnim načinom delovanja ocena tveganja za okolje zajema tudi oceno tveganja za selekcijo antimikrobične odpornosti v okolju zaradi proizvodnje, uporabe in odlaganja navedenega zdravila; **[Sprememba 107]**

(34) „antimikrobična odpornost“ pomeni sposobnost mikroorganizma za preživetje ali rast v prisotnosti koncentracije antimikrobične snovi, ki običajno zadostuje ***ali je prej zadostovala***, da zavre rast ali ubije navedeni mikroorganizem; **[Sprememba 108]**

(35) „tveganja, povezana z uporabo zdravila“ pomenijo vsako tveganje:

(a) v zvezi s kakovostjo, varnostjo ali učinkovitostjo zdravila, kar zadeva zdravje pacientov ali javno zdravje;

(b) neželenih učinkov zdravila na okolje;

(c) neželenih učinkov na javno zdravje zaradi sproščanja zdravila v okolje, vključno z antimikrobično odpornostjo;

(36) „glavni dosje o učinkovini“ pomeni dokument, ki vsebuje podroben opis proizvodnega procesa, kontrole kakovosti med proizvodnjo in validacije procesa, ki ga proizvajalec učinkovine pripravi v ločenem dokumentu;

(37) „načrt pediatričnih raziskav“ pomeni raziskovalni in razvojni program, katerega namen je, da se zagotovi zbiranje potrebnih podatkov, ki določajo pogoje, pod katerimi je lahko zdravilo odobreno za zdravljenje pediatrične populacije;

(38) „pediatrična populacija“ pomeni del populacije od rojstva do dopolnjene starosti 18 let;

(39) „zdravniški recept“ pomeni vsak recept, ki ga izda za to usposobljena strokovna oseba;

(40) „zloraba zdravil“ pomeni trajno ali posamezno namerno prekomerno uporabo zdravil, ki jo spremljajo škodljivi fizični ali psihološki učinki;

(41) „razmerje med koristmi in tveganji“ pomeni oceno pozitivnih terapevtskih učinkov zdravila glede na tveganja iz točke 35, podtočka (a);

(42) „predstavnik imetnika dovoljenja za promet“ pomeni osebo, običajno lokalnega predstavnika, ki ga imetnik dovoljenja za promet z zdravilom imenuje za svojega predstavnika v zadevni državi članici;

(43) „navodilo za uporabo“ pomeni informacije za uporabnika, priložene zdravilu;

(44) „zunanja ovojnina“ pomeni ovojnino, v katero je vložena stična ovojnina;

(45) „stična ovojnina“ pomeni vsebnik ali drugo obliko ovojnine, ki je neposredno v stiku z zdravilom;

(46) „označevanje“ pomeni informacije na stični ali zunanji ovojnini;

(47) „ime zdravila“ pomeni ime, ki je lahko izmišljeno ime, ki ne sme povzročati zamenjave s splošnim imenom, ali splošno ali znanstveno ime skupaj z blagovno znamko ali imenom imetnika dovoljenja za promet;

(48) „splošno ime“ pomeni mednarodno nelastniško ime, ki ga za učinkovino priporoča Svetovna zdravstvena organizacija;

(49) „jakost zdravila“ pomeni vsebnost učinkovin v zdravilu, izražena količinsko na enoto odmerka, enoto prostornine ali enoto mase glede na obliko odmerka;

(50) „ponarejeno zdravilo“ pomeni vsako zdravilo, ki lažno predstavlja:

(a) svojo identiteto, vključno z ovojnino in označevanjem, imenom ali sestavo glede katere koli od svojih sestavin, vključno s pomožnimi snovmi, ali jakostjo teh sestavin;

(b) svoj izvor, vključno s proizvajalcem, državo proizvodnje, državo izvora ali imetnikom dovoljenja za promet z njim, ali

(c) svojo zgodovino, vključno z zapisi in dokumentacijo o uporabljenih distribucijskih poteh.

Ta opredelitev ne zajema nenamernih napak v kakovosti in ne posega v kršitve pravic intelektualne lastnine;

(51) „izredne razmere v javnem zdravju“ pomenijo izredne razmere v javnem zdravju, ki jih Komisija na ravni Unije razglasi v skladu s členom 23(1) Uredbe (EU) 2022/2371 Evropskega parlamenta in Sveta ([45]);

(52) „subjekt, ki ne opravlja gospodarske dejavnosti“ pomeni vsako pravno ali fizično osebo, ki ne opravlja gospodarske dejavnosti in:

(a) ni podjetje ali je ne nadzoruje podjetje ter

(b) ni sklenila nobenih sporazumov z nobenim podjetjem v zvezi s sponzorstvom ali sodelovanjem pri razvoju zdravil;

(53) „mikro, mala in srednja podjetja“ pomenijo mikro, mala in srednja podjetja, kot so opredeljena v členu 2 Priporočila Komisije 2003/361/ES ([46]);

([45]) Uredba (EU) 2022/2371 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 23. novembra 2022 o resnih čezmejnih grožnjah za zdravje in razveljavitvi Sklepa št. 1082/2013/EU (UL L 314, 6.12.2022, str. 26).

([46]) Priporočilo Komisije z dne 6. maja 2003 o opredelitvi mikro, malih in srednje velikih podjetij (UL L 124, 20.5.2003, str. 36).

(54) „sprememba“ ali „sprememba pogojev dovoljenja za promet“ pomeni vsako spremembo:

(a) vsebine podrobnih podatkov in dokumentov iz člena 6(2), členov 9 do 14 in člena 62, Priloge I in Priloge II k tej direktivi ter člena 6 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] ali

(b) pogojev sklepa o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom, vključno s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, in katerih koli pogojev, obveznosti ali omejitev, ki vplivajo na dovoljenje za promet, ali sprememb označevanja ali navodila za uporabo, povezanih s spremembami povzetka glavnih značilnosti zdravila;

(55) „študija varnosti po izdaji dovoljenja za promet“ pomeni vsako študijo v zvezi z odobrenim zdravilom, katere cilj je ugotovitev, opredelitev značilnosti ali količinska opredelitev tveganja glede varnosti, ki potrjuje varnostni profil zdravila, ali merjenje učinkovitosti ukrepov za obvladovanje tveganja;

(56) „sistem farmakovigilance“ pomeni sistem, ki ga imetnik dovoljenja za promet in države članice uporabljajo za izpolnjevanje nalog in odgovornosti iz poglavja IX ter katerega namen je spremljati varnost odobrenih zdravil in odkriti morebitne spremembe njihovega razmerja med koristmi in tveganji;

(57) „glavni dosje o farmakovigilanci“ pomeni podroben opis sistema farmakovigilance, ki ga uporablja imetnik dovoljenja za promet v zvezi z enim ali več odobrenimi zdravili;

(58) „sistem za obvladovanje tveganj“ pomeni sklop dejavnosti farmakovigilance in posegov za ugotovitev, opredelitev značilnosti, preprečevanje ali zmanjševanje tveganj v zvezi z zdravilom, vključno z oceno učinkovitosti navedenih dejavnosti in posegov;

(59) „neželeni učinek“ pomeni odziv na zdravilo, ki je škodljiv in nenameren;

(60) „resni neželeni učinek“ pomeni neželeni učinek, ki ima za posledico smrt, neposredno življenjsko ogroženost, zahteva bolnišnično zdravljenje ali podaljšanje obstoječega bolnišničnega zdravljenja, ima za posledico dolgotrajno ali izrazito nezmožnost ali nesposobnost, ali pa prirojeno anomalijo ali prirojeno napako;

(61) „nepričakovani neželeni učinek“ pomeni neželeni učinek, katerega vrsta, resnost ali izid ni v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila;

(62) „~~homeopatsko zdravilo~~***homeopatski izdelek***“ pomeni zdravilo, pripravljeno iz homeopatskih surovin v skladu s homeopatskim postopkom proizvodnje po določilih Evropske farmakopeje, ali v odsotnosti teh, po drugih farmakopejah, ki se trenutno uradno uporabljajo v državah članicah; **[Sprememba 109]**

(63) „tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora“ pomeni zdravilo rastlinskega izvora, ki izpolnjuje pogoje iz člena 134(1);

(64) „zdravilo rastlinskega izvora“ pomeni vsako zdravilo, ki kot učinkovine vsebuje izključno eno ali več rastlinskih snovi, enega ali več rastlinskih pripravkov, ali eno ali več takih rastlinskih snovi v kombinaciji z enim ali več pripravki rastlinskega izvora;

(65) „rastlinske snovi“ pomenijo vse pretežno cele, razdrobljene ali razrezane rastline, dele rastlin, alge, glive, lišaje v neobdelanem stanju, običajno posušene ali sveže, pri čemer se nekateri izločki, ki niso posebej obdelani, prav tako štejejo za rastlinske snovi. Rastlinske snovi so natančno opredeljene z delom rastline, ki se uporablja, in latinskim imenom v skladu z binominalnim sistemom (rod, vrsta, varieteta in avtor);

(66) „pripravki rastlinskega izvora“ pomenijo pripravke, pridobljene z obdelavo rastlinskih snovi, kot so ekstrakcija, destilacija, stiskanje, frakcioniranje, prečiščevanje, koncentriranje ali fermentacija, vključno z zdrobljenimi ali uprašenimi rastlinskimi snovmi, tinkturami, ekstrakti, eteričnimi olji, iztisnjenimi sokovi in pridobljenimi izločki;

(67) „ekvivalentno tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora“ pomeni tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora z enakimi učinkovinami, ne glede na uporabljene pomožne snovi, z enakim ali podobnim predvidenim namenom uporabe, enakovredno jakostjo in doziranjem ter enako ali podobno potjo aplikacije kot pri tradicionalnem zdravilu rastlinskega izvora, za katero je bila vložena vloga;

(68) „promet z zdravili na debelo“ pomeni vse dejavnosti nakupa zdravil, hrambe ali izvoza zdravil ali preskrbe z njimi, bodisi za dobiček ali ne, razen izdajanja zdravil javnosti. Promet z zdravili na debelo se opravlja s proizvajalci ali njihovimi depozitarji, uvozniki, drugi veletrgovci ali pa s farmacevti in osebami, ki imajo v zadevni državi članici dovoljenje ali pravico, da izdajajo zdravila javnosti;

(69) „posredništvo zdravil“ pomeni vse dejavnosti, povezane s prodajo ali nabavo zdravil, razen prometa na debelo, ki ne vključujejo fizičnega stika z zdravilom in predstavljajo neodvisno posredovanje v imenu druge pravne ali fizične osebe;

(70) „obveznost javne službe“ pomeni zagotavljanje stalnega in ustreznega nabora zdravil za izpolnitev zahtev določenega geografskega območja ter dostavo zahtevanih dobav celotnemu zadevnemu območju v zelo kratkem času. **[Sprememba 110 - ne zadeva slovenske različice]**

2. Na Komisijo se prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov v skladu s členom 215 za spremembo opredelitev pojmov iz odstavka 1, točke 2 do 6, 8, 14 ~~in,~~ 16 do ~~31~~***28 in 30***, glede na tehnični in znanstveni napredek ter ob upoštevanju opredelitev, dogovorjenih na ravni Unije in mednarodni ravni, ne da bi se razširilo področje uporabe opredelitev. **[Sprememba 111]**

Poglavje II

Zahteve za vloge za nacionalna in centralizirana dovoljenja za promet

Oddelek 1

Splošne določbe

Člen 5

Dovoljenja za promet

1. Zdravilo se da v promet v državi članici le, če so pristojni organi države članice zanj izdali dovoljenje za promet v skladu s poglavjem III (v nadaljnjem besedilu: nacionalno dovoljenje za promet) ali če je bilo zanj izdano dovoljenje za promet v skladu z [revidirano Uredbo (ES) št. 726/2004] (v nadaljnjem besedilu: centralizirano dovoljenje za promet).

2. Če je bilo prvotno dovoljenje za promet izdano v skladu z odstavkom 1, se tudi za vsak razvoj v zvezi z zdravilom, ki ga zajema dovoljenje, kot so dodatne terapevtske indikacije, jakosti, farmacevtske oblike, poti aplikacije, predstavitve in vse spremembe dovoljenja za promet, izda dovoljenje v skladu z odstavkom 1 ali se vključi v prvotno dovoljenje za promet. Vsa navedena dovoljenja za promet se štejejo kot del istega globalnega dovoljenja za promet, zlasti za namene vlog za dovoljenje za promet v skladu s členi 9 do 12, tudi kar zadeva iztek obdobja regulativnega varstva podatkov za vloge, ki temeljijo na referenčnem zdravilu.

Člen 6

Splošne zahteve za vloge za dovoljenje za promet

1. Za pridobitev dovoljenja za promet se pri zadevnem pristojnem organu predloži elektronska vloga za dovoljenje za promet v enotni obliki. Agencija da na voljo tako obliko po posvetovanju z državami članicami.

2. Vloga za dovoljenje za promet vsebuje podrobne podatke in dokumentacijo iz Priloge I, predložene v skladu s Prilogo II.

2a. Dovoljenje za promet za zdravilo se lahko izda na podlagi glavnega dosjeja o učinkovini, dodatnega glavnega dosjeja o kakovosti ali glavnega dosjeja o platformni tehnologiji, če obstaja in je naveden v vlogi. **[Sprememba 112]**

3. Dokumente in informacije o rezultatih farmacevtskih in nekliničnih preskusov ter kliničnih študij iz Priloge I spremljajo podrobni povzetki v skladu s členom 7 in neobdelani podporni podatki.

4. Sistem za obvladovanje tveganj iz Priloge I je sorazmeren z ugotovljenimi tveganji in možnimi tveganji zdravila ***za zdravje ljudi ali okolje*** ter potrebo po podatkih o varnosti po izdaji dovoljenja za promet. **[Sprememba 113]**

5. Vloga za dovoljenje za promet z zdravilom, ki ob začetku veljavnosti te direktive še ni odobreno v Uniji, ter za nove terapevtske indikacije, vključno s pediatričnimi indikacijami, nove farmacevtske oblike, nove jakosti in nove poti aplikacije odobrenih zdravil, ki so zaščitena z dodatnim varstvenim certifikatom v skladu z [Uredbo (ES) št. 469/2009 – Urad za publikacije: nadomestiti sklic z novim instrumentom, ko bo sprejet] ali s patentom, ki omogoča podelitev dodatnega varstvenega certifikata, vključuje eno od naslednjega:

(a) rezultate vseh izvedenih študij in podrobnosti o vseh informacijah, zbranih v skladu z dogovorjenim načrtom pediatričnih raziskav;

(b) sklep Agencije o opustitvi za določeno zdravilo v skladu s členom 75(1) [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004];

(c) sklep Agencije o opustitvi za skupino zdravil v skladu s členom 75(2) [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004];

(d) sklep Agencije o odlogu v skladu s členom 81 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004];

(e) sklep Agencije, sprejet ob posvetovanju s Komisijo v skladu s členom 83 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004], o začasnem odstopanju od določb iz točk (a) do (d) v primeru izrednih zdravstvenih razmer.

Dokumenti, predloženi v skladu s točkami (a) do (d), se skupaj nanašajo na vse dele pediatrične populacije.

Če ni načrta pediatričnih preiskav v skladu s prvim pododstavkom, točka (a), ali če v zvezi s tem ni bila opravljena primerjalna študija, je treba predložiti utemeljitev, po potrebi pa tudi pridobiti dokaze iz dolgoročnih študij po začetku trženja. **[Sprememba 114]**

6. Določbe odstavka 5 se ne uporabljajo za zdravila, odobrena v skladu s členi 9, 11, 13 in 125 do 141, in zdravila, odobrena v skladu s členoma 10 in 12, ki niso zaščitena z dodatnim varstvenim certifikatom v skladu z [Uredbo (ES) št. 469/2009 – Urad za publikacije: nadomestiti sklic z novim instrumentom, ko bo sprejet] ali s patentom, ki omogoča podelitev dodatnega varstvenega certifikata.

7. Vlagatelj vloge za dovoljenje za promet dokaže, da je bilo v skladu z Direktivo 2010/63/EU v zvezi z vsemi študijami na živalih, izvedenimi v podporo vlogi, uporabljeno načelo zamenjave, zmanjšanja in izboljšanja v zvezi s testiranjem na živalih.

Vlagatelj vloge za dovoljenje za promet ne izvede testiranja na živalih, če so na voljo znanstveno zadovoljive preskusne metode, pri katerih se ne uporabljajo živali. ***Če znanstveno zadovoljive preskusne metode, pri katerih se ne uporabljajo živali, niso na voljo, vlagatelji, ki uporabljajo testiranje na živalih, zagotovijo, da se v skladu z Direktivo 2010/63/EU pri vseh študijah na živalih, izvedenih za podporo vlogi, upoštevajo načela zamenjave, zmanjšanja in izboljšanja testiranja na živalih v znanstvene namene.*** **[Sprememba 115]**

Člen 7

Strokovno preverjanje

1. Vlagatelj vloge za dovoljenje za promet zagotovi, da podrobne povzetke iz člena 6(3) pripravijo in podpišejo strokovnjaki s potrebnimi tehničnimi ali strokovnimi kvalifikacijami, preden se predložijo pristojnim organom. Tehnične ali strokovne kvalifikacije strokovnjakov se navedejo v kratkem življenjepisu.

2. Strokovnjaki iz odstavka 1 utemeljijo vsako uporabo strokovne literature na podlagi člena 13 v skladu z zahtevami iz Priloge II.

Člen 8

Zdravila, proizvedena zunaj Unije

Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da zagotovijo:

(a) da pristojni organi držav članic preverijo, da so proizvajalci in uvozniki zdravil iz tretjih držav sposobni proizvajati zdravilo v skladu s podrobnimi podatki, predloženimi v skladu s Prilogo I, ali izvajati kontrole po metodah, opisanih v podrobnih podatkih, priloženih vlogi v skladu s Prilogo I;

(b) da pristojni organi držav članic lahko dovolijo proizvajalcem in uvoznikom zdravil iz tretjih držav, da v utemeljenih primerih določene faze proizvodnje ali določene kontrole iz točke (a) izvedejo tretje osebe; v takih primerih pristojni organi držav članic preverjanje opravijo tudi v pooblaščeni ustanovi.

Oddelek 2

Posebne zahteve za skrajšane vloge za dovoljenje za promet

Člen 9

Vloge v zvezi z generičnimi zdravili

1. Z odstopanjem od člena 6(2) vlagatelju vloge za dovoljenje za promet z generičnim zdravilom ni treba predložiti rezultatov nekliničnih preskusov in kliničnih študij pristojnim organom, če se dokaže enakovrednost generičnega zdravila z referenčnim zdravilom.

2. Za dokazovanje enakovrednosti iz odstavka 1 vlagatelj pristojnim organom predloži študije o enakovrednosti ali utemeljitev, zakaj take študije niso bile izvedene, in dokaže, da generično zdravilo izpolnjuje zadevna merila iz ustreznih podrobnih smernic.

3. Odstavek 1 se uporablja tudi, če referenčno zdravilo ni odobreno v državi članici, v kateri se vloži vloga za dovoljenje za promet z generičnim zdravilom. V tem primeru vlagatelj v vlogi navede ime države članice, v kateri je ali je bilo odobreno referenčno zdravilo. Na zahtevo pristojnega organa države članice, v kateri se vloži vloga za dovoljenje za promet, pristojni organ druge države članice v enem mesecu pošlje potrdilo, da je ali je bilo odobreno referenčno zdravilo, ter popolno sestavo referenčnega zdravila in po potrebi vso drugo pomembno dokumentacijo.

Različne peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem se štejejo za enako farmacevtsko obliko.

4. Različne soli, estri, etri, izomeri, mešanice izomerov, kompleksi ali derivati učinkovine se štejejo kot ena učinkovina, razen če se pomembno razlikujejo po lastnostih glede varnosti ali učinkovitosti. V teh primerih vlagatelj predloži dodatne informacije, s katerimi dokaže, da se različne soli, estri, etri, izomeri, mešanice izomerov, kompleksi ali derivati učinkovine bistveno ne razlikujejo glede navedenih lastnosti.

5. Če obstajajo znatne razlike v lastnostih iz odstavka 4, vlagatelj predloži dodatne informacije, da dokaže varnost ali učinkovitost različnih soli, estrov, etrov, izomerov, mešanic izomerov, kompleksov ali derivatov odobrene učinkovine referenčnega zdravila v vlogi v skladu s členom 10.

Člen 10

Vloge v zvezi s hibridnimi zdravili

Kadar zdravilo ne spada v opredelitev generičnega zdravila ali je v primerjavi z referenčnim zdravilom spremenjena njegova jakost, farmacevtska oblika, pot aplikacije ali terapevtske indikacije, se pristojnim organom predložijo rezultati ustreznih nekliničnih preskusov ali kliničnih študij v obsegu, ki je potreben za vzpostavitev znanstvene povezave s podatki, na katere se opira dovoljenje za promet z referenčnim zdravilom, ter za dokazovanje profila varnosti in učinkovitosti hibridnega zdravila. ***Agencija sprejme smernice o ustreznih preskusih in kliničnih študijah za pridobitev dovoljenja za promet s hibridnimi zdravili.*** **[Sprememba 116]**

Člen 11

Vloge v zvezi s podobnimi biološkimi zdravili

Za biološko zdravilo, ki je podobno referenčnemu biološkemu zdravilu (v nadaljnjem besedilu: podobno biološko zdravilo), se pristojnim organom predložijo rezultati ustreznih primerjalnih preskusov in študij. Vrsta in količina dodatnih podatkov, ki jih je treba predložiti, morata biti v skladu z ustreznimi merili iz Priloge II in povezanih podrobnih smernic. Rezultati drugih preskusov in študij iz dosjeja referenčnega zdravila se ne predložijo.

Člen 12

Vloge v zvezi z biohibridnimi zdravili

Kadar so pri podobnem biološkem zdravilu v primerjavi z referenčnim biološkim zdravilom spremenjene jakost, farmacevtska oblika, pot aplikacije ali terapevtske indikacije (v nadaljnjem besedilu: biohibridno zdravilo), se pristojnim organom predložijo rezultati ustreznih nekliničnih preskusov ali kliničnih študij v obsegu, ki je potreben za vzpostavitev znanstvene povezave s podatki, na katere se opira dovoljenje za promet z referenčnim biološkim zdravilom, ter za dokazovanje profila varnosti ali učinkovitosti podobnega biološkega zdravila. ***Agencija sprejme smernice o ustreznih preskusih in kliničnih študijah za pridobitev dovoljenja za promet z biohibridnimi zdravili.*** **[Sprememba 117]**

Člen 13

Vloge na podlagi bibliografskih podatkov

Če za učinkovino zadevnega zdravila ni bilo odobreno nobeno referenčno zdravilo, vlagatelju z odstopanjem od člena 6(2) ni treba predložiti rezultatov nekliničnih preskusov ali kliničnih študij, če lahko dokaže vsaj desetletno dobro uveljavljeno medicinsko uporabo učinkovin zdravila v Uniji za enako terapevtsko uporabo in pot aplikacije s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo ravnjo varnosti v smislu pogojev iz Priloge II. V tem primeru se rezultati preskusov in preskušanj nadomestijo z ustreznimi bibliografskimi podatki v obliki strokovne literature. ***Predloži se utemeljitev pomembnosti te literature za zdravilo.*** **[Sprememba 118]**

Člen 14

Vloge na podlagi soglasja

Po izdaji dovoljenja za promet lahko imetnik dovoljenja za promet z izjavo o dostopu dovoli uporabo vse dokumentacije iz člena 6(2) za preglede poznejših vlog za druga zdravila, ki imajo enako kvalitativno in kvantitativno sestavo učinkovin ter enako farmacevtsko obliko.

Oddelek 3

Posebne zahteve za vloge za nekatere kategorije zdravil

Člen 15

Zdravilo s kombinacijo, ~~platformne tehnologije~~***platformno dovoljenje za promet*** in ovojnine z več zdravili
[Sprememba 119]

1. Kadar je to upravičeno za terapevtske namene, se lahko izda dovoljenje za promet za zdravilo s kombinacijo.

2. Kadar je to upravičeno za terapevtske namene, se lahko dovoljenje za promet ~~v izjemnih okoliščinah~~ izda za zdravilo, sestavljeno iz stalne komponente in spremenljive komponente, ki je vnaprej določena, da se po potrebi zagotovi delovanje proti različnim različicam povzročitelja okužbe ali da se zdravilo po potrebi prilagodi značilnostim posameznega pacienta ali skupine pacientov (v nadaljnjem besedilu: ~~platformna tehnologija~~***platformno dovoljenje za promet***). **[Sprememba 120]**

Vlagatelj, ki namerava vložiti vlogo za dovoljenje za promet s takim zdravilom, vnaprej zaprosi zadevni pristojni organ za soglasje glede vložitve take vloge.

3. Kadar je to upravičeno zaradi javnega zdravja in kadar učinkovin ni mogoče kombinirati v zdravilu s kombinacijo, se lahko dovoljenje za promet v izjemnih okoliščinah izda za ovojnino z več zdravili.

Vlagatelj, ki namerava vložiti vlogo za dovoljenje za promet s takim zdravilom, vnaprej zaprosi zadevni pristojni organ za soglasje glede vložitve take vloge.

Člen 16

Radiofarmacevtski izdelki

1. Za radionuklidne generatorje, komplete ***za radiofarmacevtske pripravke (v nadaljnjem besedilu: kompleti)*** in radionuklidne predhodnike se zahteva dovoljenje za promet, razen če se uporabljajo kot vhodna snov, učinkovina ali intermediat radiofarmacevtskih izdelkov, zajetih v dovoljenju za promet iz člena 5(1). **[Sprememba 121]**

2. Dovoljenje za promet se ne zahteva za radiofarmacevtski izdelek, ki ga v času uporabe pripravi oseba ali ustanova, ki je v skladu z nacionalno zakonodajo pooblaščena za uporabo takega radiofarmacevtskega izdelka, v odobreni zdravstveni ustanovi izključno iz odobrenih radionuklidnih generatorjev, kompletov ali radionuklidnih predhodnikov v skladu z navodili proizvajalca.

Člen 17

Antimikrobiki

1. Če se vloga za dovoljenje za promet nanaša na antimikrobik, vloga poleg informacij iz člena 6 vsebuje naslednje:

(a) načrt za usmerjeno rabo antimikrobikov ***in dostop do njih*** iz Priloge I; **[Sprememba 122]**

(b) opis posebnih zahtev glede informacij, opisanih v členu 69 in navedenih v Prilogi I.

1a. Po izdaji dovoljenja za promet da pristojni organ države članice dokumente iz odstavka 1 na voljo javnosti. **[Sprememba 123]**

2. Pristojni organ ~~lahko~~***pregleda informacije, predložene v skladu z odstavkom 1, točka (b). Pristojni organ*** imetniku dovoljenja za promet naloži obveznosti, če ugotovi, da so ukrepi za zmanjšanje tveganja iz načrta za usmerjeno rabo antimikrobikov ***in dostop do njih*** nezadovoljivi. **[Sprememba 124]**

3. ***Imetnik dovoljenja za promet, kadar je le mogoče, zagotovi, da se antimikrobik lahko izda na enoto v številu, ki količinsko ustreza trajanju zdravljenja. Če antimikrobika ni mogoče izdati na enoto,*** imetnik dovoljenja za promet zagotovi, da velikost pakiranja antimikrobika ustreza običajnemu doziranju in trajanju zdravljenja. **[Sprememba 125]**

Člen 18

Integralne kombinacije zdravil z medicinskimi pripomočki

1. Za integralne kombinacije zdravil z medicinskimi pripomočki vlagatelj vloge za dovoljenje za promet predloži podatke, ki dokazujejo varno in učinkovito uporabo integralne kombinacije zdravila z medicinskim pripomočkom.

Pristojni organi v okviru ocene integralne kombinacije zdravila z medicinskim pripomočkom v skladu s členom 29 ocenijo razmerje med koristmi in tveganji integralne kombinacije zdravila z medicinskim pripomočkom, pri čemer upoštevajo primernost uporabe zdravila skupaj z medicinskim pripomočkom***, po potrebi zlasti pri pediatričnih pacientih, vključno z vidiki, kot so shranjevanje, sestavljanje, čistoča in zahtevana tehnika apliciranja ali jemanja***. **[Sprememba 126]**

2. Kar zadeva varnost in učinkovitost medicinskega pripomočka, ki je del integralne kombinacije zdravila z medicinskim pripomočkom, se uporabljajo ustrezne splošne zahteve glede varnosti in učinkovitosti iz Priloge I k Uredbi (EU) 2017/745.

3. Vloga za dovoljenje za promet z integralno kombinacijo zdravila z medicinskim pripomočkom vključuje dokumentacijo, ki podpira skladnost medicinskega pripomočka, ki je del integralne kombinacije, s splošnimi zahtevami glede varnosti in učinkovitosti iz odstavka 2 v skladu s Prilogo II, po potrebi vključno s poročilom priglašenega organa o ugotavljanju skladnosti.

4. Pristojni organi pri vrednotenju integralne kombinacije zdravila z zadevnim medicinskim pripomočkom priznajo rezultate ugotavljanja skladnosti medicinskega pripomočka, ki je del navedene integralne kombinacije, s splošnimi zahtevami glede varnosti in učinkovitosti v skladu s Prilogo I k Uredbi (EU) 2017/745, po potrebi vključno z rezultati ugotavljanja skladnosti, ki ga opravi priglašeni organ.

5. Vlagatelj vloge za dovoljenje za promet na zahtevo pristojnega organa predloži vse dodatne informacije v zvezi z medicinskim pripomočkom, pomembne za oceno razmerja med koristmi in tveganji integralne kombinacije zdravila z medicinskim pripomočkom iz odstavka 1.

Člen 19

Zdravila v izključni uporabi z medicinskimi pripomočki

1. Za zdravila v izključni uporabi z medicinskim pripomočkom vlagatelj vloge za dovoljenje za promet predloži podatke, ki dokazujejo varno in učinkovito uporabo zdravila, pri čemer upošteva njegovo uporabo z medicinskim pripomočkom.

Pristojni organi v okviru ocene zdravila iz prvega pododstavka v skladu s členom 29 ocenijo razmerje med koristmi in tveganji zdravila, pri čemer upoštevajo uporabo zdravila skupaj z medicinskim pripomočkom.

2. Pri zdravilih v izključni uporabi z medicinskim pripomočkom medicinski pripomoček izpolnjuje zahteve iz Uredbe (EU) 2017/745.

3. Vloga za dovoljenje za promet z zdravilom v izključni uporabi z medicinskim pripomočkom vključuje dokumentacijo, ki podpira skladnost medicinskega pripomočka s splošnimi zahtevami glede varnosti in učinkovitosti iz odstavka 2 v skladu s Prilogo II, po potrebi vključno s poročilom priglašenega organa o ugotavljanju skladnosti.

4. Pristojni organ pri vrednotenju zdravila iz odstavka 1 prizna rezultate ugotavljanja skladnosti zadevnega medicinskega pripomočka s splošnimi zahtevami glede varnosti in učinkovitosti v skladu s Prilogo I k Uredbi (EU) 2017/745, po potrebi vključno z rezultati ugotavljanja skladnosti, ki ga opravi priglašeni organ.

5. Vlagatelj vloge za dovoljenje za promet na zahtevo pristojnega organa predloži vse dodatne informacije v zvezi z medicinskim pripomočkom, pomembne za oceno razmerja med koristmi in tveganji zdravila iz odstavka 1, pri čemer upošteva uporabo zdravila skupaj z medicinskim pripomočkom.

6. Če delovanje zdravila ne dopolnjuje delovanja medicinskega pripomočka, zdravilo izpolnjuje zahteve iz te direktive in [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] ob upoštevanju njegove uporabe skupaj z medicinskim pripomočkom, brez poseganja v posebne zahteve Uredbe (EU) 2017/745.

V tem primeru vlagatelj vloge za dovoljenje za promet na zahtevo pristojnih organov predloži vse dodatne informacije v zvezi z medicinskim pripomočkom ob upoštevanju njegove uporabe z zdravilom, ki so pomembne za spremljanje zdravila po izdaji dovoljenja za promet, brez poseganja v posebne zahteve [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

Člen 20

Kombinacije zdravil z izdelki, ki niso medicinski pripomočki

1. Za kombinacije zdravila z izdelkom, ki ni medicinski pripomoček, vlagatelj vloge za dovoljenje za promet predloži podatke, ki dokazujejo varno in učinkovito uporabo kombinacije zdravila in drugega izdelka.

Pristojni organ v okviru ocene kombinacije zdravila z izdelkom, ki ni medicinski pripomoček, v skladu s členom 29 oceni razmerje med koristmi in tveganji kombinacije zdravila in izdelka, ki ni medicinski pripomoček, pri čemer upošteva uporabo zdravila skupaj z drugim izdelkom.

2. Vlagatelj vloge za dovoljenje za promet na zahtevo pristojnega organa predloži vse dodatne informacije v zvezi z izdelkom, ki ni medicinski pripomoček, pomembne za oceno razmerja med koristmi in tveganji kombinacije zdravila z izdelkom, ki ni medicinski pripomoček, pri čemer upošteva primernost uporabe zdravila z izdelkom iz odstavka 1.

Oddelek 4

Posebne zahteve glede dokumentacije

Člen 21

Načrt za obvladovanje tveganj

Vlagatelju vloge za dovoljenje za promet z zdravilom iz členov 9 in 11 ni treba predložiti načrta za obvladovanje tveganj in njegovega povzetka, če za referenčno zdravilo ne obstajajo dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja in če dovoljenje za promet z referenčnim zdravilom ni bilo umaknjeno pred vložitvijo vloge.

Člen 22

Ocena tveganja za okolje in druge informacije o okolju

1. Pri pripravi ocene tveganja za okolje, ki jo je treba predložiti v skladu s členom 6(2), vlagatelj upošteva znanstvene smernice o oceni tveganja za okolje pri zdravilih za uporabo v humani medicini iz odstavka ~~6~~***5*** ali Agenciji ali po potrebi pristojnemu organu zadevne države članice pravočasno predloži ***ustrezno utemeljene*** razloge za kakršno koli odstopanje od znanstvenih smernic. Vlagatelj upošteva obstoječe ocene tveganja za okolje, izvedene na podlagi druge zakonodaje Unije, če so na voljo. **[Sprememba 127]**

2. V oceni tveganja za okolje je navedeno, ali je zdravilo ali katera koli njegova sestavina ali druga komponenta ena od naslednjih snovi v skladu z merili iz Priloge I k Uredbi (ES) št. 1272/2008:

(a) snov, ki je obstojna, se kopiči v organizmih (bioakumulativna) in je strupena (PBT);

(b) snov, ki je zelo obstojna in se zelo lahko kopiči v organizmih (zelo bioakumulativna) (vPvB);

(c) obstojna, mobilna in strupena snov (PMT), zelo obstojna in zelo mobilna snov (vPvM),

ali pa je endokrina aktivna snov.

3. Vlagatelj v oceno tveganja za okolje vključi tudi ukrepe za zmanjšanje tveganja, da se ***med proizvodnjo, uporabo in odlaganjem zdravila*** preprečijo, ali kadar to ni mogoče, omejijo emisije onesnaževal iz Direktive 2000/60/ES, Direktive 2006/118/ES, Direktive 2008/105/ES in Direktive 2010/75/EU v zrak, vodo in tla. Vlagatelj predloži podrobno pojasnilo, da so predlagani ukrepi za zmanjšanje tveganja ustrezni in zadostni za obravnavanje ugotovljenih tveganj za okolje. ***Po potrebi vključi tudi informacije o razpoložljivih tehnikah in tehnikah, ki se bodo uporabile za zmanjšanje izpustov in emisij zdravila, zlasti tistih, ki se pojavijo v odpadnih vodah iz proizvodnje, preden te vode zapustijo mesta proizvodnje.*** **[Sprememba 128]**

4. Ocena tveganja za okolje za antimikrobike vključuje oceno tveganja za selekcijo antimikrobične odpornosti v okolju zaradi celotne proizvodne preskrbne verige v Uniji in zunaj nje ter uporabe in odlaganja antimikrobika, ***tudi s strani zdravstvenih delavcev in pacientov,*** pri čemer se po potrebi upoštevajo obstoječi mednarodni standardi, s katerimi je določena predvidena koncentracija brez učinka (PNEC), značilna za antibiotike. **[Sprememba 129]**

4a. Komisija do... [12 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive] po posvetovanju z Agencijo, EEA in ECDC izda smernice za izvajanje ocene tveganja za okolje za antimikrobike, ki niso antibiotiki. **[Sprememba 130]**

5. Agencija pripravi znanstvene smernice v skladu s členom 138 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004], da določi tehnične podrobnosti v zvezi z zahtevami glede ocene tveganja za okolje za zdravila za uporabo v humani medicini. Agencija se o pripravi teh znanstvenih smernic po potrebi posvetuje z Evropsko agencijo za kemikalije (ECHA), Evropsko agencijo za varnost hrane (EFSA)***, EEA, ECDC in drugimi ustreznimi deležniki, vključno z upravljavci pitne vode in odpadnih voda*** ~~in Evropsko agencijo za okolje (EEA)~~. **[Sprememba 131]**

6. Če so na voljo nove informacije v zvezi z merili za ocenjevanje iz člena 29, zaradi katerih bi se lahko spremenile ugotovitve iz ocene tveganja za okolje, imetnik dovoljenja za promet brez nepotrebnega odlašanja posodobi oceno tveganja za okolje na podlagi novih informacij in jo predloži ustreznim pristojnim organom v skladu s členom 90(2). Posodobitev vključuje vse ustrezne podatke, zbrane pri spremljanju stanja okolja, vključno s spremljanjem na podlagi Direktive 2000/60/ES, informacije iz študij ekotoksičnosti in novih ali posodobljenih ocen tveganja na podlagi druge zakonodaje Unije iz odstavka 1 ter podatke o okoljski izpostavljenosti.

Za oceno tveganja za okolje, izvedeno pred [18 mesecev od datuma začetka veljavnosti te direktive], pristojni organ od imetnika dovoljenja za promet zahteva, da posodobi oceno tveganja za okolje ***in vanjo ključi ukrepe za zmanjšanje tveganja iz odstavka 3. Pristojni organ od imetnika dovoljenja za promet zahteva tudi, da oceno posodobi***, če je bilo ugotovljeno, da manjkajo informacije za zdravila, ki so potencialno škodljiva za okolje. **[Sprememba 132]**

7. Za zdravila iz členov 9 do 12 se lahko vlagatelj pri pripravi ocene tveganja za okolje sklicuje na študije v okviru ocen tveganja za okolje, izvedene za referenčno zdravilo***, ter predloži vse druge podatke in znanstvene smernice iz odstavka 1 tega člena***. **[Sprememba 133]**

7a. Rezultate vrednotenja ocene tveganja za okolje, vključno s podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet, javno objavi Agencija ali po potrebi pristojni organ države članice. **[Sprememba 134]**

7b. Pristojni organ pred javno objavo informacij o oceni tveganja za okolje, vključno z načrtom za usmerjeno rabo antimikrobikov in dostop do njih iz člena 17, odstrani vse poslovno zaupne informacije. **[Sprememba 135]**

Člen 23

Ocena tveganja za okolje za zdravila, odobrena pred 30. oktobrom 2005

1. Agencija do... [~~30~~**24** mesecev od datuma začetka veljavnosti te direktive] po posvetovanju s pristojnimi organi držav članic***, Evropskim centrom za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC)***, Evropsko agencijo za kemikalije (ECHA), Evropsko agencijo za varnost hrane (EFSA) in Evropsko agencijo za okolje (EEA) vzpostavi program za oceno tveganja za okolje, ki jo je treba predložiti v skladu s členom 22, za zdravila, odobrena pred 30. oktobrom 2005, za katera ni bila opravljena ocena tveganja za okolje in za katera je Agencija v skladu z odstavkom 2 ugotovila, da so potencialno škodljiva za okolje. **[Sprememba 136]**

Agencija ta program javno objavi.

2. Agencija z uporabo pristopa, ki temelji na tveganju, določi znanstvena merila za opredelitev zdravil kot potencialno škodljivih za okolje in za prednostno razvrščanje njihovih ocen tveganja za okolje. Za to nalogo ~~lahko~~***se*** Agencija ***posvetuje z ustreznimi deležniki, vključno z akterji, ki upravljajo ostanke zdravil in njihove proizvodnje v okolju, ter lahko*** od imetnikov dovoljenj za promet zahteva predložitev ustreznih podatkov ali informacij. **[Sprememba 137]**

3. Imetniki dovoljenj za promet za zdravila, opredeljena v programu iz odstavka 1, Agenciji predložijo oceno tveganja za okolje. Agencija javno objavi rezultate vrednotenja ocene tveganja za okolje, vključno s podatki ***ter povzetkom in rezultati študij v okviru te ocene***, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet. **[Sprememba 138]**

4. Kadar je v programu iz odstavka 1 določenih več zdravil, ki vsebujejo isto učinkovino in za katera se pričakuje, da bodo predstavljala enaka tveganja za okolje, pristojni organi držav članic ali Agencija spodbujajo imetnike dovoljenj za promet, da izvedejo skupne študije za oceno tveganja za okolje, da se čim bolj zmanjšata nepotrebno podvajanje podatkov in uporaba živali.

Člen 24

Sistem monografij za oceno tveganja za okolje, ki vsebujejo podatke o učinkovinah za oceno tveganja za okolje

1. Agencija v sodelovanju s pristojnimi organi držav članic vzpostavi sistem za pregledovanje učinkovin, ki vsebuje podatke za oceno tveganja za okolje (v nadaljnjem besedilu: monografije za oceno tveganja za okolje), za odobrena zdravila***, in objavi ustrezne informacije o njem***. Monografija za oceno tveganja za okolje vključuje celovit sklop fizikalno-kemijskih podatkov, podatkov o usodi in podatkov o učinkih, ki temeljijo na oceni pristojnega organa. **[Sprememba 139]**

2. Vzpostavitev sistema monografij za oceno tveganja za okolje temelji na prednostnem razvrščanju učinkovin na podlagi tveganja ***in zahtev glede podatkov***. **[Sprememba 140]**

3. Pri pripravi monografije za oceno tveganja za okolje iz odstavka 1 lahko Agencija od pristojnih organov držav članic in imetnikov dovoljenj za promet zahteva informacije, študije in podatke.

4. Agencija v sodelovanju s pristojnimi organi držav članic izvede pilotni projekt potrditve koncepta monografij za oceno tveganja za okolje, ki ga je treba zaključiti v ~~treh letih~~***30 mesecih*** po začetku veljavnosti te direktive***, pri čemer upošteva rezultate ustreznih pobud Unije v zvezi s testiranjem na živalih***. **[Sprememba 141]**

5. Na Komisijo se prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov v skladu s členom 215 in na podlagi rezultatov pilotnega projekta potrditve koncepta iz odstavka 4 za dopolnitev te direktive z določitvijo:

(a) vsebine in oblike monografij za oceno tveganja za okolje;

(b) postopkov za sprejetje in posodabljanje monografij za oceno tveganja za okolje;

(c) postopkov za predložitev informacij, študij in podatkov iz odstavka 3;

(d) meril za prednostno razvrščanje na podlagi tveganja za izbiro in prednostno razvrščanje iz odstavka 2;

(e) uporabe monografij za oceno tveganja za okolje v okviru novih vlog za dovoljenje za promet z zdravili za podporo njihovi oceni tveganja za okolje.

Člen 25

Certifikat o glavnem dosjeju o učinkovini

1. Namesto da bi vlagatelji vlog za dovoljenja za promet predložili ustrezne podatke o kemični učinkovini zdravila, zahtevane v skladu s Prilogo II, se lahko oprejo na glavni dosje o učinkovini, certifikat o glavnem dosjeju o učinkovini, ki ga je izdala Agencija v skladu s tem členom (v nadaljnjem besedilu: certifikat o glavnem dosjeju o učinkovini), ali na certifikat, ki potrjuje, da je kakovost zadevne učinkovine ustrezno nadzorovana z ustrezno monografijo Evropske farmakopeje.

Vlagatelji vlog za dovoljenja za promet se lahko na glavni dosje o učinkovini oprejo le, če ni certifikata o istem glavnem dosjeju o učinkovini.

2. Agencija lahko izda certifikat o glavnem dosjeju o učinkovini, če ustrezni podatki o zadevni učinkovini še niso zajeti v monografiji Evropske farmakopeje ali v certifikatu o glavnem dosjeju o učinkovini.

Za pridobitev certifikata o glavnem dosjeju o učinkovini se Agenciji predloži vloga. Vlagatelj vloge za certifikat o glavnem dosjeju o učinkovini dokaže, da zadevna učinkovina še ni zajeta v monografiji Evropske farmakopeje ali certifikatu o glavnem dosjeju o učinkovini. Agencija pregleda vlogo in v primeru pozitivnega izida izda certifikat, ki je veljaven po vsej Uniji. V primeru centraliziranih dovoljenj za promet se lahko vloga za certifikat o glavnem dosjeju o učinkovini predloži kot del vloge za dovoljenje za promet z ustreznim zdravilom.

Agencija vzpostavi odložišče glavnih dosjejev o učinkovini, poročil o njihovi oceni in njihovih certifikatov ter zagotovi varstvo osebnih podatkov. Agencija zagotovi, da imajo pristojni organi države članice dostop do tega odložišča.

3. Glavni dosje o učinkovini in certifikat o glavnem dosjeju o učinkovini zajemata vse informacije o učinkovini, zahtevane v Prilogi II.

4. Imetnik certifikata o glavnem dosjeju o učinkovini je proizvajalec učinkovine.

5. Imetnik certifikata o glavnem dosjeju o učinkovini posodablja glavni dosje o učinkovini na podlagi znanstvenega in tehnološkega napredka ter uvede spremembe, potrebne za zagotovitev, da se učinkovina proizvaja in nadzoruje v skladu s splošno sprejetimi znanstvenimi metodami.

6. Na zahtevo Agencije se pri proizvajalcu snovi, za katero je bila vložena vloga za certifikat o glavnem dosjeju o učinkovini, ali imetniku certifikata o glavnem dosjeju o učinkovini opravi inšpekcijski pregled, da se preverijo informacije iz vloge ali glavnega dosjeja o učinkovini ali njihova skladnost z dobrimi proizvodnimi praksami za učinkovine iz člena 160.

Če proizvajalec učinkovine tak inšpekcijski pregled zavrne, lahko Agencija začasno prekliče ali prekliče pregled vloge za certifikat o glavnem dosjeju o učinkovini.

7. Če imetnik certifikata o glavnem dosjeju o učinkovini ne izpolni obveznosti iz odstavkov 5 in 6, lahko Agencija začasno prekliče ali prekliče certifikat, pristojni organi držav članic pa lahko začasno odvzamejo ali odvzamejo dovoljenje za promet z zdravilom, ki temelji na tem certifikatu, ali sprejmejo ukrepe za prepoved preskrbe z zdravilom, ki temelji na tem certifikatu.

8. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, izdanega na podlagi certifikata o glavnem dosjeju o učinkovini, ostane odgovoren za to zdravilo.

9. Na Komisijo se prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov v skladu s členom 215 za dopolnitev te direktive z določitvijo:

(a) pravil, ki urejajo vsebino in obliko vloge za certifikat o glavnem dosjeju o učinkovini;

(b) pravil za pregled vloge za certifikat o glavnem dosjeju o učinkovini in za izdajo certifikata;

(c) pravil za javno objavo certifikatov o glavnem dosjeju o učinkovini;

(d) pravil za uvedbo sprememb glavnega dosjeja o učinkovini in certifikata o glavnem dosjeju o učinkovini;

(e) pravil o dostopu pristojnih organov držav članic do glavnega dosjeja o učinkovini in njegovega poročila o oceni;

(f) pravil o dostopu vlagateljev vlog za dovoljenje za promet in imetnikov dovoljenj za promet, ki se opirajo na certifikat o glavnem dosjeju o učinkovini, do glavnega dosjeja o učinkovini in poročila o oceni.

Člen 26

Dodatni glavni dosjeji o kakovosti

1. Namesto da bi predložili ustrezne podatke, zahtevane v skladu s Prilogo II, o učinkovini, ki ni kemična učinkovina, ali o drugih snoveh, ki so prisotne ali se uporabljajo pri proizvodnji zdravila, se lahko vlagatelji vlog za dovoljenja za promet oprejo na dodatni glavni dosje o kakovosti, certifikat o dodatnem glavnem dosjeju o kakovosti, ki ga je izdala Agencija v skladu s tem členom (v nadaljnjem besedilu: certifikat o dodatnem glavnem dosjeju o kakovosti), ali na certifikat, ki potrjuje, da je kakovost navedene snovi ustrezno nadzorovana z ustrezno monografijo Evropske farmakopeje.

Vlagatelji vlog za dovoljenje za promet se lahko na certifikat o dodatnem glavnem dosjeju o kakovosti oprejo le, če ni certifikata o istem dodatnem glavnem dosjeju o kakovosti.

2. Člen 25, odstavki 1 do 5, 7 in 8, se smiselno uporablja tudi za certificiranje dodatnih glavnih dosjejev o kakovosti.

3. Na Komisijo se prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov v skladu s členom 215 za dopolnitev te direktive z določitvijo:

(a) pravil, ki urejajo vsebino in obliko vloge za certifikat o glavnem dosjeju o učinkovini;

(b) dodatnih glavnih dosjejev o kakovosti, za katere se lahko uporabi certifikat, da se zagotovijo posebne informacije o kakovosti snovi, ***pripravka ali drugega materiala,*** ki je ~~prisotna~~***prisoten*** ali se uporablja pri proizvodnji zdravila***, med drugim za celično in gensko zdravljenje***; **[Sprememba 142]**

(c) pravil za pregled vlog za objavo certifikatov o dodatnem glavnem dosjeju o kakovosti;

(d) pravil za uvedbo sprememb dodatnega glavnega dosjeja o kakovosti in certifikata;

(e) pravil o dostopu pristojnih organov države članice do dodatnega glavnega dosjeja o kakovosti in njegovega poročila o oceni;

(f) pravil o dostopu vlagateljev vlog za dovoljenje za promet in imetnikov dovoljenj za promet, ki se opirajo na certifikat o dodatnem glavnem dosjeju o kakovosti, do dodatnega glavnega dosjeja o kakovosti in poročila o oceni.

4. Na zahtevo Agencije se pri proizvajalcu snovi, ki je prisotna ali se uporablja pri proizvodnji zdravila, za katero je bila vložena vloga za certifikat o dodatnem glavnem dosjeju o kakovosti, ali imetniku certifikata o dodatnem glavnem dosjeju o kakovosti opravi inšpekcijski pregled, da se preverijo informacije iz vloge ali glavnega dosjeja o kakovosti.

Če proizvajalec te snovi tak inšpekcijski pregled zavrne, lahko Agencija začasno prekliče ali prekliče pregled vloge za certifikat o dodatnem glavnem dosjeju o kakovosti.

Člen 26a

Dodatni glavni dosjeji o platformni

1. Namesto da bi vlagatelji vlog za dovoljenje za promet predložili ustrezne podatke v zvezi s platformno tehnologijo, se lahko oprejo na dodatni glavni dosje o platformni tehnologiji ali certifikat o dodatnem glavnem dosjeju o platformni tehnologiji, ki ga je izdala Agencija v skladu s tem členom (v nadaljnjem besedilu: certifikat o dodatnem glavnem dosjeju o platformni tehnologiji).

2. Člen 25, odstavki 1 do 5 ter 7 in 8, se smiselno uporablja tudi za certifikate o dodatnih glavnih dosjejih o platformni tehnologiji.

3. Za primeren opis glavnega dosjeja o platformni tehnologiji se predložijo ustrezne informacije, kot je določeno v znanstvenih smernicah, ki jih je objavila Agencija.

4. Na Komisijo se prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov v skladu s členom 215 za dopolnitev te direktive z določitvijo:

(a) pravil, ki urejajo vsebino in obliko vloge za certifikat o dodatnem glavnem dosjeju o platformni tehnologiji;

(b) dodatnih glavnih dosjejev o platformni tehnologiji, za katere se lahko uporabi certifikat, da se zagotovijo posebne informacije o platformni tehnologiji, na podlagi katere se proizvaja snov, ki je prisotna ali se uporablja pri proizvodnji zdravila;

(c) pravil za pregled vlog za objavo certifikatov o dodatnem glavnem dosjeju o platformni tehnologiji;

(d) pravil za uvedbo sprememb dodatnega glavnega dosjeja o platformni tehnologiji in certifikata;

(e) pravil o dostopu pristojnih organov države članice do dodatnega glavnega dosjeja o platformni tehnologiji in njegovega poročila o oceni;

(f) pravil o dostopu vlagateljev vlog za dovoljenje za promet in imetnikov dovoljenj za promet, ki se opirajo na certifikat o dodatnem glavnem dosjeju o platformni tehnologiji, do dodatnega glavnega dosjeja o platformni tehnologiji in poročila o oceni.

5. Agencija pripravi in objavi znanstvene smernice o zahtevah za dodatni glavni dosje o platformni tehnologiji.

6. Na zahtevo Agencije se pri proizvajalcu snovi, ki je prisotna ali se uporablja pri proizvodnji zdravila, za katero je bila vložena vloga za certifikat o dodatnem glavnem dosjeju o platformni tehnologiji, ali imetniku certifikata o dodatnem glavnem dosjeju o platformni tehnologiji opravi inšpekcijski pregled, da se preverijo informacije iz vloge ali glavnega dosjeja.

Če imetnik dodatnega glavnega dosjeja o platformni tehnologiji tak inšpekcijski pregled zavrne, lahko Agencija začasno prekliče ali prekliče pregled vloge za certifikat o dodatnem glavnem dosjeju o platformni tehnologiji. **[Sprememba 143]**

Člen 27

Pomožne snovi

1. Vlagatelj v skladu z zahtevami iz Priloge II predloži informacije o pomožnih snoveh, uporabljenih v zdravilu.

Pristojni organi pregledajo pomožne snovi kot del zdravila.

2. Barvila se v zdravilih uporabljajo samo, če so vključena v enega od naslednjih seznamov:

(a) seznam odobrenih aditivov za živila Unije iz preglednice 1 v delu B Priloge II k Uredbi (ES) št. 1333/2008, pri čemer izpolnjujejo merila čistosti in specifikacije iz Uredbe Komisije (EU) št. 231/2012;

(b) seznam, ki ga pripravi Komisija v skladu z odstavkom 3.

3. Komisija lahko pripravi seznam barvil, dovoljenih za uporabo v zdravilih, razen tistih, ki so vključena v seznam odobrenih aditivov za živila Unije.

Komisija po potrebi na podlagi mnenja Agencije sprejme sklep, ali se zadevno barvilo doda na seznam barvil, dovoljenih za uporabo v zdravilih, iz prvega pododstavka.

Na seznam barvil, dovoljenih za uporabo v zdravilih, se lahko barvilo doda le, če je bilo odstranjeno s seznama odobrenih aditivov za živila Unije.

Če je ustrezno, seznam barvil, dovoljenih za uporabo v zdravilih, vključuje merila čistosti, specifikacije ali omejitve, ki se uporabljajo za barvila, vključena v navedeni seznam.

Seznam barvil, dovoljenih za uporabo v zdravilih, se določi z izvedbenimi akti. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 214(2).

4. Če se barvilo, ki se uporablja v zdravilu, na podlagi znanstvenega mnenja Evropske agencije za varnost hrane (EFSA) odstrani s seznama odobrenih aditivov za živila Unije, Agencija na zahtevo Komisije ali na lastno pobudo brez nepotrebnega odlašanja izda znanstveno mnenje o uporabi zadevnega barvila v zdravilu, pri čemer ~~po potrebi~~ upošteva mnenje EFSA. Mnenje Agencije sprejme Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini. **[Sprememba 144]**

Agencija Komisiji brez nepotrebnega odlašanja pošlje svoje znanstveno mnenje o uporabi barvila v zdravilu skupaj s poročilom o oceni.

Komisija na podlagi mnenja Agencije in brez nepotrebnega odlašanja odloči, ali se lahko zadevno barvilo uporablja v zdravilih, in ga po potrebi vključi na seznam barvil, dovoljenih za uporabo v zdravilih, iz odstavka 3.

5. Če je bilo barvilo s seznama odobrenih aditivov za živila Unije odstranjeno iz razlogov, za katere ni potrebno mnenje EFSA, Komisija odloči o uporabi zadevnega barvila v zdravilih in ga po potrebi vključi na seznam barvil, dovoljenih za uporabo v zdravilih, iz odstavka 3. Komisija ~~lahko~~ v takih primerih Agencijo zaprosi za mnenje. **[Sprememba 145]**

6. Barvilo, ki je bilo odstranjeno s seznama odobrenih aditivov za živila Unije, se lahko še vedno uporablja kot barvilo v zdravilih, dokler Komisija ne sprejme sklepa glede vključitve barvila na seznam barvil, dovoljenih za uporabo v zdravilih, v skladu z odstavkom 3.

7. Odstavki 2 do 6 se uporabljajo tudi za barvila, ki se uporabljajo v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, kot so opredeljena v členu 4, točka 1, Uredbe (EU) 2019/6 Evropskega parlamenta in Sveta ([47]).

Oddelek 5

Prilagojene zahteve za dokumentacijo

Člen 28

Prilagojeni okviri zaradi značilnosti ali metod, inherentnih zdravilu

1. Za zdravila, navedena v Prilogi VII, veljajo posebne znanstvene ali regulativne zahteve zaradi značilnosti ali metod, inherentnih zdravilu, kadar:

(a) zdravila ali kategorije zdravil zaradi znanstvenih ali regulativnih izzivov, ki izhajajo iz značilnosti ali metod, inherentnih zdravilu, ni mogoče ustrezno oceniti z uporabo veljavnih zahtev in

(b) značilnosti ali metode pozitivno vplivajo na kakovost, varnost in učinkovitost zdravila ali kategorije zdravil ali pomembno prispevajo k dostopu ali oskrbi pacientov.

2. Na Komisijo se prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov v skladu s členom 215 za spremembo Priloge VII, da se upoštevata znanstveni in tehnični napredek.

3. Na Komisijo se prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov v skladu s členom 215 za dopolnitev te direktive z določitvijo:

(a) podrobnih pravil za izdajo dovoljenja za promet z zdravili iz odstavka 1 in nadzor nad njimi;

(b) tehnične dokumentacije, ki jo morajo predložiti vlagatelji vlog za dovoljenja za promet z zdravili iz odstavka 1.

([47]) Uredba (EU) 2019/6 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 11. decembra 2018 o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini in razveljavitvi Direktive 2001/82/ES.

4. Podrobna pravila iz odstavka 3, točka (a), so sorazmerna s povezanim tveganjem in vplivom. Vključujejo lahko prilagojene, strožje, opuščene ali odložene zahteve. Vsaka opustitev ali odlog je po obsegu omejen na to, kar je nujno potrebno, sorazmerno in ustrezno utemeljeno z značilnostmi ali metodami, inherentnimi zdravilu, ter se redno pregleduje in vrednoti. Razen podrobnih pravil iz odstavka 3, točka (a), se uporabljajo vsa druga pravila iz te direktive.

5. Do sprejetja podrobnih pravil za posebna zdravila, navedena v Prilogi VII, v skladu z odstavkom 3 se lahko v skladu s členom 6(2) vloži vloga za dovoljenje za promet z navedenim zdravilom.

6. Komisija pri sprejemanju delegiranih aktov iz tega člena upošteva vse razpoložljive informacije, ki izhajajo iz regulativnega peskovnika, vzpostavljenega v skladu s členom 115 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

6a. Komisija Evropskemu parlamentu in Svetu predloži poročilo o uporabi prilagojenih okvirov. Prvo poročilo se predloži pet let po... [18 mesecev od datuma začetka veljavnosti te direktive] in nato vsakih pet let. **[Sprememba 146]**

Poglavje III

Postopki za nacionalna dovoljenja za promet

Oddelek 1

Splošne določbe

Člen 29

Pregled vloge za dovoljenje za promet

1. Za pregled vloge, vložene v skladu s členi 6 in 9 do 14, pristojni organ države članice:

(a) preveri, ali so podrobni podatki in dokumentacija, predloženi v podporo vlogi, skladni s členi 6 in 9 do 14 (v nadaljnjem besedilu: validacija), ter preuči, ali so izpolnjeni pogoji za izdajo dovoljenja za promet iz členov 43 do 45;

(b) lahko zdravilo, njegove vhodne snovi ali sestavine in po potrebi intermediate ali druge komponente predloži v preskušanje Uradnemu kontrolnemu laboratoriju za preskušanje zdravil ali laboratoriju, ki ga je za ta namen pooblastila država članica, da se zagotovi, da so kontrolne metode, ki jih je uporabil proizvajalec zdravil in so opisane v podrobnih podatkih v vlogi v skladu s Prilogo I, zadovoljive;

(c) lahko od vlagatelja zahteva, kadar je to primerno, da dopolni podrobne podatke v vlogi glede postavk iz členov 6 in 9 do 14;

(d) lahko preuči dodatne razpoložljive dokaze in se odloči na njihovi podlagi, ne glede na podatke, ki jih je predložil vlagatelj vloge za dovoljenje za promet.

2. Kadar pristojni organ države članice uporabi možnost iz prvega pododstavka, točka (c), roki iz člena 30 začasno prenehajo teči do predložitve zahtevanih dodatnih informacij ali za čas, ki se da vlagatelju na voljo za predložitev ustne ali pisne obrazložitve.

3. Če pristojni organ države članice meni, da je vloga za dovoljenje za promet nepopolna ali vsebuje kritične pomanjkljivosti, ki bi lahko preprečile vrednotenje zdravila, o tem ustrezno obvesti vlagatelja in določi rok za predložitev manjkajočih informacij in dokumentacije. Če vlagatelj manjkajočih informacij in dokumentacije ne predloži v določenem roku, se ***samodejno*** šteje, da je bila vloga umaknjena. **[Sprememba 147]**

4. Kadar pristojni organ države članice pri pregledu vloge za dovoljenje za promet meni, da predloženi podatki niso dovolj kakovostni ali izpopolnjeni za zaključek pregleda vloge, lahko pregled prekine v 90 dneh od validacije vloge.

Pristojni organ države članice pisno povzame pomanjkljivosti. Na podlagi tega pristojni organ države članice o tem ustrezno obvesti vlagatelja in določi ***razumen*** rok za odpravo pomanjkljivosti. Pregled vloge se začasno prekine, dokler vlagatelj ne odpravi pomanjkljivosti. Če vlagatelj teh pomanjkljivosti ne odpravi v roku, ki ga je določil pristojni organ države članice, se ***samodejno*** šteje, da je vloga umaknjena. **[Sprememba 148]**

4a. Pristojni organ pred javno objavo informacij o oceni tveganja za okolje ter načrtu za usmerjeno rabo antimikrobikov in dostop do njih iz člena 17 odstrani vse poslovno zaupne informacije. **[Sprememba 149]**

Člen 30

Trajanje pregleda vloge za dovoljenje za promet

Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe za zagotovitev, da se postopek za izdajo dovoljenja za promet z zdravili zaključi v največ 180 dneh po vložitvi popolne vloge od datuma validacije vloge za dovoljenje za promet.

Člen 31

Vrste postopkov za izdajo nacionalnega dovoljenja za promet

Nacionalna dovoljenja za promet se lahko izdajo v skladu s postopki iz člena 32 (v nadaljnjem besedilu: postopek za izdajo izključno nacionalnega dovoljenja za promet), členov 33 in 34 (v nadaljnjem besedilu: decentralizirani postopek za izdajo nacionalnega dovoljenja za promet) ali členov 35 in 36 (v nadaljnjem besedilu: postopek z medsebojnim priznavanjem za nacionalno dovoljenje za promet).

Oddelek 2

Dovoljenja za promet, veljavna v eni državi članici

Člen 32

Postopek za izdajo izključno nacionalnega dovoljenja za promet

1. Vloga za izdajo dovoljenja za promet v skladu s členom 6(2) po postopku za izdajo izključno nacionalnega dovoljenja za promet se predloži pristojnemu organu v državi članici, za katero se zahteva dovoljenje za promet.

2. Pristojni organ v zadevni državi članici pregleda vlogo v skladu s členoma 29 in 30 ter izda dovoljenje za promet v skladu s členi 43 do 45 in veljavnimi nacionalnimi določbami.

3. Dovoljenje za promet, izdano po postopku za izdajo izključno nacionalnega dovoljenja za promet, je veljavno samo v državi članici pristojnega organa, ki ga je izdal.

Oddelek 3

Dovoljenja za promet, veljavna v več državah članicah

Člen 33

Področje uporabe decentraliziranega postopka za izdajo nacionalnega dovoljenja za promet

1. Vloga za izdajo dovoljenja za promet po decentraliziranem postopku za izdajo nacionalnega dovoljenja za promet v več državah članicah za isto zdravilo se predloži pristojnim organom v tistih državah članicah, za katere se zahteva dovoljenje za promet.

2. Pristojni organi v zadevni državi članici pregledajo vloge v skladu s členi 29, 30 in 34 ter izdajo dovoljenje za promet v skladu s členi 43 do 45.

3. Če pristojni organ države članice ugotovi, da pristojni organ v drugi državi članici že obravnava drugo vlogo za dovoljenje za promet za isto zdravilo, pristojni organi zadevnih držav članic zavrnejo pregled vloge in vlagatelju svetujejo, naj ravna v skladu z določbami iz členov 35 in 36.

4. Kadar so pristojni organi držav članic obveščeni, da je druga država članica odobrila zdravilo, ki je predmet vloge za dovoljenje za promet v zadevni državi članici, vlogo zavrnejo, razen če je bila vložena v skladu z določbami iz členov 35 in 36.

5. Dovoljenja za promet, izdana po decentraliziranem postopku za izdajo nacionalnega dovoljenja za promet, so veljavna samo v državah članicah pristojnega organa, ki jih je izdal.

Člen 34

Decentralizirani postopek za izdajo nacionalnih dovoljenj za promet

1. Za pridobitev nacionalnega dovoljenja za promet z zdravilom v več državah članicah za isto zdravilo po decentraliziranem postopku za izdajo nacionalno dovoljenje za promet vlagatelj predloži vlogo za dovoljenje za promet na podlagi enakega dosjeja pristojnemu organu države članice, ki jo izbere vlagatelj, da pripravi poročilo o oceni zdravila v skladu s členom 43(5) in ukrepa v skladu s tem oddelkom (v nadaljnjem besedilu: referenčna država članica za decentralizirani postopek), ter pristojnim organom v drugih zadevnih državah članicah.

2. Vloga za dovoljenje za promet vsebuje:

(a) podrobne podatke in dokumentacijo iz členov 6, 9 do 14 in 62;

(b) seznam držav članic, ki jih zadeva vloga.

3. ~~Vlagatelj ob vložitvi vloge o njej~~***Pristojni organ referenčne države članice za decentralizirani postopek o vlogi*** obvesti ~~vse~~***koordinacijsko skupino za decentralizirani postopek in postopek z medsebojnim priznavanjem, ta pa nato obvesti*** pristojne organe vseh držav članic. Pristojni organ države članice lahko iz utemeljenih javnozdravstvenih razlogov zahteva vstop v postopek ter o svoji zahtevi obvesti vlagatelja in pristojni organ referenčne države članice za decentralizirani postopek v 30 dneh od datuma vložitve vloge. Vlagatelj pristojnim organom držav članic, ki vstopijo v postopek, brez nepotrebnega odlašanja predloži vlogo. **[Sprememba 150]**

4. Kadar pristojni organ referenčne države članice za decentralizirani postopek pri pregledu vloge za dovoljenje za promet meni, da predloženi podatki niso dovolj kakovostni ali izpopolnjeni za zaključek pregleda vloge, lahko pregled prekine v 90 dneh od validacije vloge.

Pristojni organ referenčne države članice za decentralizirani postopek pisno povzame pomanjkljivosti. Na podlagi tega pristojni organ referenčne države članice za decentralizirani postopek o tem ustrezno obvesti vlagatelja in pristojne organe zadevnih držav članic ter določi rok za odpravo pomanjkljivosti. Pregled vloge se začasno prekine, dokler vlagatelj ne odpravi pomanjkljivosti. Če vlagatelj teh pomanjkljivosti ne odpravi v roku, ki ga je določil pristojni organ referenčne države članice za decentralizirani postopek, se ***samodejno*** šteje, da je vloga umaknjena. **[Sprememba 151]**

Pristojni organ referenčne države članice za decentralizirani postopek o tem ustrezno obvesti pristojne organe zadevnih držav članic in vlagatelja.

5. Pristojni organ referenčne države članice za decentralizirani postopek v 120 dneh po validaciji vloge pripravi poročilo o oceni, povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ter jih pošlje zadevnim državam članicam in vlagatelju.

6. V 60 dneh po prejemu poročila o oceni pristojni organi zadevnih držav članic odobrijo poročilo o oceni, povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ter o tem ustrezno obvestijo pristojni organ referenčne države članice za decentralizirani postopek. Pristojni organ referenčne države članice za decentralizirani postopek zabeleži strinjanje vseh strank, zaključi postopek in o tem obvesti vlagatelja.

7. V 30 dneh po potrditvi strinjanja pristojni organi vseh zadevnih držav članic, v katerih je bila vložena vloga v skladu z odstavkom 1, sprejmejo sklep v skladu s členi 43 do 45 ter poročilom o oceni, povzetkom glavnih značilnosti zdravila, označevanjem in navodilom za uporabo, ki so bili odobreni.

Oddelek 4

Medsebojno priznavanje nacionalnih dovoljenj za promet

Člen 35

Področje uporabe postopka z medsebojnim priznavanjem za nacionalno dovoljenje za promet

Vloga za dovoljenje za promet po postopku z medsebojnim priznavanjem za nacionalno dovoljenje za promet, izdano na podlagi členov 43 do 45 ter v skladu s členom 32, se predloži pristojnim organom drugih držav članic v skladu s postopkom iz člena 36.

Člen 36

Postopek z medsebojnim priznavanjem za nacionalna dovoljenja za promet

1. Vloga za medsebojno priznavanje dovoljenja za promet, izdanega na podlagi členov 43 do 45 ter v skladu s členom 32, v več državah članicah za isto zdravilo se predloži pristojnemu organu države članice, ki je izdala dovoljenje za promet (v nadaljnjem besedilu: referenčna država članica za postopek z medsebojnim priznavanjem), in pristojnim organom zadevnih držav članic, v katerih želi vlagatelj pridobiti nacionalno dovoljenje za promet.

2. Vloga vsebuje seznam držav članic, ki jih zadeva.

3. Pristojni organ referenčne države članice za postopek z medsebojnim priznavanjem zavrne vlogo za medsebojno priznavanje dovoljenja za promet z zdravilom v enem letu od izdaje navedenega dovoljenja za promet, razen če pristojni organ države članice obvesti pristojni organ referenčne države članice za postopek z medsebojnim priznavanjem o svojem interesu za to zdravilo.

4. ~~Vlagatelj ob vložitvi vloge o njej~~***Pristojni organ referenčne države članice za decentralizirani postopek o vlogi obvesti koordinacijsko skupino za decentralizirani postopek in postopek z medsebojnim priznavanjem, ta pa nato*** obvesti pristojne organe vseh držav članic. Pristojni organ države članice lahko iz utemeljenih javnozdravstvenih razlogov zahteva vstop v postopek ter o svoji zahtevi obvesti vlagatelja in pristojni organ referenčne države članice za postopek z medsebojnim priznavanjem v 30 dneh od datuma vložitve vloge. Vlagatelj pristojnim organom držav članic, ki vstopijo v postopek, brez nepotrebnega odlašanja predloži vlogo. **[Sprememba 152]**

5. Če tako zahtevajo pristojni organi zadevnih držav članic, imetnik dovoljenja za promet zaprosi pristojni organ referenčne države članice za postopek z medsebojnim priznavanjem, naj posodobi poročilo o oceni zdravila, na katero se nanaša vloga. V tem primeru referenčna država članica poročilo o oceni posodobi v 90 dneh po validaciji vloge. Če pristojni organi zadevnih držav članic ne zahtevajo posodobitve poročila o oceni, referenčna država članica predloži poročilo o oceni v 30 dneh.

6. V 60 dneh po prejemu poročila o oceni pristojni organi zadevnih držav članic odobrijo poročilo o oceni, povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ter o tem ustrezno obvestijo pristojni organ referenčne države članice.

7. Pristojni organ referenčne države članice za postopek z medsebojnim priznavanjem zabeleži strinjanje vseh strank, zaključi postopek in o tem obvesti vlagatelja. Poročilo o oceni se skupaj s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, označevanjem in navodilom za uporabo, ki jih je odobril pristojni organ referenčne države članice za postopek z medsebojnim priznavanjem, pošlje zadevnim državam članicam in vlagatelju.

8. V 30 dneh po potrditvi strinjanja pristojni organi vseh zadevnih držav članic, v katerih je bila vložena vloga v skladu z odstavkom 1, sprejmejo sklep v skladu s členi 43 do 45 ter poročilom o oceni, povzetkom glavnih značilnosti zdravila, označevanjem in navodilom za uporabo, ki so bili odobreni.

Oddelek 5

Usklajevanje nacionalnih dovoljenj za promet

Člen 37

Koordinacijska skupina za decentralizirani postopek in postopek z medsebojnim priznavanjem

1. Za naslednje namene se ustanovi koordinacijska skupina za decentralizirani postopek in postopek z medsebojnim priznavanjem (v nadaljnjem besedilu: koordinacijska skupina):

(a) preučevanje vseh vprašanj v zvezi z izdajo nacionalnega dovoljenja za promet z zdravilom v dveh ali več državah članicah v skladu s postopki iz oddelkov 3, 4 in 5 tega poglavja ter člena 95;

(b) preučevanje vprašanj v zvezi s farmakovigilanco zdravil, zajetih v nacionalnih dovoljenjih za promet, v skladu s členi 108, 110, 112, 116 in 121;

(c) preučevanje vprašanj v zvezi s spremembami nacionalnih dovoljenj za promet v skladu s členom 93(1).

Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance iz člena 149 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] z znanstvenimi ocenami in priporočili pomaga koordinacijski skupini pri izvajanju nalog farmakovigilance iz prvega pododstavka, točka (b), vključno z odobritvijo sistemov za obvladovanje tveganj in spremljanjem njihove učinkovitosti.

2. Koordinacijska skupina je sestavljena iz enega predstavnika vsake države članice ***in po enega predstavnika organizacij pacientov, imenovanih***~~, imenovanega~~ za obdobje treh let, ki se lahko podaljša za nadaljnja tri leta. ~~Države članice lahko imenujejo namestnika~~***Namestnike je mogoče imenovati*** za obdobje treh let, ki se lahko podaljša. Člane koordinacijske skupine lahko spremljajo strokovnjaki. **[Sprememba 153]**

Člani koordinacijske skupine in strokovnjaki se pri izvajanju svojih nalog opirajo na znanstvene in regulativne vire, ki so na voljo pristojnim organom držav članic. Vsak pristojni organ države članice spremlja raven strokovnosti opravljenega vrednotenja ter olajša dejavnosti imenovanih članov koordinacijske skupine in strokovnjakov.

Za koordinacijsko skupino se glede preglednosti in neodvisnosti njenih članov uporablja člen 147 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

3. Agencija zagotovi sekretariat za to koordinacijsko skupino. Koordinacijska skupina pripravi svoj poslovnik, ki začne veljati takoj po prejemu pozitivnega mnenja Komisije. Ta poslovnik se javno objavi.

4. Izvršni direktor Agencije ali njegov predstavnik in predstavniki Komisije imajo pravico biti navzoči na vseh srečanjih koordinacijske skupine.

5. Člani koordinacijske skupine zagotavljajo ustrezno usklajevanje med nalogami te skupine in delom pristojnih organov držav članic, vključno s posvetovalnimi organi, ki jih zadeva dovoljenje za promet.

6. Če v tej direktivi ni določeno drugače, si predstavniki vseh držav članic v koordinacijski skupini po najboljših močeh prizadevajo, da s soglasjem dosežejo stališče o potrebnem ukrepanju. Če takega soglasja ni mogoče doseči, prevlada stališče večine držav članic, zastopanih v koordinacijski skupini.

7. Od članov koordinacijske skupine se tudi po prenehanju njihovih dolžnosti zahteva, da ne razkrijejo podatkov, ki jih zajema obveznost varovanja poslovne skrivnosti.

Člen 38

Različna stališča držav članic v decentraliziranem postopku ali postopku z medsebojnim priznavanjem

1. Če se države članice ob koncu obdobja iz člena 34(6) ali 36(6) zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje ne strinjajo glede tega, ali se lahko izda dovoljenje za promet, zadevna država članica, ki se ne strinja, referenčni državi članici, drugim zadevnim državam članicam in vlagatelju podrobno pojasni točke nestrinjanja in razloge za svoje stališče. Točke nestrinjanja se brez nepotrebnega odlašanja predložijo koordinacijski skupini.

2. Smernice, ki naj jih sprejme Komisija, opredeljujejo možna resna tveganja za javno zdravje.

3. V koordinacijski skupini si vse zadevne države članice, ki se ne strinjajo, po svojih najboljših močeh prizadevajo doseči dogovor o potrebnem ukrepanju. Vlagatelju dajo možnost, da svoje stališče izrazi ustno ali pisno. Če države članice v 60 dneh po obvestilu o točkah nestrinjanja soglasno dosežejo dogovor, referenčna država članica zabeleži dogovor, zaključi postopek in o tem obvesti vlagatelja. Uporablja se postopek iz člena 34(7) ali člena 36(8).

4. Če v 60-dnevnem roku iz odstavka 3 ni mogoče soglasno doseči dogovora, se stališče večine zastopanih držav članic v koordinacijski skupini posreduje Komisiji, ki uporabi postopek iz členov 41 in 42.

5. V okoliščinah iz odstavka 4 lahko države članice, ki so odobrile poročilo o oceni zdravila, povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo referenčne države članice, na zahtevo vlagatelja izdajo dovoljenje za promet z zdravilom, ne da bi počakale na izid postopka iz člena 41. V tem primeru izdano nacionalno dovoljenje za promet ne posega v izid navedenega postopka.

Člen 39

Napotitveni postopek v primeru različnih sklepov držav članic

Če so bile vloge za nacionalno dovoljenje za promet za določeno zdravilo predložene v skladu s členi 6 in 9 do 14 in če so države članice sprejele različne sklepe v zvezi z izdajo nacionalnega dovoljenja za promet, njegovo spremembo, začasnim odvzemom ali odvzemom ali povzetkom glavnih značilnosti zdravila, lahko pristojni organ države članice, Komisija ali imetnik dovoljenja za promet zadevo predloži Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini za uporabo postopka iz členov 41 in 42.

Člen 40

Usklajevanje povzetka glavnih značilnosti zdravila

1. Za spodbujanje usklajenosti nacionalnih dovoljenj za promet z zdravili po vsej Uniji pristojni organi držav članic koordinacijski skupini iz člena 37 vsako leto pošljejo seznam zdravil, za katera je treba pripraviti usklajen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

2. Koordinacijska skupina določi seznam zdravil, za katera je treba pripraviti usklajen povzetek glavnih značilnosti zdravila, pri čemer upošteva predloge pristojnih organov vseh držav članic, navedeni seznam pa posreduje Komisiji.

3. Komisija ali pristojni organ države članice lahko v soglasju z Agencijo in ob upoštevanju stališč zainteresiranih strani zadevo v zvezi z uskladitvijo povzetka glavnih značilnosti navedenih zdravil predloži Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini za uporabo postopka iz členov 41 in 42.

Člen 41

Znanstveno vrednotenje, ki ga v napotitvenem postopku opravi Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini

1. Pri sklicu na postopek iz tega člena Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini iz člena 148 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] obravnava zadevo in izda obrazloženo mnenje v 60 dneh od dneva, ko mu je bila zadeva predložena.

Vendar lahko Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini v primerih, ki so mu predloženi v skladu s členi 39, 40 in 95, to obdobje podaljša za nadaljnje obdobje do 90 dni.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini se lahko na predlog predsednika dogovori za krajši rok.

2. Za obravnavo zadeve Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini enega od svojih članov imenuje za poročevalca. Odbor lahko imenuje tudi posamezne strokovnjake za svetovanje o posebnih vprašanjih. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini pri imenovanju strokovnjakov opredeli njihove naloge in določi rok za dokončanje teh nalog.

3. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini pred izdajo mnenja da vlagatelju ali imetniku dovoljenja za promet možnost, da v roku, ki ga določi odbor, predloži pisna ali ustna pojasnila.

Mnenju Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini se priložijo povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini lahko po potrebi povabi katero koli drugo osebo, da zagotovi informacije v zvezi z zadevo, ki jo odbor obravnava, ali razmisli o javni obravnavi.

Agencija v posvetovanju z zadevnimi stranmi pripravi poslovnik, ki se uporablja za organizacijo in izvedbo javnih obravnav, v skladu s členom 163 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini lahko odloži roke iz odstavka 1, da vlagatelju ali imetniku dovoljenja za promet omogoči pripravo pojasnil.

4. Agencija brez nepotrebnega odlašanja obvesti vlagatelja ali imetnika dovoljenja za promet, kadar mnenje Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini določa, da:

(a) vloga ne izpolnjuje meril za izdajo dovoljenja za promet;

(b) je treba spremeniti povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga je predlagal vlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet, v skladu s členom 62;

(c) je treba dovoljenje za promet izdati pod določenimi pogoji, ki se štejejo za bistvene za varno in učinkovito uporabo zdravila, vključno s farmakovigilanco;

(d) je treba dovoljenje za promet začasno preklicati, spremeniti ali odvzeti;

(e) zdravilo izpolnjuje pogoje iz člena 83 v zvezi z zdravili, ki izpolnjujejo neizpolnjene zdravstvene potrebe.

Vlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet lahko v 12 dneh od prejema mnenja Agencijo pisno uradno obvesti, da namerava zahtevati ponovni pregled mnenja. V tem primeru Agenciji v 60 dneh od prejema mnenja pošlje podrobne razloge za zahtevo.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini v 60 dneh po prejemu razlogov za zahtevo ponovno pregleda svoje mnenje v skladu s členom 12(2), tretji pododstavek, [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004]. Razlogi za ugotovitve, sprejete po ponovnem pregledu, se priložijo poročilu o oceni iz člena 12(2), tretji pododstavek, [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

5. Agencija končno mnenje Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini v 12 dneh po njegovem sprejetju pošlje pristojnim organom držav članic, Komisiji in vlagatelju ali imetniku dovoljenja za promet, skupaj s poročilom, ki opisuje oceno zdravila in navaja razloge za ugotovitve.

Če je mnenje v prid izdaji ali ohranitvi dovoljenja za dajanje zadevnega zdravila v promet, se končnemu mnenju priložijo naslednji dokumenti:

(a) povzetek glavnih značilnosti zdravila iz člena 62;

(b) podrobni podatki o vseh pogojih, ki vplivajo na dovoljenje za promet v smislu prvega pododstavka odstavka 4, točka (c);

(c) podrobni podatki o vseh priporočenih pogojih ali omejitvah v zvezi z varno in učinkovito uporabo zdravila;

(d) označevanje in navodilo za uporabo.

Člen 42

Sklep Komisije

1. Komisija v 12 dneh po prejemu mnenja Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini predloži Stalnemu odboru za zdravila za uporabo v humani medicini iz člena 214(1) osnutek sklepa o vlogi na podlagi zahtev iz te direktive.

V ustrezno utemeljenih primerih lahko Komisija mnenje vrne Agenciji v nadaljnjo obravnavo.

Kadar osnutek sklepa predvideva izdajo dovoljenja za promet, vključuje dokumente iz člena 41(5), drugi pododstavek, ali se nanje sklicuje.

Kadar se osnutek sklepa razlikuje od mnenja Agencije, Komisija predloži podrobno obrazložitev razlogov za razlike.

Komisija osnutek sklepa pošlje pristojnim organom držav članic in vlagatelju ali imetniku dovoljenja za promet ***ter sklep, vključno z utemeljitvijo, javno objavi***. **[Sprememba 154]**

2. Komisija z izvedbenimi akti sprejme končni sklep v 12 dneh po pridobitvi mnenja Stalnega odbora za zdravila za uporabo v humani medicini.

Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 214(2) in (3).

3. Kadar država članica odpre pomembna nova vprašanja znanstvene ali tehnične narave, ki niso bila obravnavana v mnenju Agencije, lahko Komisija vlogo vrne Agenciji v nadaljnjo obravnavo. V tem primeru se postopki iz odstavkov 1 in 2 znova začnejo po prejemu odgovora Agencije.

4. Sklep iz odstavka 2 se naslovi na vse države članice in posreduje v vednost vlagatelju ali imetniku dovoljenja za promet. Zadevne države članice in referenčna država članica v 30 dneh po uradnem obvestilu o sklepu sprejmejo sklep o izdaji ali odvzemu dovoljenja za promet ali po potrebi spremenijo pogoje za uskladitev s sklepom iz odstavka 2. Pri sklepu o izdaji, začasnem odvzemu, odvzemu ali spremembi dovoljenja za promet se države članice sklicujejo na sklep, sprejet v skladu z odstavkom 2. O tem ustrezno obvestijo Agencijo.

5. Kadar področje uporabe postopka, začetega na podlagi člena 95, vključuje zdravila, zajeta v centraliziranem dovoljenju za promet v skladu členom 95(2), tretji pododstavek, Komisija po potrebi sprejme sklepe o spremembi, začasnem odvzemu ali odvzemu dovoljenj za promet ali o zavrnitvi podaljšanja zadevnih dovoljenj za promet v skladu s tem členom.

Oddelek 6

Rezultati pregleda vloge za nacionalno dovoljenje za promet

Člen 43

Izdaja nacionalnega dovoljenja za promet

1. Ko pristojni organ države članice izda nacionalno dovoljenje za promet, obvesti vlagatelja vloge za dovoljenje za promet o povzetku glavnih značilnosti zdravila, navodilih za uporabo, označevanju in vseh pogojih, določenih v skladu s členoma 44 in 45, skupaj z roki za izpolnitev navedenih pogojev.

2. Pristojni organi držav članic sprejmejo vse potrebne ukrepe za zagotovitev, da so informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila skladne z informacijami, sprejetimi ob izdaji nacionalnega dovoljenja za promet ali pozneje.

3. Pristojni organi držav članic brez nepotrebnega odlašanja objavijo nacionalno dovoljenje za promet skupaj s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, navodilom za uporabo***, načrtom za usmerjeno rabo antimikrobikov in dostop do njih ter posebnimi zahtevami glede informacij iz člena 17(1), točki (a) in (b),*** in vsemi pogoji, določenimi v skladu s ~~členoma~~***členi 17,*** 44 in 45, vsemi obveznostmi, naloženimi naknadno v skladu s členom 87, ter vsemi roki za izpolnitev teh pogojev in obveznosti, za vsako zdravilo, za katero so izdali dovoljenje za promet. **[Sprememba 155]**

4. Pristojni organ države članice lahko preuči dodatne razpoložljive dokaze in se odloči na njihovi podlagi, ne glede na podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet. Na tej podlagi se povzetek glavnih značilnosti zdravila posodobi, če dodatni dokazi vplivajo na razmerje med koristmi in tveganji zdravila. ***Pristojni organ o svoji odločitvi in razlogih zanjo brez nepotrebnega odlašanja obvesti imetnika dovoljenja za promet.*** **[Sprememba 156]**

5. Pristojni organi držav članic pripravijo poročilo o oceni in pripombe na dokumentacijo glede rezultatov farmacevtskih in nekliničnih preskusov, kliničnih študij, sistema za obvladovanje tveganj, ocene tveganja za okolje in sistema farmakovigilance zadevnega zdravila.

6. Pristojni organi držav članic po izbrisu vseh podatkov poslovno zaupne narave brez nepotrebnega odlašanja dajo na voljo javnosti poročilo o oceni skupaj z razlogi za svoje mnenje. Utemeljitev se predloži ločeno za vsako terapevtsko indikacijo, za katero je bila vložena vloga.

7. Javno poročilo o oceni iz odstavka 5 vključuje povzetek, napisan tako, da je razumljiv javnosti. Povzetek vsebuje zlasti del, ki se nanaša na pogoje uporabe zdravila.

Člen 44

Nacionalno dovoljenje za promet, za katero veljajo določeni pogoji

1. Dovoljenje za promet z zdravilom se lahko izda, če je izpolnjen eden ali več naslednjih pogojev:

(a) izvedba nekaterih ukrepov za zagotovitev varne uporabe zdravila, ki se vključi v sistem za obvladovanje tveganj;

(b) izvedba študij varnosti po izdaji dovoljenja za promet;

(c) izpolnjevanje obveznosti glede evidentiranja domnevnih neželenih učinkov ali poročanja o njih, ki so strožje od zahtev iz poglavja IX;

(d) drugi pogoji ali omejitve glede varne in učinkovite uporabe zdravila;

(e) obstoj ustreznega sistema farmakovigilance;

(f) izvedba študij učinkovitosti po izdaji dovoljenja za promet, v katerih se opredelijo nekatera vprašanja o učinkovitosti zdravila, ki se lahko razrešijo šele po tem, ko je bilo zdravilo dano na trg;

(g) v primeru zdravil, pri katerih ***zaradi ustrezno utemeljenih razlogov, navedenih v poročilu o oceni,*** obstaja precejšnja negotovost glede nadomestne končne točke v zvezi s pričakovanim zdravstvenim izidom, obveznost dokazovanja klinične koristi po izdaji dovoljenja za promet ***s posebnim poudarkom na novih učinkovinah in terapevtskih indikacijah***, kadar je to primerno in pomembno za razmerje med koristmi in tveganji; **[Sprememba 157]**

(h) izvedba študij ocene tveganja za okolje po izdaji dovoljenja za promet, zbiranje podatkov o spremljanju ali informacij o uporabi, če je treba po tem, ko je bilo zdravilo dano v promet, dodatno raziskati ugotovljene ali morebitne pomisleke glede tveganj za okolje ali javno zdravje, vključno z antimikrobično odpornostjo;

(i) izvedba študij po izdaji dovoljenja za promet za izboljšanje varne in učinkovite uporabe zdravila;

(j) če je ustrezno, izvedba posebnih validacijskih študij za posamezna zdravila, da bi se kontrolne metode, ki temeljijo na uporabi živali, nadomestile s kontrolnimi metodami, ki ne temeljijo na uporabi živali.

Obveznost izvedbe študij učinkovitosti po izdaji dovoljenja za promet iz prvega pododstavka, točka (f), temelji na delegiranih aktih, sprejetih v skladu s členom 88.

2. V dovoljenju za promet so po potrebi določeni roki za izpolnitev pogojev iz prvega pododstavka odstavka 1.

Člen 45

Nacionalno dovoljenje za promet, izdano v izjemnih okoliščinah

1. V izjemnih okoliščinah, kadar vlagatelj v vlogi v skladu s členom 6 za dovoljenje za promet z zdravilom ali v vlogi v skladu s členom 92 za novo terapevtsko indikacijo obstoječega dovoljenja za promet ne more predložiti celovitih podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila v običajnih pogojih uporabe, lahko pristojni organ države članice z odstopanjem od člena 6 pod posebnimi pogoji izda dovoljenje v skladu s členom 43, če so izpolnjene naslednje zahteve:

(a) vlagatelj je v dokumentaciji vloge dokazal, da obstajajo objektivni in preverljivi razlogi, ki temeljijo na razlogih iz Priloge II, zaradi katerih ne more predložiti celovitih podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila v običajnih pogojih uporabe;

(b) dokumentacija vloge je popolna in izpolnjuje vse zahteve iz te direktive, razen podatkov iz točke (a);

(c) v sklep pristojnih organov držav članic so vključeni posebni pogoji, zlasti za zagotovitev varnosti zdravila, pa tudi za zagotovitev, da imetnik dovoljenja za promet uradno obvesti pristojne organe držav članic o vseh dogodkih v zvezi z uporabo zdravila in po potrebi ustrezno ukrepa.

2. Ohranitev odobrene nove terapevtske indikacije in veljavnost nacionalnega dovoljenja za promet sta povezani s ponovno oceno pogojev iz odstavka 1, ki se izvede po dveh letih od datuma odobritve nove terapevtske indikacije ali izdaje dovoljenja za promet, nato pa s pogostostjo na podlagi tveganja, ki jo določijo pristojni organi države članice in je navedena v dovoljenju za promet.

Ta ponovna ocena se izvede na podlagi vloge imetnika dovoljenja za promet za ohranitev odobrene nove terapevtske indikacije ali podaljšanje dovoljenja za promet v izjemnih okoliščinah.

Člen 46

Veljavnost in podaljšanje dovoljenja za promet

1. Brez poseganja v odstavek 4 dovoljenje za promet z zdravilom velja za nedoločen čas.

Z odstopanjem od prvega pododstavka je nacionalno dovoljenje za promet, izdano v skladu s členom 45(1), veljavno pet let in se podaljša v skladu z odstavkom 2.

Z odstopanjem od prvega pododstavka se lahko pristojni organ države članice ob izdaji nacionalnega dovoljenja za promet iz objektivnih in ustrezno utemeljenih razlogov v zvezi z varnostjo zdravila odloči, da veljavnost nacionalnega dovoljenja za promet omeji na pet let.

2. Imetnik dovoljenja za promet lahko vloži vlogo za podaljšanje nacionalnega dovoljenja za promet, izdanega v skladu z drugim ali tretjim pododstavkom odstavka 1. Taka vloga se vloži vsaj devet mesecev pred prenehanjem veljavnosti nacionalnega dovoljenja za promet.

3. Ko je vloga za podaljšanje vložena v roku iz odstavka 2, ostane nacionalno dovoljenje za promet veljavno, dokler pristojni organ države članice ne sprejme sklepa.

4. Pristojni organ države članice lahko na podlagi ponovne ocene razmerja med koristmi in tveganji podaljša nacionalno dovoljenje za promet. Po podaljšanju je dovoljenje za promet veljavno za nedoločen čas.

Člen 47

Zavrnitev nacionalnega dovoljenja za promet

1. Nacionalno dovoljenje za promet se zavrne, če se po preverjanju podrobnih podatkov in dokumentacije iz člena 6 in ob upoštevanju posebnih zahtev iz členov 9 do 14 sprejme stališče, da:

(a) se razmerje med koristmi in tveganji ne šteje za ugodno;

(b) vlagatelj ni pravilno ali zadostno dokazal kakovosti, varnosti ali učinkovitosti zdravila;

(c) kvalitativna in kvantitativna sestava zdravila ne ustrezata deklarirani;

(d) je ocena tveganja za okolje nepopolna ali pa je vlagatelj ni dovolj utemeljil ***in ni dovolj utemeljil in obrazložil razloga za nepopolnost ocene*** ali da vlagatelj ni zadostno obravnaval tveganj, opredeljenih v oceni tveganja za okolje***, ali jih ni zadostno obravnaval z ukrepi za zmanjšanje tveganja v skladu s členom 22(3)***; **[Sprememba 158]**

(da) Za zdravila, za katera je bilo prvo dovoljenje za promet z referenčnim zdravilom izdano pred 30. oktobrom 2005, se lahko izdaja nacionalnega dovoljenja za promet zavrne, če se meni, da je ocena tveganja za okolje nepopolna ali nezadostno utemeljena in je ta zdravila mogoče opredeliti kot potencialno škodljiva za okolje; **[Sprememba 159]**

(e) označevanje in navodilo za uporabo, ki ju predlaga vlagatelj, nista v skladu s poglavjem VI.

2. Nacionalno dovoljenje za promet se zavrne tudi, če kateri koli podrobni podatki ali dokumentacija, predloženi v podporo vlogi, niso v skladu s členom 6(1) do (6) in členi 9 do 14.

3. Vlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet je odgovoren za točnost predloženih podatkov in dokumentacije.

Oddelek 7

Posebne zahteve za pediatrična zdravila

Člen 48

Skladnost z načrtom pediatričnih raziskav

1. Pristojni organ države članice, za katero je vložena vloga za dovoljenje za promet ali spremembo dovoljenja za promet v skladu z določbami tega poglavja ali poglavja VIII, preveri, ali vloga izpolnjuje zahteve iz člena 6(5).

2. Če je vloga vložena v skladu s postopkom iz oddelkov 3 in 4 tega poglavja, referenčna država članica preveri skladnost in po potrebi tudi zaprosi za mnenje Agencije v skladu z odstavkom 3, točka (b).

3. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini iz člena 148 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] se lahko v naslednjih primerih zaprosi za mnenje o tem, ali so študije, ki jih je izvedel vlagatelj, v skladu z dogovorjenim načrtom pediatričnih raziskav, kot je opredeljen v členu 74 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004]:

(a) za mnenje ga lahko zaprosi vlagatelj, preden vloži vlogo za dovoljenje za promet ali spremembo dovoljenja za promet;

(b) za mnenje ga lahko zaprosi pristojni organ države članice med validacijo vloge za dovoljenje za promet ali spremembo dovoljenja za promet, ki še ne vsebuje takega mnenja.

4. V primeru zahtevka v skladu z odstavkom 3, točka (a), vlagatelj ne vloži svoje vloge, dokler Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ne predloži svojega mnenja, kopija mnenja pa se priloži vlogi.

5. Države članice ustrezno upoštevajo mnenje, pripravljeno v skladu z odstavkom 3.

6. Kadar pristojni organ države članice med znanstveno oceno popolne vloge za dovoljenje za promet ali spremembo dovoljenja za promet ugotovi, da študije niso v skladu z dogovorjenim načrtom pediatričnih raziskav, zdravilo ni upravičeno do nagrad in spodbud iz člena 86.

Člen 49

Podatki, ki izhajajo iz načrta pediatričnih raziskav

1. Če se dovoljenje za promet ali sprememba dovoljenja za promet izda v skladu z določbami tega poglavja ali določbami poglavja VIII:

(a) se rezultati vseh kliničnih študij, izvedenih v skladu z dogovorjenim načrtom pediatričnih raziskav, kot je navedeno v členu 6(5), točka (a), vključijo v povzetek glavnih značilnosti zdravila in po potrebi v navodilo za uporabo, ali

(b) se vsaka dogovorjena opustitev iz člena 6(5), točki (b) in (c), evidentira v povzetku glavnih značilnosti zdravila in po potrebi v navodilu za uporabo zadevnega zdravila.

2. Če je vloga skladna z vsemi ukrepi iz dogovorjenega in izvedenega načrta pediatričnih raziskav in če povzetek glavnih značilnosti zdravila odraža rezultate študij, izvedenih v skladu z dogovorjenim načrtom pediatričnih raziskav, pristojni organ države članice v dovoljenje za promet vključi izjavo o skladnosti vloge z dogovorjenim in izvedenim načrtom pediatričnih raziskav. ***Pristojni organ zaključke o oceni skladnosti z dogovorjenim dokončanim načrtom pediatričnih preiskav javno objavi.*** **[Sprememba 160]**

3. Vloga za nove terapevtske indikacije, vključno s pediatričnimi indikacijami, nove farmacevtske oblike, nove jakosti in nove poti aplikacije zdravil, ki so odobrena v skladu z določbami tega poglavja ali določbami poglavja VIII in zaščitena z dodatnim varstvenim certifikatom v skladu z [Uredbo (ES) št. 469/2009 – Urad za publikacije: nadomestiti sklic z novim instrumentom, ko bo sprejet] ali s patentom, ki omogoča podelitev dodatnega varstvenega certifikata, se lahko vloži po postopku iz členov 41 in 42.

4. Postopek iz odstavka 3 je omejen na oceno določenega dela povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki naj bi se spremenil.

Poglavje IV

Receptni status

Člen 50

Receptni status zdravil

1. Ko se izda dovoljenje za promet, pristojni organi z uporabo meril iz člena 51 določijo receptni status zdravila kot:

(a) zdravilo na recept ali

(b) zdravilo brez recepta.

2. Pristojni organi lahko določijo podkategorije za zdravila na recept. V tem primeru določijo naslednji receptni status:

(a) zdravila na obnovljivi ali neobnovljivi zdravniški recept;

(b) zdravila na posebni zdravniški recept;

(c) zdravila na „omejeni“ zdravniški recept, namenjena izključno za uporabo na določenih specializiranih področjih.

Člen 51

Zdravila na recept

1. Zdravilo se izda na zdravniški recept, če:

(a) je lahko neposredno ali posredno nevarno tudi ob pravilni uporabi, če se uporablja brez zdravniškega nadzora;

(b) se pogosto in v zelo veliki meri uporablja nepravilno, zaradi česar je lahko neposredno ali posredno nevarno za zdravje ljudi;

(c) vsebuje snovi ali pripravke iz njih, katerih delovanje ali neželeni učinki zahtevajo nadaljnje preiskave;

(d) ga običajno predpiše zdravnik za parenteralno aplikacijo;

(e) je ***antibiotik ali kateri koli drugi*** antimikrobik **z *ugotovljenim tveganjem antimikrobične odpornosti*** ali **[Sprememba 161]**

(f) vsebuje učinkovino***, adjuvant ali drugo sestavino ali komponento***, ki je obstojna, bioakumulativna in strupena ali zelo obstojna in zelo bioakumulativna ali obstojna, mobilna in strupena ali zelo obstojna in zelo mobilna ter za katero se kot ukrep za zmanjšanje tveganja za okolje zahteva zdravniški recept, razen če uporaba zdravila in varnost pacienta zahtevata drugače. **[Sprememba 162]**

1a. Komisija sprejme izvedbene akte, s katerimi doda nadaljnje antimikrobike, ki imajo receptni status zdravila na recept, kadar Agencija ugotovi tveganje antimikrobične odpornosti. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 214(2). **[Sprememba 163]**

2. Države članice lahko določijo dodatne pogoje za predpisovanje antimikrobikov, omejijo veljavnost zdravniškega recepta in omejijo predpisane količine na količino, ki je potrebna za zadevno zdravljenje ali terapijo, ***tako da odobrijo uporabo enot predhodno narezanih pretisnih omotov*** ali za nekatera antimikrobična zdravila določijo uporabo posebnega ali omejenega zdravniškega recepta. **[Sprememba 164]**

2a. Za recepte za antibiotike veljajo naslednji pogoji:

(a) omejeni so na količino, potrebno za zadevno zdravljenje ali terapijo;

(b) antibiotiki se predpišejo samo za omejeno obdobje, da se zajame obdobje tveganja, kadar se uporabljajo kot profilaksa;

(c) če diagnostični test ni bil opravljen, je potrebna utemeljitev. **[Sprememba 165]**

2b. Kadar je mogoče, države članice določijo predpisovanje in izdajanje zadevnega zdravljenja ali terapije na enoto. **[Sprememba 166]**

3. Kadar države članice določijo podkategorijo zdravil na posebni zdravniški recept, upoštevajo naslednje dejavnike:

(a) zdravilo v količini, ki ni izvzeta iz posebnih določil konvencije, vsebuje snov, ki se uvršča med narkotične ali psihotropne snovi v smislu mednarodno veljavnih konvencij;

(b) zdravilo v primeru nepravilne uporabe verjetno predstavlja znatno tveganje za zlorabo zdravil, povzroča zasvojenost ali se zlorablja za nezakonite namene ali

(c) zdravilo vsebuje snov, za katero bi se zaradi njene novosti ali njenih lastnosti kot previdnostni ukrep lahko štelo, da spada v skupino iz točke (a).

4. Kadar države članice določijo podkategorijo zdravil na omejeni zdravniški recept, upoštevajo naslednje dejavnike:

(a) zdravilo je zaradi svojih farmacevtskih lastnosti ali novosti ali v interesu javnega zdravja namenjeno izključno zdravljenju, ki se lahko izvaja le v bolnišnici;

(b) zdravilo se uporablja za zdravljenje bolezni, ki jih je treba diagnosticirati v bolnišničnem okolju ali v ustanovah z ustreznimi diagnostičnimi zmogljivostmi, čeprav se aplikacija in nadaljnje spremljanje lahko izvajata drugje;

(c) zdravilo je namenjeno ambulantnim pacientom, vendar lahko njegova uporaba povzroči zelo resne neželene učinke, zaradi česar sta potrebna recept zdravnika specialista in poseben nadzor med zdravljenjem~~.~~***;***

(ca) tveganje antimikrobične odpornosti zaradi uporabe zdravila, vključno z morebitnimi ukrepi za zmanjšanje tega tveganja. **[Sprememba 167]**

5. Pristojni organ lahko opusti uporabo odstavkov 1, 3 in 4 ob upoštevanju:

(a) največjega enkratnega odmerka, največjega dnevnega odmerka, jakosti, farmacevtske oblike, nekaterih vrst pakiranja ali

~~(b) drugih okoliščin uporabe, ki jih je navedel.~~ **[Sprememba 168]**

6. Če pristojni organ zdravil ne razvrsti v podkategorije iz člena 50(2), merila iz odstavkov 3 in 4 vseeno upošteva pri določanju, ali se katero koli zdravilo razvrsti kot zdravilo na recept.

Člen 52

Zdravila brez recepta

Zdravila brez recepta so tista, ki ne izpolnjujejo meril iz člena 51.

Člen 53

Seznam zdravil na recept

Pristojni organi sestavijo seznam zdravil, za katera se na njihovem ozemlju zahteva zdravniški recept, in po potrebi navedejo kategorijo receptnega statusa. Seznam letno posodabljajo.

Člen 54

Sprememba receptnega statusa

Ko se seznanijo z novimi dejstvi, pristojni organi proučijo in po potrebi spremenijo receptni status zdravila na podlagi meril iz člena 51.

Člen 55

Varstvo podatkov v zvezi z dokazi za spremembo receptnega statusa

Kadar je bila sprememba receptnega statusa zdravila odobrena na podlagi pomembnih nekliničnih preskusov ali kliničnih študij, se pristojni organ ne sklicuje na rezultate teh preskusov ali študij, ko proučuje vlogo drugega vlagatelja vloge za dovoljenje za promet ali imetnika dovoljenja za promet za spremembo receptnega statusa iste snovi eno leto po odobritvi prvotne spremembe.

Poglavje V

Obveznosti in odgovornost imetnika dovoljenja za promet

Člen 56

Splošne obveznosti

1. Imetnik dovoljenja za promet je odgovoren, da je zdravilo, na katerega se nanaša dovoljenje za promet, ki mu je bilo izdano, dostopno na trgu. Imenovanje predstavnika imetnika dovoljenja za promet tega imetnika dovoljenja za promet ne odvezuje njegove pravne odgovornosti.

2. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ki je dano v promet v državi članici, obvesti pristojni organ zadevne države članice o datumu dejanskega dajanja zdravila v promet v tej državi članici, pri čemer upošteva različne odobrene predstavitve.

3. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ki je dano v promet v državi članici, v okviru svoje odgovornosti zagotovi ustrezno in neprekinjeno preskrbo veletrgovcev, lekarn ali oseb, pooblaščenih za izdajanje zdravil, s tem zdravilom, tako da so pokrite potrebe pacientov v zadevni državi članici.

Poleg tega bi morale biti ureditve za izvajanje prvega pododstavka utemeljene z razlogi varovanja javnega zdravja in sorazmerne s ciljem takega varovanja v skladu s pravili Pogodbe, zlasti tistimi, ki se nanašajo na prosti pretok blaga in konkurenco.

4. Imetnik dovoljenja za promet na vseh stopnjah proizvodnje in distribucije zagotovi, da vhodne snovi in sestavine zdravil ter zdravila izpolnjujejo zahteve iz te direktive in po potrebi [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] in drugega prava Unije, ter preveri, ali so take zahteve izpolnjene.

5. Za integralno kombinacijo zdravila z medicinskim pripomočkom in za kombinacije zdravila z izdelkom, ki ni medicinski pripomoček, je imetnik dovoljenja za promet odgovoren za celoten izdelek v smislu skladnosti zdravila z zahtevami te direktive in [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

6. Imetnik dovoljenja za promet ima sedež v Uniji.

7. Kadar imetnik dovoljenja za promet meni ali utemeljeno domneva, da zdravilo, ki ga je dal v promet, ni v skladu z dovoljenjem za promet ali s to direktivo in [revidirano Uredbo (ES) št. 726/2004], nemudoma sprejme potrebne korektivne ukrepe, da zagotovi skladnost tega zdravila ali ga po potrebi umakne ali odpokliče. Imetnik dovoljenja za promet o tem takoj obvesti pristojne organe in zadevne distributerje.

8. Imetnik dovoljenja za promet pristojnim organom na zahtevo zagotovi zadostne količine brezplačnih vzorcev za izvajanje kontrol v zvezi z zdravili, ki jih je dal v promet.

9. Imetnik dovoljenja za promet pristojnemu organu na zahtevo predloži vse podatke v zvezi z obsegom prodaje zdravila in vse podatke, ki jih ima na voljo v zvezi s številom receptov.

Člen 57

Odgovornost poročanja o javni finančni podpori

1. Imetnik dovoljenja za promet javnosti prijavi vsako neposredno finančno podporo, ki jo je prejel od katerega koli javnega organa***, organa, financiranega z javnimi sredstvi, ali človekoljubne ali nepridobitne organizacije ali sklada, ne glede na njegovo geografsko lokacijo, in vsako posredno finančno podporo, ki jo je prejel od katerega koli javnega organa*** ali organa, financiranega z javnimi sredstvi, ***Unije ali njenih držav članic*** v zvezi z vsemi dejavnostmi za raziskave in razvoj zdravila, ki jih zajema nacionalno ali centralizirano dovoljenje za promet, ne glede na to, kateri pravni subjekt je prejel to podporo. **[Sprememba 169]**

2. Imetnik dovoljenja za promet v 30 dneh po izdaji dovoljenja za promet:

(a) pripravi elektronsko poročilo, v katerem so navedeni:

(i) znesek prejete finančne podpore in datum prejema;

(ii) ~~javni organ ali organ, financiran z javnimi sredstvi~~***subjekt***, ki je zagotovil finančno podporo iz točke (i); **[Sprememba 170]**

(iii) pravni subjekt, ki je prejel podporo iz točke (i);

(iiia) po potrebi vsi neodvisni pravni subjekti, od katerih je pridobil licenco v zvezi z zdravilom ali pridobil zdravilo v predhodnih fazah razvoja, in stopnja postopka raziskav in razvoja, na kateri se je to zgodilo. Imetnik dovoljenja za promet, kolikor je to mogoče, v poročilo vključi informacije o prejetih sredstvih iz odstavka 1 za zadevno zdravilo. **[Sprememba 171]**

(b) zagotovi, da je elektronsko poročilo točno in da ga je revidiral neodvisni zunanji presojevalec;

(c) poskrbi, da je elektronsko poročilo dostopno javnosti prek namenske spletne strani;

(d) sporoči elektronsko povezavo do take spletne strani pristojnemu organu države članice ali po potrebi Agenciji.

3. Za zdravila, odobrena v skladu s to direktivo, pristojni organ države članice Agenciji pravočasno sporoči elektronsko povezavo.

4. Imetnik dovoljenja za promet posodablja elektronsko povezavo in po potrebi letno posodablja poročilo.

5. Države članice sprejmejo ustrezne ukrepe za zagotovitev, da imetnik dovoljenja za promet s sedežem v njihovi državi upošteva odstavke 1, 2 in 4.

6. Komisija ~~lahko~~***do [12 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive]*** sprejme izvedbene akte, s katerimi določi načela in obliko informacij, ki jih je treba sporočiti v skladu z odstavkom 2. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 214(2). **[Sprememba 172]**

6a. Agencija na svojem spletnem mestu objavi povezave na informacije, ki so ji sporočene v skladu z odstavkoma 2 in 3, po potrebi razvrščene po zdravilu in državi članici. **[Sprememba 173]**

Člen 58

Sledljivost snovi, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravil

1. Imetnik dovoljenja za promet po potrebi zagotovi sledljivost učinkovine, vhodne snovi, pomožne snovi ali katere koli druge snovi, ki naj bi bila prisotna v zdravilu v vseh fazah proizvodnje in distribucije ali za katero se pričakuje, da bo prisotna.

2. Imetnik dovoljenja za promet mora biti sposoben identificirati vsako fizično ali pravno osebo, ki ga je oskrbovala z učinkovino, vhodno snovjo, pomožno snovjo ali katero koli drugo snovjo, ki naj bi bila prisotna v zdravilu ali za katero se pričakuje, da bo prisotna.

3. Imetnik dovoljenja za promet in njegovi dobavitelji učinkovine, vhodne snovi, pomožne snovi ali katere koli druge snovi, ki se uporablja pri proizvodnji zdravila, imajo vzpostavljene sisteme in postopke, ki omogočajo, da so informacije iz odstavka 2 na zahtevo na voljo pristojnim organom.

4. Imetnik dovoljenja za promet in njegovi dobavitelji imajo vzpostavljene sisteme in postopke za identifikacijo drugih fizičnih ali pravnih oseb, ki so bile oskrbovane z zdravili iz odstavka 2. Te informacije se na zahtevo dajo na voljo pristojnim organom.

Člen 58a

Obveznost vložitve vloge za določanje cen in povračila v vseh državah članicah

1. Imetnik dovoljenja za promet na zahtevo države članice, v kateri je dovoljenje za promet veljavno, v dobri veri in v okviru svoje odgovornosti vloži vlogo za določanje cen in povračila za zdravilo ter se po potrebi o tem pogaja. V primeru pozitivne odločitve o odobritvi prometa z zdravilom v skladu z Direktivo 89/105/EGS velja obveznost iz člena 56(3) te direktive, da je treba zagotoviti ustrezno in neprekinjeno preskrbo za izpolnjevanje potreb pacientov v tej državi članici. Vlogo za določanje cen in povračila za zdravilo je treba predložiti najpozneje 12 mesecev od datuma, ko je država članica podala zahtevo, ali v 24 mesecih od tega datuma za katerega koli od naslednjih subjektov:

(i) MSP;

(ii) subjekte, ki ne opravljajo gospodarske dejavnosti (v nadaljnjem besedilu: nepridobitni subjekt) ter

(iii) podjetja, ki so do izdaje dovoljenja za promet prejela največ pet centraliziranih dovoljenj za promet za zadevno podjetje ali, v primeru podjetja, ki je del skupine, za skupino, katere del je, od ustanovitve podjetja ali skupine, kar nastopi prej.

Roka iz prvega pododstavka tega odstavka se podaljšata za šest mesecev, potem ko imetnik dovoljenja za promet obvesti pristojni organ. Imetnik dovoljenja za promet v tem primeru navede razloge za zamudo. Imetnik dovoljenja za promet prek sistema EU za obveščanje o dostopu do zdravil iz člena 58b sporoči, da je izpolnil obveznosti iz prvega pododstavka tega odstavka.

2. Za namene odstavka 1 tega člena države članice zahtevo ali obvestilo, da bodo zahtevo podale pozneje, podajo v enem letu od izdaje dovoljenja za promet. To sporočijo prek sistema EU za obveščanje o dostopu do zdravil iz člena 58b, pri čemer morajo obvestilu, da bodo zahtevo podale pozneje, priložiti utemeljitev. Potem ko imetnik dovoljenja za promet predloži vlogo za določanje cen in povračila, se uporablja Direktiva 89/105/EGS. Če država članica ne upošteva rokov, določenih v Direktivi 89/105/EGS, se šteje, da je obveznost imetnika dovoljenja za promet, ki je določena v tem členu, v tej državi članici izpolnjena.

3. Z odstopanjem od odstavka 1 se lahko imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, določenim kot zdravilo sirota, ali zdravilom za napredno zdravljenje namesto tega odloči, da bo obveznosti iz odstavka 1 upošteval samo v državah članicah, v katerih je bila ugotovljena zadevna populacija pacientov.

4. Na podlagi dogovora med državo članico in imetnikom dovoljenja za promet se lahko uporabljajo roki, drugačni od tistih iz odstavkov 1 in 2. Država članica se lahko po vložitvi zahteve v skladu z odstavkom 1 odloči, da bo odobrila opustitev za določeno zdravilo, po čemer se šteje, da je obveznost predložitve vloge v tej državi članici izpolnjena.

5. Komisija sprejme delegirane akte v skladu s členom 215, da zaradi narave tega zdravila ali trga zanj to direktivo dopolni z določitvijo meril za izvzetje zdravil iz obveznosti, določenih v tem členu. Z delegiranimi akti razvijalcem zagotovi jasnost glede uporabe izvzetij ter določi zahteve v zvezi z nepristranskostjo in preglednostjo odločitev v izvedbenih aktih iz tega člena. Komisija po posvetovanju z Agencijo z izvedbenimi akti sprejme seznam zdravil, ki se izvzamejo iz obveznosti, določenih v tem členu. Pri vključitvi zdravila na ta seznam se po potrebi upoštevajo okoliščine, povezane z regulativnimi postopki in postopki povračil, ki se nanašajo na posamezna zdravila, ali s tem, da aplikacija zdravila v večini držav članic ni izvedljiva. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 214(2).

6. Če se dovoljenje za promet pred iztekom obdobja iz odstavka 1 prenese na drug pravni subjekt, se na novega imetnika dovoljenja za promet prenesejo tudi obveznosti.

7. Komisija z izvedbenimi akti vzpostavi spravni mehanizem, ki olajša razprave med vlagatelji in državami članicami za reševanje morebitnih sporov v zvezi s postopkom vložitve vlog za določanje cen in povračila ob upoštevanju rokov iz Direktive 89/105/EGS. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 214(2). V primeru trajnega nesoglasja med vlagateljem in državo članico glede izpolnjevanja obveznosti iz tega člena se na Komisijo prenese pooblastilo, da na podlagi mnenja Agencije izda pravno zavezujoč sklep.

8. Ta člen imetniku dovoljenja za promet ne preprečuje, da bi vložil vlogo za določanje cen in povračila ter dal zdravilo v promet v državi članici, ne da bi ta podala zahtevo v skladu z odstavkom 1. **[Sprememba 174]**

Člen 58b

Sistem EU za obveščanje o dostopu do zdravil

1. Komisija vzpostavi in vzdržuje elektronski sistem obveščanja za obveščanje o izpolnjevanju obveznosti iz člena 58a (v nadaljnjem besedilu: sistem EU za obveščanje o dostopu do zdravil). Ta sistem je interoperabilen z drugimi ustreznimi odložišči podatkov za zdravila po vsej Uniji.

2. Imetnik dovoljenja za promet sistem EU za obveščanje o dostopu do zdravil uporablja, da sporoči, da je izpolnil obveznosti iz člena 58a. V državah članicah, v katerih je dovoljenje za promet veljavno, pristojni nacionalni organ prek sistema EU za obveščanje o dostopu do zdravil sporoči, da je imetnik dovoljenja za promet izpolnil svoje obveznosti iz člena 58a.

3. Komisija do... [3 leta po datumu začetka veljavnosti te direktive] sprejme izvedbene akte za določitev tehničnih in organizacijskih zahtev. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 214(2).

4. Komisija do... [pet let po datumu začetka veljavnosti te direktive] oceni izvedljivost razširitve sistema EU za obveščanje o dostopu do zdravil na druga področja postopka določanja cen zdravil, kot je določeno v Direktivi 89/105/EGS, in po potrebi sprejme izvedbene akte za vzpostavitev tega razširjenega sistema. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 214(2) te direktive. Anonimizirani podatki iz sistema EU za obveščanje o dostopu do zdravil, združeni na ravni držav članic, se lahko javno objavijo za namen poročanja o dostopu iz člena 86a. **[Sprememba 175]**

Člen 59

Dajanje v promet izdelkov s pediatričnimi indikacijami

Če so zdravila odobrena za pediatrično indikacijo po zaključku dogovorjenega načrta pediatričnih raziskav in so bila ta zdravila že dana v promet z drugimi terapevtskimi indikacijami, imetnik dovoljenja za promet v dveh letih od datuma odobritve pediatrične indikacije da zdravilo v promet ob upoštevanju pediatrične indikacije v vseh državah članicah, kjer je zdravilo že dano v promet.

Register, ki ga usklajuje Agencija in je na voljo javnosti, vsebuje podatke o rokih.

Člen 60

Prenehanje dajanja pediatričnih zdravil v promet

Če je zdravilo odobreno za pediatrično indikacijo in je imel imetnik dovoljenja za promet koristi od nagrad ali spodbud v skladu s členom 86 te direktive ali členom 93 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] in so ta obdobja varstva potekla, in če imetnik dovoljenja za promet namerava prenehati dajati zdravilo v promet, imetnik dovoljenja za promet prenese dovoljenje za promet na tretjo osebo ali dovoli tretji osebi, ki je izjavila, da namerava še naprej dajati zadevno zdravilo v promet, da na podlagi člena 14 uporabi farmacevtsko, neklinično in klinično dokumentacijo iz dokumentacije zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet obvesti pristojne organe o svoji nameri, da bo prenehal dajati zdravilo v promet, najmanj dvanajst mesecev pred prekinitvijo. Pristojni organi to dejstvo objavijo.

Člen 61

Odgovornost imetnika dovoljenja za promet

Dovoljenje za promet ne vpliva na civilno in kazensko odgovornost imetnika dovoljenja za promet.

Poglavje VI

Informacije o izdelku in označevanje

Člen 62

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila vsebuje podatke iz Priloge V.

2. Kar zadeva dovoljenja za promet v skladu s členoma 9 in 11 ter naknadne spremembe takih dovoljenj za promet, če je ena ali več terapevtskih indikacij, doziranj, farmacevtskih oblik, metod ali poti aplikacije ali morebitnih drugih načinov, na katere se lahko uporabi zdravilo, v času dajanja generičnega ali podobnega biološkega zdravila v promet še vedno zajeta v patentnem pravu ali dodatnem varstvenem certifikatu za zdravila, lahko vlagatelj vloge za dovoljenje za promet z generičnim ali podobnim biološkim zdravilom zahteva, da se te informacije ne vključijo v njihovo dovoljenje za promet.

3. V povzetek glavnih značilnosti vseh zdravil se vključi standardno besedilo, ki od zdravstvenih delavcev izrecno zahteva, da v skladu z nacionalnim sistemom poročanja iz člena 106(1) poročajo o vseh domnevnih neželenih učinkih. V skladu z drugim pododstavkom člena 106(1) so na voljo različni načini poročanja, vključno z elektronskim poročanjem.

Člen 63

Splošna načela o navodilu za uporabo

1. Zdravilom je obvezno priložiti navodilo za uporabo.

2. Navodilo za uporabo je napisano in oblikovano na jasen in razumljiv način, ki uporabnikom omogoča ustrezno ukrepanje, po potrebi s pomočjo zdravstvenih delavcev.

3. Države članice se lahko odločijo, da je ***za posamezna zdravila, kategorije zdravil ali vsa zdravila*** navodilo za uporabo na voljo v papirni ~~ali~~***in*** elektronski obliki ali ~~obojc~~***samo v elektronski obliki. V slednjem primeru odločitev sprejmejo šele po posvetovanju s pacienti, oskrbovalci in drugimi ustreznimi deležniki***. Če v državi članici ni takšnih posebnih pravil, se ***navodilo za uporabo da na voljo v elektronski obliki in se*** v ovojnino zdravila vključi ~~navodilo za uporabo~~ v papirni obliki. Če je navodilo za uporabo na voljo samo v elektronski obliki, je treba pacientu na zahtevo in brezplačno zagotoviti pravico do tiskanega izvoda navodila za uporabo ter zagotoviti, da so informacije v digitalni obliki zlahka dostopne vsem pacientom ***ter da so napisane in oblikovane jasno in razumljivo***. **[Sprememba 176]**

3a. Če se država članica odloči, da se da navodilo za uporabo na voljo samo v elektronski obliki, paciente obvesti o njihovi pravici do tiskanega izvoda navodila. **[Sprememba 177]**

3b. Če se država članica odloči, da se da navodilo za uporabo na voljo v elektronski obliki, lahko imetnik dovoljenja za promet poleg elektronske oblike prostovoljno zagotovi tudi navodilo za uporabo v papirni obliki. **[Sprememba 178]**

4. Z odstopanjem od odstavkov 1 in 2 se navodilo za uporabo ne zahteva, kadar se informacije, zahtevane v členih 64 in 73, navedejo neposredno na zunanji ovojnini ali na stični ovojnini.

4a. Z odstopanjem od odstavka 3 je lahko navodilo za uporabo na voljo samo v elektronski obliki, kadar naj bi zdravilo izdajal in apliciral usposobljen zdravstveni delavec, namesto da bi si ga apliciral pacient sam. **[Sprememba 179]**

~~5. Komisija je pooblaščena za sprejemanje delegiranih aktov v skladu s členom 215, s katerimi spremeni odstavek 3 in uvede obvezno elektronsko različico navodila za uporabo. Navedeni delegirani akt določa tudi pravico pacienta, da na zahtevo prejme brezplačen tiskan izvod navodila za uporabo. Pooblastilo se uporablja od [Urad za publikacije: vstaviti datum = pet let po 18 mesecih od datuma začetka veljavnosti te direktive].~~ **[Sprememba 180]**

6. Komisija ***do... [12 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive]*** v skladu s postopkom pregleda iz člena 214(2) sprejme izvedbene akte za določitev skupnih standardov o elektronski različici navodil za uporabo, povzetku glavnih značilnosti zdravila in označevanju, pri čemer upošteva razpoložljive tehnologije. **[Sprememba 181]**

6a. Agencija po posvetovanju z državami članicami in ustreznimi deležniki da na voljo sistem za elektronske informacije o izdelku. Sistem je na voljo najpozneje do [24 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive]. **[Sprememba 182]**

7. ~~Kadar je navodilo~~***Pri dostopanju do navodila*** za uporabo ~~na voljo~~ v elektronski obliki~~,~~ se zagotovi pravica posameznika do zasebnosti. ~~Nobena~~***Vsaka*** tehnologija, ki omogoča dostop do informacij, ***zagotavlja varstvo osebnih podatkov v skladu z Uredbo (EU) 2016/679 in Direktivo 2002/58/ES ter*** ne omogoča identifikacije***, profiliranja*** ali sledenja posameznikov niti se ne sme uporabljati v komercialne namene***, vključno z oglaševanjem in trženjem***. **[Sprememba 183]**

Člen 64

Vsebina navodila za uporabo

1. Navodilo za uporabo se pripravi v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila iz člena 62(1) in vključuje podatke iz Priloge VI.

2. K vsem zdravilom se vključi standardizirano besedilo, v katerem se paciente izrecno poziva, da svojemu zdravniku, farmacevtu, zdravstvenemu delavcu ali neposredno nacionalnemu sistemu poročanja iz člena 106(1) sporočijo vse domnevne neželene učinke, in v katerem se navedejo različni načini poročanja, ki so na voljo (elektronsko poročanje, poštni naslov ali drugo) v skladu z drugim pododstavkom člena 106(1).

3. ~~Navodilo za uporabo odraža rezultate posvetovanj~~***Komisija po posvetovanju*** s ciljnimi skupinami pacientov ***in drugimi ustreznimi deležniki sprejme smernice, s katerimi zagotovi, da je navodilo za uporabo berljivo, jasno in enostavno***~~, da bi se zagotovili njegova berljivost, jasnost in enostavnost~~ za uporabo. **[Sprememba 184]**

Člen 65

Vsebina podatkov za označevanje

1. Zunanja ovojnina zdravil ali stična ovojnina, kadar zunanje ovojnine ni, razen ovojnine iz odstavkov 2 in 3 člena 66, vključuje podatke za označevanje iz Priloge IV.

2. Na Komisijo se prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov v skladu s členom 215, da bi:

(a) spremenila seznam podatkov za označevanje iz Priloge IV zaradi upoštevanja znanstvenega napredka ali potreb pacientov;

(b) dopolnila Prilogo IV z določitvijo skrajšanega seznama obveznih podatkov za označevanje, ki se navedejo na zunanji ovojnini večjezičnih pakiranj.

Člen 66

Označevanje pretisnih omotov ali majhne stične ovojnine

1. Podatki, določeni v Prilogi IV, se navedejo na stičnih ovojninah, ki niso navedene v odstavkih 2 in 3***, in na zahtevo pristojnih nacionalnih organov omogočajo enkratno izdajo, zlasti v primeru pomanjkanja ali večjih težav na področju javnega zdravja***. **[Sprememba 185]**

2. Na stičnih ovojninah, ki so v obliki pretisnih omotov in so nameščene v zunanjo ovojnino, ki izpolnjuje zahteve iz členov 65 in 73, se navedejo vsaj naslednji podatki:

(a) ime zdravila;

(b) ime imetnika dovoljenja za promet, ki daje zdravilo v promet;

(c) datum izteka roka uporabnosti;

(d) številka serije.

2a. Vsak enkratni odmerek ima na pretisnem omotu naslednje podatke za označevanje:

(a) ime zdravila ter njegovo jakost in farmacevtsko obliko;

(b) podatkovnomatrično črtno kodo, v kateri so kodirane naslednje informacije:

(i) globalna trgovinska identifikacijska številka (GTIN);

(ii) datum izteka roka uporabnosti;

(iii) številka serije. **[Sprememba 186]**

3. Na majhnih enotah stične ovojnine, na katerih ni mogoče navesti podatkov iz členov 65 in 73, morajo biti navedeni vsaj naslednji podatki za označevanje:

(a) ime zdravila in po potrebi pot aplikacije;

(b) metoda aplikacije;

(c) datum izteka roka uporabnosti;

(d) številka serije;

(e) vsebina, izražena z maso, prostornino ali enoto.

Člen 67

Zaščitni elementi

1. Zdravila na recept morajo imeti nameščene zaščitne elemente iz Priloge IV, razen če so bila uvrščena na seznam v skladu s postopkom iz drugega pododstavka odstavka 2, točka (b).

Zdravila brez recepta nimajo nameščenih zaščitnih elementov iz Priloge IV, razen če so bila izjemoma uvrščena na seznam v skladu s postopkom iz drugega pododstavka odstavka 2, točka (b)***, ali če se imetnik dovoljenja za promet za to odloči prostovoljno***. **[Sprememba 187]**

2. Komisija sprejme delegirane akte v skladu s členom 215, da bi z določitvijo podrobnih pravil o zaščitnih elementih dopolnila Prilogo IV.

Navedeni delegirani akti določajo:

(a) značilnosti in tehnične specifikacije edinstvene oznake zaščitnih elementov iz Priloge IV, ki omogoča preverjanje avtentičnosti zdravil in identifikacijo posameznih pakiranj;

(b) sezname zdravil ali kategorij zdravil, ki v primeru zdravil na recept nimajo nameščenih zaščitnih elementov, v primeru zdravil brez recepta pa imajo zaščitne elemente iz Priloge IV;

(c) postopke iz odstavka 4 za obveščanje Komisije ter hiter sistem za ocenjevanje in odločanje o teh obvestilih za namene izvajanja točke (b);

(d) načine, na katere proizvajalci, veletrgovci, farmacevti in fizične ali pravne osebe, ki imajo dovoljenje ali pravico, da izdajajo zdravila javnosti, ter pristojni organi preverjajo zaščitne elemente iz Priloge IV;

(e) določbe o vzpostavitvi, upravljanju in dostopnosti sistema odložišč, ki vsebujejo informacije o zaščitnih elementih, ki omogočajo preverjanje avtentičnosti in identifikacijo zdravil, kot je določeno v Prilogi IV.

Seznami iz drugega pododstavka, točka (b), se določijo ob upoštevanju tveganja ponarejanja v zvezi z zadevnimi zdravili ali kategorijami zdravil. V ta namen se uporabijo vsaj naslednja merila:

(a) cena in obseg prodaje zdravila;

(b) število in pogostost preteklih zabeleženih primerov ponarejenih zdravil v Uniji in tretjih državah ter razvoj števila in pogostosti takšnih primerov do danes;

(c) posebne lastnosti zadevnih zdravil;

(d) resnost bolezni, katerih zdravljenju so namenjena;

(e) druga možna tveganja za javno zdravje.

Načini iz drugega pododstavka, točka (d), omogočajo preverjanje avtentičnosti vsakega dobavljenega pakiranja zdravil z zaščitnimi elementi iz Priloge IV in določajo obseg takega preverjanja. Pri določitvi teh načinov se upoštevajo posebne značilnosti preskrbnih verig v državah članicah in potreba po zagotovitvi, da je učinek ukrepov preverjanja na posamezne akterje v preskrbnih verigah sorazmeren.

Za namene drugega pododstavka, točka (e), stroške sistema odložišč krijejo imetniki dovoljenja za proizvodnjo zdravil z zaščitnimi elementi.

3. Komisija pri sprejemanju delegiranih aktov iz odstavka 2 ustrezno upošteva vsaj:

(a) varstvo osebnih podatkov, kot je določeno v zakonodaji Unije;

(b) pravne interese glede varovanja poslovno zaupnih informacij;

(c) lastništvo in zaupnost podatkov, pridobljenih z uporabo zaščitnih elementov, ter

(d) stroškovno učinkovitost ukrepov.

4. Pristojni organi držav članic uradno obvestijo Komisijo o zdravilih brez recepta, za katera domnevajo, da obstaja tveganje ponarejanja, in lahko Komisijo obvestijo o zdravilih, za katera menijo, da ni tveganja ponarejanja v skladu z merili iz drugega pododstavka odstavka 2, točka (b).

5. Države članice lahko za namene povračila stroškov ali farmakovigilance razširijo področje uporabe edinstvene oznake iz Priloge IV na vsa zdravila, ki se izdajajo na recept ali za katera velja povračilo stroškov.

6. Države članice lahko za namene povračila stroškov, farmakovigilance, farmakoepidemiologije ali podaljšanja varstva podatkov za uvedbo na trg uporabijo informacije iz sistema odložišč iz drugega pododstavka odstavka 2, točka (e).

7. Države članice lahko zaradi varnosti pacientov razširijo področje uporabe pripomočka za zaščito pred poseganjem v zdravilo iz Priloge IV na katero koli zdravilo.

7a. Države članice se lahko zaradi varnosti pacientov odločijo, da je treba vzporedno uvožena ali distribuirana zdravila prepakirati v novo zunanjo ovojnino. **[Sprememba 188]**

Člen 68

Označevanje in navodilo za uporabo radionuklidov in radiofarmacevtskih izdelkov

1. Poleg pravil iz tega poglavja se zunanja ovojnina in vsebnik zdravil, ki vsebujejo radionuklide, označita v skladu s predpisi o varnem prevozu radioaktivnih snovi, ki jih določi Mednarodna agencija za atomsko energijo. Označevanje mora biti tudi v skladu z določbami odstavkov 2 in 3.

2. Oznaka na zaščitnem ovoju vsebuje podatke iz člena 65. Poleg tega je treba na oznaki na zaščitnem ovoju v celoti pojasniti kode, uporabljene na viali, ter po potrebi za določen čas in datum navesti radioaktivnost na odmerek ali vialo in število kapsul, pri tekočinah pa število mililitrov v vsebniku.

3. Na viali so oznake z naslednjimi informacijami:

(a) ime ali koda zdravila, vključno z imenom ali kemijskim simbolom radionuklida;

(b) identifikacija serije in datum izteka roka uporabnosti;

(c) mednarodni simbol za radioaktivnost;

(d) ime in naslov proizvajalca;

(e) radioaktivnost, kakor je določena v odstavku 2.

4. Pristojni organ zagotovi, da je ovojnini radiofarmacevtskih izdelkov, radionuklidnih generatorjev, radionuklidnih kompletov ali radionuklidnih predhodnikov priloženo podrobno navodilo za uporabo. Besedilo teh navodil se pripravi v skladu s členom 64(1). Navodilo za uporabo poleg tega vključuje tudi varnostne ukrepe, ki jih morata uporabnik in pacient upoštevati med pripravo in aplikacijo zdravila, ter posebne varnostne ukrepe za odlaganje ovojnine in neuporabljene vsebine.

Člen 69

Posebne zahteve glede informacij o antimikrobikih

1. Imetnik dovoljenja za promet zagotovi, da je zdravstvenim delavcem~~, tudi prek strokovnih sodelavcev za prodajo zdravil iz člena 175(1), točka (c),~~ na voljo izobraževalno gradivo o ustrezni uporabi diagnostičnih orodij, testiranju ali drugih diagnostičnih pristopih v zvezi s patogeni, odpornimi proti antimikrobikom, ki lahko vsebuje informacije o uporabi antimikrobikov. ***Vse informativno gradivo mora biti v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila.*** **[Sprememba 189]**

2. Imetnik dovoljenja za promet v ovojnino antimikrobikov vključi dokument, ki vsebuje posebne informacije o zadevnem zdravilu in je pacientu na voljo poleg navodila za uporabo zdravila (v nadaljnjem besedilu: kartica ozaveščanja), z informacijami o antimikrobični odpornosti ter ustrezni uporabi in odlaganju antimikrobikov.

Države članice ~~se lahko odločijo, da bo~~***zagotovijo, da je*** kartica ozaveščanja na voljo v papirni ~~ali~~ ***obliki ali v papirni in*** elektronski obliki ~~ali v obeh oblikah. Če v državi članici ni takšnih posebnih pravil, se v ovojnino~~***v ovojnini*** antimikrobika ~~vključi kartica ozaveščanja v papirni obliki~~. **[Sprememba 190]**

3. Besedilo kartice ozaveščanja se uskladi s Prilogo VI.

Države članice vzpostavijo ustrezne sisteme za odlaganje antimikrobikov na ravni skupnosti in širšo javnost obveščajo o tem, kako jih pravilno odlagati. **[Sprememba 191]**

3a. Komisija lahko po posvetovanju z Agencijo sprejme izvedbene akte, s katerimi določi nadaljnje standarde za kartico ozaveščanja. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 214(2). **[Sprememba 192]**

Člen 70

Čitljivost

Navodila za uporabo in podatki za označevanje iz tega poglavja so lahko berljivi, jasno razumljivi in neizbrisni.

Člen 71

Dostopnost za invalide

Ime zdravila se na ovojnini navede tudi v Braillovi pisavi. Imetnik dovoljenja za promet zagotovi, da so navodila za uporabo iz člena 63 na zahtevo organizacij pacientov na voljo v oblikah, primernih za invalide, vključno s slepimi in slabovidnimi osebami.

Člen 72

Zahteve držav članic glede označevanja

1. Ne glede na člen 77 lahko države članice zahtevajo uporabo nekaterih oblik označevanja zdravila, da se lahko ugotovi:

(a) cena zdravila;

(b) pogoji organizacij socialne varnosti za povračilo stroškov;

(c) pravni status za preskrbo pacienta v skladu s poglavjem IV;

(d) avtentičnost in identifikacija v skladu s členom 67(5).

2. Za zdravila, za katera je bilo izdano centralizirano dovoljenje za promet iz člena 5, države članice pri uporabi tega člena upoštevajo podrobne smernice iz člena 77.

Člen 73

Simboli in piktogram

Zunanja ***ovojnina, stična*** ovojnina in navodilo za uporabo lahko ~~vsebujeta~~***vsebujejo*** simbole ali piktograme, namenjene pojasnitvi nekaterih informacij iz člena 64(1) in ~~člena 65~~***členov 65 in 69***, ter druge informacije, združljive s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, ki so koristne za pacienta, pri čemer so izključeni vsi promocijski elementi. **[Sprememba 193]**

Člen 74

Zahteve glede jezikov

1. Podatki za označevanje iz členov 64 in 65 so v uradnem jeziku ali uradnih jezikih države članice, v kateri se zdravilo daje v promet, kakor jih za namene te direktive določi ta država članica.

2. Odstavek 1 ne preprečuje navedbe teh podatkov v več jezikih, če so enaki podatki navedeni v vseh uporabljenih jezikih.

3. Navodilo za uporabo mora biti jasno berljivo v uradnem jeziku ali uradnih jezikih države članice, v kateri se zdravilo daje v promet, kakor jih za namene te direktive določi ta država članica.

4. Pristojni organi države članice lahko odobrijo tudi popolno ali delno izjemo od obveznosti, da morata biti označevanje in navodilo za uporabo v uradnem jeziku ali uradnih jezikih države članice, v kateri se zdravilo daje v promet, kakor jih za namene te direktive določi ta država članica. ***Kadar pristojni organ v celoti ali delno odobri izjemo od zahtev glede jezika, ki veljajo za oznako ali navodilo za uporabo, se pacientom na zahtevo in brezplačno zagotovi pravica do tiskanega izvoda v uradnem jeziku ali uradnih jezikih države članice.***

Za namene večjezičnih ovojnin lahko države članice pri označevanju in v navodilih za uporabo dovolijo uporabo uradnega jezika Unije, ki je splošno razumljiv v državah članicah, v katerih se večjezična ovojnina daje v promet. **[Sprememba 194]**

Člen 75

Izjeme držav članic od zahtev glede označevanja in navodil za uporabo

Pristojni organi držav članic lahko ob sprejetju ukrepov, ki jih štejejo za nujne za varovanje javnega zdravja, odobrijo izjemo od obveznosti, da se pri označevanju in v navodilih za uporabo navedejo podatki, ki se zahtevajo v členih 64 in 65, in sicer v naslednjih primerih:

(a) kadar zdravilo ni namenjeno neposredni preskrbi pacienta;

(b) kadar obstajajo težave v zvezi z razpoložljivostjo zdravila;

(c) kadar obstajajo prostorske omejitve zaradi velikosti ovojnine ali navodil za uporabo ali v primeru večjezičnih pakiranj ali navodil za uporabo;

(d) v okviru izrednih razmer v javnem zdravju;

(e) zaradi olajšanja dostopa do zdravil v državah članicah.

Člen 76

Odobritev informacij za označevanje in v navodilih za uporabo

1. Eden ali več osnutkov zunanje ovojnine in stične ovojnine zdravila se skupaj z navodilom za uporabo predloži pristojnim organom za izdajo dovoljenja za promet, kadar se tako dovoljenje zahteva. Pristojnemu organu se sporočijo tudi rezultati ocen, opravljenih v sodelovanju s ciljnimi skupinami pacientov.

2. Pristojni organ zavrne dovoljenje za promet, če označevanje ali navodilo za uporabo nista v skladu z določbami tega poglavja ali če nista v skladu s podatki iz povzetka glavnih značilnosti zdravila.

3. Vse predlagane spremembe vidika označevanja ali navodila za uporabo, ki je zajet v tem poglavju in ni povezan s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, se predložijo pristojnim organom. Če pristojni organi ne nasprotujejo predlagani spremembi v 90 dneh po predložitvi vloge, vlagatelj lahko uveljavi spremembo.

4. Dejstvo, da pristojni organ ne zavrne dovoljenja za promet v skladu z odstavkom 2 ali spremembe označevanja ali navodil za uporabo v skladu z odstavkom 3, ne spremeni splošne pravne odgovornosti proizvajalca in imetnika dovoljenja za promet.

Člen 77

Smernice o podatkih za označevanje

Komisija v posvetovanju z državami članicami in zadevnimi stranmi pripravlja in objavlja zlasti podrobne smernice o:

(a) obliki navajanja nekaterih posebnih opozoril za določene kategorije zdravil;

(aa) besedilu o preudarni rabi in varnem odlaganju antimikrobikov; **[Sprememba 195]**

(b) potrebah po določenih informacijah v zvezi z zdravili brez recepta;

(c) čitljivosti podatkov za označevanje in v navodilu za uporabo;

(d) načinih za identifikacijo in ugotavljanje avtentičnosti zdravil;

(e) seznamu pomožnih snovi, ki jih je treba navesti pri označevanju zdravil, in načinu navedbe teh pomožnih snovi;

(f) usklajenih določbah za izvajanje člena 72.

Člen 78

Dajanje označenih zdravil v promet

Države članice ne smejo na svojem ozemlju prepovedati ali ovirati dajanja zdravil v promet iz razlogov, povezanih z označevanjem ali navodilom za uporabo, če sta ta skladna z zahtevami tega poglavja.

Člen 79

Neizpolnjevanje zahtev glede označevanja in navodila za uporabo

Kadar se določbe tega poglavja ne upoštevajo in obvestilo, poslano zadevnemu imetniku dovoljenja za promet, ni imelo učinka, lahko pristojni organi držav članic začasno odvzamejo dovoljenje za promet, dokler se označevanje in navodilo za uporabo zadevnega zdravila ne uskladita z zahtevami tega poglavja.

Poglavje VII

Regulativna zaščita, neizpolnjene zdravstvene potrebe in nagrade za pediatrična zdravila

Člen 80

Regulativno varstvo podatkov in tržna zaščita

1. Na podatke iz Priloge I, ki so bili prvotno predloženi za pridobitev dovoljenja za promet, se v obdobju, določenem v skladu s členom 81 (v nadaljnjem besedilu: obdobje regulativnega varstva podatkov), ne sklicuje drug vlagatelj za naknadno dovoljenje za promet.

2. Zdravilo, na katero se nanaša naknadno dovoljenje za promet iz odstavka 1, se ne daje v promet dve leti po izteku ustreznih obdobij regulativnega varstva podatkov iz člena 81.

2a. Obdobje iz odstavka 2 tega člena se podaljša za dodatno obdobje enega leta, če imetnik dovoljenja za promet v obdobju varstva podatkov iz člena 81 pridobi dovoljenje za dodatno terapevtsko indikacijo, če je zanjo s podpornimi podatki dokazal, da ima pomembno klinično korist v primerjavi z obstoječimi terapijami. To podaljšanje se lahko odobri samo enkrat. **[Sprememba 196]**

3. Z odstopanjem od odstavka 1 lahko zadevni imetnik dovoljenja za promet vlagatelju za drugo dovoljenje za promet izda izjavo o dostopu do svojih podatkov, predloženih v skladu s Prilogo I, kot je navedeno v členu 14.

4. Z odstopanjem od odstavkov 1 in 2, kadar je ustrezni organ v Uniji stranki ***pod pogoji, določenimi v pravu Unije, in v skladu z mednarodnimi sporazumi*** podelil prisilno licenco ~~za reševanje izrednih razmer v javnem zdravju~~, se varstvo podatkov in tržna zaščita v zvezi s to stranko začasno odvzameta, kolikor to zahteva prisilna licenca, in tudi med trajanjem prisilne licence ***v državah članicah, v katerih je bila podeljena***. **[Sprememba 197]**

4a. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, za katero je bila podeljena prisilna licenca, je o odločitvi nemudoma obveščen. **[Sprememba 198]**

5. Obdobje varstva podatkov iz odstavka 1 se uporablja tudi v državah članicah, v katerih zdravilo ni odobreno ali ni več odobreno.

Člen 81

Obdobja regulativnega varstva podatkov

1. Obdobje regulativnega varstva podatkov traja ~~šest let~~ ***sedem let in šest mesecev*** od datuma, ko je bilo izdano dovoljenje za promet za to zdravilo v skladu s členom 6(2). Za dovoljenja za promet, ki spadajo k istemu globalnemu dovoljenju za promet, se obdobje varstva podatkov začne na datum, ko je bilo v Uniji izdano prvotno dovoljenje za promet. **[Sprememba 199]**

2. Ob upoštevanju znanstvene ocene ustreznega pristojnega organa se obdobje varstva podatkov iz odstavka 1 podaljša za:

~~(a) 24 mesecev, če imetnik dovoljenja za promet dokaže, da so pogoji iz člena 82(1) izpolnjeni v dveh letih od datuma izdaje dovoljenja za promet ali v treh letih od navedenega datuma za katerega koli od naslednjih subjektov:~~

~~(i) MSP v smislu Priporočila Komisije 2003/361/ES;~~

~~(ii) subjekte, ki ne opravljajo gospodarske dejavnosti (v nadaljnjem besedilu: nepridobitni subjekt), ter~~

~~(iii) podjetja, ki so do izdaje dovoljenja za promet prejela največ pet centraliziranih dovoljenj za promet za zadevno podjetje ali, v primeru podjetja, ki je del skupine, za skupino, katere del je, od ustanovitve podjetja ali skupine, kar nastopi prej;~~ **[Sprememba 200]**

(b) ~~šest~~***12*** mesecev, če vlagatelj vloge za dovoljenje za promet v času prvotne vloge za dovoljenje za promet dokaže, da zdravilo obravnava neizpolnjeno zdravstveno potrebo iz člena 83; **[Sprememba 201]**

(c) šest mesecev za zdravila, ki vsebujejo novo učinkovino, kadar se v kliničnih preskušanjih, ki podpirajo prvotno vlogo za dovoljenje za promet, uporablja ustrezno primerjalno zdravilo, ki temelji na dokazih, v skladu z znanstvenim mnenjem Agencije;

(ca) šest mesecev, če imetnik dovoljenja za promet dokaže, da je bil znaten del raziskav in razvoja, vključno s predkliničnimi in kliničnimi, v zvezi z zdravilom opravljen v Uniji in vsaj delno v sodelovanju z javnimi subjekti, vključno z univerzitetnimi bolnišničnimi inštituti, centri odličnosti in biogrozdi v Uniji. **[Sprememba 202]**

~~(d) 12 mesecev, če imetnik dovoljenja za promet v obdobju varstva podatkov pridobi dovoljenje za dodatno terapevtsko indikacijo, za katero je imetnik dovoljenja za promet s podpornimi podatki dokazal pomembno klinično korist v primerjavi z obstoječimi terapijami.~~ **[Sprememba 203]**

V primeru pogojnega dovoljenja za promet, izdanega v skladu s členom 19 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004], se podaljšanje iz prvega pododstavka, točka (b), uporablja le, če je bilo za zdravilo v štirih letih od izdaje pogojnega dovoljenja za promet izdano dovoljenje za promet v skladu s členom 19(7) [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

~~Podaljšanje iz prvega pododstavka, točka (d), se lahko odobri samo enkrat.~~ **[Sprememba 204]**

Komisija do... [12 mesecev od datuma začetka veljavnosti te direktive] sprejme delegirane akte v skladu s členom 215 za dopolnitev te direktive z določitvijo postopkovnih vidikov in meril, povezanih s prvim pododstavkom, točka (ca), tega odstavka. **[Sprememba 205]**

3. Agencija določi znanstvene smernice iz odstavka 2, točka (c), o merilih za predlaganje primerjalnega zdravila za klinično preskušanje, pri čemer upošteva rezultate posvetovanja s Komisijo in organi ali telesi, vključenimi v mehanizem posvetovanja iz člena 162 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

3a. Regulativno varstvo iz odstavkov 1 in 2 traja največ osem let in šest mesecev. **[Sprememba 206]**

~~*Člen 82*~~

~~Podaljšanje obdobja varstva podatkov za zdravila, preskrbljena v državah članicah~~

~~1. Podaljšanje obdobja varstva podatkov iz prvega pododstavka člena 81(2), točka (a), se za zdravila odobri le, če se sprostijo in neprekinjeno preskrbujejo v preskrbno verigo v zadostni količini in v predstavitvah, ki so potrebne za izpolnjevanje potreb pacientov v državah članicah, v katerih je dovoljenje za promet veljavno.~~

~~Podaljšanje iz prvega pododstavka se uporablja za zdravila, za katera je bilo izdano centralizirano dovoljenje za promet iz člena 5 ali za katera je bilo po decentraliziranem postopku iz oddelka 3 poglavja III izdano nacionalno dovoljenje za promet.~~

~~2. Za podaljšanje iz prvega pododstavka člena 81(2), točka (a), imetnik dovoljenja za promet zaprosi za spremembo zadevnega dovoljenja za promet.~~

~~Vloga za spremembo se predloži v obdobju od 34 do 36 mesecev po datumu izdaje prvotnega dovoljenja za promet, za subjekte iz prvega pododstavka člena 81(2), točka (a), pa v obdobju od 46 do 48 mesecev po navedenem datumu.~~

~~Vloga za spremembo vsebuje dokumentacijo držav članic, v katerih je dovoljenje za promet veljavno. Taka dokumentacija:~~

~~(a) potrjuje, da so bili na njihovem ozemlju izpolnjeni pogoji iz odstavka 1, ali~~

~~(b) za namene podaljšanja na svojem ozemlju opustijo pogoje iz odstavka 1.~~

~~Pozitivni sklepi, sprejeti v skladu s členoma 2 in 6 Direktive Sveta 89/105/EGS [48], se štejejo za enakovredne potrditvi iz tretjega pododstavka, točka (a).~~

~~3. Imetnik dovoljenja za promet za prejem dokumentacije iz tretjega pododstavka odstavka 2 vloži zahtevo pri zadevni državi članici. Država članica v 60 dneh od zahteve imetnika dovoljenja za promet izda certifikat o skladnosti ali utemeljeno izjavo o neskladnosti ali namesto tega predloži izjavo o nenasprotovanju podaljšanju obdobja regulativnega varstva podatkov v skladu s tem členom.~~

~~4. Če država članica na vlogo imetnika dovoljenja za promet ne odgovori v roku iz odstavka 3, se šteje, da je bila predložena izjava o nenasprotovanju.~~

~~Za podaljšanje obdobja varstva podatkov v zvezi z zdravili, za katera je bilo izdano centralizirano dovoljenje za promet, Komisija spremeni dovoljenje za promet v skladu s členom 47 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004]. Za podaljšanje obdobja varstva podatkov v zvezi z zdravili, za katera je bilo izdano dovoljenje za promet v skladu z decentraliziranim postopkom, pristojni organi držav članic spremenijo dovoljenje za promet v skladu s členom 92.~~

~~[48] Direktiva Sveta 89/105/EGS z dne 21. decembra 1988 v zvezi s preglednostjo ukrepov, ki urejajo določanje cen zdravil za človeško uporabo in njihovo vključitev v področje nacionalnih sistemov zdravstvenega zavarovanja (UL L 40, 11.2.1989, str. 8).~~

~~5. Predstavniki držav članic lahko od Komisije zahtevajo, da v odboru, ustanovljenem s Sklepom Sveta 75/320/EGS ([49]) (v nadaljnjem besedilu: Odbor za farmacijo), razpravlja o vprašanjih, povezanih s praktično uporabo tega člena. Komisija lahko k sodelovanju pri posvetovanjih Odbora za farmacijo povabi organe, pristojne za vrednotenje zdravstvene tehnologije iz Uredbe (EU) 2021/2282, ali po potrebi nacionalne organe, pristojne za določanje cen in povračila.~~

~~6. Komisija lahko na podlagi izkušenj držav članic in ustreznih deležnikov sprejme izvedbene ukrepe v zvezi s postopkovnimi vidiki iz tega člena in v zvezi s pogoji iz odstavka 1. Navedeni izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom iz člena 214(2).~~ **[Sprememba 207]**

Člen 83

Zdravila za obravnavanje neizpolnjene zdravstvene potrebe

1. Šteje se, da zdravilo obravnava neizpolnjeno zdravstveno potrebo, če se vsaj ena od njegovih terapevtskih indikacij nanaša na življenjsko ogrožajočo ali resno izčrpavajočo bolezen in so izpolnjeni naslednji pogoji:

(a) v Uniji ni zdravila, odobrenega za tako bolezen, ali kadar je kljub odobritvi zdravil v Uniji za tako bolezen raven obolevnosti ali umrljivosti še vedno visoka;

(b) z uporabo zdravila se pri bolezni znatno zmanjša obolevnost ali umrljivost zadevne populacije pacientov.

2. Za določena zdravila sirote iz člena 67 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] se šteje, da obravnavajo neizpolnjeno zdravstveno potrebo.

3. Kadar Agencija sprejme znanstvene smernice za uporabo tega člena, se posvetuje s Komisijo in organi ali telesi ***ter deležniki*** iz člena ~~162~~***162(1) oziroma (2)*** [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004]. **[Sprememba 208]**

Člen 84

Varstvo podatkov za zdravila z novim namenom

1. Za zdravilo se v zvezi z novo terapevtsko indikacijo, ki ni bila predhodno odobrena v Uniji, odobri štiriletno obdobje regulativnega varstva podatkov, če:

(a) so bile v zvezi s terapevtsko indikacijo izvedene ustrezne neklinične ali klinične študije, ki dokazujejo, da ima pomembno klinično korist, in

(b) je zdravilo odobreno v skladu s členi 9 do 12 in se pred tem zanj ni izvajalo varstvo podatkov ali pa je od izdaje prvotnega dovoljenja za promet z zadevnim zdravilom minilo 25 let.

2. Obdobje varstva podatkov iz odstavka 1 se lahko za vsako zdravilo odobri samo enkrat.

3. V obdobju varstva podatkov iz odstavka 1 se v dovoljenju za promet navede, da je zdravilo obstoječe zdravilo, odobreno v Uniji, za katero je bilo izdano dovoljenje za promet za dodatno terapevtsko indikacijo.

([49]) ~~Sklep Sveta z dne 20. maja 1975 o ustanovitvi Odbora za farmacijo (UL L 147, 9.6.1975, str. 23).~~

Člen 85

Izjema od varstva pravic intelektualne lastnine

Patentne pravice ali dodatni varstveni certifikati v skladu z [Uredbo (ES) št. 469/2009 – Urad za publikacije: po sprejetju novega instrumenta nadomestiti sklic] se ne štejejo za kršene, če se ~~referenčno zdravilo uporablja~~***potrebne študije, preskušanja in druge dejavnosti izvajajo*** za: **[Sprememba 209]**

~~(a) študije, preskušanja in druge dejavnosti, izvedene za pridobivanje podatkov za vlogo, za:~~ **[Sprememba 210]**

(i) ~~dovoljenje~~***pridobitev dovoljenja*** za promet ~~z generičnimi, podobnimi biološkimi, hibridnimi ali biohibridnimi zdravili in za~~***in*** naknadne spremembe; **[Sprememba 211]**

(ii) ~~vrednotenje~~***izvajanje vrednotenja*** zdravstvenih tehnologij, kot je opredeljeno v Uredbi (EU) 2021/2282; **[Sprememba 212]**

(iii) ***pridobitev odobritve za*** določanje cen in povračilo stroškov~~;~~ ***ter*** **[Sprememba 213]**

(iiia) naknadne praktične zahteve, povezane s temi dejavnostmi; **[Sprememba 214]**

Dejavnosti, ki se izvajajo izključno za namene iz ~~točke (a), lahko~~***prvega odstavka, po potrebi*** zajemajo predložitev vloge za dovoljenje za promet ter ponudbo, proizvodnjo, prodajo, preskrbo, skladiščenje, uvoz, uporabo in nakup patentiranih zdravil ali postopkov, vključno s strani tretjih dobaviteljev in ponudnikov storitev. **[Sprememba 215]**

Ta izjema ne zajema dajanja v promet zdravil, ki izhajajo iz takih dejavnosti.

Člen 85a

Nevplivanje pravic intelektualne lastnine

1. Države članice postopke in odločitve iz člena 85 štejejo za regulativne ali upravne postopke, zato uveljavljanje pravic intelektualne lastnine nanje ne vpliva.

2. Varstvo pravic intelektualne lastnine ni utemeljen razlog za zavrnitev, začasno prekinitev, odložitev, preklic ali razveljavitev odločitev iz člena 85.

3. Odstavka 1 in 2 se uporabljata brez poseganja v zakonodajo Unije in nacionalno zakonodajo v zvezi z varstvom intelektualne lastnine. **[Sprememba 216]**

Člen 86

Nagrade za pediatrična zdravila

1. Če vloga za dovoljenje za promet vsebuje rezultate vseh študij, izvedenih v skladu z dogovorjenim načrtom pediatričnih raziskav, je imetnik patenta ali dodatnega varstvenega certifikata upravičen do šestmesečnega podaljšanja obdobja iz odstavkov 1 in 2 člena 13 [Uredbe (ES) št. 469/2009 – Urad za publikacije: po sprejetju novega instrumenta nadomestiti sklic].

Prvi pododstavek se uporablja tudi, če se z izvedbo dogovorjenega načrta pediatričnih raziskav pediatrična indikacija ne odobri, vendar so rezultati izvedenih študij izraženi v povzetku glavnih značilnosti zdravila in, če je to primerno, v navodilu za uporabo zadevnega zdravila.

2. Vključitev izjave iz člena 49(2) te direktive ali člena 90(2) [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] v dovoljenje za promet se uporablja za namene uporabe odstavka 1.

3. Če so bili uporabljeni postopki iz oddelkov 3 in 4 poglavja III, se šestmesečno podaljšanje obdobja iz odstavka 1 odobri le, če je zdravilo odobreno v vseh državah članicah.

4. V primeru vloge za nove terapevtske indikacije, vključno s pediatričnimi indikacijami, novimi farmacevtskimi oblikami, novimi jakostmi in novimi potmi aplikacije odobrenih zdravil, ki so zaščitena bodisi z dodatnim varstvenim certifikatom v skladu z [Uredbo (ES) št. 469/2009 – Urad za publikacije: po sprejetju novega instrumenta nadomestiti sklic] ali s patentom, ki izpolnjuje pogoje za dodelitev dodatnega varstvenega certifikata, na podlagi katerega se odobri nova pediatrična indikacija, se odstavki 1, 2 in 3 ne uporabljajo, če vlagatelj zaprosi za in pridobi enoletno podaljšanje obdobja tržne zaščite za zadevno zdravilo, ker ta nova pediatrična indikacija zagotavlja pomembno klinično korist v primerjavi z obstoječimi terapijami, v skladu s prvim pododstavkom člena 81(2), točka (d).

Člen 86a

Poročanje o dostopu do zdravil

Komisija v sodelovanju z državami članicami oblikuje kazalnike za merjenje dostopa do zdravil v Uniji. Ti kazalniki temeljijo na dokazih, so merljivi in se redno pregledujejo, da se pri njih upoštevajo spreminjajoče se razmere na področju zdravstvenega varstva v Uniji.

Komisija objavi poročilo, v katerem oceni dostop do zdravil in ovire za njegovo izboljšanje v posamezni državi članici in na združeni ravni Unije. To poročilo je javno dostopno.

Komisija na podlagi poročila vzpostavi namensko spletno mesto z lahko dostopnimi informacijami o kazalnikih dostopa in dostopu do zdravil v Uniji, ki so namenjene širši javnosti in ustreznim deležnikom.

Poročilo prvič pripravi do... [datum na koncu drugega leta po datumu začetka veljavnosti te direktive] in nato vsaka štiri leta. **[Sprememba 217]**

Poglavje VIII

Ukrepi po izdaji dovoljenja za promet

Člen 87

Študije po izdaji dovoljenja za promet, za katere je naložena obveznost izvedbe

1. Po izdaji dovoljenja za promet lahko pristojni organ države članice imetniku dovoljenja za promet naloži obveznost, da:

(a) izvede študijo varnosti po izdaji dovoljenja za promet, če obstajajo pomisleki glede tveganj zdravila, za katero je bilo izdano dovoljenje za promet. Če enaki pomisleki obstajajo za več kot eno zdravilo, pristojni organ države članice po posvetovanju z Odborom za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance spodbudi zadevne imetnike dovoljenj za promet k izvedbi skupne študije varnosti po izdaji dovoljenja za promet;

(b) izvede študijo učinkovitosti po izdaji dovoljenja za promet, ko razumevanje bolezni ali klinična metodologija nakazujeta, da je morda potrebna obsežna revizija predhodnih ocen učinkovitosti. Obveznost izvedbe študije učinkovitosti po izdaji dovoljenja za promet temelji na delegiranih aktih, sprejetih v skladu s členom 88, pri čemer se upoštevajo znanstvene smernice iz člena 123;

(c) izvede študijo ocene tveganja za okolje po izdaji dovoljenja za promet ter zbira podatke o spremljanju ali informacije o uporabi, če zaradi odobrenega zdravila ali povezane učinkovine obstajajo pomisleki glede tveganj za okolje ali javno zdravje, vključno z antimikrobično odpornostjo***; če se študija ocene tveganja za okolje po izdaji dovoljenja za promet nanaša na antimikrobik, vključuje ustrezne in primerljive podatke o obsegu prodaje in uporabi posamezne vrste antimikrobnih zdravil; Agencija v sodelovanju z državami članicami in drugimi agencijami Unije te podatke analizira in objavi letno poročilo; Agencija te podatke upošteva pri sprejemanju vseh zadevnih smernic in priporočil***. **[Sprememba 218]**

Če enaki pomisleki obstajajo za več kot eno zdravilo, pristojni organ države članice po posvetovanju z Agencijo spodbuja zadevne imetnike dovoljenja za promet k izvedbi skupne študije ocene tveganja za okolje po izdaji dovoljenja za promet.

Naložitev te obveznosti se ustrezno utemelji in se pisno uradno sporoči, ter vsebuje cilje in časovni okvir za predložitev in izvedbo študije. ***Informacije o naloženih študijah po pridobitvi dovoljenja za promet se navedejo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila in podatkovni zbirki pristojnega organa.*** **[Sprememba 219]**

2. Pristojni organ države članice imetniku dovoljenja za promet omogoči, da v odgovor na naložitev obveznosti predloži pisne pripombe v roku, ki ga določi organ, če imetnik dovoljenja za promet to zahteva v 30 dneh od prejema pisnega obvestila o obveznosti.

3. Pristojni organ države članice na podlagi pisnih pripomb, ki jih predloži imetnik dovoljenja za promet, umakne ali potrdi obveznost. Kadar pristojni organ države članice potrdi obveznost, se dovoljenje za promet spremeni tako, da se kot pogoj za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom vključi obveznost, po potrebi pa se ustrezno posodobi sistem za obvladovanje tveganj.

Člen 88

Delegirani akti o študijah učinkovitosti po izdaji dovoljenja za promet

1. Za določitev primerov, v katerih se lahko v skladu s členoma 44 in 87 zahtevajo študije učinkovitosti po izdaji dovoljenja za promet, lahko Komisija z delegiranimi akti v skladu s členom 215 sprejme ukrepe, ki dopolnjujejo določbe iz členov 44 in 87.

2. Komisija pri sprejemanju teh delegiranih aktov ravna v skladu z določbami te direktive.

Člen 89

Evidentiranje pogojev v zvezi z dovoljenji za promet

1. Imetnik dovoljenja za promet v sistem za obvladovanje tveganj vključi vse varnostne pogoje ali pogoje učinkovitosti iz členov 44, 45 in 87.

2. Države članice obvestijo Agencijo o dovoljenjih za promet, ki so jih izdale pod pogoji iz členov 44 in 45, ter o vseh obveznostih, naloženih v skladu s členom 87.

Člen 90

Posodobitev dovoljenja za promet z zdravilom v zvezi z znanstvenim in tehnološkim napredkom

1. Po izdaji dovoljenja za promet v skladu s poglavjem III imetnik dovoljenja za promet v zvezi z metodami proizvodnje in nadzora, navedenimi v vlogi za to dovoljenje za promet, upošteva znanstveni in tehnični napredek ter uvede vse spremembe, ki so morda potrebne, da se omogočita proizvodnja in nadzor zdravila s splošno sprejetimi znanstvenimi metodami.

Te spremembe odobri pristojni organ zadevne države članice.

2. Imetnik dovoljenja za promet pristojnemu organu države članice nemudoma predloži vse nove informacije, zaradi katerih bi morda bilo treba spremeniti podatke ali dokumentacijo iz členov 6, 9 do 13, 62 in člena 41(5), Priloge I ali Priloge II.

Imetnik dovoljenja za promet pristojni organ države članice nemudoma obvesti zlasti o vseh prepovedih ali omejitvah, ki so jih za imetnika dovoljenja za promet ali kateri koli subjekt v pogodbenem razmerju z imetnikom dovoljenja za promet uvedli pristojni organi katere koli države, v kateri se zdravilo daje v promet, ter o vseh drugih novih informacijah, ki bi lahko vplivale na oceno koristi in tveganj zadevnega zdravila. Informacije vključujejo pozitivne in negativne rezultate kliničnih preskušanj ali drugih študij pri vseh terapevtskih indikacijah in populacijah, ne glede na to, ali so vključene v dovoljenje za promet ali ne, ter podatke o uporabi zdravila, kadar taka uporaba ni v okviru pogojev dovoljenja za promet.

3. Imetnik dovoljenja za promet zagotovi, da se pogoji dovoljenja za promet, vključno s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, označevanjem in navodilom za uporabo, posodabljajo s trenutnimi znanstvenimi spoznanji, vključno z ugotovitvami ocene in priporočili, ki so javno dostopni na evropskem spletnem portalu zdravil, vzpostavljenem v skladu s členom 104 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

4. Pristojni organ države članice lahko od imetnika dovoljenja za promet kadar koli zahteva, da predloži podatke, ki dokazujejo, da je razmerje med tveganji in koristmi še vedno ugodno. Imetnik dovoljenja za promet na vsako tako zahtevo odgovori v celoti in v določenem roku. V celoti in v določenem roku odgovori tudi na vsako zahtevo pristojnega organa v zvezi z izvajanjem vseh predhodno uvedenih ukrepov, vključno z ukrepi za zmanjšanje tveganja.

5. Pristojni organ države članice lahko kadar koli od imetnika dovoljenja za promet zahteva, da predloži kopijo glavnega dosjeja o farmakovigilanci. Imetnik dovoljenja za promet predloži to kopijo najpozneje sedem dni po prejemu zahteve.

6. Imetnik dovoljenja za promet v celoti in v določenem roku odgovori tudi na vsako zahtevo pristojnega organa v zvezi z izvajanjem vseh ukrepov, ki so bili predhodno uvedeni zaradi tveganj za okolje ali javno zdravje, vključno z antimikrobično odpornostjo.

Člen 91

Posodobitev načrtov za obvladovanje tveganj

1. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom iz členov 9 in 11 pristojnim organom zadevnih držav članic predloži načrt za obvladovanje tveganj in njegov povzetek, kadar se dovoljenje za promet z referenčnim zdravilom umakne, ohrani pa se dovoljenje za promet z zdravilom iz členov 9 in 11.

Načrt za obvladovanje tveganj in njegov povzetek se v obliki spremembe predložita pristojnim organom zadevnih držav članic v 60 dneh po umiku dovoljenja za promet z referenčnim zdravilom.

2. Pristojni organ države članice lahko imetniku dovoljenja za promet z zdravilom iz členov 9 in 11 naloži obveznost, da predloži načrt za obvladovanje tveganj in njegov povzetek, kadar:

(a) so bili v zvezi z referenčnim zdravilom uvedeni dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganj ali

(b) je to upravičeno iz razlogov farmakovigilance.

3. V primeru iz odstavka 2, točka (a), se načrt za obvladovanje tveganj uskladi z načrtom za obvladovanje tveganj za referenčno zdravilo.

4. Naložitev obveznosti iz odstavka 3 se ustrezno pisno utemelji, o njej se uradno obvesti imetnika dovoljenja za promet ter vključuje rok za predložitev načrta za obvladovanje tveganj in njegovega povzetka v obliki spremembe.

Člen 92

Sprememba dovoljenja za promet

1. Imetnik dovoljenja za promet vloži elektronsko vlogo za spremembo dovoljenja za promet v obliki, ki jo da na voljo Agencija, razen če imetnik dovoljenja za promet s spremembo posodobi svoje informacije, shranjene v podatkovni zbirki.

2. Spremembe se razvrstijo v različne kategorije, odvisno od ravni tveganja za javno zdravje ter morebitnega vpliva na kakovost, varnost in učinkovitost zadevnega zdravila. Te kategorije vključujejo spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom, ki imajo največji možni vpliv na kakovost, varnost ali učinkovitost zdravila, in spremembe, ki na zdravilo ne vplivajo ali pa nanj vplivajo minimalno, ter upravne spremembe.

3. Postopki za pregled vlog za spremembe so sorazmerni s povezanim tveganjem in vplivom. Ti postopki vključujejo postopke, ki omogočajo izvajanje šele po odobritvi na podlagi popolne znanstvene ocene, in tudi postopke, ki omogočajo takojšnje izvajanje, imetniku dovoljenja za promet pa, da pristojni organ obvesti naknadno. Taki postopki lahko vključujejo tudi posodobitve informacij, ki jih imetnik dovoljenja za promet hrani v podatkovni zbirki. ***Kadar Agencija meni, da je to upravičeno, se za spremembe, ki so zelo pomembne z vidika javnega zdravja, predvidijo tudi pospešeni postopki ocenjevanja.*** **[Sprememba 220]**

4. Komisija je pooblaščena za sprejemanje delegiranih aktov v skladu s členom 215 za dopolnitev te direktive z določitvijo:

(a) kategorij iz odstavka 2, v katere se razvrstijo spremembe;

(b) pravil za pregled vlog za spremembe pogojev dovoljenj za promet, vključno s postopki za posodobitve prek podatkovne zbirke;

(c) pogojev za predložitev ene vloge za več kot eno spremembo pogojev istega dovoljenja za promet in za isto spremembo pogojev več dovoljenj za promet;

(d) izjem od postopkov za spremembe, pri katerih se lahko neposredno izvede posodabljanje informacij v dovoljenju za promet iz Priloge I;

(e) pogojev in postopkov za sodelovanje s pristojnimi organi tretjih držav ali mednarodnimi organizacijami pri pregledu vlog za spremembe pogojev dovoljenja za promet.

Člen 93

Sprememba dovoljenja za promet z zdravilom po decentraliziranem postopku ali postopku vzajemnega priznavanja

1. Vsaka vloga imetnika dovoljenja za promet za spremembo dovoljenja za promet, ki je bilo izdano v skladu z določbami oddelkov 3 in 4 poglavja III, se predloži vsem državam članicam, ki so predhodno izdale dovoljenje za promet z zadevnim zdravilom. Enako velja, če so bila prvotna dovoljenja za promet izdana po ločenih postopkih.

2. V primeru arbitraže, predložene Komisiji, se postopek iz členov 41 in 42 smiselno uporablja za spremembe dovoljenj za promet.

Člen 94

Sprememba dovoljenj za promet na podlagi pediatričnih študij

1. Na podlagi ustreznih pediatričnih kliničnih študij, prejetih v skladu s členom 45(1) Uredbe (ES) št. 1901/2006 Evropskega parlamenta in Sveta ([50]), lahko pristojni organi držav članic ***po posvetovanju z imetnikom dovoljenja za promet*** ustrezno spremenijo dovoljenje za promet z zadevnim zdravilom ter posodobijo povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za njegovo uporabo. Pristojni organi si izmenjujejo informacije o predloženih študijah in po potrebi njihovih posledicah za vsa zadevna dovoljenja za promet. **[Sprememba 221]**

2. Dejavnosti iz odstavka 1 se zaključijo v petih letih od [Urad za publikacije: vstaviti datum = 18 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive].

3. Če je bilo zdravilo odobreno v skladu z določbami poglavja III na podlagi informacij, prejetih v skladu s členom 91 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004], lahko pristojni organi držav članic ustrezno spremenijo dovoljenje za promet z zadevnim zdravilom ter posodobijo povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo.

([50]) Uredba (ES) št. 1901/2006 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. decembra 2006 o zdravilih za pediatrično uporabo in spremembah Uredbe (EGS) št. 1768/92, Direktive 2001/20/ES, Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004 (UL L 378, 27.12.2006, str. 1).

4. Države članice si izmenjujejo informacije o predloženih študijah in po potrebi o njihovih posledicah za vsa zadevna dovoljenja za promet.

5. Agencija usklajuje izmenjavo informacij.

Člen 95

Napotitveni postopek zaradi interesov Unije

1. Države članice ali Komisija v posebnih primerih, ki vključujejo interese Unije, zadevo predložijo Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini, da se uporabi postopek iz členov 41 in 42, preden se sprejme kakršen koli sklep o vlogi za dovoljenje za promet, začasnem odvzemu ali odvzemu dovoljenja za promet ali o kakršni koli drugi spremembi dovoljenja za promet, ki se zdi potrebna. Države članice in Komisija ustrezno upoštevajo vse zahteve vlagatelja vloge za dovoljenje za promet ali imetnika dovoljenja za promet.

Kadar napotitev izhaja iz ocene podatkov v zvezi s farmakovigilanco odobrenega zdravila, se zadeva predloži Odboru za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance in se lahko uporabi člen 115(2). Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance izda priporočilo v skladu s postopkom iz člena 41. Končno priporočilo se posreduje Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini ali koordinacijski skupini, kot je ustrezno, in uporabi se postopek iz člena 115.

Kadar pa je izpolnjeno eno od meril iz člena 114(1), se uporabi postopek iz členov 114, 115 in 116.

Zadevna država članica ali Komisija jasno opredeli vprašanje, predloženo v obravnavo odboru, in obvesti vlagatelja vloge za dovoljenje za promet ali imetnika dovoljenja za promet.

Države članice in vlagatelj vloge za dovoljenje za promet ali imetnik dovoljenja za promet pošljejo odboru vse razpoložljive informacije v zvezi z omenjeno zadevo.

2. Kadar se odboru v obravnavo predloži niz zdravil ali terapevtska skupina, lahko Agencija omeji postopek na nekatere posebne dele dovoljenja za promet.

V tem primeru se člen 93 uporablja za ta zdravila le, če so bila zajeta v postopkih za izdajo dovoljenja iz oddelkov 3 in 4 poglavja III.

Kadar se področje uporabe postopka, začetega v skladu s tem členom, nanaša na niz zdravil ali terapevtsko skupino, se v postopek vključijo tudi zdravila, zajeta v centraliziranem dovoljenju za promet, ki spadajo v ta niz ali skupino.

3. Brez poseganja v odstavek 1 lahko država članica, če je v kateri koli fazi postopka potrebno nujno ukrepanje za varovanje javnega zdravja, začasno odvzame dovoljenje za promet z zdravilom in prepove uporabo zadevnega zdravila na svojem ozemlju do sprejetja končnega sklepa. O razlogih za tako ukrepanje obvesti Komisijo, Agencijo in druge države članice najpozneje naslednji delovni dan.

4. Kadar področje uporabe postopka, začetega v skladu s tem členom, kot je določeno v skladu z odstavkom 2, vključuje zdravila, ki jih zajema centralizirano dovoljenje za promet, lahko Komisija, kadar je potrebno nujno ukrepanje za varovanje javnega zdravja, v kateri koli fazi postopka začasno odvzame dovoljenja za promet in prepove uporabo zadevnih zdravil do sprejetja končnega sklepa. Komisija o razlogih za tako ukrepanje obvesti Agencijo in države članice najpozneje naslednji delovni dan.

Poglavje IX

Farmakovigilanca

Oddelek 1

Splošne določbe

Člen 96

Sistem farmakovigilance držav članic

1. Države članice upravljajo sistem farmakovigilance za izpolnjevanje svojih nalog na področju farmakovigilance in sodelovanje v dejavnostih Unije na področju farmakovigilance***, tudi farmakovigilance dolgoročnih študij varnosti in učinkovitosti zdravila po izdaji dovoljenja za promet pri otrocih, po potrebi vključno s podatki o nenamenski uporabi zdravila***. **[Sprememba 222]**

Sistem farmakovigilance se uporablja za zbiranje informacij o tveganjih zdravil za zdravje pacientov ali javnosti. Te informacije se zlasti nanašajo na neželene učinke pri ljudeh, ki izhajajo iz uporabe zdravila v okviru pogojev dovoljenja za promet z zdravilom in uporabe zunaj okvira pogojev dovoljenja za promet z zdravilom, ter na neželene učinke, ki so povezani s poklicno izpostavljenostjo.

2. S sistemom farmakovigilance iz odstavka 1 države članice znanstveno ovrednotijo vse informacije, proučijo možnosti za zmanjšanje in preprečevanje tveganj in, če je to potrebno, sprejmejo regulativne ukrepe v zvezi z dovoljenjem za promet. Izvajajo redno presojo svojega sistema farmakovigilance in po potrebi sprejmejo popravne ukrepe.

3. Vsaka država članica določi pristojni organ za opravljanje nalog farmakovigilance.

4. Komisija lahko od držav članic zahteva, da pod vodstvom Agencije sodelujejo pri mednarodnem usklajevanju in standardizaciji tehničnih ukrepov v zvezi s farmakovigilanco.

Člen 97

Odgovornosti držav članic za dejavnosti farmakovigilance

1. Države članice:

(a) sprejmejo vse ustrezne ukrepe za spodbujanje pacientov, zdravnikov, farmacevtov in drugih zdravstvenih delavcev, da o domnevnih neželenih učinkih poročajo pristojnemu organu države članice, in lahko pri teh nalogah po potrebi vključijo organizacije, ki zastopajo potrošnike, paciente in zdravstvene delavce;

(b) spodbujajo poročanje pacientov z zagotovitvijo drugih možnih načinov poročanja poleg spletnih oblik;

(c) sprejmejo vse ustrezne ukrepe za pridobitev natančnih in preverljivih podatkov za znanstveno vrednotenje poročil o domnevnih neželenih učinkih;

(d) zagotovijo, da javnost pravočasno dobi pomembne informacije o vprašanjih farmakovigilance glede uporabe zdravila z objavo na spletnem portalu in v drugih sredstvih obveščanja javnosti, kakor je potrebno;

(e) z metodami za zbiranje informacij in po potrebi s spremljanjem poročil o domnevnih neželenih učinkih zagotovijo, da se sprejmejo vsi ustrezni ukrepi za jasno identifikacijo vseh bioloških zdravil, predpisanih, izdanih ali prodanih na njihovem ozemlju, ki so predmet poročila o domnevnem neželenem učinku, ob ustreznem upoštevanju imena zdravila in številke serije;

(ea) olajšajo varstvo pacientov pred neželenimi dogodki z razvojem in izvajanjem načrtov za varno aplikacijo zdravil in ravnanje z njimi, kar lahko vključuje uporabo digitalnih sistemov za varnost zdravil v bolnišnicah in ambulantah. **[Sprememba 223]**

2. Za namene odstavka 1, točki (a) in (e), lahko države članice zdravnikom, farmacevtom in drugim zdravstvenim delavcem naložijo posebne obveznosti.

Člen 98

Prenos nalog farmakovigilance med državami članicami

1. Država članica lahko katero koli nalogo, ki ji je zaupana v skladu s tem poglavjem, prenese na drugo državo članico, če se slednja s tem pisno strinja. Vsaka država članica lahko zastopa največ eno dodatno državo članico.

2. Država članica, ki prenese naloge, o tem pisno obvesti Komisijo, Agencijo in druge države članice. Država članica, ki prenese naloge, in Agencija te informacije objavita.

Člen 99

Sistem farmakovigilance imetnika dovoljenja za promet

1. Imetniki dovoljenj za promet vodijo sistem farmakovigilance za izpolnjevanje svojih nalog farmakovigilance, ki je enakovreden sistemu farmakovigilance zadevne države članice iz člena 96(1).

2. Imetniki dovoljenj za promet s sistemom farmakovigilance iz člena 96(1) znanstveno ovrednotijo vse informacije, proučijo možnosti za zmanjšanje in preprečevanje tveganja ter po potrebi sprejmejo ustrezne ukrepe.

3. Imetniki dovoljenj za promet izvajajo redno presojo svojega sistema farmakovigilance. V glavni dosje o farmakovigilanci vnesejo opombo o glavnih ugotovitvah presoje in na podlagi ugotovitev presoje zagotovijo, da se pripravi in izvede ustrezen načrt korektivnih ukrepov. Opomba se lahko umakne po tem, ko so bili v celoti izvedeni popravni ukrepi.

4. Imetniki dovoljenj za promet v okviru sistema farmakovigilance:

(a) imajo stalno in nepretrgoma na voljo ustrezno usposobljeno osebo, odgovorno za farmakovigilanco;

(b) vodijo in na zahtevo pristojnega organa dajo na voljo glavni dosje o farmakovigilanci;

(c) izvajajo sistem za obvladovanje tveganj za vsako zdravilo;

(d) spremljajo rezultate ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki so vključeni v načrt za obvladovanje tveganj v skladu s členom 21 ali so določeni kot pogoji za dovoljenje za promet v skladu s členoma 44 in 45, ter vse obveznosti, naložene v skladu s členom 87;

(e) posodabljajo sistem za obvladovanje tveganj in spremljajo podatke o farmakovigilanci, da ugotovijo, ali so se pojavila nova tveganja, ali so se tveganja spremenila ter ali se je spremenilo razmerje med koristmi in tveganjem zdravil.

5. Usposobljena oseba iz odstavka 4, točka (a), prebiva in deluje v Uniji ter je odgovorna za vzpostavitev in vzdrževanje sistema farmakovigilance. Imetnik dovoljenja za promet pristojnemu organu države članice in Agenciji predloži ime in kontaktne podatke usposobljene osebe.

6. Imetnik dovoljenja za promet na zahtevo pristojnega organa države članice imenuje kontaktno osebo za vprašanja farmakovigilance v tej državi članici, ki poroča usposobljeni osebi iz odstavka 4, točka (a).

Člen 100

Sistem za obvladovanje tveganj

1. Z odstopanjem od člena 99(4), točka (c), imetnikom dovoljenj za promet z zdravilom, izdanih pred 21. julijem 2012, ni treba izvajati sistema za obvladovanje tveganj za vsako zdravilo.

2. Pristojni organ države članice lahko imetniku nacionalnega dovoljenja za promet naloži obveznost, da izvaja sistem za obvladovanje tveganj iz člena 99(4), točka (c), če obstajajo pomisleki glede tveganj, ki vplivajo na razmerje med koristmi in tveganji odobrenega zdravila. V tem okviru pristojni organ države članice od imetnika dovoljenja za promet tudi zahteva, da za sistem za obvladovanje tveganj, ki ga namerava uvesti za zadevno zdravilo, predloži načrt za obvladovanje tveganj.

3. Obveznost iz odstavka 2 se ustrezno utemelji, pisno uradno sporoči in vključuje časovni okvir za predložitev načrta za obvladovanje tveganj.

4. Pristojni organ države članice imetniku dovoljenja za promet omogoči, da v roku, ki ga določi, predloži pisne pripombe v odgovor na naložitev obveznosti, če imetnik dovoljenja za promet to zahteva v 30 dneh od prejema pisnega obvestila o obveznosti.

5. Na podlagi pisnih pripomb, ki jih predloži imetnik dovoljenja za promet, pristojni organ države članice umakne ali potrdi obveznost. Kadar pristojni organ države članice potrdi obveznost, se dovoljenje za promet ustrezno spremeni, da se ukrepi, ki se sprejmejo kot del sistema za obvladovanje tveganj, vključijo kot pogoji za dovoljenje za promet iz člena 44, točka (a).

Člen 101

Sredstva za dejavnosti farmakovigilance

1. Upravljanje sredstev, namenjenih dejavnostim, povezanim s farmakovigilanco, upravljanjem komunikacijskih omrežij in nadzorom trga, je pod stalnim nadzorom pristojnih organov držav članic, da se zagotovi njihova neodvisnost pri izvajanju navedenih dejavnosti farmakovigilance.

2. Odstavek 1 pristojnim organom držav članic ne preprečuje, da imetnikom dovoljenj za promet zaračunavajo pristojbine za izvajanje dejavnosti farmakovigilance, če je neodvisnost pri izvajanju teh dejavnosti farmakovigilance strogo zajamčena.

Oddelek 2

Preglednost in obveščanje

Člen 102

Nacionalni spletni portal

1. Vsaka država članica vzpostavi in vzdržuje nacionalni spletni portal zdravil, ki je povezan z evropskim spletnim portalom zdravil, vzpostavljenim v skladu s členom 104 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004]. Na nacionalnih spletnih portalih zdravil države članice objavijo najmanj naslednje:

(a) javna poročila o oceni zdravila, skupaj z njihovim povzetkom;

(b) povzetke glavnih značilnosti zdravil in navodila za uporabo;

(ba) rezultate vrednotenja ocene tveganja za okolje, vključno s podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet, v skladu s členoma 22(7a) in 29(4a); **[Sprememba 224]**

(c) povzetke načrtov za obvladovanje tveganj za zdravila, ki jih zajema nacionalno dovoljenje za promet v skladu s poglavjem III;

(d) informacije o različnih načinih, na katere lahko zdravstveni delavci in pacienti poročajo pristojnim organom držav članic o domnevnih neželenih učinkih zdravil, vključno s spletnimi strukturiranimi obrazci iz člena 102 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004];

(da) po potrebi informacije, povezane z antimikrobiki, v skladu s členoma 17(2) in 29(4a); **[Sprememba 225]**

(db) po potrebi kartico ozaveščanja z informacijami o antimikrobični odpornosti ter ustrezni uporabi in odlaganju antimikrobikov; **[Sprememba 226]**

(dc) redna posodobljena poročila o varnosti; **[Sprememba 227]**

(dd) informacije o statusu pomanjkanja zdravil iz člena 121(1), točka (b), [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004]. **[Sprememba 228]**

2. Povzetki iz odstavka 2, točka (c), po potrebi vključujejo opis dodatnih ukrepov za zmanjšanje tveganja.

Člen 103

Objava ocene

Agencija na evropskem spletnem portalu zdravil objavi končne ugotovitve ocene, priporočila, mnenja in sklepe iz členov 107 do 116.

Člen 104

Javna obvestila

1. Takoj ko namerava imetnik dovoljenja za promet objaviti informacije o pomislekih glede farmakovigilance v zvezi z uporabo zdravila, v vsakem primeru pa istočasno z javnim obvestilom ali pred njim, mora o tem obvestiti pristojne organe držav članic, Agencijo in Komisijo.

2. Imetnik dovoljenja za promet zagotovi, da so informacije javnosti predstavljene objektivno in da niso zavajajoče.

3. Razen če je zaradi varovanja javnega zdravja potrebno nujno javno obvestilo, se države članice, Agencija in Komisija medsebojno obvestijo najpozneje 24 ur pred javnim obvestilom, ki se nanaša na informacije o pomislekih glede farmakovigilance.

4. V zvezi z učinkovinami, ki jih vsebujejo zdravila, odobrena v več kot eni državi članici, je Agencija odgovorna za usklajevanje varnostnih obvestil med pristojnimi organi držav članic in določi časovni razpored za objavo informacij.

5. Države članice si pod vodstvom Agencije primerno prizadevajo za soglasje o skupnem sporočilu v zvezi z varnostjo zadevnega zdravila in časovnem razporedu njegove distribucije. Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance na zahtevo Agencije svetuje o navedenih varnostnih sporočilih.

6. Kadar Agencija ali pristojni organi držav članic objavijo informacije iz odstavkov 2 in 3, se izbrišejo vsi osebni ali poslovno zaupni podatki, razen če je njihovo javno razkritje potrebno zaradi varovanja javnega zdravja.

Oddelek 3

Evidentiranje domnevnih neželenih učinkov in poročanje o njih

Člen 105

Evidentiranje domnevnih neželenih učinkov in poročanje o njih s strani imetnika dovoljenja za promet

1. Imetniki dovoljenj za promet evidentirajo vse domnevne neželene učinke v Uniji ali v tretjih državah, na katere jih spontano opozorijo pacienti ali zdravstveni delavci ali ki se pojavijo v okviru študije po izdaji dovoljenja za promet, vključno s podatki o nenamenski uporabi zdravila.

Imetniki dovoljenj za promet zagotovijo dostopnost navedenih poročil na eni sami točki v Uniji.

Z odstopanjem od prvega pododstavka se domnevni neželeni učinki, ki se pojavijo v okviru kliničnega preskušanja, evidentirajo in sporočijo v skladu z Uredbo (EU) št. 536/2014.

2. Imetniki dovoljenj za promet ne smejo zavrniti obravnave poročil o domnevnih neželenih učinkih, ki jih od pacientov***, oskrbovalcev ali drugih zadevnih oseb, kot so družinski člani,*** ali zdravstvenih delavcev prejmejo v elektronski ali kateri koli drugi ustrezni obliki. **[Sprememba 229]**

3. Imetniki dovoljenj za promet v podatkovno zbirko in omrežje za obdelavo podatkov iz člena 101 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] (v nadaljnjem besedilu: podatkovna zbirka Eudravigilance) elektronsko predložijo informacije o vseh resnih domnevnih neželenih učinkih, ki se pojavijo v Uniji in tretjih državah, v 15 dneh po dnevu, ko je zadevni imetnik dovoljenja za promet izvedel za dogodek.

Imetniki dovoljenj za promet elektronsko predložijo podatke o vseh domnevnih neresnih neželenih učinkih, ki se pojavijo v Uniji, v podatkovno zbirko Eudravigilance v 90 dneh po dnevu, ko je zadevni imetnik dovoljenja za promet izvedel za dogodek.

Za zdravila, ki vsebujejo učinkovine s seznama publikacij, ki jih spremlja Agencija v skladu s členom 105 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004], imetnikom dovoljenj za promet v podatkovno zbirko Eudravigilance ni treba poročati o domnevnih neželenih učinkih, zabeleženih v navedenih publikacijah, spremljajo pa vso drugo medicinsko literaturo in poročajo o vseh domnevnih neželenih učinkih, zabeleženih v njej.

4. Imetniki dovoljenj za promet vzpostavijo postopke za pridobitev natančnih in preverljivih podatkov za znanstveno vrednotenje poročil o domnevnih neželenih učinkih. Poleg tega zbirajo informacije o nadaljnjem ukrepanju v zvezi s temi poročili in predložijo posodobitve v podatkovno zbirko Eudravigilance.

5. Imetniki dovoljenj za promet sodelujejo z Agencijo in pristojnimi organi držav članic pri odkrivanju dvojnikov poročil o domnevnih neželenih učinkih.

6. Ta člen se smiselno uporablja za podjetja, ki oskrbujejo z zdravili, ki se uporabljajo v skladu s členom 3(1) ali (2).

Člen 106

Evidentiranje domnevnih neželenih učinkov in poročanje o njih s strani držav članic

1. Vsaka država članica evidentira vse domnevne neželene učinke, ki se pojavijo na njenem ozemlju ter na katere jo opozorijo zdravstveni delavci in pacienti. To vključuje vsa odobrena zdravila in zdravila, ki se uporabljajo v skladu s členom 3(1) ali (2). Države članice paciente in zdravstvene delavce po potrebi vključijo v nadaljnje spremljanje vseh poročil, ki jih prejmejo, zaradi skladnosti s členom 97(1), točki (c) in (e)***, ter si prizadevajo, da bi deležnike, ki so poročali o domnevnih neželenih učinkih zdravil, neposredno obvestile o odločitvah, sprejetih v zvezi z varnostjo zdravila***. **[Sprememba 230]**

Države članice zagotovijo, da se poročila o takih učinkih lahko predložijo prek nacionalnih spletnih portalov zdravil ali na drug način.

2. Pri poročilih, ki jih predloži imetnik dovoljenja za promet, lahko države članice, na ozemlju katerih so se pojavili domnevni neželeni učinki, vključijo imetnika dovoljenja za promet v nadaljnje spremljanje teh poročil.

3. Države članice sodelujejo z Agencijo in imetniki dovoljenj za promet pri odkrivanju dvojnikov poročil o domnevnih neželenih učinkih.

4. Države članice v 15 dneh od prejema poročil o domnevnih resnih domnevnih neželenih učinkih iz odstavka 1, poročila elektronsko predložijo v podatkovno zbirko Eudravigilance.

Države članice v 90 dneh od prejema poročil iz odstavka 1 poročila o domnevnih neresnih neželenih učinkih elektronsko predložijo v podatkovno zbirko Eudravigilance.

Imetniki dovoljenj za promet imajo dostop do poročil iz tega odstavka prek podatkovne zbirke Eudravigilance.

5. Države članice zagotovijo, da so poročila o domnevnih neželenih učinkih, ki so posledica napake, ~~povezane~~***tudi tiste, ki je povezana*** z uporabo***, aplikacijo in izdajanjem*** zdravila ***s strani zdravstvenih delavcev***, in na katere so opozorjene, na voljo podatkovni zbirki Eudravigilance in vsem organom, telesom, organizacijam ali ustanovam, odgovornim za varnost pacientov v zadevni državi članici. Zagotovijo tudi, da so organi, odgovorni za zdravila v navedeni državi članici, obveščeni o vseh domnevnih neželenih učinkih, na katere so bili opozorjeni kateri koli drugi organi v tej državi članici. Ta poročila se ustrezno opredelijo v obrazcih iz člena 102 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004]. **[Sprememba 231]**

5a. Poročila o neželenih učinkih, ki so posledica nepravilne aplikacije ali izdajanja zdravila, so na voljo v podatkovni zbirki Eudravigilance in se vključijo v redna posodobljena poročila o varnosti zdravila. Države članice po posvetovanju z zdravstvenimi delavci in drugimi ustreznimi deležniki po potrebi sprejmejo korektivne ukrepe, da bi dosegle visoke standarde varnosti zdravil v zdravstvenih ustanovah. **[Sprememba 232]**

6. Razen če obstajajo utemeljeni razlogi, ki izhajajo iz dejavnosti farmakovigilance, države članice imetnikom dovoljenj za promet ne naložijo nobenih dodatnih obveznosti glede poročanja o domnevnih neželenih učinkih.

Oddelek 4

Redna posodobljena poročila o varnosti

Člen 107

Redna posodobljena poročila o varnosti

1. Imetniki dovoljenj za promet posredujejo Agenciji redna posodobljena poročila o varnosti, ki vsebujejo:

(a) povzetke podatkov, pomembnih za razmerje med koristmi in tveganji zdravila, vključno z rezultati vseh študij, ob upoštevanju njihovega morebitnega vpliva na dovoljenje za promet;

(b) znanstveno oceno razmerja med koristmi in tveganji zdravila;

(c) vse podatke, ki se nanašajo na obseg prodaje zdravila, in vse podatke, ki jih ima imetnik dovoljenja za promet o številu receptov, vključno z oceno o tem, koliko prebivalstva je izpostavljenega zdravilu.

Podatki, zagotovljeni v skladu s prvim pododstavkom, točka (c), razlikujejo med prodajo in količinami, ustvarjenimi v Uniji, in količinami, ustvarjenimi zunaj Unije.

2. Ocena iz prvega pododstavka odstavka 1, točka (b), temelji na vseh razpoložljivih podatkih, vključno s podatki iz kliničnih preskušanj pri neodobrenih terapevtskih indikacijah in populacijah.

Redna posodobljena poročila o varnosti se posredujejo elektronsko.

3. Agencija da poročila iz odstavka 1 na voljo pristojnim organom držav članic, članom Odbora za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance, Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini in koordinacijski skupini prek odložišča iz člena 103 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

3a. Agencija ali po potrebi pristojni nacionalni organi poročila iz odstavka 1, točki (a) in (b), javno objavijo. **[Sprememba 233]**

4. Z odstopanjem od odstavka 1 morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravili iz člena 9 ali 13 in imetniki registracije za zdravila iz člena 126 ali člena 134(1) redna posodobljena poročila o varnosti za taka zdravila predložiti pristojnemu organu le v naslednjih primerih:

(a) kadar je taka obveznost določena kot pogoj v dovoljenju za promet v skladu s členom 44 ali 45 ali

(b) ko to zahteva pristojni organ na podlagi pomislekov glede podatkov o farmakovigilanci ali zato, ker po izdaji dovoljenja za promet niso bila predložena redna posodobljena poročila o varnosti, povezana z učinkovino.

Pristojni organ poročila o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti iz prvega pododstavka posreduje Odboru za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance, ki prouči, ali je potrebno enotno poročilo o oceni za vsa dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo isto učinkovino, in o tem ustrezno obvesti koordinacijsko skupino ali Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini, da se uporabijo postopki iz člena 108(4) in člena 110.

Člen 108

Pogostost rednih posodobljenih poročil o varnosti

1. Pogostost predložitve rednih posodobljenih poročil o varnosti je določena v dovoljenju za promet.

Datumi predložitve v skladu z navedeno pogostostjo se izračunajo od datuma izdaje dovoljenja za promet.

2. Imetniki dovoljenj za promet, ki so bila izdana pred 21. julijem 2012 ter za katera pogostost in datumi predložitve rednih posodobljenih poročil o varnosti niso določeni kot pogoj za pridobitev dovoljenja za promet, predložijo redna posodobljena poročila o varnosti v skladu z drugim pododstavkom, dokler se v dovoljenju za promet ali v skladu z odstavki 4, 5 in 6 ne določi druga pogostost ali drugi datumi predložitve poročil.

Redna posodobljena poročila o varnosti se pristojnim organom na zahtevo predložijo takoj:

(a) kadar zdravilo še ni bilo dano v promet, vsaj vsakih šest mesecev po izdaji dovoljenja za promet in do dajanja v promet;

(b) kadar je bilo zdravilo dano v promet, vsaj vsakih šest mesecev v prvih dveh letih po začetku dajanja zdravila v promet, enkrat letno v naslednjih dveh letih in v triletnih intervalih po tem.

3. Odstavek 2 se uporablja tudi za zdravila, ki so odobrena le v eni državi članici in za katera se odstavek 4 ne uporablja.

4. Kadar zdravila, za katera veljajo različna dovoljenja za promet, vsebujejo enako učinkovino ali enako kombinacijo učinkovin, se lahko pogostost in datumi predložitve rednih posodobljenih poročil o varnosti, ki izhajajo iz uporabe odstavkov 1 in 2, spremenijo in uskladijo, da se omogoči enotna ocena v povezavi s postopkom delitve dela za redno posodobljeno poročilo o varnosti in določi referenčni datum Unije, od katerega se izračunajo datumi predložitve.

Usklajeno pogostost predložitve poročil in referenčni datum Unije lahko po posvetovanju z Odborom za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance določi eden od naslednjih:

(a) Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini, kadar je bilo vsaj eno od dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo zadevno učinkovino, izdano v skladu s centraliziranim postopkom iz člena 3 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004];

(b) koordinacijska skupina v primerih, ki niso navedeni v točki (a).

Agencija objavi usklajeno pogostost predložitve poročil, določeno v skladu s prvim in drugim pododstavkom. Imetniki dovoljenj za promet skladno s tem predložijo vlogo za spremembo dovoljenja za promet.

5. Za namene odstavka 4 je referenčni datum Unije za zdravila, ki vsebujejo enako učinkovino ali enako kombinacijo učinkovin, eden od naslednjih:

(a) datum, ko je bilo v Uniji izdano prvo dovoljenje za promet z zdravilom, ki vsebuje navedeno učinkovino ali kombinacijo učinkovin;

(b) če datuma iz točke (a) ni mogoče določiti, prvi znani datum dovoljenja za promet za zdravilo, ki vsebuje navedeno učinkovino ali kombinacijo učinkovin.

6. Imetniki dovoljenj za promet lahko Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini ali koordinacijski skupini, kot je ustrezno, predložijo zahteve za določitev referenčnih datumov Unije ali spremembo pogostosti predložitve rednih posodobljenih poročil o varnosti iz enega od naslednjih razlogov:

(a) iz razlogov javnega zdravja;

(b) da se prepreči podvajanje ocenjevanja;

(c) da se doseže mednarodna usklajenost.

Take zahteve se predložijo pisno in so ustrezno utemeljene. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ali koordinacijska skupina po posvetovanju z Odborom za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance odobri ali zavrne take zahteve. Agencija objavi vsako spremembo datumov ali pogostosti predložitve rednih posodobljenih poročil o varnosti. Imetniki dovoljenja za promet skladno s tem predložijo vlogo za spremembo dovoljenja za promet.

7. Agencija objavi seznam referenčnih datumov Unije in pogostost predložitve rednih posodobljenih poročil o varnosti na evropskem spletnem portalu zdravil.

Vsaka sprememba datumov predložitve in pogostosti rednih posodobljenih poročil o varnosti, določenih v dovoljenju za promet, zaradi uporabe odstavkov 4, 5 in 6 začne veljati štiri mesece po datumu objave iz prvega pododstavka.

Člen 109

Ocena rednih posodobljenih poročil o varnosti

Pristojni organi države članice ocenijo redna posodobljena poročila o varnosti, da ugotovijo, ali so se pojavila nova tveganja, ali so se tveganja spremenila oziroma ali je prišlo do sprememb razmerja med koristmi in tveganji zdravil.

Člen 110

Enotna ocena rednih posodobljenih poročil o varnosti

1. Enotna ocena rednih posodobljenih poročil o varnosti se opravi za zdravila, odobrena v več kot eni državi članici, in v primerih iz člena 108(4), (5) in (6) za vsa zdravila, ki vsebujejo enako učinkovino ali enako kombinacijo učinkovin ter za katera sta bila določena referenčni datum Unije in pogostost rednih posodobljenih poročil o varnosti.

Enotno oceno opravi eden od naslednjih:

(a) država članica, ki jo imenuje koordinacijska skupina, če nobeno od zadevnih dovoljenj za promet ni bilo izdano v skladu s centraliziranim postopkom iz člena 3 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004];

(b) poročevalec, ki ga imenuje Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance, če je bilo vsaj eno od zadevnih dovoljenj za promet izdano v skladu s centraliziranim postopkom iz člena 3 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

Koordinacijska skupina pri izbiri države članice v skladu z drugim pododstavkom, točka (a), upošteva, ali katera od držav članic deluje kot referenčna država članica v skladu z oddelkoma 3 in 4 poglavja III.

2. Država članica ali poročevalec, kot je ustrezno, pripravi poročilo o oceni v 60 dneh po prejemu rednega posodobljenega poročila o varnosti in ga pošlje Agenciji in zadevnim državam članicam. Agencija posreduje poročilo imetniku dovoljenja za promet.

V 30 dneh od prejema poročila o oceni lahko države članice in imetnik dovoljenja za promet predložijo pripombe Agenciji in poročevalcu ali državi članici.

3. Po prejemu pripomb iz odstavka 2 poročevalec ali država članica v 15 dneh posodobi poročilo o oceni, pri čemer upošteva vse posredovane pripombe, in ga posreduje Odboru za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance. Navedeni odbor na svoji naslednji seji sprejme poročilo o oceni z nadaljnjimi spremembami ali brez njih in izda priporočilo. V priporočilu se navedejo vsa različna stališča, skupaj z razlogi, na katerih temeljijo. Agencija vključi sprejeto poročilo o oceni in priporočilo v odložišče, vzpostavljeno v skladu s členom 103 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004], ter ju posreduje imetniku dovoljenja za promet.

Člen 111

Regulativni ukrepi v zvezi z rednimi posodobljenimi poročili o varnosti

Po oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti iz člena 107 pristojni organi držav članic proučijo, ali je potreben kakršen koli ukrep v zvezi z dovoljenjem za promet z zadevnim zdravilom, in po potrebi ohranijo, spremenijo, začasno odvzamejo ali odvzamejo dovoljenje za promet.

Člen 112

Postopek za regulativne ukrepe v zvezi z rednimi posodobljenimi poročili o varnosti

1. V primeru enotne ocene rednih posodobljenih poročil o varnosti v skladu s členom 110(1), ki priporoča ukrepanje v zvezi z več kot enim dovoljenjem za promet, ki ne vključuje nobenega centraliziranega dovoljenja za promet, koordinacijska skupina v 30 dneh po prejemu poročila o oceni Odbora za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance prouči poročilo o oceni in sprejme stališče o ohranitvi, spremembi, začasnem odvzemu ali odvzemu zadevnih dovoljenj za promet, vključno s časovnim razporedom za izvajanje dogovorjenega stališča.

2. Če se v okviru koordinacijske skupine zastopane države članice soglasno sporazumejo o ukrepih, ki jih je treba sprejeti, predsednik zabeleži dogovor ter ga pošlje imetniku dovoljenja za promet in državam članicam. Države članice sprejmejo ustrezne ukrepe, da ohranijo, spremenijo, začasno odvzamejo ali odvzamejo zadevno dovoljenje za promet v skladu s časovnim razporedom za izvajanje, določenim v dogovoru.

V primeru spremembe imetnik dovoljenja za promet pristojnim organom držav članic predloži ustrezno vlogo za spremembo, vključno s posodobljenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila in posodobljenim navodilom za uporabo, v okviru določenega časovnega razporeda za izvedbo.

Če soglasja ni mogoče doseči, se stališče večine držav članic, zastopanih v koordinacijski skupini, posreduje Komisiji, ki uporabi postopek iz člena 42.

Kadar se dogovor, ki so ga v koordinacijski skupini dosegle zastopane države članice, ali stališče večine držav članic razlikuje od priporočila Odbora za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance, koordinacijska skupina temu dogovoru oziroma stališču večine priloži podrobno razlago znanstvenih utemeljitev za razhajanja skupaj s priporočilom.

3. V primeru enotne ocene rednih posodobljenih poročil o varnosti v skladu s členom 110(1), ki priporoča ukrepanje v zvezi z več kot enim dovoljenjem za promet, ki vključuje vsaj eno centralizirano dovoljenje za promet, Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini v 30 dneh po prejemu poročila Odbora za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance prouči poročilo in sprejme mnenje o ohranitvi, spremembi, začasnem odvzemu ali odvzemu zadevnih dovoljenj za promet, vključno s časovnim razporedom za izvajanje mnenja.

4. Kadar se mnenje Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini iz odstavka 3 razlikuje od priporočila Odbora za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance, Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini svojemu mnenju priloži podrobno obrazložitev znanstvenih razlogov za razhajanja skupaj s priporočilom.

5. Komisija na podlagi mnenja Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini iz odstavka 3 z izvedbenimi akti:

(a) sprejme sklep, naslovljen na države članice, o ukrepih, ki jih je treba sprejeti v zvezi z dovoljenji za promet, ki jih izdajo države članice in na katere se nanaša postopek iz tega oddelka, ter

(b) kadar je v mnenju navedeno, da je v zvezi z dovoljenjem za promet potreben regulativni ukrep, sprejme sklep o spremembi, začasnem odvzemu ali odvzemu centraliziranih dovoljenj za promet, na katera se nanaša postopek iz tega oddelka.

6. Člen 42 se uporablja za sprejetje sklepa iz odstavka 5, točka (a), in za njegovo izvajanje v državah članicah.

7. Za sklep iz odstavka 5, točka (b), se uporablja člen 13 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004]. Kadar Komisija sprejme tak sklep, lahko sprejme tudi sklep, naslovljen na države članice, v skladu s členom 55 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

Oddelek 5

Zaznavanje signalov

Člen 113

Spremljanje in zaznavanje signalov

1. V zvezi z zdravili, odobrenimi v skladu s poglavjem III, pristojni organi držav članic v sodelovanju z Agencijo sprejmejo naslednje ukrepe:

(a) spremljanje rezultatov ukrepov za zmanjšanje tveganja iz načrtov za obvladovanje tveganj in pogojev iz členov 44 in 45 ter vseh obveznosti, naloženih v skladu s členom 87;

(b) ocenjevanje posodobitev sistema za obvladovanje tveganj;

(c) spremljanje podatkov v podatkovni zbirki Eudravigilance, da se ugotovi, ali so se pojavila nova tveganja, ali so se tveganja spremenila in ali ta tveganja vplivajo na razmerje med koristmi in tveganji.

2. Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance opravi začetno analizo in prednostno razvrstitev signalov novih tveganj ali tveganj, ki so se spremenila, ali sprememb razmerja med koristmi in tveganji. Kadar meni, da so potrebni nadaljnji ukrepi, se ocena teh signalov in dogovor o vseh naknadnih ukrepih v zvezi z dovoljenjem za promet izvedeta v časovnem okviru, ki je sorazmeren z obsegom in resnostjo zadeve.

3. Agencija in pristojni organi držav članic ter imetnik dovoljenja za promet se medsebojno obveščajo, če se pojavijo nova tveganja ali če se tveganja spremenijo, ali če se spremeni razmerje med koristmi in tveganji.

4. Države članice zagotovijo, da imetniki dovoljenj za promet obvestijo Agencijo in pristojne organe države članice v primeru novih tveganj ali tveganj, ki so se spremenila, ali kadar se odkrijejo spremembe razmerja med koristmi in tveganji.

Oddelek 6

Nujni unijski postopek

Člen 114

Začetek nujnega unijskega postopka

1. Država članica ali Komisija, kot je ustrezno, na podlagi pomislekov, ki izhajajo iz ocene podatkov iz dejavnosti farmakovigilance, začne postopek iz tega oddelka (v nadaljnjem besedilu: nujni unijski postopek), tako da druge države članice, Agencijo in Komisijo obvesti, kadar:

(a) obravnava možnost začasnega odvzema ali odvzema dovoljenja za promet;

(b) obravnava možnost prepovedi preskrbe z zdravilom;

(c) obravnava možnost zavrnitve podaljšanja dovoljenja za promet ali

(d) jo imetnik dovoljenja za promet obvesti, da je na podlagi varnostnih pomislekov prekinil dajanje zdravila v promet ali sprejel ukrepe za umik dovoljenja za promet ali namerava sprejeti take ukrepe, ali kadar ni zaprosil za podaljšanje dovoljenja za promet.

2. Država članica ali Komisija, kot je ustrezno, na podlagi pomislekov, ki izhajajo iz ocene podatkov iz dejavnosti farmakovigilance, obvesti druge države članice, Agencijo in Komisijo, če meni, da je potrebna nova kontraindikacija, zmanjšanje priporočenega odmerka ali omejitev terapevtskih indikacij zdravila. Informacije vsebujejo opis obravnavanega ukrepa in razloge zanj.

Kadar se v katerem koli od primerov iz prvega pododstavka šteje, da je potrebno nujno ukrepanje, vsaka država članica ali Komisija, kot je ustrezno, začne nujni unijski postopek.

Kadar se nujni unijski postopek za zdravila, odobrena v skladu z oddelkoma 3 in 4 poglavja III, ne začne, se primer predloži koordinacijski skupini.

Člen 95 se uporablja v primeru interesov Unije.

3. Kadar se začne nujni unijski postopek, Agencija preveri, ali se varnostni zadržek nanaša na zdravila, ki niso zajeta v informacijah, ali pa je varnostni zadržek skupen vsem zdravilom iz iste skupine ali terapevtske skupine.

Kadar je zadevno zdravilo odobreno v več kot eni državi članici, Agencija nemudoma obvesti pobudnika nujnega unijskega postopka o izidu preverjanja, uporabijo pa se postopki iz členov 115 in 116. Sicer pa varnostni zadržek obravnava zadevna država članica. Agencija ali država članica, kot je ustrezno, da informacije o začetku nujnega unijskega postopka na voljo imetnikom dovoljenj za promet.

4. Brez poseganja v odstavka 1 in 2 ter člena 115 in 116 lahko država članica, kadar je nujno ukrepanje potrebno za varovanje javnega zdravja, začasno odvzame dovoljenje za promet in prepove uporabo zadevnega zdravila na svojem ozemlju, dokler se v okviru nujnega unijskega postopka ne sprejme končni sklep. O razlogih za svoje ukrepe obvesti Komisijo, Agencijo in ostale države članice najpozneje naslednji delovni dan.

5. V kateri koli fazi postopka iz členov 115 in 116 lahko Komisija zahteva, da država članica, v kateri je zdravilo odobreno, nemudoma sprejme začasne ukrepe.

Kadar področje uporabe postopka, kot je določeno v skladu z odstavkoma 1 in 2, vključuje zdravila, zajeta v centraliziranih dovoljenjih za promet, lahko Komisija v kateri koli fazi nujnega unijskega postopka nemudoma sprejme začasne ukrepe v zvezi s temi dovoljenji za promet.

6. Obvestila iz tega člena se lahko nanašajo na eno zdravilo ali na skupino zdravil ali terapevtsko skupino.

Če Agencija ugotovi, da se varnostni zadržek nanaša na več zdravil, kot jih je zajetih v obvestilu, ali da je varnostni zadržek skupen vsem zdravilom iz iste skupine ali terapevtske skupine, ustrezno razširi področje uporabe postopka.

Kadar področje uporabe nujnega unijskega postopka zadeva skupino zdravil ali terapevtsko skupino, se v postopek vključijo tudi zdravila, zajeta v centraliziranem dovoljenju za promet, ki spadajo v to skupino ali terapevtsko skupino.

7. Ob predložitvi informacij iz odstavkov 1 in 2 država članica zagotovi Agenciji vse ustrezne znanstvene informacije, ki jih ima na voljo, in vse ocene države članice.

Člen 115

Znanstvena ocena v nujnem unijskem postopku

1. Agencija po prejemu obvestil iz odstavkov 1 in 2 člena 114 na evropskem spletnem portalu zdravil javno najavi začetek nujnega unijskega postopka. Hkrati lahko države članice javno najavijo začetek postopka na svojih nacionalnih spletnih portalih zdravil.

V objavi se navedejo zadeva, predložena Agenciji v skladu s členom 114, ter zdravila in po potrebi zadevne učinkovine. Objava vsebuje informacije o pravici imetnikov dovoljenj za promet, zdravstvenih delavcev in javnosti, da Agenciji predložijo informacije, pomembne za postopek, ter možne načine predložitve teh informacij.

2. Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance oceni zadevo, ki je bila predložena Agenciji v skladu s členom 114. Poročevalec iz člena 152 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] tesno sodeluje s poročevalcem, ki ga imenuje Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini, in z referenčno državo članico za zadevna zdravila.

Za namene ocene iz prvega pododstavka lahko imetnik dovoljenja za promet predloži pisne pripombe.

Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance lahko opravi javno obravnavo, če to dovoljuje nujnost zadeve in če to šteje za primerno na podlagi utemeljenih razlogov, zlasti kar zadeva obseg in resnost varnostnega zadržka. Obravnave se opravijo na način, ki ga natančno določi Agencija, in se objavijo na evropskem spletnem portalu zdravil. V objavi se natančno določijo načini sodelovanja.

Agencija v posvetovanju z zadevnimi stranmi pripravi poslovnik o organizaciji in izvedbi javnih obravnav v skladu s členom 163 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

Kadar ima imetnik dovoljenja za promet ali druga oseba, ki namerava predložiti obvestilo, zaupne podatke, pomembne za predmet postopka, lahko zaprosi za dovoljenje, da te podatke predloži Odboru za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance na nejavnem zaslišanju.

3. Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance v 60 dneh po predložitvi informacij pripravi priporočilo, v katerem navede razloge, na katerih temelji, in pri tem ustrezno upošteva terapevtski učinek zdravila. V priporočilu se navedejo morebitna različna stališča in razlogi, na katerih temeljijo. V nujnih primerih in na podlagi predloga predsednika se lahko Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance dogovori o krajšem roku. Priporočilo vsebuje enega ali kombinacijo naslednjih sklepov:

(a) na ravni Unije se ne zahteva nobeno nadaljnje ocenjevanje ali ukrepanje;

(b) imetnik dovoljenja za promet bi moral izvesti nadaljnje ocenjevanje podatkov in nadaljnje spremljanje rezultatov navedene ocene;

(c) imetnik dovoljenja za promet bi moral sponzorirati študijo varnosti po izdaji dovoljenja za promet in izvesti nadaljnje ocenjevanje rezultatov navedene študije;

(d) države članice ali imetnik dovoljenja za promet bi moral izvesti ukrepe za zmanjšanje tveganj;

(e) dovoljenje za promet bi bilo treba začasno odvzeti, odvzeti ali ga ne podaljšati;

(f) dovoljenje za promet bi bilo treba spremeniti.

4. Za namene odstavka 3, točka (d), se v priporočilu določijo priporočeni ukrepi za zmanjšanje tveganja in vsi pogoji ali omejitve, ki bi morali veljati za dovoljenje za promet, vključno s časovnim okvirom za izvajanje.

5. Za namene odstavka 3, točka (f), kadar je priporočljivo spremeniti ali dodati informacije v povzetek glavnih značilnosti zdravila ali označevanje ali navodilo za uporabo, se v priporočilu predlaga besedilo takih spremenjenih ali dodanih informacij ter navede, kje v povzetku glavnih značilnosti zdravila, označevanju ali navodilu za uporabo bi bilo treba navesti takšno besedilo.

Člen 116

Nadaljnje ukrepanje na podlagi priporočila, predloženega v okviru nujnega unijskega postopka

1. Kadar področje uporabe nujnega unijskega postopka, kot je določeno v skladu s členom 114(6), ne vključuje nobenega centraliziranega dovoljenja za promet, koordinacijska skupina v 30 dneh po prejemu priporočila Odbora za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance prouči priporočilo in sprejme stališče o ohranitvi, spremembi, začasnem odvzemu, odvzemu ali zavrnitvi podaljšanja zadevnega dovoljenja za promet, vključno s časovnim razporedom za izvajanje dogovorjenega stališča. Kadar je potrebno nujno sprejetje stališča, se lahko koordinacijska skupina na predlog predsednika dogovori o krajšem roku.

2. Če se v okviru koordinacijske skupine zastopane države članice soglasno sporazumejo o ukrepih, ki jih je treba sprejeti, predsednik zabeleži dogovor ter ga pošlje imetniku dovoljenja za promet in državam članicam. Države članice sprejmejo ustrezne ukrepe za spremembo, začasni odvzem, odvzem ali zavrnitev podaljšanja zadevnega dovoljenja za promet v skladu s časovnim razporedom za izvajanje, določenim v dogovoru.

V primeru dogovora o spremembi imetnik dovoljenja za promet pristojnim organom držav članic v določenem časovnem razporedu za izvedbo predloži ustrezno vlogo za spremembo, vključno s posodobljenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila in posodobljenim navodilom za uporabo.

Če soglasja ni mogoče doseči, se stališče večine držav članic, zastopanih v koordinacijski skupini, posreduje Komisiji, ki uporabi postopek iz člena 42.

Če dogovor, ki so ga v koordinacijski skupini dosegle zastopane države članice, ali stališče večine zastopanih držav članic v koordinacijski skupini ni v skladu s priporočilom Odbora za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance, koordinacijska skupina temu dogovoru ali stališču večine skupaj s priporočilom priloži podrobno razlago znanstvenih utemeljitev za razhajanja.

3. Kadar področje uporabe postopka, kot je določeno v skladu s členom 114(6), vključuje vsaj eno centralizirano dovoljenje za promet, Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini v 30 dneh po prejemu priporočila Odbora za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance preuči priporočilo in sprejme mnenje o ohranitvi, spremembi, začasnem odvzemu, odvzemu ali zavrnitvi podaljšanja zadevnega dovoljenja za promet. Kadar je potrebno nujno sprejetje mnenja, se lahko Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini na podlagi predloga svojega predsednika dogovori za krajši rok.

Če mnenje Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini ni skladno s priporočilom Odbora za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance, Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini svojemu mnenju skupaj s priporočilom priloži podrobno znanstveno razlago za razhajanja.

4. Komisija na podlagi mnenja Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini iz odstavka 3 z izvedbenimi akti:

(a) sprejme sklep, naslovljen na države članice, o ukrepih, ki jih je treba sprejeti v zvezi z dovoljenji za promet, ki jih izdajo države članice in za katera se uporablja nujni unijski postopek;

(b) kadar je v mnenju navedeno, da je potreben regulativni ukrep v zvezi z dovoljenjem za promet, sprejme sklep o spremembi, začasnem odvzemu, odvzemu ali zavrnitvi podaljšanja centraliziranih dovoljenj za promet, ki jih zadeva postopek iz tega oddelka.

5. Člen 42 se uporablja za sprejetje sklepa iz odstavka 4, točka (a), in za njegovo izvajanje v državah članicah.

6. Za sklep iz odstavka 4, točka (b), se uporablja člen 13 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004]. Kadar Komisija sprejme tak sklep, lahko sprejme tudi sklep, naslovljen na države članice, v skladu s členom 55 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

Oddelek 7

Nadzor študij varnosti po izdaji dovoljenja za promet

Člen 117

Neintervencijske študije varnosti po izdaji dovoljenja za promet

1. Ta oddelek se uporablja za neintervencijske študije varnosti po izdaji dovoljenja za promet, ki jih prostovoljno ali v okviru obveznosti, naloženih v skladu s členom 44 ali 87, začne, upravlja ali financira imetnik dovoljenja za promet in ki vključujejo zbiranje varnostnih podatkov od pacientov ali zdravstvenih delavcev.

2. Ta oddelek ne posega v zahteve držav članic in Unije za zagotavljanje dobrobiti in pravic udeležencev v neintervencijskih študijah varnosti po izdaji dovoljenja za promet.

3. Študije se ne izvedejo, kadar izvajanje študije spodbuja uporabo zdravila.

4. Plačila zdravstvenim delavcem za sodelovanje pri neintervencijskih študijah varnosti po izdaji dovoljenja za promet so omejena na nadomestilo za čas in nastale stroške.

5. Pristojni organ države članice lahko zahteva, da imetnik dovoljenja za promet predloži protokol in poročila o napredku pristojnim organom držav članic, v katerih se izvaja študija.

6. Imetnik dovoljenja za promet pošlje pristojnim organom držav članic, v katerih je bila študija izvedena, končno poročilo o študiji v 12 mesecih po koncu zbiranja podatkov.

7. Med izvajanjem študije imetnik dovoljenja za promet spremlja pridobljene podatke in upošteva njihove posledice za razmerje med koristmi in tveganji zadevnega zdravila.

Vse nove informacije, ki bi lahko vplivale na vrednotenje razmerja med koristmi in tveganji zdravila, se v skladu s členom 90 sporočijo pristojnim organom države članice, v kateri je bilo zdravilo odobreno.

Obveznost iz drugega pododstavka ne posega v informacije o rezultatih študij, ki jih imetnik dovoljenja za promet da na voljo v rednih posodobljenih poročilih o varnosti, kot je določeno v členu 107.

8. Členi 118 do 121 se uporabljajo izključno za študije iz odstavka 1, ki se izvajajo v skladu z obveznostjo, naloženo v skladu s členom 44 ali 87.

Člen 118

Dogovor o protokolu za neintervencijsko študijo varnosti po izdaji dovoljenja za promet

1. Pred izvedbo študije imetnik dovoljenja za promet predloži osnutek protokola Odboru za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance, razen za študije, ki se izvedejo le v eni državi članici, ki zahteva študijo v skladu s členom 87. Za take študije imetnik dovoljenja za promet predloži osnutek protokola pristojnemu organu države članice, v kateri se izvaja študija.

2. Pristojni organ države članice ali Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance, kot je ustrezno, v 60 dneh po predložitvi osnutka protokola iz odstavka 1 izda:

(a) dopis o odobritvi osnutka protokola;

(b) dopis o ugovoru, v katerem so podrobno navedeni razlogi za ugovor, če:

  (i) meni, da izvajanje študije spodbuja uporabo zdravila;

  (ii) meni, da zasnova študije ne izpolnjuje ciljev študije, ali

(c) dopis, s katerim imetnika dovoljenja za promet obvesti, da je študija klinično preskušanje, ki spada na področje uporabe Uredbe (EU) št. 536/2014.

3. Študija se lahko začne šele, ko pristojni organ države članice ali Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance, kot je ustrezno, izda pisno odobritev.

Če je bil izdan odobritveni dopis za osnutek protokola iz odstavka 2, točka (a), imetnik dovoljenja za promet pošlje protokol pristojnim organom držav članic, v katerih se bo izvajala študija, nato pa lahko začne študijo v skladu z odobrenim protokolom.

Člen 119

Posodobitev protokola za neintervencijsko študijo varnosti po izdaji dovoljenja za promet

Po začetku študije se vse znatne spremembe protokola pred njihovim izvajanjem predložijo pristojnemu organu države članice ali Odboru za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance, kot je ustrezno. Pristojni organ države članice ali Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance, kot je ustrezno, oceni spremembe in imetnika dovoljenja za promet obvesti o odobritvi ali ugovoru. Kadar je primerno, imetnik dovoljenja za promet obvesti države članice, v katerih se izvaja študija.

Člen 120

Končno poročilo o neintervencijski študiji varnosti po izdaji dovoljenja za promet

1. Po zaključku študije se pristojnemu organu države članice ali Odboru za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance v 12 mesecih po koncu zbiranja podatkov predloži končno poročilo o študiji, razen če je pristojni organ države članice ali Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance, kot je ustrezno, odobril pisno opustitev.

2. Imetnik dovoljenja za promet oceni, ali rezultati študije vplivajo na dovoljenje za promet, in po potrebi pristojnim organom držav članic predloži vlogo za spremembo dovoljenja za promet.

3. Imetnik dovoljenja za promet pristojnemu organu države članice ali Odboru za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance skupaj s končnim poročilom o študiji v elektronski obliki predloži povzetek rezultatov študije.

Člen 121

Priporočila po predložitvi končnega poročila o neintervencijskih študijah varnosti po izdaji dovoljenja za promet

1. Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance na podlagi rezultatov študije in po posvetovanju z imetnikom dovoljenja za promet lahko pripravi priporočila glede dovoljenja za promet, pri čemer navede razloge, na katerih temeljijo. V priporočilih se navedejo morebitna različna stališča in razlogi, na katerih temeljijo.

2. Kadar se pripravijo priporočila za spremembo, začasni odvzem ali odvzem nacionalnega dovoljenja za promet, se države članice, zastopane v koordinacijski skupini, dogovorijo o stališču o zadevi ob upoštevanju priporočila iz odstavka 1 in vključijo časovni razpored za izvajanje dogovorjenega stališča.

Če se v okviru koordinacijske skupine zastopane države članice soglasno sporazumejo o ukrepih, ki jih je treba sprejeti, predsednik zabeleži dogovor ter ga pošlje imetniku dovoljenja za promet in državam članicam. Države članice v skladu s časovnim razporedom za izvajanje, določenim v dogovoru, sprejmejo ustrezne ukrepe za spremembo, začasni odvzem ali odvzem zadevnega dovoljenja za promet.

V primeru dogovora o spremembi imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem razporedu za izvedbo pristojnim organom države članice predloži ustrezno vlogo za spremembo, vključno s posodobljenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila in posodobljenim navodilom za uporabo.

Sporazum je javno dostopen na evropskem spletnem portalu zdravil, vzpostavljenem v skladu s členom 104 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

3. Če soglasnega dogovora ni mogoče doseči, se stališče večine držav članic, zastopanih v koordinacijski skupini, posreduje Komisiji, ki uporabi postopek iz člena 42.

4. Če dogovor, ki so ga v koordinacijski skupini dosegle zastopane države članice, ali stališče večine držav članic ni v skladu s priporočilom Odbora za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance, koordinacijska skupina temu dogovoru ali stališču večine skupaj s priporočilom priloži podrobno razlago znanstvenih utemeljitev za razhajanja.

Oddelek 8

Izvajanje, usmerjanje in poročanje

Člen 122

Izvedbeni ukrepi v zvezi z dejavnostmi farmakovigilance

1. Komisija za uskladitev izvajanja dejavnosti farmakovigilance iz te direktive sprejme izvedbene ukrepe na naslednjih področjih, za katera so dejavnosti farmakovigilance opredeljene v Prilogi I, členih 96, 99, 100, 105 do 107, 113, 118 in 120, tako da določi:

(a) vsebino in pravila o vzdrževanju glavnega dosjeja o farmakovigilanci, ki ga hrani imetnik dovoljenja za promet;

(b) minimalne zahteve glede sistema kakovosti, v skladu s katerimi pristojni organi držav članic in imetnik dovoljenja za promet izvajajo dejavnosti farmakovigilance;

(c) pravila o uporabi mednarodno dogovorjene terminologije, oblik in standardov za izvajanje dejavnosti farmakovigilance;

(d) minimalne zahteve glede spremljanja podatkov v podatkovni zbirki Eudravigilance, da se ugotovi, ali so se pojavila nova tveganja in ali so se tveganja spremenila;

(e) obliko in vsebino elektronskega prenosa obvestil o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opravijo države članice in imetnik dovoljenja za promet;

(f) obliko in vsebino elektronskih rednih posodobljenih poročil o varnosti in načrtov za obvladovanje tveganj;

(g) obliko protokolov, izvlečkov in končnih poročil o študijah varnosti po izdaji dovoljenja za promet.

2. Pri teh ukrepih se upošteva delo v zvezi z mednarodnim usklajevanjem, ki se izvaja na področju farmakovigilance. Ti ukrepi se sprejmejo v skladu z regulativnim postopkom iz člena 214(2).

Člen 123

Smernice za lažje izvajanje dejavnosti farmakovigilance

Agencija v sodelovanju s pristojnimi organi držav članic in drugimi zainteresiranimi stranmi***, vključno s tistimi iz člena 162 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004],*** pripravi: **[Sprememba 234]**

(a) smernice o dobri praksi na področju farmakovigilance za pristojne organe in imetnike dovoljenj za promet;

(aa) smernice za pristojne nacionalne organe o učinkovitem vključevanju pacientov in zdravstvenih delavcev v zbiranje podatkov in obveščanje o tveganjih zdravil v okviru dejavnosti farmakovigilance; **[Sprememba 235]**

(b) znanstvene smernice o študijah učinkovitosti po izdaji dovoljenja za promet.

Člen 124

Poročanje o nalogah na področju farmakovigilance

Agencija vsaka tri leta objavi poročilo o izvajanju nalog farmakovigilance s strani držav članic in Agencije. Prvo poročilo objavi do [tri leta po datumu začetka uporabe [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004]].

Poglavje X

~~Homeopatska zdravila~~***Homeopatski izdelki*** in tradicionalna zdravila rastlinskega izvora **[Sprememba 236]**

Oddelek 1

Posebne določbe, ki se uporabljajo za homeopatska zdravila

Člen 125

Registracija ali odobritev homeopatskih ~~zdravil~~***izdelkov*** **[Sprememba 237]**

1. Države članice zagotovijo, da so ~~homeopatska zdravila, proizvedena in dana~~***homeopatski izdelki, proizvedeni in dani*** v promet v Uniji, ~~registrirana~~***registrirani*** v skladu s členoma 126 in 127 ali ~~odobrena~~***odobreni*** v skladu s členom 133(1), razen če za ~~taka homeopatska zdravila~~***take homeopatske izdelke*** velja registracija ali dovoljenje za promet, ki je bilo v skladu z nacionalno zakonodajo izdano 31. decembra 1993 ali pred tem datumom. V primeru registracij se uporabljajo oddelka 3 in 4 poglavja III ter odstavki 1, 2 in 3 člena 38. **[Sprememba 238]**

2. Države članice za ~~homeopatska zdravila~~***homeopatske izdelke*** vzpostavijo poenostavljen postopek registracije iz člena 126. **[Sprememba 239]**

Člen 126

Poenostavljen postopek registracije homeopatskih ~~zdravil~~***izdelkov*** **[Sprememba 240]**

1. Za ~~homeopatska zdravila~~***homeopatske izdelke***, ki izpolnjujejo vse naslednje pogoje, se lahko uporabi poenostavljen postopek registracije: **[Sprememba 241]**

(a) dajejo se peroralno ali zunanje;

(b) na oznaki ~~zdravila~~***homeopatskega izdelka*** ali v katerih koli informacijah v zvezi z njim ni nobene posebne terapevtske indikacije; **[Sprememba 242]**

(c) stopnja razredčitve je zadostna, da jamči za varnost ~~zdravila~~***homeopatskega izdelka***. **[Sprememba 243]**

Za namene točke (c) ~~zdravilo~~***homeopatski izdelek*** ne sme vsebovati več kot en del na 10 000 matične tinkture ali več kot 1/100 najmanjšega odmerka, uporabljenega pri alopatiji, v zvezi z učinkovinami, katerih prisotnost v alopatskem ~~zdravilu~~***izdelku*** pomeni obveznost predložitve zdravniškega recepta. **[Sprememba 244]**

Na Komisijo se prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov v skladu s členom 215, da lahko v skladu z znanstvenim napredkom spremeni točko (c) prvega pododstavka.

Države članice ob registraciji določijo receptni status za izdajo homeopatskega ~~zdravila~~***izdelka***. **[Sprememba 245]**

2. Merila in poslovnik iz člena 1(10), točka (c), člena 30, poglavja III, oddelka 6, členov 191, 195 in 204 se smiselno uporabljajo za poenostavljeni postopek registracije homeopatskih ~~zdravil~~***izdelkov***, razen dokaza o terapevtski učinkovitosti. **[Sprememba 246]**

Člen 127

Zahteve glede vloge za poenostavljeno registracijo

Vloga za poenostavljeno registracijo lahko zajema več homeopatskih ~~zdravil~~***izdelkov***, izdelanih iz iste homeopatske surovine ali surovin. Da se dokaže zlasti farmacevtska kakovost in homogenost zadevnih homeopatskih ~~zdravil~~***izdelkov*** od serije do serije, se vlogi priloži: **[Sprememba 247]**

(a) znanstveno ime ali drugo ime, navedeno v farmakopeji homeopatske surovine ali surovin, skupaj z navedbo različnih poti aplikacije, farmacevtskih oblik in stopnje razredčitve, ki jih je treba registrirati;

(b) dokumentacija, v kateri je opisano pridobivanje in kontrola homeopatske surovine ali surovin ter na podlagi ustrezne bibliografije utemeljena njihova homeopatska uporaba;

(c) dokumentacija o proizvodnji in kontroli za vsako farmacevtsko obliko ter opis metode redčenja in potenciranja;

(d) dovoljenje za proizvodnjo zadevnega homeopatskega ~~zdravila~~***izdelka***; **[Sprememba 248]**

(e) kopije vseh registracij ali dovoljenj, pridobljenih za ~~isto homeopatsko zdravilo~~***isti homeopatski izdelek*** v drugih državah članicah; **[Sprememba 249]**

(f) en ali več modelov zunanje ovojnine in stične ovojnine homeopatskih ~~zdravil~~***izdelkov***, ki se registrirajo; **[Sprememba 250]**

(g) podatki o stabilnosti homeopatskega ~~zdravila~~***izdelka***. **[Sprememba 251]**

Člen 128

Uporaba decentraliziranih postopkov in postopkov vzajemnega priznavanja za ~~homeopatska zdravila~~***homeopatske izdelke*** **[Sprememba 252]**

1. Odstavka 4 in 6 člena 38, členi 39 do 42 in člen 95 se ne uporabljajo za ~~homeopatska zdravila~~***homeopatske izdelke*** iz člena 126. **[Sprememba 253]**

2. Oddelki 3 do 5 poglavja III se ne uporabljajo za ~~homeopatska zdravila~~***homeopatske izdelke*** iz člena 133(2). **[Sprememba 254]**

Člen 129

Označevanje homeopatskih ~~zdravil~~***izdelkov*** **[Sprememba 255]**

~~Homeopatska zdravila~~***Homeopatski izdelki***, razen tistih iz člena 126(1), se označijo v skladu z določbami poglavja VI, na ovojnini pa mora biti v jasni in čitljivi obliki oznaka o homeopatski naravi izdelka. **[Sprememba 256]**

Člen 130

Posebne zahteve glede označevanja nekaterih homeopatskih ~~zdravil~~***izdelkov*** **[Sprememba 257]**

1. Na označevanju in po potrebi v navodilu za uporabo homeopatskih ~~zdravil~~***izdelkov*** iz člena 126(1) so poleg jasne navedbe „~~homeopatsko zdravilo~~***homeopatski izdelek***“ navedene naslednje in nobene druge informacije: **[Sprememba 258]**

(a) znanstveno ime homeopatske surovine ali surovin, ki mu sledi stopnja razredčitve, pri čemer se uporabijo simboli iz farmakopeje, v skladu s členom 4(62);

(b) ime in naslov imetnika registracije in po potrebi proizvajalca;

(c) metoda aplikacije ter po potrebi pot aplikacije;

(d) farmacevtska oblika;

(e) jasen datum izteka roka uporabnosti (mesec, leto);

(f) vsebina pakiranja, ki je v prodaji;

(g) posebna navodila za shranjevanje, če obstajajo;

(h) posebno opozorilo, če je za zdravilo to potrebno;

(i) proizvajalčeva številka serije;

(j) registracijska številka;

(k) „~~homeopatsko zdravilo~~***homeopatski izdelek*** brez odobrenih terapevtskih indikacij“; **[Sprememba 259]**

(l) opozorilo z nasvetom uporabniku, da se posvetuje z zdravnikom, če se znaki bolezni ne izboljšajo.

Kar zadeva prvi pododstavek, točka (a), če je ~~homeopatsko zdravilo sestavljeno~~***homeopatski izdelek sestavljen*** iz dveh ali več surovin, se lahko poleg znanstvenih imen surovin na oznaki navede tudi izmišljeno ime. **[Sprememba 260]**

2. Ne glede na odstavek 1 lahko države članice zahtevajo uporabo nekaterih vrst oznak, ki prikazujejo:

(a) ceno homeopatskega ~~zdravila~~***izdelka***; **[Sprememba 261]**

(b) pogoje za povračilo stroškov s strani organov socialnega varstva.

Člen 131

Oglaševanje homeopatskih ~~zdravil~~***izdelkov*** **[Sprememba 262]**

1. Poglavje XIII se uporablja za ~~homeopatska zdravila~~***homeopatske izdelke***. **[Sprememba 263]**

2. Z odstopanjem od odstavka 1 se člen 176(1) ne uporablja za ~~zdravila~~***homeopatske izdelke*** iz člena 126(1). **[Sprememba 264]**

Pri oglaševanju takih homeopatskih ~~zdravil~~***izdelkov*** se lahko uporabijo le informacije iz člena 130(1). **[Sprememba 265]**

Člen 132

Izmenjava informacij o homeopatskih ~~zdravilih~~***izdelkih*** **[Sprememba 266]**

Države članice druga drugi sporočijo vse informacije, potrebne za zagotavljanje kakovosti in varnosti homeopatskih ~~zdravil~~***izdelkov***, ki se proizvajajo in dajejo v promet v Uniji, zlasti informacije iz členov 202 in 203. **[Sprememba 267]**

Člen 133

Druge zahteve za ~~homeopatska zdravila~~***homeopatske izdelke*** **[Sprememba 268]**

1. Za ~~homeopatska zdravila~~***homeopatske izdelke***, razen tistih iz člena 126(1), se izda dovoljenje za promet v skladu s členi 6 in 9 do 14, označijo pa se v skladu s poglavjem VI. **[Sprememba 269]**

2. Država članica lahko na svojem ozemlju uvede ali ohrani posebna pravila za neklinične preskuse in klinične študije homeopatskih ~~zdravil~~***izdelkov***, razen tistih iz člena 126(1), v skladu z načeli in značilnostmi homeopatije, ki se izvaja v tej državi članici. **[Sprememba 270]**

Zadevna država članica v tem primeru obvesti Komisijo o posebnih veljavnih pravilih.

3. Poglavje IX se uporablja za ~~homeopatska zdravila~~***homeopatske izdelke***, razen za ~~tista~~***tiste*** iz člena 126(1). Poglavje XI, oddelek 1 poglavja XII in poglavje XIV se uporabljajo za ~~homeopatska zdravila~~***homeopatske izdelke***. **[Sprememba 271]**

Oddelek 2

Posebne določbe, ki se uporabljajo za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

Člen 134

Poenostavljen postopek registracije tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora

1. Za zdravila rastlinskega izvora, ki izpolnjujejo vse naslednje pogoje, se lahko uporablja poenostavljeni postopek registracije (v nadaljnjem besedilu: registracija tradicionalnega zdravila):

(a) imajo terapevtske indikacije, ki so izključno primerne za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, ki so zaradi svoje sestave in namena namenjena in zasnovana za uporabo brez zdravniškega nadzora za diagnostične namene ali za predpisovanje ali spremljanje zdravljenja;

(b) so izključno za aplikacijo v skladu z določeno jakostjo in odmerjanjem;

(c) so peroralni, zunanji ali inhalacijski pripravek;

(d) obdobje tradicionalne uporabe, kot je določeno v členu 136(1), točka (c), je preteklo;

(e) zadostujejo podatki o tradicionalni uporabi zdravila rastlinskega izvora iz člena 136(1), točka (c).

Podatki o uporabi zdravila iz prvega pododstavka, točka (e), se štejejo za zadostne, če se izkaže, da zdravilo rastlinskega izvora ni škodljivo v določenih pogojih uporabe, in so farmakološki učinki ali učinkovitost zdravila rastlinskega izvora na podlagi dolgotrajne uporabe in izkušenj verjetni.

2. Ne glede na člen 4(1), točka (64), prisotnost vitaminov ali mineralov v zdravilu rastlinskega izvora, za varnost katerih obstajajo dobro dokumentirani dokazi, ne preprečuje upravičenosti zdravila rastlinskega izvora do registracije v skladu z odstavkom 1, če delovanje vitaminov ali mineralov dopolnjuje delovanje učinkovin rastlinskega izvora v zvezi z navedenimi terapevtskimi indikacijami.

3. Vendar se določbe tega oddelka ne uporabljajo v primerih, ko pristojni organi presodijo, da zdravilo rastlinskega izvora, ki izpolnjuje pogoje iz odstavka 1 („tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora“), izpolnjuje merila za nacionalno dovoljenje za promet v skladu s členom 5 ali za poenostavljeno registracijo v skladu s členom 126.

Člen 135

Predložitev dokumentacije za tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora

1. Vlagatelj in imetnik registracije tradicionalnega zdravila imata sedež v Uniji.

2. Vlagatelj za pridobitev registracije tradicionalnega zdravila predloži vlogo pristojnemu organu zadevne države članice.

Člen 136

Zahteve glede vloge za registracijo tradicionalnega zdravila

1. Vlogi za registracijo tradicionalnega zdravila se priložijo:

(a) podatki in dokumentacija:

  (i) iz točk (1), (2), (3), (5) do (9), (16) in (17) Priloge I;

  (ii) rezultati farmacevtskih preskusov iz Priloge I;

  (iii) povzetek glavnih značilnosti zdravila brez kliničnih podatkov, kot je določeno v Prilogi V;

  (iv) v primeru kombinacij iz člena 4(1), točka (64), ali člena 134(2) informacije iz prvega pododstavka člena 134(1), točka (e), v zvezi s kombinacijo kot tako; če posamezne učinkovine niso dovolj znane, se podatki nanašajo tudi na posamezne učinkovine;

(b) vsako nacionalno dovoljenje za promet ali registracija, ki jo je vlagatelj pridobil v drugi državi članici ali tretji državi za dajanje zdravila rastlinskega izvora v promet, in podrobnosti o vsakem sklepu o zavrnitvi izdaje nacionalnega dovoljenja za promet ali registracije v Uniji ali tretji državi ter razloge za tak sklep;

(c) bibliografski ali strokovni dokazi, da je bilo zadevno zdravilo rastlinskega izvora ali ustrezno zdravilo v medicinski uporabi vsaj 30 let pred datumom vloge, vključno z vsaj 15 leti v Uniji;

(d) bibliografski pregled podatkov o varnosti skupaj s strokovnim poročilom in, kadar to zahteva pristojni organ države članice, na dodatno zahtevo podatki, potrebni za oceno varnosti zdravila rastlinskega izvora.

Za namene prvega pododstavka, točka (c), delovna skupina za zdravila rastlinskega izvora na zahtevo države članice, v kateri je bila vložena vloga za registracijo tradicionalnega zdravila, pripravi mnenje o ustreznosti dokazov o dolgotrajni uporabi zdravila rastlinskega izvora ali ustreznega zdravila rastlinskega izvora iz prvega pododstavka, točka (c). Država članica podpre napotitev z ustrezno dokumentacijo.

Za namene prvega pododstavka, točka (d), če posamezne učinkovine niso dovolj znane, se podatki iz prvega pododstavka, točka (a)(iv), nanašajo tudi na posamezne učinkovine.

Priloga II se smiselno uporablja za podatke in dokumentacijo iz prvega pododstavka, točka (a).

2. Zahteva po izkazovanju medicinske uporabe v obdobju najmanj 30 let iz prvega pododstavka odstavka 1, točka (c), je izpolnjena tudi, če promet z zdravilom rastlinskega izvora ni temeljil na posebnem dovoljenju za promet. Prav tako je izpolnjena, če se je število ali količina sestavin zdravila rastlinskega izvora v tem obdobju zmanjšala.

3. Kadar se je zdravilo rastlinskega izvora v Uniji uporabljalo manj kot 15 let, vendar je sicer upravičeno do registracije tradicionalnega zdravila v skladu z odstavkom 1, pristojni organ države članice, v kateri je bila vložena vloga za registracijo tradicionalnega zdravila, napoti vlogo za tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora na delovno skupino za zdravila rastlinskega izvora in to napotitev podpre z ustrezno dokumentacijo.

Delovna skupina za zdravila rastlinskega izvora prouči, ali so izpolnjena merila, razen obdobja prehodne uporabe za registracijo tradicionalnega zdravila iz člena 134. Če delovna skupina za zdravila rastlinskega izvora meni, da je to mogoče, pripravi rastlinsko monografijo Unije iz člena 141(3), ki jo pristojni organ države članice upošteva pri sprejemanju končnega sklepa o vlogi za registracijo tradicionalnega zdravila.

Člen 137

Uporaba vzajemnega priznavanja tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora

1. Oddelki 3 do 5 poglavja III se smiselno uporabljajo za registracije tradicionalnih zdravil, odobrene v skladu s členom 134, če:

(a) je bila v skladu s členom 141(3) pripravljena rastlinska monografija Unije ali

(b) je tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora sestavljeno iz rastlinskih snovi, pripravkov rastlinskega izvora ali njihovih kombinacij s seznama iz člena 139.

2. Za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, ki niso zajeta v odstavku 1, pristojni organ vsake države članice pri ocenjevanju vloge za registracijo tradicionalnega zdravila ustrezno upošteva registracije, ki jih je odobril pristojni organ druge države članice v skladu s tem oddelkom.

Člen 138

Zavrnitev registracije tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora

1. Registracija tradicionalnega zdravila se zavrne, če vloga ni v skladu s členi 134, 135 ali 136 ali če je izpolnjen vsaj eden od naslednjih pogojev:

(a) kvalitativna ali kvantitativna sestava ni enaka deklarirani;

(b) terapevtske indikacije ne izpolnjujejo pogojev iz člena 134;

(c) tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora bi lahko bilo škodljivo pri običajnih pogojih uporabe;

(d) podatki o tradicionalni uporabi niso zadostni, zlasti če farmakološki učinki ali učinkovitost niso verjetni na podlagi dolgotrajne uporabe in izkušenj;

(e) farmacevtska kakovost ni zadovoljivo dokazana.

2. Pristojni organi držav članic obvestijo vlagatelja, Komisijo in kateri koli pristojni organ države članice, ki to zahteva, o vsakem sklepu, ki ga sprejmejo za zavrnitev registracije tradicionalnega zdravila, in o razlogih za zavrnitev.

Člen 139

Seznam rastlinskih snovi, pripravkov rastlinskega izvora in njihovih kombinacij

1. Komisija sprejme izvedbene akte za določitev seznama rastlinskih snovi, pripravkov in njihovih kombinacij za uporabo v tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora, pri čemer upošteva osnutek seznama, ki ga je pripravila delovna skupina za zdravila rastlinskega izvora. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 214(2). Seznam za vsako rastlinsko snov vsebuje terapevtsko indikacijo, določeno jakost in doziranje, pot aplikacije in vse druge informacije, potrebne za varno uporabo rastlinske snovi kot tradicionalnega zdravila rastlinskega izvora.

2. Če se vloga za registracijo tradicionalnega zdravila nanaša na rastlinsko snov, pripravek ali njuno kombinacijo s seznama iz odstavka 1, se podatki iz člena 136(1), točke (b), (c) in (d), ne zahtevajo, člen 138(1), točki (c) in (d), pa se ne uporablja.

3. Če rastlinska snov, pripravek ali kombinacija ni več vključena na seznam iz odstavka 1, se registracije v skladu z odstavkom 2 za zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo to snov, odvzamejo, razen če se v treh mesecih predložijo podatki in dokumentacija iz člena 136(1).

Člen 140

Druge zahteve glede tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora

1. Člen 1(5), točki (a) in (b), člen 1(10), točka (c), členi 6 do 8, 29, 30, 44, 46, 90, 155, odstavka 1 in 11 člena 188, členi 191, 195, 196, 198, 199(2), 202, 203 in 204 ter poglavji IX in XI te direktive ter Direktiva Komisije 2003/94/ES ([51]) se smiselno uporabljajo za registracije tradicionalnega zdravila, odobrene v skladu s tem oddelkom.

2. Poleg zahtev iz členov 63 do 66, 70 do 79 in Priloge IV vsako označevanje in navodilo za uporabo tradicionalnega zdravila rastlinskega izvora vsebuje izjavo, da:

(a) je izdelek tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora za uporabo pri določenih terapevtskih indikacijah, ki temeljijo izključno na dolgotrajni uporabi, in

([51]) Direktiva Komisije 2003/94/ES z dne 8. oktobra 2003 o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse v zvezi z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v humani medicini v preskušanju (UL L 262, 14.10.2003, str. 22).

(b) se mora uporabnik posvetovati z zdravnikom ali usposobljenim zdravstvenim delavcem, če se simptomi med uporabo tradicionalnega zdravila rastlinskega izvora nadaljujejo ali če se pojavijo neželeni učinki, ~~ki niso navedeni v navodilu za uporabo.~~***ter*** **[Sprememba 272]**

(ba) se mora uporabnik posvetovati z zdravnikom ali usposobljenim zdravstvenim delavcem o morebitnih kontraindikacijah ali interakcijah z drugimi zdravili. **[Sprememba 273]**

Država članica lahko zahteva, da je na oznaki in v navodilu za uporabo navedena tudi narava zadevne tradicije.

3. Poleg zahtev iz poglavja XIII vsak oglas za tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora, registrirano v skladu s tem oddelkom, vsebuje naslednjo izjavo: Tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora za uporabo pri določenih terapevtskih indikacijah, ki temeljijo izključno na dolgotrajni uporabi. ***Za več informacij se obrnite na zdravstvenega delavca.*** **[Sprememba 274]**

Člen 141

Delovna skupina za zdravila rastlinskega izvora

1. Ustanovi se delovna skupina za zdravila rastlinskega izvora iz člena 142 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004]. Ta delovna skupina je del Agencije in ima naslednje pristojnosti:

(a) v zvezi z registracijami tradicionalnih zdravil:

(i) opravlja naloge, ki izhajajo iz člena 136(1) in (3);

(ii) opravlja naloge, ki izhajajo iz člena 137;

(iii) pripravi osnutek seznama rastlinskih snovi, pripravkov in njihovih kombinacij, kot je navedeno v členu 139(1);

(iv) pripravi monografije Unije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora iz odstavka 3;

(b) kar zadeva dovoljenja za promet z zdravili rastlinskega izvora, vzpostavi rastlinske monografije Unije za zdravila rastlinskega izvora iz odstavka 3;

(c) kar zadeva napotitve na Agencijo v skladu z oddelkom 5 poglavja III ali členom 95 v zvezi s tradicionalnimi zdravili rastlinskega izvora iz člena 134, opravlja naloge iz člena 41;

(d) kadar je zadeva v zvezi z zdravili, razen tradicionalnih zdravil in drugih zdravil, ki vsebujejo rastlinske snovi, predložena Agenciji v skladu z oddelkom 5 poglavja III ali členom 95, po potrebi poda mnenje o rastlinski snovi.

Ustrezno usklajevanje z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini se zagotovi s postopkom, ki ga določi izvršni direktor Agencije v skladu s členom 145(10) [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004].

2. Vsaka država članica za triletni mandat, ki se lahko podaljša, imenuje enega člana in enega namestnika v delovno skupino za zdravila rastlinskega izvora.

Namestniki zastopajo člane in glasujejo v njihovem imenu, kadar so ti odsotni. Člani in namestniki so izbrani zaradi svoje vloge in izkušenj pri vrednotenju zdravil rastlinskega izvora ter zastopajo pristojne organe držav članic.

Člane delovne skupine za zdravila rastlinskega izvora lahko spremljajo strokovnjaki s posebnih znanstvenih ali tehničnih področij.

3. Delovna skupina za zdravila rastlinskega izvora pripravi rastlinske monografije Unije za zdravila rastlinskega izvora v zvezi z vlogo, vloženo v skladu s členom 13, in tradicionalna zdravila rastlinskega izvora.

Če so bile pripravljene rastlinske monografije Unije, jih pristojni organi držav članic upoštevajo pri obravnavi vloge. Če taka rastlinska monografija Unije še ni pripravljena, se lahko uporabijo sklici na druge ustrezne monografije, publikacije ali podatke.

Ko se pripravijo nove rastlinske monografije Unije, imetnik registracije tradicionalnega zdravila prouči, ali je treba ustrezno spremeniti registracijsko dokumentacijo. Imetnik registracije tradicionalnega zdravila o vsaki taki spremembi uradno obvesti pristojni organ zadevne države članice.

Rastlinske monografije se objavijo.

4. Določbe odstavkov 3 do 5 člena 146 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004], ki se uporabljajo za delovno skupino, se smiselno uporabljajo za delovno skupino za zdravila rastlinskega izvora.

5. Delovna skupina za zdravila rastlinskega izvora pripravi svoj poslovnik.

Poglavje XI

Proizvodnja in uvoz

Oddelek 1

Proizvodnja in uvoz zdravil

Člen 142

Dovoljenje za proizvodnjo

1. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe za zagotovitev, da je za proizvodnjo zdravil na njihovem ozemlju potrebno dovoljenje (v nadaljnjem besedilu: dovoljenje za proizvodnjo). Dovoljenje za proizvodnjo se zahteva tudi, če so proizvedena zdravila namenjena izvozu.

2. Dovoljenje za proizvodnjo iz odstavka 1 se zahteva za celoten postopek in del postopka proizvodnje ter za različne postopke delitve na manjše enote, pakiranja ali predstavitve.

3. Z odstopanjem od odstavka 2 dovoljenje za proizvodnjo ni potrebno za:

(a) pripravo, delitev na manjše enote, spremembe v pakiranju ali predstavitvi, kadar farmacevti v lekarnah ali osebe, ki so v državah članicah zakonsko pooblaščene za izvajanje takih postopkov, te postopke izvajajo izključno za prodajo na drobno ***ali dobavljanje bolnišnicam***, ali **[Sprememba 275]**

(b) decentralizirana mesta, ki izvajajo faze proizvodnje ali preskušanja, za katere je odgovorna usposobljena oseba centralnega mesta iz člena 151(3).

4. Dovoljenje za proizvodnjo je potrebno tudi za uvoz zdravil iz tretjih držav v državo članico.

To poglavje ter člena 195(5) in 198 se uporabljajo za uvoz zdravil iz tretjih držav.

5. Države članice vnesejo informacije v zvezi z dovoljenjem za proizvodnjo iz odstavka 1 v podatkovno zbirko Unije iz člena 188(15).

Člen 143

Zahteve glede dovoljenja za proizvodnjo

1. Za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo vlagatelj pristojnemu organu zadevne države članice predloži vlogo v elektronski obliki.

Ta vloga vsebuje naslednje podatke:

(a) zdravila, farmacevtske oblike in proizvodne postopke, ki se bodo proizvajali, uvažali ali izvajali, ter kraj, kjer se bo dejavnost izvajala;

(b) dokazilo, da imajo vlagatelji za proizvodnjo ali uvoz navedenega na voljo ustrezne in zadostne prostore, tehnično opremo in nadzorne zmogljivosti, ki so v skladu s pravnimi zahtevami, ki jih zadevna država članica določi v zvezi s proizvodnjo in nadzorom ter skladiščenjem zdravil v skladu s členom 8;

(c) dokazilo, da imajo vlagatelji na voljo storitve vsaj ene usposobljene osebe v smislu člena 151;

(d) pojasnilo, ali je mesto centralno mesto, odgovorno za nadzor decentraliziranih mest.

2. Vlagatelj v svoji vlogi v elektronski obliki navede podatke v podporo navedenemu.

Člen 144

Izdaja dovoljenja za proizvodnjo

1. Uradni predstavniki pristojnega organa zadevne države članice opravijo inšpekcijski pregled, da zagotovijo točnost podatkov, vključenih v vlogo, predloženo v skladu s členom 143.

Kadar se točnost podatkov potrdi v skladu s prvim pododstavkom in najpozneje 90 dni po prejemu vloge, predložene v skladu s členom 143, pristojni organ države članice izda ali zavrne dovoljenje za proizvodnjo.

2. Za zagotovitev, da so podatki iz člena 143 pravilno predloženi, lahko pristojni organ države članice pod določenimi pogoji izda dovoljenje za proizvodnjo.

V zvezi s centralnimi mesti dovoljenje za proizvodnjo za vsako decentralizirano mesto vključuje pisno potrdilo, da je proizvajalec zdravila preveril skladnost decentraliziranega mesta z načeli dobre proizvodne prakse iz člena 160 z izvajanjem rednih presoj v skladu s prvim pododstavkom člena 147(1), točka (f).

3. Dovoljenje za proizvodnjo se uporablja le za zdravila, farmacevtske oblike, proizvodne postopke in prostore, navedene v vlogi, ter za prostore ustreznega osrednjega mesta, kadar se decentralizirane dejavnosti proizvodnje ali preskušanja izvajajo na decentraliziranih mestih, registriranih v skladu s členom 148.

Člen 145

Spremembe dovoljenja za proizvodnjo

Če imetnik dovoljenja za proizvodnjo zahteva spremembo katerega koli od podatkov iz drugega pododstavka člena 143(1), pristojni organ države članice spremeni dovoljenje za proizvodnjo najpozneje v 30 dneh od take zahteve. V izjemnih primerih se rok lahko podaljša na 90 dni.

Člen 146

Zahtevek za dodatne informacije

Pristojni organ države članice lahko od vlagatelja zahteva, da predloži dodatne informacije o podatkih, predloženih v skladu s členom 143(1), in o usposobljeni osebi iz člena 151; če tako zahteva pristojni organ države članice, se roki iz drugega pododstavka člena 144(1) in člena 145 začasno prekinejo, dokler niso predložene dodatne informacije.

Člen 147

Obveznosti imetnika dovoljenja za proizvodnjo

1. Države članice zagotovijo, da imetniki dovoljenja za proizvodnjo:

(a) imajo na voljo storitve osebja, ki izpolnjuje zakonske zahteve, ki veljajo v državi članici glede proizvodnje in kontrol;

(b) odstranijo zdravila, za katera je bilo dovoljenje za promet izdano le v skladu z zakonodajo držav članic;

(c) vnaprej obvestijo pristojni organ države članice o vseh spremembah, ki jih morda želijo uvesti v zvezi s katerimi koli podatki, predloženimi v skladu s členom 143;

(d) uradnim predstavnikom pristojnega organa države članice kadar koli dovolijo dostop do svojih prostorov in, kadar mesta izvajajo dejavnosti proizvodnje ali preskušanja v povezavi s centralnim mestom na decentraliziranem mestu, do prostorov centralnega ali decentraliziranega mesta;

(e) usposobljenim osebam iz člena 151 omogočijo opravljanje njihovih nalog, po potrebi tudi na decentraliziranih mestih, na primer tako, da jim dajo na voljo vsa potrebna sredstva;

(f) na vseh ustreznih mestih in vedno izpolnjujejo načela dobre proizvodne prakse za zdravila;

(g) uporabljajo le učinkovine, ki so bile proizvedene v skladu z dobro proizvodno prakso za učinkovine in distribuirane v skladu z dobro distribucijsko prakso za učinkovine;

(h) nemudoma obvestijo pristojni organ države članice in imetnika dovoljenja za promet, če pridobijo informacije, da so zdravila, ki spadajo na področje uporabe njihovega dovoljenja za proizvodnjo, ponarejena ali obstaja sum, da so ponarejena, ne glede na način distribucije zdravil;

(i) preverijo, ali so proizvajalci, uvozniki ali distributerji, od katerih pridobijo učinkovine, registrirani pri pristojnem organu države članice, v kateri imajo sedež, in

(j) preverijo avtentičnost in kakovost učinkovin in pomožnih snovi;

(ja) uporabljajo ustrezen sistem za čiščenje odpadnih voda; **[Sprememba 276]**

(jb) spoštujejo ustrezne ukrepe za zmanjšanje tveganja v skladu s členom 22. **[Sprememba 277]**

Kar zadeva prvi pododstavek, točka (c), se pristojni organ države članice v vsakem primeru nemudoma obvesti, če se usposobljena oseba iz člena 143(1), točka (c), in člena 151 nepričakovano zamenja.

Za namene točk (f) in (g) imetniki dovoljenja za proizvodnjo preverijo skladnost proizvajalca oziroma distributerjev učinkovin z dobro proizvodno prakso in dobro distribucijsko prakso, tako da na proizvodnih in distribucijskih mestih proizvajalca in distributerjev učinkovin opravijo presoje. Imetniki dovoljenja za proizvodnjo tako skladnost preverijo sami ali prek subjekta, ki na podlagi pogodbe deluje v njihovem imenu.

2. Imetnik dovoljenja za proizvodnjo zagotovi, da so pomožne snovi primerne za uporabo v zdravilih, tako da na podlagi formalizirane ocene tveganja preveri ustrezno dobro proizvodno prakso.

3. Imetnik dovoljenja za proizvodnjo zagotovi, da se uporablja ustrezna dobra proizvodna praksa, ugotovljena v skladu z odstavkom 2. Poleg tega dokumentira ukrepe, sprejete v skladu z odstavkoma 1 in 2.

Člen 148

Postopek registracije in uvrstitve na seznam decentraliziranih mest

1. Imetnik dovoljenja za proizvodnjo na centralnem mestu registrira vsa svoja decentralizirana mesta v skladu z določbami tega člena.

2. Imetnik dovoljenja za proizvodnjo na centralnem mestu zaprosi pristojni organ države članice, v kateri ima decentralizirano mesto sedež, da registrira decentralizirano mesto.

3. Imetnik dovoljenja za promet lahko začne z dejavnostjo na decentraliziranem mestu v povezavi s centralnim mestom le, če je decentralizirano mesto registrirano v podatkovni zbirki Unije iz člena 188(15) in je v podatkovni zbirki vzpostavljena povezava z dovoljenjem za ustrezno centralno mesto, ki jo vzpostavi pristojni organ države članice, v kateri je decentralizirano mesto.

4. Pristojni organ države članice, v kateri ima decentralizirano mesto sedež, je v skladu s členom 188 odgovoren za nadzor dejavnosti proizvodnje in preskušanja, ki se izvajajo na decentraliziranem mestu.

5. Za namene odstavka 2 imetnik dovoljenja za proizvodnjo na centralnem mestu predloži obrazec za registracijo, ki vključuje vsaj naslednje informacije:

(a) ime ali naziv podjetja in stalni naslov decentraliziranega mesta ter dokazilo o sedežu v Uniji;

(b) zdravila, ki so predmet postopkov proizvodnje ali preskušanja na decentraliziranem mestu, vključno z dejavnostmi proizvodnje ali preskušanja, ki se izvajajo za navedena zdravila;

(c) podatke o prostorih decentraliziranega mesta in tehnični opremi za izvajanje ustreznih dejavnosti;

(d) sklic na dovoljenje centralnega mesta za proizvodnjo;

(e) pisno potrdilo iz drugega pododstavka člena 144(2), da je proizvajalec zdravila na podlagi presoj preveril skladnost decentraliziranega mesta z načeli dobre proizvodne prakse iz člena 160.

6. Pristojni organ države članice, ki nadzira decentralizirano mesto v skladu z odstavkom 4, se lahko odloči za izvedbo inšpekcijskega pregleda iz prvega pododstavka člena 188(1), točka (a). V takih primerih navedeni pristojni organ sodeluje s pristojnim organom države članice, ki je odgovoren za nadzor centralnega mesta.

7. Po registraciji decentraliziranega mesta v skladu z odstavkom 2 imetnik dovoljenja za proizvodnjo na centralnem mestu navede registrirano decentralizirano mesto v dovoljenju za proizvodnjo centralnega mesta.

8. Pristojni organ države članice, ki nadzira decentralizirano mesto v skladu z odstavkom 4, sodeluje z ustreznimi organi, odgovornimi za nadzor dejavnosti proizvodnje ali preskušanja v skladu z drugimi akti Unije, v zvezi z:

(a) zdravili, ki so bila proizvedena na decentraliziranem mestu, katerih preskušanje ali proizvodnja vključuje uporabo surovin, zdravil, ki jih ureja drugo ustrezno pravo Unije, ali zdravil, ki so namenjena kombiniranju z medicinskimi pripomočki;

(b) kadar se posebne dejavnosti proizvodnje ali preskušanja uporabljajo za zdravila, ki vsebujejo SČI, so iz njega sestavljena ali izdelana in za katera se posebne dejavnosti proizvodnje ali preskušanja uporabljajo na decentraliziranem mestu, ki je prav tako odobreno v skladu z [uredbo o SČI].

9. Kadar je ustrezno, se ~~lahko~~ pristojni organi države članice, ki nadzirajo centralna in decentralizirana mesta, povežejo s pristojnim organom države članice, odgovornim za nadzor dovoljenja za promet. **[Sprememba 278]**

Člen 149

Pogoji v zvezi z zaščitnim elementom

1. Zaščitni elementi iz Priloge IV se ne smejo niti delno niti popolnoma odstraniti ali prekriti, razen če so izpolnjeni naslednji pogoji:

(a) preden imetnik dovoljenja za proizvodnjo deloma ali v celoti odstrani ali prekrije te zaščitne elemente, preveri, da je zadevno zdravilo avtentično in da ni bilo nedovoljeno spremenjeno;

(b) imetnik dovoljenja za proizvodnjo izpolnjuje zahteve iz Priloge IV, tako da navedene zaščitne elemente zamenja z zaščitnimi elementi, ki so enakovredni glede možnosti preverjanja avtentičnosti, identifikacije in predložitve dokazov o nedovoljenem spreminjanju zdravila. Takšna zamenjava se izvede brez odpiranja stične ovojnine.

Za zaščitne elemente velja, da so enakovredni, če:

(i) izpolnjujejo zahteve iz delegiranih aktov, sprejetih v skladu s členom 67(2), in

(ii) so enako učinkoviti pri zagotavljanju preverjanja avtentičnosti in identifikacije zdravila ter pri zagotavljanju dokazov o nedovoljenem spreminjanju zdravil;

(c) zaščitni elementi se zamenjajo v skladu z veljavno dobro proizvodno prakso za zdravila in

(d) zamenjavo zaščitnih elementov nadzoruje pristojni organ države članice.

2. Imetniki dovoljenja za proizvodnjo, vključno s tistimi, ki izvajajo dejavnosti iz odstavka 1, se štejejo za proizvajalce in so zato odgovorni za škodo v primerih in pod pogoji iz Direktive 85/374/EGS.

Člen 150

Potencialno ponarejena zdravila

1. Z odstopanjem od člena 1(2) in brez poseganja v oddelek 1 poglavja XII države članice sprejmejo potrebne ukrepe za preprečitev, da bi se zdravila, ki so vnesena v Unijo, vendar niso namenjena dajanju v promet v Uniji, sprostila v promet, če obstajajo zadostni razlogi za sum, da so ta zdravila ponarejena.

2. Države članice organizirajo srečanja z organizacijami pacientov in potrošnikov ter po potrebi z organi pregona držav članic, da se javnost obvesti o izvedenih preventivnih in izvršilnih ukrepih v boju proti ponarejanju zdravil.

3. Za določitev potrebnih ukrepov iz odstavka 1 se na Komisijo prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov v skladu s členom 215, da se odstavek 1 dopolni z določitvijo meril, ki jih je treba upoštevati, in preverjanj, ki jih je treba opraviti pri ocenjevanju morebitne ponarejene narave zdravil, ki so bila vnesena v Unijo, vendar niso namenjena dajanju v promet.

Člen 151

Razpoložljivost usposobljene osebe

1. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, s katerimi zagotovijo, da ima imetnik dovoljenja za proizvodnjo v skladu s pogoji iz člena 152 stalno in nepretrgoma na voljo storitve vsaj ene usposobljene osebe, ki prebiva in deluje v Uniji ter je odgovorna zlasti za izvajanje dolžnosti iz člena 153.

2. Imetnik dovoljenja za proizvodnjo, ki je fizična oseba in osebno izpolnjuje pogoje iz Priloge III, lahko prevzame odgovornost iz odstavka 1.

3. Kadar se dovoljenje za proizvodnjo izda centralnemu mestu, navedenemu v vlogi v skladu s členom 144(3), je usposobljena oseba iz odstavka 1 odgovorna tudi za izvajanje dolžnosti iz člena 153(4) v zvezi z decentraliziranimi mesti.

Člen 152

Usposobljenost usposobljene osebe

1. Države članice zagotovijo, da usposobljena oseba iz člena 151 izpolnjuje pogoje glede usposobljenosti iz Priloge III.

2. Imetnik dovoljenja za proizvodnjo in usposobljena oseba zagotovita, da pridobljene praktične izkušnje ustrezajo vrstam zdravil, ki jih je treba certificirati.

3. Pristojni organ države članice lahko določi ustrezne upravne postopke za preverjanje, ali usposobljena oseba iz odstavka 1 izpolnjuje pogoje iz Priloge III.

Člen 153

Odgovornosti usposobljene osebe

1. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, s katerimi zagotovijo, da je usposobljena oseba iz člena 151, brez poseganja v njen odnos z imetnikom dovoljenja za proizvodnjo, v skladu s postopki iz člena 154 odgovorna za zagotavljanje:

(a) v primeru zdravil, proizvedenih v zadevnih državah članicah, da je bila vsaka proizvodna serija zdravil proizvedena in preverjena v skladu z veljavno zakonodajo v tej državi članici in v skladu z zahtevami dovoljenja za promet;

(b) v primeru zdravil, uvoženih iz tretjih držav, ne glede na to, ali so bila proizvedena v Uniji, da je bila za vsako proizvodno serijo v državi članici opravljena popolna kvalitativna analiza, kvantitativna analiza vsaj vseh učinkovin in vsa druga testiranja ali preverjanja, potrebna za zagotovitev kakovosti zdravil v skladu z zahtevami dovoljenja za promet.

Usposobljena oseba iz člena 151 v primeru zdravil, namenjenih dajanju v promet v Uniji, zagotovi, da so zaščitni elementi iz Priloge IV pritrjeni na ovojnino.

Serije zdravil, za katere so bile v državi članici opravljene kontrole iz prvega pododstavka, točka (b), so izvzete iz navedenih kontrol, če jih pri dajanju v promet v drugi državi članici spremljajo poročila o kontroli, ki jih podpiše usposobljena oseba.

2. Pri zdravilih, uvoženih iz tretje države, kadar se Unija ustrezno dogovori z državo izvoznico, ki zagotovi, da za proizvajalca zdravila veljajo standardi dobre proizvodne prakse, ki so najmanj enakovredni standardom, predpisanim v Uniji, in da so bile v državi izvoznici opravljene kontrole iz prvega pododstavka odstavka 1, točka (b), je usposobljena oseba lahko razbremenjena odgovornosti za izvedbo teh kontrol.

3. V vseh primerih, zlasti kadar se zdravila dajo v promet, usposobljena oseba v registru ali enakovrednem dokumentu, predpisanem za ta namen, potrdi, da vsaka posamezna proizvodna serija izpolnjuje določbe tega člena; ta register ali enakovredni dokument se med opravljanjem dela posodablja in je na voljo uradnim predstavnikom pristojnega organa države članice tako dolgo, kot to predvidevajo določbe zadevne države članice, v vsakem primeru pa najmanj pet let.

4. Za namene člena 151(3) usposobljena oseba poleg tega:

(a) nadzira, ali so dejavnosti proizvodnje ali preskušanja, ki se izvajajo na decentraliziranih mestih, v skladu z načeli ustreznih dobrih proizvodnih praks iz člena 160 in dovoljenjem za promet;

(b) predloži pisno potrdilo iz drugega pododstavka člena 144(2);

(c) pristojnemu organu države članice, v kateri ima decentralizirano mesto sedež, sporoči popis sprememb v zvezi z informacijami, navedenimi v obrazcu za registracijo, predloženem v skladu s členom 148(5).

Nemudoma je treba sporočiti vse spremembe, ki bi lahko vplivale na kakovost ali varnost zdravil, ki se proizvajajo ali preskušajo na decentraliziranem mestu.

Na Komisijo se prenese pooblastilo, da za dopolnitev prvega pododstavka, točka (c), sprejme delegirani akt v skladu s členom 215, v katerem določi uradno obvestilo, ki ga zagotovi usposobljena oseba.

Člen 154

Strokovni kodeks ravnanja

1. Države članice z ustreznimi upravnimi ukrepi ali z zavezo, da je usposobljena oseba dolžna ravnati v skladu s strokovnim kodeksom ravnanja, zagotovijo, da usposobljena oseba iz člena 151 izpolnjuje svoje dolžnosti.

2. Države članice lahko predpišejo, da se usposobljena oseba iz člena 151 začasno suspendira, če je bil proti njej sprožen upravni ali disciplinski postopek zaradi neizpolnjevanja njenih dolžnosti iz člena 153.

Člen 155

Potrdilo o izvozu zdravila

1. Na zahtevo proizvajalca, izvoznika ali pristojnih organov tretje države uvoznice države članice potrdijo, da ima proizvajalec zdravil dovoljenje za proizvodnjo. Pri izdajanju takih potrdil države članice:

(a) upoštevajo obstoječe upravne dogovore Svetovne zdravstvene organizacije;

(b) za zdravila, namenjena izvozu, ki so že odobrena na njihovem ozemlju, predložijo povzetek glavnih značilnosti zdravila, kot so ga odobrile v skladu s členom 43.

2. Če proizvajalec nima dovoljenja za promet, pristojnim organom, odgovornim za izdajo potrdila iz odstavka 1, predloži izjavo, v kateri pojasni, zakaj dovoljenje za promet ni na voljo.

Oddelek 2

Proizvodnja, uvoz in distribucija učinkovin

Člen 156

Proizvodnja učinkovin

Za namene te direktive proizvodnja učinkovin, ki se uporabljajo v procesu proizvodnje zdravila, vključuje tako celotno kot delno proizvodnjo ali uvoz učinkovine in različne postopke delitve na manjše enote, pakiranja ali predstavitve pred njeno vključitvijo v zdravilo, vključno s ponovnim pakiranjem ali ponovnim označevanjem, kot ga opravlja distributer učinkovin.

Člen 157

Registracija uvoznikov, proizvajalcev in distributerjev učinkovin

1. Proizvajalci, uvozniki in distributerji učinkovin, ki imajo sedež v Uniji, registrirajo svojo dejavnost pri pristojnem organu države članice, v kateri imajo sedež.

2. Obrazec za registracijo, ki se predloži v elektronski obliki, vsebuje vsaj naslednje informacije:

(a) ime ali naziv podjetja in stalni naslov;

(b) učinkovine, ki se bodo uvažale, proizvajale ali distribuirale;

(c) podatke o prostorih in tehnični opremi za dejavnost podjetja.

3. Osebe iz odstavka 1 pristojnemu organu države članice predložijo obrazec za registracijo v elektronski obliki vsaj 60 dni pred načrtovanim začetkom dejavnosti.

4. Pristojni organ države članice se lahko na podlagi ocene tveganja odloči za izvedbo inšpekcijskega pregleda. Če pristojni organ države članice vlagatelja v 60 dneh od prejema obrazca za registracijo obvesti, da bo izveden inšpekcijski pregled, se dejavnost ne začne izvajati, dokler pristojni organ države članice vlagatelja ne obvesti, da jo lahko začne izvajati. Če pristojni organ države članice v 60 dneh od prejema obrazca za registracijo vlagatelja ne obvesti, da bo izveden inšpekcijski pregled, lahko vlagatelj začne izvajati dejavnost.

5. Osebe iz odstavka 1 pristojnemu organu države članice vsako leto po elektronski poti sporočijo popis sprememb v zvezi z informacijami, navedenimi v obrazcu za registracijo. Vse spremembe, ki bi lahko vplivale na kakovost ali varnost učinkovin, ki se proizvajajo, uvažajo ali distribuirajo, je treba nemudoma sporočiti.

6. Pristojni organ države članice vnese informacije, zagotovljene v skladu z odstavkom 2, v podatkovno zbirko Unije iz člena 188(15).

Člen 158

Pogoji za uvoz učinkovin

1. Države članice sprejmejo ustrezne ukrepe, s katerimi zagotovijo, da so proizvodnja, uvoz in distribucija učinkovin na njihovem ozemlju, vključno z učinkovinami, namenjenimi za izvoz, v skladu z načeli dobre proizvodne prakse in dobre distribucijske prakse za učinkovine, določenimi v delegiranih aktih, sprejetih v skladu s členom 160.

2. Učinkovine se uvozijo samo, če so izpolnjeni naslednji pogoji:

(a) učinkovine so bile proizvedene v skladu z načeli dobre proizvodne prakse, ki so vsaj enakovredna tistim, ki jih je določila Unija v skladu s členom 160, in

(b) učinkovinam je priloženo pisno potrdilo pristojnega organa tretje države izvoznice, v katerem je navedeno, da:

(i) so načela dobre proizvodne prakse, ki se uporabljajo za mesto proizvodnje, kjer se proizvaja izvožena učinkovina, vsaj enakovredna načelom, ki jih je določila Unija v skladu s členom 160;

(ii) se na zadevnem mestu proizvodnje izvajajo redne, stroge in pregledne kontrole ter učinkovito izvršujejo dobre proizvodne prakse, vključno s ponavljajočimi in nenapovedanimi inšpekcijskimi pregledi, da se zagotovi varovanje javnega zdravja, ki je vsaj enakovredno varovanju v Uniji, in

(iii) v primeru ugotovitev v zvezi z neskladnostjo tretja država izvoznica Uniji brez nepotrebnega odlašanja predloži informacije o takih ugotovitvah.

3. Pogoji iz odstavka 2, točka (b), se ne uporabljajo, če je država izvoznica vključena na seznam iz člena 159(2).

4. Kateri koli pristojni organ države članice lahko odstopi od pogojev iz odstavka 2, točka (b), za obdobje, ki ne presega veljavnosti potrdila o dobri proizvodni praksi, izdanega v skladu s členom 188(13), kadar je mesto proizvodnje učinkovine za izvoz pregledal pristojni organ države članice in je bilo ugotovljeno, da je v skladu z načeli dobre proizvodne prakse, določenimi v skladu s členom 160.

Člen 159

Učinkovine, uvožene iz tretjih držav

1. Komisija na zahtevo tretje države oceni, ali regulativni okvir te države, ki velja za učinkovine, ki se izvozijo v Unijo, ter zadevni nadzor in dejavnosti izvrševanja zagotavljajo raven varovanja javnega zdravja, enakovredno ravni v Uniji.

Ocena je v obliki pregleda ustrezne dokumentacije, predložene po elektronski poti, in razen v primeru dogovorov iz člena 153(2), ki zajemajo to področje dejavnosti, navedena ocena vključuje pregled regulativnega sistema tretje države na kraju samem, po potrebi pa tudi opazovan inšpekcijski pregled enega ali več mest proizvodnje učinkovin v tretji državi.

2. Komisija lahko na podlagi ocene iz odstavka 1 sprejme izvedbene akte za vključitev tretje države na seznam in uporabo zahtev iz drugega pododstavka. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 214(2).

Komisija pri ocenjevanju tretje države v skladu z odstavkom 1 upošteva:

(a) pravila države o dobri proizvodni praksi;

(b) rednost inšpekcijskih pregledov, da se preveri upoštevanje dobre proizvodne prakse;

(c) učinkovitost izvrševanja dobre proizvodne prakse;

(d) rednost in hitrost tretjih držav pri pošiljanju informacij o neskladnih proizvajalcih učinkovin.

3. Komisija redno preverja, ali so izpolnjeni pogoji iz odstavka 1. Prvo preverjanje se opravi najpozneje tri leta po vključitvi tretje države na seznam iz odstavka 2.

4. Komisija izvede oceno iz odstavka 1 in preverjanje iz odstavka 3 v sodelovanju z Agencijo in pristojnimi organi držav članic.

Oddelek 3

Načela dobre proizvodne in distribucijske prakse

Člen 160

Pravila, ki se uporabljajo za zdravila in učinkovine

~~Komisija lahko sprejme izvedbene akte~~***Na Komisijo se prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov*** v skladu s členom ~~214(2)~~***215*** za dopolnitev te direktive z določitvijo: **[Sprememba 279]**

(a) načel dobre proizvodne in distribucijske prakse za zdravila, ki jih po potrebi dopolnjujejo posebni ukrepi, ki se uporabljajo zlasti za farmacevtske oblike, zdravila ali proizvodne dejavnosti v skladu z dobrimi proizvodnimi načeli;

(b) načel dobre proizvodne in distribucijske prakse za učinkovine;

(ba) ukrepov, s katerimi se zmanjša negativni vpliv proizvodnje zdravil na okolje. **[Sprememba 280]**

Kadar je ustrezno, se ta načela določijo v skladu z vsemi načeli dobre prakse, določenimi v katerem koli drugem pravnem okviru Unije.

Člen 161

Pravila, ki se uporabljajo za pomožne snovi

Na Komisijo se prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov v skladu s členom 215 za dopolnitev te direktive v zvezi s formalizirano oceno tveganja za določitev ustrezne dobre proizvodne prakse za pomožne snovi iz člena 147(2). Ta ocena tveganja upošteva zahteve drugih ustreznih sistemov kakovosti kakor tudi vir in predvideno uporabo pomožnih snovi ter predhodne primere napak v kakovosti.

Poglavje XII

Promet na debelo in prodaja na daljavo

Oddelek 1

Promet na debelo in posredništvo zdravil

Člen 162

Promet z zdravili na debelo

1. Brez poseganja v člen 5 države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da na svojem ozemlju zagotovijo distribucijo samo tistih zdravil, za katere je bilo izdano dovoljenje za promet v skladu z zakonodajo Unije.

2. V primeru prometa na debelo, vključno s skladiščenjem, se za zdravila uporablja centralizirano dovoljenje za promet ali nacionalno dovoljenje za promet.

3. Distributerji, ki nameravajo uvažati zdravilo iz druge države članice, o svoji nameri za uvoz zdravila uradno obvestijo imetnika dovoljenja za promet in pristojni organ države članice, v katero se bo zdravilo uvozilo.

4. V primeru zdravil, ki jih zajema nacionalno dovoljenje za promet, uradno obvestilo iz odstavka 3 pristojnemu organu države članice ne posega v dodatne postopke iz zakonodaje te države članice in v pristojbine, ki se plačajo pristojnemu organu države članice za proučitev uradnega obvestila.

5. V primeru zdravil, ki jih zajema centralizirano dovoljenje za promet, distributer enako uradno obvestilo iz odstavka 3 predloži Agenciji, ki bo odgovorna za preverjanje, ali se upoštevajo pogoji, določeni v zakonodaji Unije o zdravilih in dovoljenjih za promet. Za to preverjanje se Agenciji plača pristojbina.

Člen 163

Dovoljenje za promet z zdravili na debelo

1. Pristojni organ zadevne države članice sprejme vse ustrezne ukrepe za zagotovitev, da je za promet z zdravili na debelo potrebno dovoljenje za opravljanje dejavnosti veletrgovca z zdravili (v nadaljnjem besedilu: dovoljenje za promet na debelo). V dovoljenju za promet na debelo so navedeni prostori, ~~zdravila~~***kategorije zdravil*** in postopki prometa na debelo, za katere velja. **[Sprememba 281]**

2. Da se osebe, ki imajo dovoljenje ali pravico, da izdajajo zdravila javnosti, lahko vključijo v promet z zdravili na debelo, morajo pridobiti dovoljenje iz odstavka 1.

3. Dovoljenje za proizvodnjo, ki se zahteva v skladu s členom 142, vključuje dovoljenje za promet na debelo z zdravili, ki jih zajema. Dovoljenje za promet na debelo ne oprošča obveznosti iz člena 142 glede pridobitve dovoljenja za proizvodnjo in izpolnjevanja pogojev, določenih v zvezi s tem, tudi če je proizvodnja ali uvoz drugotnega pomena.

4. Pristojni organ zadevne države članice vnese informacije v zvezi z dovoljenji za promet na debelo v podatkovno zbirko Unije iz člena 188(15).

5. Pristojni organ države članice, ki je izdal dovoljenje za promet na debelo za prostore na njenem ozemlju, zagotovi, da se kontrole oseb, pooblaščenih za opravljanje dejavnosti veletrgovca z zdravili, in inšpekcijski pregledi njihovih prostorov izvajajo primerno pogosto.

Pristojni organ države članice, ki je izdal dovoljenje za promet na debelo, začasno odvzame ali odvzame dovoljenje, če pogoji za izdajo dovoljenja iz člena 162 niso več izpolnjeni. V takem primeru država članica o tem nemudoma obvesti druge države članice in Komisijo.

6. Kadar pristojni organ države članice meni, da dovoljenje za promet na debelo, ki ga je izdal pristojni organ druge države članice, ne izpolnjuje pogojev za izdajo dovoljenja za promet na debelo iz člena 162, o tem nemudoma obvesti Komisijo in pristojni organ druge države članice. Pristojni organ druge države članice sprejme ukrepe, za katere meni, da so potrebni, ter o teh ukrepih in razlogih zanje obvesti Komisijo in pristojni organ prve države članice.

Člen 164

Zahteve za dovoljenje za promet na debelo

1. Vlagatelji za pridobitev dovoljenja za promet na debelo vložijo vlogo v elektronski obliki pri pristojnem organu zadevne države članice.

2. Vloga iz odstavka 1 vsebuje naslednje podatke:

(a) potrdilo in dokazilo, da imajo vlagatelji na voljo ustrezne in dovolj velike prostore, objekte in opremo za zagotovitev ustreznega skladiščenja in distribucije zdravil;

(b) potrditev in dokazilo, da imajo vlagatelji na voljo ustrezno usposobljeno osebje in zlasti usposobljeno osebo, imenovano za odgovorno, ki izpolnjujejo pogoje, določene v zakonodaji zadevne države članice;

(c) jamstvo o izpolnjevanju obveznosti, ki so vlagatelju naložene v skladu s členom 166.

Člen 165

Izdaja dovoljenja za promet na debelo

1. Uradni predstavniki pristojnega organa zadevne države članice opravijo inšpekcijski pregled, da potrdijo točnost podatkov, predloženih v skladu s členom 164.

Če se točnost podatkov potrdi v skladu s prvim pododstavkom in najpozneje 90 dni po prejemu vloge, predložene v skladu s členom 164, pristojni organ države članice izda ali zavrne dovoljenje za promet na debelo.

2. Pristojni organ zadevne države članice lahko od vlagatelja zahteva, da v elektronski obliki predloži vse potrebne informacije v zvezi s podatki za izdajo dovoljenja za promet na debelo. V tem primeru se rok iz odstavka 1 prekine, dokler niso predložene potrebne dodatne informacije.

3. Pristojni organ države članice lahko pod določenimi pogoji izda dovoljenje za promet na debelo.

4. Dovoljenje za promet na debelo se uporablja samo za prostore, navedene v dovoljenju.

Člen 166

Obveznosti imetnika dovoljenja za promet na debelo

1. Države članice zagotovijo, da imetniki dovoljenj za promet na debelo:

(a) imajo na voljo storitve osebja, ki izpolnjuje zakonske zahteve, ki se v državi članici uporabljajo za promet na debelo;

(b) uradnim predstavnikom pristojnega organa države članice vedno omogočajo dostop do svojih prostorov, objektov in opreme iz člena 164(2), točka (a);

(c) svoje zaloge zdravil, tudi prek finančnih transakcij, pridobivajo samo od oseb, ki imajo dovoljenje za promet na debelo v Uniji ali dovoljenje za proizvodnjo iz člena 163(3);

(d) z zdravili, tudi prek finančnih transakcij, oskrbujejo samo osebe, ki so imetniki dovoljenja za promet na debelo ali ki imajo dovoljenje ali pravico, da izdajajo zdravila javnosti;

(e) se prepričajo, da prejeta zdravila niso ponarejena, tako da preverijo zaščitne elemente na zunanji ovojnini v skladu z zahtevami iz delegiranih aktov, sprejetih v skladu z drugim pododstavkom člena 67(2);

(f) imajo načrt za izredne razmere, ki zagotavlja učinkovito izvajanje morebitnega odpoklica s trga, ki ga odredijo pristojni organi ali se izvede v sodelovanju s proizvajalcem ali imetnikom dovoljenja za promet z zadevnim zdravilom;

(g) vodijo evidenco, v kateri so za vsa prejeta, odpremljena ali posredovana zdravila navedene vsaj naslednje informacije:

(i) datum prejema, odpreme ali posredovanja zdravila,

(ii) ime zdravila,

(iii) količina prejetega, preskrbljenega ali posredovanega zdravila,

(iv) ime in naslov dobavitelja zdravila ali prejemnika, kot je ustrezno,

(v) številka serije zdravila, vsaj za zdravila z zaščitnimi elementi iz člena 67;

(h) evidence iz točke (g), ki morajo biti pristojnim organom držav članic na voljo za inšpekcijski pregled, hranijo za obdobje petih let;

(i) upoštevajo načela dobre distribucijske prakse za zdravila iz člena 160;

(j) vzdržujejo sistem kakovosti, ki določa odgovornosti, postopke in ukrepe za obvladovanje tveganja v zvezi z njihovimi dejavnostmi;

(k) nemudoma obvestijo pristojni organ države članice in po potrebi imetnika dovoljenja za promet o zdravilih, ki jih prejmejo ali jim jih ponudijo in za katera ugotovijo ali sumijo, da so ponarejena;

(l) stalno zagotavljajo ustrezno in neprekinjeno preskrbo z ustreznim izborom zdravil, s katerim zadoščajo zahtevam določenega geografskega območja, in izvedejo zahtevano preskrbo na celotnem zadevnem območju v razumnem časovnem okviru, ki je opredeljen v nacionalni zakonodaji;

(m) sodelujejo ***z vsemi ustreznimi deležniki, vključno*** z imetniki dovoljenj za promet in pristojnimi organi držav članic***,*** v zvezi z zanesljivostjo preskrbe. **[Sprememba 282]**

2. Kadar se zdravilo pridobi pri drugem veletrgovcu, imetniki dovoljenja za promet na debelo, ki zdravilo pridobijo, preverijo skladnost veletrgovca, ki jih oskrbuje z zdravilom, z načeli dobre distribucijske prakse. To vključuje preverjanje, ali ima veletrgovec, ki oskrbuje z zdravilom, dovoljenje za promet na debelo ali dovoljenje za proizvodnjo iz člena 163(3).

3. Kadar se zdravilo pridobi pri proizvajalcu ali uvozniku, imetniki dovoljenja za promet na debelo preverijo, ali ima proizvajalec ali uvoznik dovoljenje za proizvodnjo.

4. Kadar se zdravilo pridobi s posredovanjem zdravil, imetniki dovoljenja za promet na debelo preverijo, ali oseba, ki posreduje zdravilo, izpolnjuje zahteve iz člena 171.

Člen 167

Obveznost preskrbe z zdravilom

1. V zvezi s preskrbo farmacevtov in oseb, ki imajo dovoljenje ali pravico, da izdajajo zdravila javnosti, z zdravili države članice imetniku dovoljenja za promet na debelo, ki mu ga je izdala druga država članica, ne naložijo nobenih obveznosti, zlasti obveznosti javnih storitev, ki bi bile strožje od obveznosti, naloženih osebam, katerim so same izdale dovoljenje za opravljanje enakovrednih dejavnosti.

2. Veletrgovci z zdravilom, ki je dano v promet v državi članici, v okviru svojih pristojnosti zagotovijo ustrezno in neprekinjeno preskrbo lekarn in oseb, ki imajo dovoljenje za izdajanje zdravil, s tem zdravilom, tako da so pokrite potrebe pacientov v zadevni državi članici.

3. Načini izvajanja tega člena morajo biti utemeljeni, predvsem z varovanjem javnega zdravja, v sorazmerju s ciljem takega varovanja in v skladu z določbami Pogodbe, zlasti z določbami glede prostega pretoka blaga in konkurence.

Člen 168

Dokumentacija, priložena preskrbljenim zdravilom

1. Vsaki preskrbi osebe, ki ima dovoljenje ali pravico, da izdaja zdravila javnosti v zadevni državi članici, z zdravili ~~mora~~ pooblaščeni veletrgovec ~~priložiti~~***predloži*** dokument***, lahko v elektronski obliki***, na podlagi katerega je mogoče ugotoviti: **[Sprememba 283]**

(a) datum preskrbe;

(b) ime in farmacevtsko obliko zdravila;

(c) količino preskrbljenega zdravila;

(d) ime in naslov dobavitelja zdravila in prejemnika;

(e) številko serije zdravila vsaj za zdravila z zaščitnimi elementi iz člena 67.

2. Države članice sprejmejo ustrezne ukrepe za zagotovitev, da lahko osebe, ki imajo dovoljenje ali pravico, da izdajajo zdravila javnosti, predložijo informacije, ki omogočajo sledljivost distribucijske poti vsakega zdravila.

Člen 169

Nacionalne zahteve za promet na debelo

Določbe tega poglavja ne preprečujejo uporabe strožjih zahtev, ki jih države članice določijo glede prometa na debelo z:

(a) narkotičnimi ali psihotropnimi snovmi;

(b) zdravili, izdelanimi iz krvi;

(c) imunološkimi zdravili in

(d) radiofarmacevtskimi izdelki.

Člen 170

Promet na debelo v tretje države

Za promet z zdravili na debelo v tretje države se ne uporabljata člen 162 in člen 166(1), točka (c).

Če veletrgovci oskrbujejo z zdravili osebe tretjih držav, zagotovijo, da oskrbujejo samo osebe, ki imajo dovoljenje ali pravico, da prejemajo zdravila za namen prodaje na debelo ali izdajajo zdravila javnosti v skladu z veljavnimi pravnimi in upravnimi določbami zadevne tretje države.

Člen 168 se uporablja za preskrbo oseb v tretjih državah, ki imajo dovoljenje ali pravico, da izdajajo zdravila javnosti, z zdravili.

Člen 171

Posredovanje zdravil

1. Osebe, ki posredujejo zdravila, zagotovijo, da so zdravila, ki jih posredujejo, zajeta v veljavnem dovoljenju za promet.

Osebe, ki posredujejo zdravila, imajo stalni naslov in kontaktne podatke v Uniji, da lahko pristojni organi držav članic ustrezno identificirajo, locirajo, sporočajo in nadzirajo njihove dejavnosti.

Zahteve iz člena 166(1), točke (e) do (j), se smiselno uporabljajo za posredovanje zdravil.

2. Osebe lahko posredujejo zdravila le, če so registrirane pri pristojnem organu države članice, v kateri imajo stalni naslov iz drugega pododstavka odstavka 1. Za registracijo te osebe pristojnemu organu v elektronski obliki predložijo vsaj svoje ime, naziv podjetja in stalni naslov. Pristojni organ države članice po elektronski poti nemudoma uradno obvestijo o kakršnih koli spremembah v zvezi z njimi.

Pristojni organ države članice vnese informacije iz prvega pododstavka v register, ki je javno dostopen.

3. Načela iz člena 160 vključujejo posebne določbe o posredovanju.

4. Za opravljanje inšpekcijskih pregledov iz člena 188 je pristojna država članica, v kateri je registrirana oseba, ki posreduje zdravila.

Če oseba, ki posreduje zdravila, ne izpolnjuje zahtev iz tega člena, se lahko pristojni organ države članice odloči, da to osebo izbriše iz registra iz odstavka 2. V takem primeru pristojni organ države članice obvesti to osebo o svojem sklepu.

Oddelek 2

Prodaja javnosti na daljavo

Člen 172

Splošne zahteve za prodajo na daljavo

1. Brez poseganja v nacionalno zakonodajo, ki prepoveduje ponujanje zdravil na recept v prodajo javnosti na daljavo prek storitev informacijske družbe, države članice zagotovijo, da se zdravila javnosti ponudijo v prodajo na daljavo prek storitev, kot so opredeljene v Direktivi (EU) 2015/1535 Evropskega parlamenta in Sveta ([52]) o določitvi postopka za zbiranje informacij na področju tehničnih predpisov in pravil za storitve informacijske družbe, pod naslednjimi pogoji:

(a) fizična ali pravna oseba, ki ponuja zdravila, ima v skladu z nacionalno zakonodajo države članice, v kateri ima sedež, dovoljenje ali pravico, da izdaja zdravila javnosti tudi na daljavo***, in po potrebi izpolnjuje pogoje iz odstavka 2 tega člena***; **[Sprememba 284]**

(b) oseba iz točke (a) je državo članico, v kateri ima sedež, uradno obvestila vsaj o naslednjih informacijah:

(i) imenu ali nazivu podjetja ter stalnem naslovu kraja dejavnosti, od koder se zdravila dobavljajo;

(ii) datumu začetka dejavnosti ponujanja zdravil v prodajo javnosti na daljavo prek storitev informacijske družbe;

([52]) Direktiva (EU) 2015/1535 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 9. septembra 2015 o določitvi postopka za zbiranje informacij na področju tehničnih predpisov in pravil za storitve informacijske družbe (UL L 241, 17.9.2015, str. 1).

(iii) naslovu spletišča, ki se uporablja v ta namen, in vseh drugih zadevnih informacijah, ki so potrebne za identifikacijo tega spletišča;

(iv) če je primerno, receptnem statusu v skladu s poglavjem IV za zdravila, ki se javnosti prodajajo na daljavo prek storitev informacijske družbe.

Te informacije se po potrebi posodobijo;

(c) zdravila so skladna z nacionalno zakonodajo namembne države članice v skladu s členom 5(1);

(d) brez poseganja v zahteve po informacijah iz Direktive 2000/31/ES Evropskega parlamenta in Sveta ([53]) spletišče, ki ponuja zdravila, vsebuje vsaj:

(i) kontaktne podatke pristojnega organa države članice ali organa, uradno obveščenega v skladu s točko (b);

(ii) hiperpovezavo do spletišča iz člena 174 države članice sedeža;

(iii) skupni logotip iz člena 173, ki je jasno prikazan na vsaki strani spletišča, ki se nanaša na ponudbo zdravil za prodajo javnosti na daljavo. Skupni logotip vsebuje hiperpovezavo do vnosa osebe na seznamu iz člena 174(1), točka (c).

2. Države članice lahko na podlagi razlogov varovanja javnega zdravja določijo pogoje za prodajo zdravil na drobno na njihovem ozemlju za namene prodaje javnosti na daljavo prek storitev informacijske družbe.

3. Brez poseganja v Direktivo 2000/31/ES in zahteve iz tega oddelka države članice sprejmejo potrebne ukrepe, s katerimi zagotovijo, da se za osebe, ki niso navedene v odstavku 1 in javnosti ponujajo zdravila za prodajo na daljavo prek storitev informacijske družbe ter poslujejo na njihovem ozemlju, uporabljajo učinkovite, sorazmerne in odvračilne kazni.

Člen 173

Zahteve za skupni logotip

1. Oblikuje se skupni logotip, ki je prepoznaven po vsej Uniji in ki hkrati omogoči prepoznavo države članice, v kateri ima sedež oseba, ki ponuja zdravila v prodajo javnosti na daljavo. Ta logotip je vidno prikazan na spletiščih, ki ponujajo zdravila v prodajo javnosti na daljavo v skladu s členom 172(1), točka (d).

2. Komisija za uskladitev uporabe tega skupnega logotipa sprejme izvedbene akte glede:

(a) tehničnih, elektronskih in kriptografskih zahtev za preverjanje avtentičnosti skupnega logotipa;

(b) zasnove skupnega logotipa.

Ti izvedbeni akti se po potrebi spremenijo, da se upošteva tehnični in znanstveni napredek. Navedeni izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom iz člena 214(2).

Člen 174

Informacije o izdajanju javnosti na daljavo

1. Vsaka država članica vzpostavi spletišče, ki vsebuje vsaj:

(a) informacije o nacionalni zakonodaji, ki se uporablja za ponujanje zdravil v prodajo javnosti na daljavo prek storitev informacijske družbe, vključno z informacijami o tem, da se razvrščanje zdravil in pogoji za preskrbo z njimi med državami članicami lahko razlikujejo;

([53]) Direktiva 2000/31/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 8. junija 2000 o nekaterih pravnih vidikih storitev informacijske družbe, zlasti elektronskega poslovanja na notranjem trgu (Direktiva o elektronskem poslovanju) (UL L 178, 17.7.2000, str. 1).

(b) informacije o namenu skupnega logotipa;

(c) seznam oseb, ki ponujajo zdravila v prodajo javnosti na daljavo prek storitev informacijske družbe v skladu s členom 172, in njihove spletne naslove;

(d) osnovne informacije o tveganjih, povezanih z zdravili, ki se javnosti nezakonito izdajajo prek storitev informacijske družbe.

To spletišče vsebuje tudi hiperpovezavo do spletišča iz odstavka 2.

2. Agencija vzpostavi spletišče, na katerem so na voljo informacije iz prvega pododstavka odstavka 1, točki (b) in (d), informacije o veljavni zakonodaji Unije o ponarejenih zdravilih in hiperpovezave do spletišč držav članic iz odstavka 1. Na spletišču Agencije je izrecno navedeno, da spletišča držav članic vsebujejo informacije o osebah, ki imajo dovoljenje ali pravico, da v zadevni državi članici izdajajo zdravila s prodajo na daljavo.

3. Komisija v sodelovanju s pristojnimi organi izvaja ali spodbuja splošni javnosti namenjene informacijske kampanje o tveganjih, povezanih s ponarejenimi zdravili. Te kampanje ozaveščajo potrošnike o tveganjih, povezanih z zdravili, ki se nezakonito dobavljajo s prodajo na daljavo, ter o vlogi skupnega logotipa in spletišč iz odstavkov 1 in 2.

Poglavje XIII

Oglaševanje

Člen 175

Opredelitev oglaševanja zdravil

1. Za namene tega poglavja „oglaševanje zdravil“ vključuje vse oblike obveščanja od vrat do vrat, agitiranja ali spodbujanja z namenom, da se promovira predpisovanje, izdajanje, prodaja ali potrošnja zdravil.

Vključuje zlasti:

(a) oglaševanje zdravil širši javnosti;

(b) oglaševanje zdravil osebam, usposobljenim za predpisovanje, aplikacijo ali izdajanje zdravil;

(c) obiske strokovnih sodelavcev za prodajo zdravil pri osebah, usposobljenih za predpisovanje zdravil;

(d) preskrbo z vzorci zdravil;

(e) zagotavljanje spodbujanja k predpisovanju ali izdajanju zdravil z darili, ponujanjem ali obljubljanjem koristi ali premij, v denarju ali v naravi~~, razen če je dejanska vrednost daril majhna~~; **[Sprememba 285]**

(f) sponzoriranje promocijskih srečanj, ki jih obiskujejo osebe, usposobljene za predpisovanje ali izdajanje zdravil;

(g) sponzoriranje znanstvenih kongresov, ki se jih udeležijo osebe, usposobljene za predpisovanje ali izdajanje zdravil, zlasti v obliki plačila povezanih potnih stroškov in stroškov nastanitve;

(h) oglaševanje, povezano z zdravili, ki pa se ne nanaša na določena zdravila.

2. To poglavje ne zajema:

(a) označevanja in navodil za uporabo, kar urejajo določbe poglavja VI;

(b) dopisovanja, po možnosti s priloženimi gradivi, ki niso promocijske narave in so potrebna kot odgovor na specifična vprašanja o določenem zdravilu;

(c) informativnih objav o dejstvih in referenčnega gradiva, na primer v zvezi s spremembami na ovojnini, opozorili o neželenih učinkih kot delom splošnih previdnostnih ukrepov, prodajnimi katalogi in ceniki, ki ne vključujejo navedb o lastnostih zdravila;

(d) informacij v zvezi z zdravjem ljudi ali boleznimi, kadar ni nobenega napotila, tudi posrednega ne, na zdravila.

Člen 176

Splošne določbe o oglaševanju zdravil

1. Države članice prepovejo vsakršno oglaševanje zdravila, za katerega dovoljenje za promet ni bilo izdano.

2. Vsi elementi oglaševanja zdravila morajo biti v skladu s podatki, navedenimi v povzetku glavnih značilnostih zdravila.

3. Oglaševanje zdravila:

(a) spodbuja smotrno uporabo zdravila, tako da zdravilo predstavlja objektivno in brez pretiravanja o njegovih lastnostih;

(b) je točno, preverljivo in ni zavajajoče;

(ba) ne povzroča čezmerne uporabe zdravila ali njegove zlorabe. **[Sprememba 286]**

4. Prepovedana je vsaka oblika oglaševanja, katerega namen je negativno izpostaviti drugo zdravilo. Prepovedano je tudi oglaševanje, ki kaže na to, da je zdravilo varnejše ali učinkovitejše od drugega zdravila, razen če je to dokazano in podprto s povzetkom glavnih značilnosti zdravila ***za ustrezne indikacije in populacijo pacientov***. **[Sprememba 287]**

Člen 177

Omejitve oglaševanja zdravil

1. Države članice prepovejo, da se širši javnosti oglašujejo zdravila, ki:

(a) se izdajajo le na recept v skladu s poglavjem IV;

(b) vsebujejo snovi, ki so na podlagi mednarodnih konvencij razvrščene kot psihotropne ali narkotične snovi;

(ba) so antibiotiki ali antimikrobiki z ugotovljenim tveganjem antimikrobične odpornosti, kot je navedeno v členu 51(1a). **[Sprememba 288]**

2. Širši javnosti je dovoljeno oglaševati zdravila, ki so zaradi svoje sestave in namena namenjena in oblikovana za uporabo brez posredovanja ~~zdravnika~~***zdravstvenega delavca*** za diagnostične namene ali za predpisovanje ali spremljanje zdravljenja, po nasvetu farmacevta, če je to potrebno. **[Sprememba 289]**

3. Države članice lahko na svojem ozemlju prepovejo, da se širši javnosti oglašujejo zdravila, za katera je možno povračilo stroškov.

4. Prepoved iz odstavka 1 se ne uporablja v primeru kampanj za cepljenje, ki ~~ga izvaja industrija in ga~~***jih*** odobrijo pristojni organi držav članic. **[Sprememba 290]**

5. Prepoved iz odstavka 1 se uporablja brez poseganja v člen 21 Direktive 2010/13/EU.

6. Države članice industriji prepovejo neposredno razdeljevanje zdravil javnosti v promocijske namene.

Člen 178

Oglaševanje širši javnosti

1. Brez poseganja v člen 177 se celotno oglaševanje zdravila širši javnosti:

(a) pripravi tako, da je jasno, da gre za reklamno sporočilo ter, da je izdelek jasno predstavljen kot zdravilo;

(b) da vključuje najmanj naslednje podatke:

(i) ime zdravila in splošno ime, če zdravilo vsebuje samo eno učinkovino;

(ii) informacije, potrebne za pravilno uporabo ***in odlaganje*** zdravila; **[Sprememba 291]**

(iii) jasno čitljivo povabilo uporabniku, da natančno prebere navodila na navodilu za uporabo ali na zunanji ovojnini, odvisno od primera***, in da se za dodatne informacije posvetuje z zdravnikom ali farmacevtom***. **[Sprememba 292]**

2. Države članice se lahko odločijo, da lahko oglaševanje zdravila širši javnosti, ne glede na odstavek 1, vključuje le ime zdravila ali njegove učinkovine ali blagovno znamko, če je namenjena izključno kot opomnik.

2a. Komisija sprejme delegirane akte v skladu s členom 215 za dopolnitev te direktive z določitvijo zahtev v zvezi z neposrednim in posrednim oglaševanjem zdravil prek družbenih medijev in drugih medijskih platform ter s promocijskim umeščanjem, ki ga izvajajo znane osebnosti in vplivneži. **[Sprememba 293]**

Člen 179

Omejitve oglaševanja širši javnosti

1. Oglaševanje zdravila širši javnosti ne vsebuje gradiva, ki:

(a) daje vtis, da sta posvet z zdravnikom ali kirurški poseg nepotrebna, zlasti z nudenjem diagnoze ali predlogom zdravljenja po pošti;

(b) nakazuje, da so učinki jemanja zdravila zagotovljeni, da ni neželenih učinkov ali da je zdravilo boljše kot ali enakovredno drugemu zdravljenju ali drugemu zdravilu;

(c) nakazuje, da se zdravje osebe lahko izboljša z jemanjem zdravila;

(d) nakazuje, da bi nejemanje zdravila lahko vplivalo na zdravje osebe;

(e) je usmerjeno izključno ali pretežno v otroke;

(f) se sklicuje na priporočilo znanstvenikov, zdravstvenih delavcev ali oseb, ki niso ne eno ne drugo, pa bi zaradi svoje slave lahko spodbujale potrošnjo zdravil;

(g) nakazuje, da je zdravilo živilo, kozmetični ali drug potrošniški izdelek;

(h) nakazuje, da se varnost ali učinkovitost zdravila pripisuje dejstvu, da je naravnega izvora ***ali ni kemični izdelek***; **[Sprememba 294]**

(i) bi zaradi opisa ali podrobne predstavitve anamneze lahko privedlo do napačne samodiagnoze;

(j) se ob uporabi neprimernih, vznemirljivih ali zavajajočih izrazov sklicuje na možnosti okrevanja;

(k) ob uporabi neprimernih, vznemirljivih ali zavajajočih izrazov prikazuje slikovne predstavitve sprememb v človeškem telesu, ki jih je povzročila bolezen ali poškodba, ali delovanje zdravila na človeško telo ali dele telesa.

2. Prepoved iz odstavka 1, točka (d), se ne uporablja za kampanje cepljenja iz člena 177(4).

Člen 180

Oglaševanje osebam, usposobljenim za predpisovanje, aplikacijo ali izdajanje zdravil

1. Vsako oglaševanje zdravila osebam, usposobljenim za predpisovanje, aplikacijo ali izdajanje takih zdravil, vključuje:

(a) osnovne informacije v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila;

(b) receptni status zdravila glede na izdajanje.

Države članice lahko tudi zahtevajo, da tako oglaševanje vključuje prodajno ceno ali okvirno ceno za različne predstavitve ter pogoje za povračilo stroškov s strani organov socialnega varstva.

2. Države članice se lahko odločijo, da lahko oglaševanje zdravila osebam, usposobljenim za predpisovanje, aplikacijo ali izdajanje takih zdravil, ne glede na odstavek 1 vključuje le ime zdravila ali njegovo mednarodno nelastniško ime, če to obstaja, ali blagovno znamko, če je namenjena izključno kot opomnik.

Člen 181

Podporna dokumentacija za oglaševanje osebam, usposobljenim za predpisovanje, aplikacijo ali izdajanje zdravil

1. Vsaka dokumentacija v zvezi z zdravilom, ki se kot del promocije tega zdravila posreduje osebam, usposobljenim za predpisovanje, aplikacijo ali izdajanje zdravila, vsebuje vsaj podatke iz člena 180(1) in navaja datum, ko je bila pripravljena ali nazadnje revidirana.

2. Vse informacije v dokumentaciji iz odstavka 1 so točne, posodobljene, preverljive in dovolj popolne, da prejemniku omogočijo oblikovanje lastnega mnenja o terapevtski vrednosti zadevnega zdravila.

3. Navedbe in preglednice ter ostalo slikovno gradivo iz medicinskih revij ali drugih znanstvenih del se v dokumentaciji iz odstavka 1 verodostojno povzame s točno navedbo virov.

Člen 182

Obveznosti v zvezi s strokovnimi sodelavci za prodajo zdravil

1. Strokovni sodelavci za prodajo zdravil v podjetju, v katerem so zaposleni, prejmejo ustrezno usposabljanje in imajo dovolj strokovnega znanja, da lahko zagotovijo natančne in čim popolnejše informacije o zdravilih, ki jih promovirajo. Informacije, ki jih predložijo strokovni sodelavci za prodajo zdravil, so v skladu s členom 176.

2. Ob vsakem obisku strokovni sodelavci za prodajo zdravil obiskanim osebam posredujejo ali jim dajo na voljo povzetke glavnih značilnosti zdravila, ki ga predstavljajo, skupaj s podrobnostmi o ceni in pogojih za povračilo stroškov iz drugega pododstavka člena 180(1), če to dovoljuje zakonodaja države članice.

3. Strokovni sodelavci za prodajo zdravil posredujejo strokovni službi iz člena 187(1) vse informacije o uporabi zdravil, ki jih oglašujejo, s posebno navedbo kakršnih koli neželenih učinkov, o katerih so jim poročale obiskane osebe.

Člen 183

Promocija zdravil

1. Pri promocijah zdravil se ne sme dajati, ponujati ali obljubljati daril, denarnih ugodnosti ali nuditi materialne koristi osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravil~~, razen če so ti majhne vrednosti in se lahko uporabljajo za opravljanje zdravstvene ali lekarniške dejavnosti~~. **[Sprememba 295]**

2. Gostoljubnost na promocijskih srečanjih je vedno strogo omejena na njihov glavni namen, deležne pa je smejo biti le osebe, ki so usposobljene za predpisovanje ali izdajanje zdravil.

3. Osebe, usposobljene za predpisovanje ali izdajanje zdravil, se ne potegujejo za kakršne koli materialne spodbude, ki so prepovedane na podlagi odstavka 1 ali so v nasprotju z odstavkom 2, in takih spodbud ne sprejemajo.

4. Pravila iz odstavkov 1, 2 in 3 ne vplivajo na obstoječe ukrepe ali poslovno prakso držav članic v zvezi s cenami, maržami in popusti.

Člen 184

Gostoljubnost na znanstvenih dogodkih

Določbe člena 183(1) ne preprečujejo neposredne ali posredne gostoljubnosti ob dogodkih, katerih cilji so v celoti strokovni ali znanstveni. Taka gostoljubnost je vedno strogo omejena na glavni znanstveni cilj dogodka. Deležne so ga lahko le osebe, usposobljene za predpisovanje ali izdajanje zdravil.

Člen 185

Zagotavljanje vzorcev zdravil

1. Brezplačni vzorci zdravil se izjemoma zagotovijo le osebam, usposobljenim za predpisovanje zdravil, in pod naslednjimi pogoji:

(a) število vzorcev za vsako zdravilo na recept mora biti vsako leto omejeno;

(b) vsi vzorci se dobavijo na pisno zahtevo, ki jo osebe, usposobljene za predpisovanje ali izdajanje zdravil, podpišejo in opremijo z datumom;

(c) osebe, usposobljene za preskrbo z vzorci, vzdržujejo ustrezen sistem nadzora in odgovornosti;

(d) noben vzorec ne sme biti večji od najmanjše predstavitve na trgu;

(e) vsak vzorec mora biti označen z napisom „brezplačen zdravniški vzorec – ni za prodajo“, ali z drugimi besedami z enakim pomenom;

(f) vsem vzorcem je priložen izvod povzetka glavnih značilnosti zdravila;

(g) ni dovoljeno dobavljati vzorcev zdravil, ki vsebujejo snovi, ki so na podlagi mednarodnih konvencij razvrščene kot ***antibiotične,*** psihotropne ali narkotične snovi. **[Sprememba 296]**

2. Izjemoma se lahko pod pogoji iz odstavka 1 zagotovijo brezplačni vzorci zdravil brez recepta tudi osebam, usposobljenim za njihovo izdajanje.

3. Države članice lahko še dodatno omejijo razdeljevanje vzorcev nekaterih zdravil.

Člen 186

Izvajanje določb o oglaševanju v državah članicah

1. Države članice zagotovijo ustrezne in učinkovite postopke za nadzor oglaševanja zdravil. Take metode~~, ki lahko~~ ***vsaj za oglaševanje, namenjeno širši javnosti,*** temeljijo na sistemu predhodnega preverjanja~~,~~ ***in*** v vsakem primeru vključujejo pravne določbe, na podlagi katerih lahko osebe ali organizacije, za katere se v skladu z nacionalno zakonodajo šteje, da imajo zakonit interes za prepoved vsakega oglaševanja, ki ni v skladu s tem poglavjem, sprožijo sodni postopek proti takemu oglaševanju ali tak oglas prijavijo pri pristojnem organu države članice, da odloči o pritožbah ali sproži ustrezen sodni postopek. **[Sprememba 297]**

2. V skladu s pravnimi določbami iz odstavka 1 države članice na sodišča ali pristojne organe držav članic prenesejo pooblastila, ki jim v primerih, za katere menijo, da so taki ukrepi potrebni, ob upoštevanju vseh zadevnih interesov in zlasti javnega interesa omogočajo, da:

(a) odredijo prenehanje zavajajočega oglaševanja ali sprožijo ustrezen sodni postopek za odreditev prenehanja zavajajočega oglaševanja ali

(b) če zavajajoči oglas še ni objavljen, se pa objava bliža, zahtevajo prepoved ali sprožijo ustrezen sodni postopek za prepoved take objave.

Države članice na sodišča ali pristojne organe držav članic prenesejo pooblastila iz prvega pododstavka, točki (a) in (b), tudi brez dokaza o dejanski izgubi ali škodi ali o nameri ali malomarnosti oglaševalca.

3. Države članice določijo, da se ukrepi iz odstavka 2 sprejmejo po pospešenem postopku z začasnim ali dokončnim učinkom.

Države članice same odločijo, katero od obeh možnosti iz prvega pododstavka bodo izbrale.

4. Države članice lahko na sodišča ali pristojne organe držav članic prenesejo pooblastila, ki jim omogočajo, da z namenom odprave nadaljnjih učinkov zavajajočega oglaševanja, za prenehanje katerega je bil izdan dokončen sklep:

(a) zahtevajo celotno ali delno objavo tega sklepa in to v obliki, ki se jim zdi primerna;

(b) da dodatno zahtevajo objavo popravka.

4a. Države članice vzpostavijo in vodijo nacionalni register za preglednost prenosov vrednosti v zvezi z oglaševalskimi dejavnostmi iz členov 175, 177, 180 in 182 do 185, ki so namenjene osebam, usposobljenim za predpisovanje zdravil. Komisija na svojem spletnem mestu objavi seznam vseh nacionalnih registrov. **[Sprememba 298]**

4b. Nacionalni registri iz odstavka 4a tega člena vključujejo vsaj naslednje informacije:

(a) ime imetnika dovoljenja za promet;

(b) ime osebe, usposobljene za predpisovanje zdravil;

(c) zadevno zdravilo;

(d) vrsto oglaševalske dejavnosti iz člena 175(1), drugi pododstavek, točke (b) do (g), in člena 184;

(e) denarno vrednost. **[Sprememba 299]**

4c. Imetniki dovoljenj za promet nacionalni register za preglednost iz odstavka 4a uporabljajo za predložitev informacij iz odstavka 4b v zvezi z vsako osebo, usposobljeno za predpisovanje zdravil v državi članici, v kateri se izvaja taka dejavnost. **[Sprememba 300]**

5. Odstavki 1 do ~~4~~ ***4c*** ne izključujejo prostovoljnega nadzora oglaševanja zdravil, ki ga opravljajo samoregulativni organi~~, in uporabe takih organov, če je postopek pred temi organi mogoč poleg sodnih ali upravnih postopkov iz odstavka 1~~. **[Sprememba 301]**

Člen 187

Izvajanje določb o oglaševanju s strani imetnika dovoljenja za promet

1. Imetniki dovoljenj za promet v okviru svojega podjetja ali nepridobitnih subjektov ustanovijo strokovno službo, odgovorno za informacije o zdravilih, ki jih dajejo v promet.

2. Imetnik dovoljenja za promet:

(a) da na voljo ali sporoči pristojnim organom držav članic ali organom, odgovornim za spremljanje oglaševanja zdravil, vzorec vseh oglasov, ki izhajajo iz njegovega podjetja ali nepridobitnih subjektov, skupaj z izjavo, v kateri so navedeni naslovniki, način razširjanja oglasa in datum prvega razširjanja;

(b) zagotovi, da je oglaševanje zdravil, ki ga izvaja njegovo podjetje ali nepridobitni subjekti, v skladu z zahtevami iz tega poglavja;

(c) preveri, ali so strokovni sodelavci za prodajo zdravil, ki jih zaposluje njegovo podjetje ali nepridobitni subjekti, ustrezno usposobljeni in izpolnjujejo obveznosti iz odstavkov 2 in 3 člena 182;

(d) pristojnim organom držav članic ali organom, odgovornim za spremljanje oglaševanja zdravil, zagotovi informacije in pomoč, ki jih potrebujejo za izvajanje svojih pristojnosti;

(da) poroča o dejavnostih v nacionalnih registrih, kot je določeno v členu 186(4c); **[Sprememba 302]**

(e) zagotovi, da se sklepi, ki jih sprejmejo pristojni organi držav članic ali organi, odgovorni za spremljanje oglaševanja zdravil, nemudoma in v celoti upoštevajo.

3. Države članice ne prepovejo sodelovanja pri promociji zdravila med imetnikom dovoljenja za promet in enim ali več podjetji, ki jih ta imenuje.

Poglavje XIV

Nadzor in kontrole

Oddelek 1

Nadzor

Člen 188

Sistem nadzora in inšpekcijskih pregledov

1. Pristojni organ zadevne države članice v sodelovanju z Agencijo in po potrebi drugimi državami članicami zagotovi skladnost s pravili te direktive, in sicer z načeli dobre proizvodne prakse in dobre distribucijske prakse iz členov 160 in 161.

Za namene prvega pododstavka ima pristojni organ države članice vzpostavljen sistem nadzora, ki vključuje naslednje ukrepe:

(a) napovedane in po potrebi nenapovedane inšpekcijske preglede na kraju samem;

(b) inšpekcijske preglede na daljavo, kadar je to upravičeno;

(c) ukrepe za nadzor skladnosti;

(d) učinkovito spremljanje ukrepov iz točk (a), (b) in (c).

2. Pristojni organi zadevne države članice in Agencija si izmenjujejo informacije o načrtovanih ali izvedenih inšpekcijskih pregledih iz drugega pododstavka odstavka 1, točki (a) in (b), ter sodelujejo pri usklajevanju takih inšpekcijskih pregledov.

3. Pristojni organ države članice zagotovi, da ukrepe iz drugega pododstavka odstavka 1 izvajajo uradni predstavniki pristojnega organa države članice:

(a) ustrezno pogosto glede na tveganje, v prostorih proizvajalcev zdravil v Uniji ali tretjih državah ali v zvezi z njihovimi dejavnostmi, po potrebi tudi na centralnih ali decentraliziranih mestih in v prostorih veletrgovcev z zdravili v Uniji ali v zvezi z njihovimi dejavnostmi;

(b) ustrezno pogosto glede na tveganje, v prostorih proizvajalcev učinkovin v Uniji ali tretjih državah ali v zvezi z njihovimi dejavnostmi ter v prostorih uvoznikov ali distributerjev učinkovin v Uniji ali v zvezi z njihovimi dejavnostmi.

4. Za določitev ustrezne pogostosti glede na tveganje iz odstavka 3, točka (b), lahko pristojni organ države članice:

(a) uporabi poročila o inšpekcijskih pregledih verodostojnih regulativnih organov zunaj Unije;

(b) upošteva, ali je proizvajalec učinkovine v tretji državi, ki je vključena na seznam iz člena 159(2).

5. Kadar pristojni organ države članice meni, da je to potrebno, zlasti kadar obstajajo razlogi za sum neizpolnjevanja pravil te direktive, vključno z načeli dobre proizvodne prakse in dobre distribucijske prakse iz členov 160 in 161, ***ali na podlagi ocene tveganja,*** lahko njegovi uradni predstavniki izvedejo ukrepe iz drugega pododstavka odstavka 1 v prostorih ali pri dejavnostih: **[Sprememba 303]**

(a) proizvajalcev ali uvoznikov zdravil, ki zaprosijo za dovoljenje za proizvodnjo in uvoz, ali veletrgovcev, ki zaprosijo za dovoljenje za promet na debelo;

(b) proizvajalcev učinkovine, ki zaprosijo za registracijo, ali mest proizvodnje, ki zaprosijo za registracijo kot decentralizirana mesta;

(c) imetnikov dovoljenja za promet;

(d) distributerjev zdravil ali ***proizvajalcev ali distributerjev*** učinkovin v tretjih državah; **[Sprememba 304]**

(e) proizvajalcev pomožnih snovi, funkcionalnih pomožnih snovi, vhodnih snovi ali intermediatov na ozemlju države članice ali v tretji državi;

(f) uvoznikov pomožnih snovi, funkcionalnih pomožnih snovi, vhodnih snovi ali intermediatov na ozemlju države članice;

(g) oseb, ki posredujejo zdravila, na ozemlju države članice.

5a. Agencija pripravi smernice za uporabo podatkovne zbirke Unije. **[Sprememba 305]**

6. Ukrepi iz drugega pododstavka odstavka 1 se lahko izvedejo tudi na zahtevo pristojnega organa države članice, Komisije ali Agencije v Uniji ali v tretjih državah ali po potrebi tako, da se Uradni kontrolni laboratorij za preskušanje zdravil ali laboratorij, ki ga je za ta namen imenovala zadevna država članica, zaprosi za testiranje vzorcev.

7. Vsaka država članica zagotovi, da so uradni predstavniki njenih pristojnih organov pooblaščeni in se od njih zahteva, da izvajajo eno ali več naslednjih dejavnosti:

(a) inšpekcijski pregled proizvodnih ali komercialnih obratov proizvajalcev zdravil, učinkovin ali pomožnih snovi ter vseh laboratorijev, ki jih imetnik dovoljenja za proizvodnjo uporablja za izvajanje preverjanj in kontrol v skladu s členom 8;

(b) odvzem vzorcev med inšpekcijskim pregledom ali zahtevanje vzorcev kot del ukrepov iz drugega pododstavka odstavka 1, vključno z vsemi potrebnimi ključnimi testnimi materiali ali reagenti, da bi Uradni kontrolni laboratorij za preskušanje zdravil ali laboratorij, ki ga je v ta namen določila država članica, izvedel neodvisne teste;

(c) pregledovanje prostorov, evidenc, dokumentov in glavnega dosjeja o farmakovigilanci imetnika dovoljenja za promet ali katerega koli podjetja, ki ga imetnik dovoljenja za promet uporablja za izvajanje dejavnosti, opisanih v poglavju IX.

8. Inšpekcijski pregledi iz drugega pododstavka odstavka 1, točki (a) in (b), se izvajajo v skladu z načeli iz člena 190.

9. Po vsakem inšpekcijskem pregledu, opravljenem v skladu z odstavkoma 3 in 5, pristojni organ zadevne države članice izda poročilo o skladnosti pregledanih proizvodnih dejavnosti z dobro proizvodno prakso in dobro distribucijsko prakso iz členov 160 in 161, kot je ustrezno.

10. Pristojni organ države članice, katerega uradni predstavniki so izvedli inšpekcijske preglede v skladu z odstavkoma 3 in 5, posreduje osnutek poročila pregledanemu subjektu.

11. Pred sprejetjem poročila pristojni organ države članice omogoči pregledanemu subjektu predložitev pripomb.

12. Brez poseganja v morebitne dogovore, ki so bili sklenjeni med Unijo in tretjimi državami, lahko država članica, Komisija ali Agencija od proizvajalca zdravila ali učinkovine s sedežem v tretji državi zahteva, da privoli v inšpekcijski pregled iz tega člena.

13. V 90 dneh po zaključenem inšpekcijskem pregledu, izvedenem v skladu z odstavkoma 3 in 5, pristojni organ zadevne države članice izda pregledanemu subjektu certifikat o skladnosti z dobro proizvodno prakso ali dobro distribucijsko prakso, če rezultati tega inšpekcijskega pregleda pokažejo, da pregledani subjekt ravna v skladu z načeli dobre proizvodne prakse ali dobre distribucijske prakse iz členov 160 in 161.

14. Če rezultati inšpekcijskega pregleda, opravljenega v skladu z odstavki 3, 4 in 5, pokažejo, da pregledani subjekt ne upošteva načel dobre proizvodne prakse ali dobre distribucijske prakse iz členov 160 in 161, pristojni organ zadevne države članice izda izjavo o neskladnosti.

15. Pristojni organ države članice vnese certifikate o dobri proizvodni praksi ali dobri distribucijski praksi v ustrezno podatkovno zbirko Unije, ki jo v imenu Unije upravlja Agencija. V skladu s členom 157 pristojni organ držav članic v to podatkovno zbirko vnese tudi informacije o registraciji uvoznikov, proizvajalcev in distributerjev učinkovin ter decentraliziranih mest, ki izvajajo decentralizirane proizvodne dejavnosti, vključno z njihovo povezavo v podatkovni zbirki do dovoljenja za proizvodnjo centralnega mesta.

16. Če inšpekcijski pregled, opravljen v skladu z odstavkom 5, pokaže, da pregledani subjekt ne izpolnjuje pravnih zahtev ali načel dobre proizvodne prakse ali dobre distribucijske prakse iz členov 160 in 161, se informacije vnesejo v podatkovno zbirko Unije iz odstavka 15.

17. Če dejavnost, ki se izvaja v skladu z odstavkom 7, točka (c), pokaže, da imetnik dovoljenja za promet ne ravna v skladu s sistemom farmakovigilance, kot je opisan v glavnem dosjeju o farmakovigilanci, in s poglavjem IX, pristojni organ zadevne države članice imetnika dovoljenja za promet opozori na pomanjkljivosti in mu omogoči predložitev pripomb.

V takem primeru zadevna država članica o tem obvesti druge države članice, Agencijo in Komisijo.

Kadar je to primerno, zadevna država članica sprejme potrebne ukrepe, s katerimi zagotovi, da se za imetnika dovoljenja za promet uporabljajo učinkovite, sorazmerne in odvračilne kazni, kot je določeno v členu 206.

Člen 189

Sodelovanje pri inšpekcijskih pregledih

1. Na zahtevo enega ali več pristojnih organov lahko inšpekcijske preglede iz člena 188(3) in (5) izvajajo uradni predstavniki iz več kot ene države članice skupaj z inšpektorji Agencije v skladu s členom 52(2), točka (a), [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] (v nadaljnjem besedilu: skupni inšpekcijski pregled).

Pristojni organ države članice, ki prejme zahtevo za skupni inšpekcijski pregled, si po najboljših močeh prizadeva sprejeti tako zahtevo ter usklajuje in podpira ta skupni inšpekcijski pregled, kadar:

(a) se dokaže ali obstaja utemeljen sum, da dejavnosti, ki se izvajajo na ozemlju države članice, ki prejme zahtevo, pomenijo tveganje za varnost in kakovost v državi članici pristojnega organa, ki zahteva skupni inšpekcijski pregled;

(b) pristojni organi države članice, ki zahteva skupni inšpekcijski pregled, potrebujejo strokovno tehnično znanje, ki je na voljo v državi članici, ki prejme zahtevo za skupni inšpekcijski pregled;

(c) se pristojni organ države članice, ki prejme zahtevo, strinja, da za izvedbo skupnega inšpekcijskega pregleda obstajajo drugi utemeljeni razlogi, kot so usposabljanje inšpektorjev in izmenjava dobrih praks.

2. Pristojni organi, ki sodelujejo pri skupnem inšpekcijskem pregledu, pred inšpekcijskim pregledom sklenejo sporazum, ki določa vsaj:

(a) obseg in cilj skupnega inšpekcijskega pregleda;

(b) vloge sodelujočih inšpektorjev med inšpekcijskim pregledom in po njem, vključno z imenovanjem organa, ki vodi inšpekcijski pregled;

(c) pooblastila in odgovornosti vsakega pristojnega organa.

3. Pristojni organi, ki sodelujejo pri skupnem inšpekcijskem pregledu, se s tem dogovorom zavežejo, da bodo skupaj priznali rezultate inšpekcijskega pregleda.

4. Kadar se skupni inšpekcijski pregled izvaja v eni od držav članic, pristojni organ, ki vodi skupni inšpekcijski pregled, zagotovi, da se ta pregled izvede v skladu z nacionalno zakonodajo države članice, v kateri se izvaja.

5. Države članice lahko vzpostavijo programe skupnih inšpekcijskih pregledov, da bi olajšale rutinske skupne inšpekcijske preglede. Take programe lahko izvajajo na podlagi sporazuma iz odstavkov 2 in 3.

6. Pristojni organ države članice lahko od drugega pristojnega organa zahteva, da prevzame enega njegovih inšpekcijskih pregledov iz člena 188(3) in (5).

7. Drugi pristojni organ države članice pristojnemu organu, ki je predložil zahtevo, v 10 dneh sporoči, ali sprejme zahtevo za izvedbo inšpekcijskega pregleda. Če jo sprejme, je kot pristojni organ odgovoren za izvajanje inšpekcijskih pregledov v skladu s tem oddelkom.

8. Za namene odstavka 6 in ko je zahteva sprejeta, pristojni organ, ki predloži zahtevo, pristojnemu organu države članice, ki je sprejel zahtevo, pravočasno predloži ustrezne informacije, potrebne za izvedbo inšpekcijskega pregleda.

Člen 190

Smernice za inšpekcijske preglede

1. Komisija lahko sprejme izvedbene akte, s katerimi določi načela, ki se uporabljajo za:

(a) sistem nadzora iz člena 188(1);

(b) skupne inšpekcijske preglede iz člena 189(1);

(c) izmenjavo informacij in sodelovanje pri usklajevanju inšpekcijskih pregledov v sistemu nadzora med državami članicami in Agencijo ter

(d) verodostojne regulativne organe zunaj Unije.

Izvedbeni akti iz prvega pododstavka se sprejmejo v skladu s postopkom iz člena 214(2).

2. Države članice v sodelovanju z Agencijo določijo obliko in vsebino dovoljenja za proizvodnjo iz člena 142(1) in dovoljenja za promet na debelo iz člena 163(1), poročila iz člena 188, certifikatov o dobri proizvodni praksi in certifikatov o dobri distribucijski praksi iz člena 188(13).

Oddelek 2

Kontrole

Člen 191

Kontrole zdravil

Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, s katerimi zagotovijo, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in po potrebi imetnik dovoljenja za proizvodnjo predložita dokaz o opravljenih kontrolah zdravila ali sestavin in o opravljenih kontrolah v vmesni fazi proizvodnega procesa v skladu z metodami iz Priloge I.

Člen 192

Predložitev poročil o kontrolah imunoloških zdravil

Za namene izvajanja člena 191 lahko države članice od proizvajalcev imunoloških zdravil zahtevajo, da pristojnemu organu držav članic predložijo kopije vseh poročil o kontrolah, ki jih podpiše usposobljena oseba v skladu s členom 153.

Člen 193

Kontrola serij določenega zdravila, ki jo izvajajo države članice

1. Kadar država članica meni, da je to potrebno zaradi javnega zdravja, lahko od imetnika dovoljenja za promet z:

(a) živimi cepivi,

(b) imunološkimi zdravili, ki se uporabljajo v primarni imunizaciji dojenčkov ali drugih ogroženih skupin,

(c) imunološkimi zdravili, ki se uporabljajo v javnih zdravstvenih programih imunizacije,

(d) novimi imunološkimi zdravili ali imunološkimi zdravili, proizvedenimi z uporabo novih ali spremenjenih vrst tehnologije ali novih za določenega proizvajalca, med prehodnim obdobjem, ki je običajno navedeno v dovoljenju za promet,

zahteva, da predloži vzorce vsake serije iz zbirnega vsebnika ali zdravila za pregled v Uradnem kontrolnem laboratoriju za preskušanje zdravil ali laboratoriju, ki ga je za ta namen pooblastila država članica, pred sprostitvijo v promet, razen če je pristojni organ druge države članice zadevno serijo predhodno pregledal in potrdil, da ustreza odobrenim specifikacijam. V takem primeru se neposredno prizna izjava o skladnosti, ki jo izda druga država članica. Države članice zagotovijo, da se tak pregled opravi v 30 dneh od prejema vzorcev.

2. Če v interesu javnega zdravja zakonodaja države članice tako predpisuje, pristojni organi države članice od imetnika dovoljenja za promet z zdravili, izdelanimi iz človeške krvi ali človeške plazme, lahko zahtevajo, da predloži vzorce vsake serije iz zbirnega vsebnika ali zdravila za preskušanje v Uradnem kontrolnem laboratoriju za preskušanje zdravil ali laboratoriju, ki ga je za ta namen pooblastila država članica, pred sprostitvijo v prost promet, razen če niso zadevne serije pred tem že pregledali pristojni organi druge države članice in potrdili, da ustreza odobrenim specifikacijam. ***V takem primeru se prizna izjava o skladnosti, ki jo izda druga država članica.*** Države članice zagotovijo, da se tak pregled opravi v 60 dneh od prejema vzorcev. **[Sprememba 306]**

Člen 194

Postopki priprave zdravil, izdelanih iz ~~človeške krvi ali človeške plazme~~***snovi človeškega izvora*** **[Sprememba 307]**

1. Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe za zagotovitev, da se proizvodni proces in proces čiščenja pri pripravi zdravil, izdelanih iz ~~človeške krvi ali človeške plazme~~***snovi človeškega izvora***, pravilno validirata, da se dosega konsistentnost med serijami in da se zagotovi, če stanje tehnologije to dopušča, da ni prišlo do ~~specifične virusne kontaminacije~~***zadevnih tveganj za zdravje ljudi, vključno s kontaminacijo***. **[Sprememba 308]**

2. V ta namen proizvajalci uradno obvestijo pristojne organe držav članic o ~~uporabljenem postopku za zmanjšanje ali odstranitev patogenih virusov, ki se lahko prenašajo z zdravili, izdelanimi iz človeške krvi ali človeške plazme~~***uporabljenih postopkih za zagotavljanje kakovosti in varnosti snovi človeškega izvora, kot je določeno v Uredbi (EU) 2024/1938***. Pristojni organ države članice lahko predloži vzorce iz zbirnega vsebnika ali zdravila za preskušanje v državnem laboratoriju ali laboratoriju, pooblaščenem za ta namen, bodisi med pregledom vloge v skladu s členom 29 bodisi po izdaji dovoljenja za promet. **[Sprememba 309]**

Poglavje XV

Omejitve dovoljenj za promet

Člen 195

Začasni odvzem, odvzem ali sprememba pogojev dovoljenj za promet

1. Pristojni organi držav članic ali, v primeru centraliziranega dovoljenja za promet, Komisija začasno odvzamejo, odvzamejo ali spremenijo dovoljenje za promet, če menijo, da je zdravilo škodljivo, da ni terapevtsko učinkovito ali da razmerje med koristmi in tveganji ni ugodno ali da njegova kvalitativna in kvantitativna sestava ne ustrezata deklarirani. Šteje se, da zdravilo terapevtsko ni učinkovito, če se ugotovi, da z njim ni mogoče doseči terapevtskih rezultatov.

2. Pristojni organi držav članic ali, v primeru centraliziranega dovoljenja za promet, Komisija lahko začasno odvzamejo, odvzamejo ali spremenijo dovoljenje za promet, če se ugotovi resno tveganje za okolje ali javno zdravje in ga imetnik dovoljenja za promet ne obravnava v zadostni meri ***in če tveganj ni mogoče zmanjšati z izpolnitvijo pogojev iz člena 44(1), prvi pododstavek, točka (h), ali člena 87(1), prvi pododstavek, točka (c), po odločitvi o začasnem odvzemu ali spremembi***. ***Pri vseh takih odločitvah se upoštevajo klinične koristi zdravila in potrebe pacientov, vključno z alternativnimi načini zdravljenja, ki so na voljo.*** **[Sprememba 310]**

3. Dovoljenje za promet se lahko začasno odvzame, odvzame ali spremeni tudi, kadar so podrobni podatki v vlogi, kot so določeni v členih 6, 9 do 14 ali prilogah I do V, nepravilni ali niso bili spremenjeni v skladu s členom 90, ali kadar pogoji iz členov 44, 45 in 87 niso bili izpolnjeni ali kontrole iz člena 191 niso bile opravljene.

4. Odstavek 2 se uporablja tudi v primerih, ko proizvodnja zdravila ni izvedena v skladu s podatki, predloženimi v skladu s Prilogo I, ali ko kontrole niso izvedene v skladu s kontrolnimi metodami iz Priloge I.

5. Pristojni organi države članice ali, v primeru centraliziranega dovoljenja za promet, Komisija začasno odvzamejo ali odvzamejo dovoljenje za promet za kategorijo pripravkov ali vse pripravke, kadar katera koli od zahtev iz člena 143 ni več izpolnjena.

Člen 196

Prepoved izdajanja zdravila ali umik zdravila s trga

1. Brez poseganja v ukrepe iz člena 195 pristojni organi držav članic in, v primeru centraliziranega dovoljenja za promet, Komisija sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da zagotovijo prepoved izdajanja zdravila in umik zdravila s trga, če menijo, da:

(a) je zdravilo škodljivo;

(b) nima terapevtskega učinka;

(c) razmerje med koristmi in tveganji ni ugodno;

(d) kvalitativna in kvantitativna sestava zdravila ne ustrezata deklarirani;

(e) niso bile opravljene kontrole zdravila ali sestavin in kontrole vmesnih faz proizvodnega procesa ali da ni bila izpolnjena katera druga zahteva ali obveznost v zvezi z izdajo dovoljenja za proizvodnjo ali

(f) je bilo ugotovljeno resno tveganje za okolje ali javno zdravje prek okolja in ga imetnik dovoljenja za promet ne obravnava v zadostni meri z ***izpolnitvijo pogojev iz člena 44(1), prvi pododstavek, točka (h), ali člena 87(1), prvi pododstavek, točka (c); pri vseh takih odločitvah se upoštevajo tudi klinične koristi zdravila in potrebe pacientov, vključno z alternativnimi načini zdravljenja, ki so na voljo***. **[Sprememba 311]**

2. Pristojni organ države članice ali, v primeru centraliziranega dovoljenja za promet, Komisija lahko omeji prepoved izdajanja zdravila ali njegov umik s trga na serije, ki so predmet spora.

3. Pristojni organ države članice ali, v primeru centraliziranega dovoljenja za promet, Komisija lahko za zdravilo, katerega izdajanje je bilo prepovedano ali ki je bilo umaknjeno s trga v skladu z odstavkoma 1 in 2, v izjemnih okoliščinah v prehodnem obdobju dovoli izdajanje zdravila pacientom, ki se z zdravilom že zdravijo.

Člen 197

Domnevno ponarejena zdravila in zdravila z domnevnimi napakami v kakovosti

1. Države članice vzpostavijo sistem, katerega cilj je preprečiti, da bi zdravila, za katera obstaja sum, da so nevarna zdravju, dosegla pacienta.

2. Sistem iz odstavka 1 zajema prejem in obravnavo obvestil o domnevno ponarejenih zdravilih ter o zdravilih z domnevnimi napakami v kakovosti. Sistem zajema tudi odpoklic zdravil s strani imetnikov dovoljenja za promet ali umik zdravil s trga, ki ga pristojni organi držav članic ali, v primeru centraliziranih dovoljenj za promet, Komisija zahtevajo od vseh zadevnih udeležencev v preskrbni verigi med rednim delovnim časom in zunaj njega. Sistem omogoča tudi odpoklic zdravil od pacientov, ki taka zdravila prejmejo, po potrebi ob pomoči zdravstvenih delavcev.

3. Če se za zadevno zdravilo domneva, da pomeni resno tveganje za javno zdravje, pristojni organ države članice, v kateri je bilo zdravilo najprej identificirano, nemudoma posreduje takojšnje opozorilo vsem državam članicam in udeležencem v preskrbni verigi v tej državi članici. Če je verjetno, da so tovrstna zdravila že prišla do pacientov, se v roku 24 ur izda nujna javna objava, da se ta zdravila od pacientov odpokličejo. Te objave vsebujejo dovolj informacij o domnevni napaki v kakovosti ali ponareditvi in o tveganjih, povezanih s tem.

Člen 198

Začasni odvzem ali odvzem dovoljenja za proizvodnjo

Poleg ukrepov iz člena 196 lahko pristojni organ države članice začasno prekine proizvodnjo ali uvoz zdravil iz tretjih držav ali začasno odvzame ali odvzame dovoljenje za proizvodnjo za kategorijo pripravkov ali vse pripravke, če niso izpolnjeni pogoji iz členov 144, 147, 153 in 191.

Člen 199

Zavrnitev, začasni odvzem ali odvzem v mejah Direktive

1. Dovoljenje za promet z zdravilom se sme zavrniti, začasno odvzeti ali odvzeti le na podlagi določb iz te direktive.

2. Sklep o začasni prekinitvi proizvodnje ali uvoza zdravil iz tretjih držav, prepovedi izdajanja zdravila ali njegovem umiku s trga se lahko sprejme le na podlagi razlogov iz člena 195(5) in člena 196.

Poglavje XVI

Splošne določbe

Člen 200

Pristojni organi držav članic

1. Države članice imenujejo pristojne organe za izvajanje nalog v skladu s to direktivo.

2. Države članice dajo na voljo ustrezna finančna sredstva za zagotovitev osebja in drugih virov***, vključno z ustrezno digitalno infrastrukturo***, ki jih pristojni organi potrebujejo za izvajanje dejavnosti iz te direktive in [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004]. **[Sprememba 312]**

3. Pristojni organi držav članic pri opravljanju svojih nalog iz te direktive in [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] sodelujejo med seboj ter z Agencijo in Komisijo, da bi zagotovili pravilno uporabo in ustrezno izvrševanje. Pristojni organi držav članic drug drugemu posredujejo vse potrebne informacije.

4. Pristojni organ države članice lahko za namene opravljanja svojih nalog na področju javnega zdravja ter zlasti vrednotenja in spremljanja zdravil obdeluje osebne zdravstvene podatke iz virov, ki niso klinične študije, ***vključno z realnimi podatki,*** da bi izboljšal zanesljivost znanstvene ocene ali preveril trditve vlagatelja ali imetnika dovoljenja za promet. **[Sprememba 313]**

Za obdelavo osebnih podatkov na podlagi te direktive se uporabljata uredbi (EU) 2016/679 in (EU) 2018/1725, kot je ustrezno.

Člen 201

Sodelovanje z drugimi organi

1. Države članice pri uporabi te direktive zagotovijo, da se pristojni organi držav članic v primeru vprašanj o regulativnem statusu zdravila v zvezi z njegovo povezavo s snovmi človeškega izvora, kot je navedeno v Uredbi (EU) št. [uredba o SČI], posvetujejo z ***Agencijo in*** ustreznimi organi, ustanovljenimi v skladu z navedeno uredbo. **[Sprememba 314]**

2. Države članice pri uporabi te direktive storijo vse, kar je potrebno, da se zagotovi sodelovanje med pristojnimi organi za zdravila in carinskimi organi.

2a. Da bi izboljšala regulativno varnost in medsektorsko sodelovanje, Komisija po potrebi organizira skupne sestanke med Agencijo ter ustreznimi svetovalnimi in regulativnimi organi, ustanovljenimi v skladu z drugo zakonodajo Unije, da bi za namene te direktive ocenili nove trende in vprašanja v zvezi z regulativnim statusom izdelkov ter dosegli dogovor o skupnih načelih regulativnega statusa. Povzetki in sklepi teh skupnih sestankov se javno objavijo, vključno z mnenji in sklepi vsakega od zadevnih organov. **[Sprememba 315]**

Člen 202

Izmenjava informacij med državami članicami o dovoljenjih za proizvodnjo zdravil ali promet z zdravili na debelo

1. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe za zagotovitev, da si pristojni organi zadevnih držav članic izmenjujejo informacije, ki so primerne za zagotovitev izpolnjevanja zahtev glede dovoljenj iz členov 142 in 163, certifikatov iz člena 188(13) ali dovoljenj za promet.

2. Države članice na utemeljeno zahtevo pošljejo poročilo iz člena 188 v elektronski obliki pristojnim organom druge države članice ali Agenciji.

3. Sklepi, sprejeti v skladu s členom 188(13) ali 188(14), veljajo po vsej Uniji.

4. Vendar če država članica v izjemnih primerih iz razlogov, povezanih z javnim zdravjem, ne more sprejeti sklepov, sprejetih po inšpekcijskem pregledu v skladu s členom 188(1), o tem brez nepotrebnega odlašanja obvesti Komisijo in Agencijo. Agencija obvesti zadevne države članice.

5. Kadar je Komisija obveščena o teh razhajanjih mnenj, lahko po posvetovanju z zadevnimi državami članicami inšpektorja, ki je opravil prvotni pregled, prosi, da opravi ponovni pregled; inšpektorja lahko spremljata še dva inšpektorja iz držav članic, ki niso stranke v sporu.

Člen 203

Informacije o prepovedi izdajanja ali drugem ukrepanju v zvezi z dovoljenjem za promet

1. Vsaka država članica sprejme vse ustrezne ukrepe za zagotovitev, da je Agencija brez nepotrebnega odlašanja obveščena o sklepih o izdaji dovoljenja za promet, zavrnitvi ali odvzemu dovoljenja za promet, preklicu sklepa o zavrnitvi ali odvzemu dovoljenja za promet, prepovedi izdajanja ali umiku zdravila s trga, skupaj z razlogi, na katerih temeljijo ti sklepi.

2. Poleg uradnega obvestila, predloženega v skladu s členom 116 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004], imetnik dovoljenja za promet brez nepotrebnega odlašanja izjavi, ali tak priglašeni ukrep temelji na katerem od razlogov iz člena 195 ali člena 196(1).

3. Imetnik dovoljenja za promet predloži obvestilo v skladu z odstavkom 2 tudi v primerih, kadar se ukrep sprejme v tretji državi in kadar tak ukrep temelji na katerem koli od razlogov iz člena 195 ali člena 196(1).

4. Imetnik dovoljenja za promet poleg tega obvesti Agencijo, kadar ukrep iz odstavka 2 ali 3 temelji na katerem koli od razlogov iz člena 195 ali člena 196(1).

5. Agencija obvestila, prejeta v skladu z odstavkom 4, brez nepotrebnega odlašanja posreduje vsem državam članicam.

6. Države članice zagotovijo, da se Svetovno zdravstveno organizacijo in s kopijo Agencijo takoj ustrezno obvesti o ukrepih, sprejetih v skladu z odstavkoma 1 in 2, ki lahko vplivajo na varovanje javnega zdravja v tretjih državah.

7. Agencija vsako leto objavi seznam zdravil, za katera je bilo dovoljenje za promet v Uniji zavrnjeno, odvzeto ali začasno odvzeto, katerih izdajanje je bilo prepovedano ali ki so bila umaknjena s trga, skupaj z razlogi za tako ukrepanje.

Člen 204

Obveščanje o sklepih v zvezi z dovoljenji za promet

1. V vsakem sklepu iz te direktive, ki ga sprejme pristojni organ države članice, so podrobno navedeni razlogi, na katerih temelji.

2. Tak sklep se zadevni strani predloži skupaj z informacijami o pravnih sredstvih, ki so ji na voljo v skladu z veljavno zakonodajo, in o roku dostopa do takih pravnih sredstev.

3. Sklepi o izdaji ali odvzemu dovoljenja za promet se objavijo.

Člen 205

Dovoljenje za promet z zdravilom iz razlogov varovanja javnega zdravja

1. Kadar zdravilo nima dovoljenja za promet ali v primeru nerešene vloge za dovoljenje za promet za zdravilo, za katero je bilo v skladu s poglavjem III izdano dovoljenje v drugi državi članici, država članica lahko iz utemeljenih razlogov varovanja javnega zdravja odobri dajanje omenjenega zdravila v promet.

2. Kadar država članica izkoristi to možnost, sprejme potrebne ukrepe za zagotovitev, da so izpolnjene zahteve iz te direktive, zlasti tiste iz poglavij IV, VI, IX, XIII in XIV ter člena 206. Države članice lahko sklenejo, da se odstavki 1 do 3 člena 74 ne uporabljajo za zdravila, odobrena v skladu z odstavkom 1.

3. Pred izdajo takšnega dovoljenja za promet država članica:

(a) obvesti imetnika dovoljenja za promet v državi članici, v kateri je zadevno zdravilo odobreno, o predlogu za izdajo dovoljenja za promet z zadevnim zdravilom v skladu s tem členom;

(b) od pristojnega organa v tej državi članici lahko zahteva, da predloži izvod poročila o oceni zdravila iz člena 43(5) ter izvod veljavnega dovoljenja za promet z zadevnim zdravilom. V primeru takšne zahteve pristojni organ v tej državi članici v 30 dneh od prejema zahteve predloži izvod poročila o oceni zdravila in dovoljenje za promet z zadevnim zdravilom.

4. Komisija vzpostavi javno dostopen register zdravil, odobrenih v skladu z odstavkom 1. Države članice obvestijo Komisijo, kadar je katero koli zdravilo odobreno ali ni več odobreno v skladu z odstavkom 1, vključno z imenom ali nazivom podjetja in stalnim naslovom imetnika dovoljenja za promet. Komisija ustrezno dopolni register zdravil in ga objavi na svoji spletni strani.

Člen 206

Kazni

1. Države članice določijo pravila o kaznih za kršitve nacionalnih določb, sprejetih na podlagi te direktive, in sprejmejo vse potrebne ukrepe za zagotovitev izvrševanja teh kazni. Kazni morajo biti učinkovite, sorazmerne in odvračilne. Države članice nemudoma uradno obvestijo Komisijo o teh pravilih in ukrepih ter o vseh naknadnih spremembah, ki vplivajo nanje.

Te kazni niso manjše od kazni za kršitve nacionalnega prava podobne narave in teže.

1a. Pristojni organi držav članic pri določanju vrste in višine kazni, ki se naložijo v primeru kršitev, ustrezno upoštevajo vse ustrezne okoliščine posamezne kršitve ter:

(a) naravo, resnost in obseg kršitve;

(b) ali je kršitev enkratna ali ponavljajoča se;

(c) kadar je primerno, ali je kršitev naklepna ali posledica malomarnosti;

(d) morebitne ukrepe, ki jih je kršitelj sprejel za zmanjšanje ali odpravo povzročene škode;

***(e) stopnjo sodelovanja s pristojnimi organi pri odpravljanju kršitve in zmanjševanju morebitnih škodljivih učinkov kršitve.* [Sprememba 316]**

2. Pravila iz prvega pododstavka odstavka 1 med drugim obravnavajo:

(a) proizvodnjo, distribucijo, posredovanje, uvoz in izvoz ponarejenih zdravil ter prodajo ponarejenih zdravil javnosti na daljavo;

(b) neskladnost z določbami te direktive o proizvodnji, distribuciji, uvozu in izvozu učinkovin;

(c) neskladnost z določbami te direktive o uporabi pomožnih snovi;

(d) neskladnost z določbami te direktive o farmakovigilanci;

(e) neskladnost z določbami te direktive o oglaševanju;

***(ea) neizpolnjevanje obveznosti iz člena 58a, za katero se naložijo učinkovite, sorazmerne in odvračilne denarne kazni.* [Sprememba 317]**

3. Pri kaznih se po potrebi upošteva tveganje za javno zdravje zaradi ponarejanja zdravil.

Člen 207

Zbiranje neuporabljenih zdravil ali zdravil s pretečenim rokom uporabnosti ***in ravnanje z njimi*** **[Sprememba 318]**

Države članice zagotovijo, da so za zdravila, ki niso bila uporabljena ali jim je pretekel rok uporabnosti, vzpostavljeni ustrezni sistemi zbiranja ***in ravnanja z njimi ter da se z zbranimi zdravili ravna pravilno brez kakršnega koli uhajanja v okolje, ki bi se mu bilo mogoče tehnično izogniti***. **[Sprememba 319]**

1a. Države članice do... [18 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive] pripravijo nacionalne načrte, ki vsebujejo ukrepe za:

(a) spremljanje stopenj pravilnega in nepravilnega odlaganja neuporabljenih zdravil in zdravil s pretečenim rokom uporabnosti;

(b) obveščanje širše javnosti o tveganjih za okolje, povezanih z nepravilnim odlaganjem zdravil, zlasti tistih, ki vsebujejo snovi iz člena 22(2);

(c) obveščanje zdravstvenih delavcev o tveganjih za okolje, povezanih z nepravilnim odlaganjem neuporabljenih zdravil ali zdravil s pretečenim rokom uporabnosti, zlasti tistih, ki vsebujejo snovi iz člena 22(2);

(d) povečanje stopnje pravilnega odlaganja neuporabljenih zdravil ali zdravil s pretečenim rokom uporabnosti ter

(e) imenovanje javnih in/ali zasebnih akterjev, odgovornih za sisteme zbiranja iz odstavka 1. **[Sprememba 320]**

1b. Države članice nacionalne načrte predložijo Komisiji. **[Sprememba 321]**

Člen 208

Izjava o interesu

1. Za zagotovitev neodvisnosti in preglednosti države članice zagotovijo, da člani osebja pristojnega organa, odgovornega za izdajo dovoljenj, poročevalci in strokovnjaki, ki so vključeni v izdajo dovoljenj in nadzor zdravil, nimajo ***neposrednih ali posrednih*** finančnih ali drugih interesov v farmacevtski industriji, ki bi lahko vplivali na njihovo nepristranskost ***in neodvisnost***. Te osebe pripravijo letno izjavo o svojih finančnih interesih ***ter jo vsako leto in po potrebi posodobijo***. ***Izjava se da na voljo na zahtevo.*** **[Sprememba 322]**

2. Poleg tega države članice zagotovijo, da pristojni organ objavi svoj poslovnik in poslovnik svojih odborov***, vključno z delovnimi in strokovnimi skupinami***, dnevne rede svojih sej in zapisnike sej, skupaj s sprejetimi sklepi, podrobnostmi o glasovanju in obrazložitvami glasovanja, vključno z manjšinskimi mnenji. **[Sprememba 323]**

Poglavje XVII

Posebne določbe za Ciper, Irsko, Malto in Združeno kraljestvo v zvezi s Severno Irsko

Člen 209

Določbe, ki se nanašajo na Združeno kraljestvo v zvezi s Severno Irsko

1. Z odstopanjem od člena 5 lahko pristojni organi Združenega kraljestva v zvezi s Severno Irsko za paciente na Severnem Irskem začasno odobrijo preskrbo z zdravilom iz kategorij iz člena 3(1) in (2) [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004], če so izpolnjeni vsi naslednji pogoji:

(a) pristojni organ Združenega kraljestva je za dele Združenega kraljestva, razen Severne Irske, izdal dovoljenje za promet z zadevnim zdravilom;

(b) zadevno zdravilo je na voljo samo pacientom ali končnim potrošnikom na ozemlju Severne Irske in ni na voljo v nobeni državi članici.

Najdaljša veljavnost začasnega dovoljenja je šest mesecev.

Ne glede na navedeno veljavnost začasno dovoljenje preneha veljati, če je bilo za zadevno zdravilo izdano dovoljenje za promet v skladu s členom 13 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] ali če je bilo tako dovoljenje za promet zavrnjeno v skladu z navedenim členom.

2. Z odstopanjem od člena 56(4) lahko pristojni organi Združenega kraljestva v zvezi s Severno Irsko izdajo dovoljenja za promet:

(a) vlagateljem s sedežem v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske;

(b) imetnikom dovoljenj za promet s sedežem v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske v skladu z vzajemnim priznavanjem ali decentraliziranim postopkom iz oddelkov 3 in 4 poglavja III.

Pristojni organi Združenega kraljestva v zvezi s Severno Irsko lahko dovoljenja za promet, ki so bila izdana že pred 20. aprilom 2022, razširijo na imetnike dovoljenj za promet s sedežem v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske.

3. Z odstopanjem od člena 33(1), (3) in (4) ter člena 35(1), če je vloga za dovoljenje za promet vložena v eni ali več državah članicah in v Združenem kraljestvu v zvezi s Severno Irsko ali če je taka vloga vložena v Združenem kraljestvu v zvezi s Severno Irsko za zdravilo, ki se že pregleduje ali je že bilo odobreno v državi članici, vloge za Združeno kraljestvo v zvezi s Severno Irsko ni treba vložiti v skladu z oddelkoma 3 in 4 poglavja III, če so izpolnjeni vsi naslednji pogoji:

(a) dovoljenje za promet za Združeno kraljestvo v zvezi s Severno Irsko izda pristojni organ za Združeno kraljestvo v zvezi s Severno Irsko v skladu s pravom Unije, takšna skladnost s pravom Unije pa je zagotovljena v obdobju veljavnosti navedenega dovoljenja za promet;

(b) zdravila, ki jih je pristojni organ odobril za Združeno kraljestvo v zvezi s Severno Irsko, so na voljo pacientom ali končnim potrošnikom samo na ozemlju Severne Irske in niso na voljo v nobeni državi članici.

4. Imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, za katero je bilo dovoljenje za promet za Združeno kraljestvo v zvezi s Severno Irsko v skladu z oddelkoma 3 in 4 poglavja III izdano že pred 20. aprilom 2022, se dovoli, da umakne dovoljenje za promet za Združeno kraljestvo v zvezi s Severno Irsko iz postopka z medsebojnim priznavanjem ali decentraliziranega postopka in pristojnim organom Združenega kraljestva v zvezi s Severno Irsko predloži vlogo za dovoljenje za promet z navedenim zdravilom v skladu z odstavkom 1.

5. Kar zadeva testiranje za kontrolo kakovosti iz člena 8, ki se izvaja v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske v zvezi z zdravili s seznama iz člena 211(9), razen tistih, ki jih je odobrila Komisija, lahko pristojni organi Združenega kraljestva v zvezi s Severno Irsko štejejo, da obstaja utemeljen primer v smislu člena 8, točka (b), ne da bi opravili oceno za vsak primer posebej, če:

(a) vsako serijo zadevnih zdravil sprosti usposobljena oseba na mestu v Uniji ali na Severnem Irskem ali usposobljena oseba na mestu v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske, ki uporablja standarde kakovosti, enakovredne tistim iz člena 153;

(b) je ustanova, ki jo je določila tretja stran, ki izvaja testiranje za kontrolo kakovosti, pod nadzorom pristojnega organa Združenega kraljestva, vključno z izvajanjem pregledov na kraju samem;

(c) kadar sprostitev serije izvede usposobljena oseba, ki prebiva in deluje v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske, imetnik dovoljenja za proizvodnjo izjavi, da dne 20. aprila 2022 nima na voljo usposobljene osebe, ki prebiva in deluje v Uniji.

6. Z odstopanjem od člena 142(1) pristojni organi Združenega kraljestva v zvezi s Severno Irsko dovolijo uvoz zdravil iz delov Združenega kraljestva razen Severne Irske s strani imetnikov dovoljenja za promet na debelo iz člena 163(1), ki nimajo ustreznega dovoljenja za proizvodnjo, če so izpolnjeni vsi naslednji pogoji:

(a) za zdravila je bilo opravljeno testiranje za kontrolo kakovosti v Uniji, kot je določeno v členu 153(3), ali v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske v skladu s členom 8, točka (b);

(b) zdravila so bila predmet sprostitve serije, ki jo je opravila usposobljena oseba v Uniji v skladu s členom 153(1) ali, za zdravila, ki jih odobri Združeno kraljestvo v zvezi s Severno Irsko, v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske z uporabo standardov kakovosti, enakovrednih tistim iz člena 153(1);

(c) dovoljenje za promet z zadevnim zdravilom je v skladu s pravom Unije izdal pristojni organ države članice ali Komisija ali, kar zadeva zdravila, dana v promet na Severnem Irskem, pristojni organ Združenega kraljestva v zvezi s Severno Irsko;

(d) zdravila so na voljo samo pacientom ali končnim potrošnikom v državi članici, v katero se zdravila uvažajo, če pa se uvažajo na Severno Irsko, so na voljo samo pacientom ali končnim potrošnikom na Severnem Irskem;

(e) zdravila imajo zaščitne elemente iz člena 67.

7. Za serije zdravil, ki se iz države članice izvažajo v dele Združenega kraljestva razen Severne Irske in se nato uvažajo na Severno Irsko, kontrole ob uvozu iz prvega in drugega pododstavka člena 153(1) niso potrebne, če so bile take kontrole za te serije v državi članici opravljene pred izvozom v dele Združenega kraljestva razen Severne Irske in če so jim priložena poročila o kontroli iz tretjega pododstavka člena 153(1).

8. Kadar dovoljenje za proizvodnjo izda pristojni organ Združenega kraljestva v zvezi s Severno Irsko, lahko usposobljena oseba iz člena 151(1) prebiva in deluje v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske. Ta odstavek se ne uporablja, kadar ima imetnik dovoljenja za proizvodnjo dne 20. aprila 2022 že na voljo usposobljeno osebo, ki prebiva in deluje v Uniji.

9. Z odstopanjem od člena 99(5) lahko usposobljena oseba iz člena 99(4), točka (a), kadar dovoljenje za promet izda pristojni organ Združenega kraljestva v zvezi s Severno Irsko, prebiva in deluje v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske. Ta odstavek se ne uporablja, če ima imetnik dovoljenja za promet 20. aprila 2022 že na voljo usposobljeno osebo, ki prebiva in deluje v Uniji.

10. Pristojni organi Združenega kraljestva v zvezi s Severno Irsko na svojem spletišču objavijo seznam zdravil, za katera so uporabili ali nameravajo uporabiti odstopanja iz tega člena, ter zagotovijo, da se seznam posodablja in neodvisno upravlja vsaj vsakih šest mesecev.

Člen 210

Regulativne funkcije, ki se izvajajo v Združenem kraljestvu

1. Komisija stalno spremlja razvoj dogodkov v Združenem kraljestvu, ki bi lahko vplival na raven varstva v zvezi z regulativnimi funkcijami iz člena 99(4), člena 151(3), člena 211(1), (2), (5) in (6) ter člena 209(6) in (7), ki se izvajajo v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske, ob upoštevanju zlasti naslednjih elementov:

(a) pravil, ki urejajo izdajo dovoljenj za promet, obveznosti imetnika dovoljenja za promet, izdajo dovoljenj za proizvodnjo, obveznosti imetnika dovoljenja za proizvodnjo, usposobljene osebe in njihove obveznosti, testiranje za kontrolo kakovosti, sprostitev serije in farmakovigilanco, kot je določeno v pravu Združenega kraljestva;

(b) dejstva, ali pristojni organi Združenega kraljestva na svojem ozemlju zagotovijo učinkovito izvrševanje pravil iz točke (a), med drugim z inšpekcijskimi pregledi in presojami imetnikov dovoljenj za promet, imetnikov dovoljenj za proizvodnjo in veletrgovcev, ki se nahajajo na njihovih ozemljih, ter pregledi na kraju samem v njihovih prostorih v zvezi z izvajanjem regulativnih funkcij iz točke (a).

2. Kadar Komisija ugotovi, da raven varstva javnega zdravja, ki jo zagotavlja Združeno kraljestvo s pravili, ki urejajo proizvodnjo, distribucijo in uporabo zdravil, ter z učinkovitim izvrševanjem navedenih pravil, dejansko ni več enakovredna ravni varstva, zagotovljeni v Uniji, ali kadar Komisija nima na voljo zadostnih informacij, da bi ugotovila, ali Združeno kraljestvo zagotavlja dejansko enakovredno raven varstva javnega zdravja, Združeno kraljestvo s pisnim uradnim obvestilom obvesti o tej ugotovitvi in podrobnih razlogih zanjo.

V obdobju šestih mesecev po pisnem uradnem obvestilu, poslanem na podlagi prvega pododstavka, se Komisija posvetuje z Združenim kraljestvom, da bi odpravila razmere, na podlagi katerih je bilo poslano to pisno uradno obvestilo. V upravičenih primerih lahko Komisija to obdobje podaljša za tri mesece.

3. Če se razmere, zaradi katerih je bilo poslano pisno uradno obvestilo v skladu prvim pododstavkom odstavka 2 ne odpravijo v roku iz drugega pododstavka odstavka 2, se na Komisijo prenese pooblastilo za sprejetje delegiranega akta, s katerim spremeni ali dopolni določbe med tistimi iz odstavka 1, katerih uporaba se začasno prekine.

4. Kadar je bil sprejet delegirani akt na podlagi odstavka 3, se določbe iz uvodnega stavka odstavka 1, kakor so navedene v delegiranem aktu, prenehajo uporabljati prvi dan v mesecu, ki sledi začetku veljavnosti delegiranega akta.

5. Kadar so bile razmere, zaradi katerih je bil sprejet delegirani akt na podlagi odstavka 3, odpravljene, Komisija sprejme delegirani akt, v katerem navede določbe, katerih uporaba je bila začasno prekinjena in ki se ponovno uporabljajo. V tem primeru se določbe, navedene v delegiranem aktu, sprejetem na podlagi tega odstavka, ponovno uporabljajo prvi dan v mesecu po začetku veljavnosti delegiranega akta iz tega odstavka.

Člen 211

Določbe, ki se nanašajo na Ciper, Irsko in Malto ter se uporabljajo do 31. decembra 2024

1. Z odstopanjem od člena 56(4) se lahko dovoljenja za promet v skladu s postopkom z medsebojnim priznavanjem ali decentraliziranim postopkom iz oddelkov 3 in 4 poglavja III izdajo imetnikom dovoljenj za promet s sedežem v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske.

Pristojni organi Cipra, Irske in Malte lahko do 31. decembra 2024 dovoljenja za promet, ki so že bila izdana pred 20. aprilom 2022, razširijo na imetnike dovoljenj za promet s sedežem v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske.

Dovoljenja za promet, ki jih pristojni organi Cipra, Irske ali Malte izdajo ali razširijo v skladu s prvim in drugim pododstavkom, prenehajo veljati najpozneje 31. decembra 2026.

2. Kar zadeva testiranje za kontrolo kakovosti iz člena 8, ki se izvaja v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske, v zvezi z zdravili s seznama iz odstavka 9, razen tistih, ki jih je odobrila Komisija, lahko pristojni organi Cipra, Irske in Malte do 31. decembra 2024 štejejo, da obstaja upravičen primer v smislu člena 8, točka (b), ne da bi opravili oceno za vsak primer posebej, če:

(a) vsako serijo zadevnih zdravil sprosti usposobljena oseba na mestu v Uniji ali na Severnem Irskem ali usposobljena oseba na mestu v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske, ki uporablja standarde kakovosti, enakovredne tistim iz člena 153(1);

(b) je ustanova, ki jo je določila tretja stran, ki izvaja testiranje za kontrolo kakovosti, pod nadzorom pristojnega organa Združenega kraljestva, vključno z izvajanjem pregledov na kraju samem;

(c) kadar sprostitev serije izvede usposobljena oseba, ki prebiva in deluje v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske, imetnik dovoljenja za proizvodnjo izjavi, da dne 20. aprila 2022 nima na voljo usposobljene osebe, ki prebiva in deluje v Uniji.

3. Z odstopanjem od člena 142(1) pristojni organi Cipra, Irske in Malte dovolijo imetnikom dovoljenja za promet na debelo iz člena 163(1), ki nimajo ustreznega dovoljenja za proizvodnjo, da uvažajo zdravila iz delov Združenega kraljestva razen Severne Irske, če so izpolnjeni vsi naslednji pogoji:

(a) za zdravila je bilo opravljeno testiranje za kontrolo kakovosti v Uniji, kot je določeno v členu 153(3), ali v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske v skladu s členom 8, točka (b);

(b) zdravila so bila predmet sprostitve serije, ki jo je opravila usposobljena oseba v Uniji v skladu s členom 153(1) ali, za zdravila, ki so jih odobrili pristojni organi Združenega kraljestva v zvezi s Severno Irsko, v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske, pri čemer je uporabila standarde kakovosti, enakovredne tistim iz člena 153(1);

(c) dovoljenje za promet z zadevnim zdravilom je v skladu s pravom Unije izdal pristojni organ države članice ali Komisija ali, kar zadeva zdravila, dana v promet na Severnem Irskem, pristojni organ Združenega kraljestva v zvezi s Severno Irsko;

(d) zdravila so na voljo samo pacientom ali končnim potrošnikom v državi članici, v katero se zdravila uvažajo, če pa se uvažajo na Severno Irsko, so na voljo samo pacientom ali končnim potrošnikom na Severnem Irskem;

(e) zdravila imajo zaščitne elemente iz člena 67.

Člen 166(1), točka (b), se ne uporablja za uvoz, ki izpolnjuje pogoje iz prvega pododstavka.

4. Za serije zdravil, ki se iz države članice izvažajo v dele Združenega kraljestva razen Severne Irske in se nato do 31. decembra 2024 uvozijo na Ciper, Irsko ali Malto, kontrole ob uvozu iz prvega in drugega pododstavka člena 153(1) niso potrebne, če so bile za te serije take kontrole opravljene v državi članici pred izvozom v dele Združenega kraljestva razen Severne Irske in če so jim priložena poročila o kontroli iz tretjega pododstavka člena 153(1).

5. Z odstopanjem od člena 205(1) lahko pristojni organi Cipra in Malte do 31. decembra 2024, kadar zdravilo nima dovoljenja za promet ali v primeru nerešene vloge za dovoljenje za promet, iz utemeljenih razlogov javnega zdravja odobrijo dajanje v svoj nacionalni promet zdravila, odobrenega v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske.

Pristojni organi Cipra in Malte lahko prav tako ohranijo v veljavi ali do 31. decembra 2024 podaljšajo veljavnost dovoljenj za promet, ki so bila v skladu s členom 205(1) izdana pred 20. aprilom 2022 in s katerimi je bilo odobreno dajanje v njihov nacionalni promet zdravila, odobrenega v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske.

Dovoljenja, ki se izdajo, podaljšajo ali ohranijo v veljavi v skladu s prvim ali drugim pododstavkom, ne veljajo po 31. decembru 2026.

6. Z odstopanjem od člena 56(4) lahko pristojni organi Malte in Cipra izdajo dovoljenja za promet iz odstavka 5 imetnikom dovoljenj za promet s sedežem v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske.

7. Kadar pristojni organi Cipra ali Malte izdajo ali podaljšajo dovoljenje za promet iz odstavka 5, zagotovijo skladnost z zahtevami iz te direktive.

8. Pred izdajo dovoljenja za promet v skladu z odstavkom 5 pristojni organi Cipra ali Malte:

(a) imetnika dovoljenja za promet v delih Združenega kraljestva razen Severne Irske obvestijo o predlogu za izdajo dovoljenja za promet ali podaljšanje veljavnosti dovoljenja za promet v skladu z odstavki 5 do 8 v zvezi z zadevnim zdravilom;

(b) lahko od pristojnega organa Združenega kraljestva zahtevajo predložitev ustreznih informacij o dovoljenju za promet z zadevnim zdravilom.

9. Pristojni organi Cipra, Irske in Malte na svojem spletišču objavijo seznam zdravil, za katera so uporabili ali nameravajo uporabiti odstopanja iz tega člena, ter zagotovijo, da se seznam posodablja in neodvisno upravlja vsaj vsakih šest mesecev.

Člen 212

Odstopanja za zdravila, dana v promet na Cipru, Irskem, Malti ali Severnem Irskem

Odstopanja iz člena 211(1) in (6), člena 8, člena 209(6) in (7), člena 153(3), člena 99(4) in člena 211(5) ne vplivajo na obveznosti imetnika dovoljenja za promet iz te direktive, da zagotovi kakovost, varnost in učinkovitost zdravila, danega v promet na Cipru, Irskem, Malti ali Severnem Irskem.

Poglavje XVIII

Končne določbe

Člen 213

Sprememba prilog

Na Komisijo se prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov v skladu s členom 215 za spremembo prilog I do VI, da se prilagodijo znanstvenemu in tehničnemu napredku, ter spremembo člena 22 v zvezi z zahtevami ocene tveganja za okolje iz odstavkov 2, 3, 4 in 6 navedenega člena.

Člen 214

Stalni odbor za zdravila za uporabo v humani medicini

1. Komisiji pomaga Stalni odbor za zdravila za uporabo v humani medicini. Ta odbor je odbor v smislu Uredbe (EU) št. 182/2011.

2. Pri sklicevanju na ta odstavek se uporablja člen 5 Uredbe (EU) št. 182/2011.

3. Kadar je treba s pisnim postopkom pridobiti mnenje Odbora in je naveden sklic na ta odstavek, se ta postopek zaključi brez izida le, če v roku za predložitev mnenja tako odloči predsednik Odbora.

4. Poslovnik***, seznami subjektov, ki sodelujejo na sejah, dnevni redi in zapisniki sej skupaj s sprejetimi sklepi in po potrebi podrobnostmi o glasovanju in pojasnili glasovanj, vključno z manjšinskimi mnenji,*** Stalnega odbora za zdravila ~~je~~***so*** javno ~~dostopen~~***dostopni***. **[Sprememba 324]**

5. Stalni odbor za zdravila za uporabo v humani medicini zagotovi, da je njegov poslovnik prilagojen potrebi po hitri dostopnosti zdravil pacientom ter upošteva naloge, ki so Odboru naložene v skladu s poglavjem III, in postopek iz člena 42.

Člen 215

Izvajanje pooblastila

1. Pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov se prenese na Komisijo pod pogoji iz tega člena.

2. Pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov iz členov 4(2), 24(5), 25(9), 26(3), 28(2) in (3), 27(3), 63(5), 65(2), 67(2), 88(1), 92(4), 126(1), 150(3), 153(4), 161, 210(4) in 213 se prenese na Komisijo za obdobje petih let od [Urad za publikacije: vstaviti datum začetka veljavnosti te direktive]. Komisija pripravi poročilo o prenesenem pooblastilu najpozneje devet mesecev pred koncem petletnega obdobja. Prenos pooblastila se samodejno podaljša za enako dolga obdobja, razen če Evropski parlament ali Svet nasprotuje podaljšanju najpozneje tri mesece pred koncem vsakega obdobja.

Pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov iz člena 210(3) in (5) se prenese na Komisijo za nedoločen čas od... [datum začetka veljavnosti te direktive].

3. Prenos pooblastila iz členov 4(2), 24(5), 25(9), 26(3), 27(3), 28(2) in (3), 63(5), 65(2), 67(2), 88(1), 92(4), 126(1), 150(3), 153(4), 161, 210(4) in 213 lahko kadar koli odvzame Evropski parlament ali Svet. S sklepom o odvzemu preneha veljati prenos pooblastila, naveden v tem sklepu. Sklep začne učinkovati dan po njegovi objavi v *Uradnem listu Evropske unije* ali na poznejši dan, ki je določen v navedenem sklepu. Sklep ne vpliva na veljavnost že veljavnih delegiranih aktov.

4. Komisija se pred sprejetjem delegiranega akta posvetuje s strokovnjaki, ki jih imenujejo države članice, v skladu z načeli iz Medinstitucionalnega sporazuma z dne 13. aprila 2016 o boljši pripravi zakonodaje.

5. Komisija takoj po sprejetju delegiranega akta o njem sočasno uradno obvesti Evropski parlament in Svet.

6. Delegirani akt, sprejet na podlagi členov 6(2), 26(3), 24(5), 28(2) in (3), 27(3), 63(5), 65(2), 67(2), 88(1), 92(4), 126(1), 150(3), 153(4), 161, 210(4) in 213, začne veljati le, če mu niti Evropski parlament niti Svet ne nasprotuje v roku dveh mesecev od uradnega obvestila Evropskemu parlamentu in Svetu o tem aktu ali če pred iztekom tega roka Evropski parlament in Svet obvestita Komisijo, da mu ne bosta nasprotovala. Ta rok se na pobudo Evropskega parlamenta ali Sveta podaljša za dva meseca.

Člen 216

Poročilo

1. Komisija do [Urad za publikacije: vstaviti datum = 10 let po 18 mesecih od datuma začetka veljavnosti te direktive] Evropskemu parlamentu in Svetu predloži poročilo o uporabi te direktive, vključno z oceno izpolnjevanja njenih ciljev in virov, potrebnih za njeno izvajanje***, tudi v zvezi z revidiranim okvirom za obdobja regulativnega varstva podatkov***. **[Sprememba 325]**

1a. Komisija do... [dve leti od datuma začetka veljavnosti te direktive] Evropskemu parlamentu in Svetu predloži poročilo z oceno primernosti okvira za homeopatske izdelke, zlasti z vidika javnega zdravja in varstva pacientov. Poročilu po potrebi priloži zakonodajni predlog. **[Sprememba 326]**

Člen 216a

Spodbujanje raziskav, inovacij in proizvodnje zdravil v Uniji

1. Komisija na podlagi rezultatov, objavljenih v poročilu iz odstavka 2, pripravi strategijo za spodbujanje raziskav, inovacij in proizvodnje zdravil v Uniji. Države članice je treba spodbujati, naj sodelujejo v tej strategiji.

2. Komisija do... [dve leti od datuma začetka veljavnosti te direktive] predloži oceno učinka, v kateri oceni možne ukrepe, ki bi jih lahko izvajali na ravni Unije in na ravni držav članic za spodbujanje raziskav, inovacij in proizvodnje kritičnih zdravil v Uniji. V poročilu oceni učinek ukrepov, kot so:

(a) financiranje ter pritegnitvene in potisne spodbude za podpiranje raziskav in inovacij v Uniji, vključno z javnim in zasebnim financiranjem predkliničnih in kliničnih raziskav in inovacij;

(b) javno-zasebna partnerstva na področju raziskav in inovacij;

(c) regulativna podpora za subjekte javnega sektorja na področju raziskav in inovacij;

(d) spodbude za proizvodnjo kritičnih zdravil v Uniji.

Vsi predlagani ukrepi so v skladu z razvojem strateške avtonomije Unije v zvezi z zdravili. **[Sprememba 327]**

Člen 217

Razveljavitve

1. Direktiva 2001/83/ES se razveljavi z učinkom od [Urad za publikacije: vstaviti datum= 18 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive].

2. Direktiva 2009/35/ES se razveljavi z učinkom od [Urad za publikacije: vstaviti datum = 18 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive].

3. Sklicevanja na razveljavljeni direktivi 2001/83/ES in 2009/35/ES se štejejo za sklicevanja na to direktivo. Sklicevanja na razveljavljeno Direktivo 2001/83/ES se berejo v skladu s korelacijsko tabelo iz Priloge VIII.

Člen 218

Prehodne določbe

1. Postopki v zvezi z vlogami za dovoljenja za promet z zdravili, validiranimi v skladu s členom 19 Direktive 2001/83/ES pred [Urad za publikacije: vstaviti datum = 18 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive], ki so bili dne [Urad za publikacije: vstaviti datum = dan pred 18 meseci po datumu začetka veljavnosti te direktive] nedokončani, se dokončajo v skladu s členom 29.

2. Postopki, ki so se začeli na podlagi členov 29, 30, 31 in 107i Direktive 2001/83/ES pred [Urad za publikacije: vstaviti datum = 18 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive] in so bili dne [Urad za publikacije: vstaviti datum = dan pred 18 meseci po datumu začetka veljavnosti te direktive] nedokončani, se dokončajo v skladu s členi 32 do 34 ali členom 107k, kot je ustrezno, navedene direktive, kot se uporablja dne [Urad za publikacije: vstaviti datum = dan pred 18 meseci po datumu začetka veljavnosti te direktive].

3. Ta direktiva se uporablja tudi za zdravila, odobrena v skladu z Direktivo 2001/83/ES pred [Urad za publikacije: vstaviti datum = 18 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive].

Ta direktiva se uporablja tudi za registracije homeopatskih zdravil in tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora, opravljene v skladu z Direktivo 2001/83/ES pred [Urad za publikacije: vstaviti datum = 18 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive].

4. Z odstopanjem od poglavja VI so lahko zdravila, dana v promet v skladu z Direktivo 2001/83/ES pred [Urad za publikacije: vstaviti datum = 18 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive], še naprej dostopna na trgu do [Urad za publikacije: vstaviti datum = pet let po 18 mesecih od datuma začetka veljavnosti te direktive], če so skladna z določbo o označevanju in navodilu za uporabo iz naslova V Direktive 2001/83/ES, kot se uporablja dne [Urad za publikacije: vstaviti datum = dan pred 18 meseci po datumu začetka veljavnosti te direktive].

5. Z odstopanjem od člena 81 se za referenčna zdravila, za katera je bila vloga za dovoljenje za promet vložena pred [Urad za publikacije: vstaviti datum = 18 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive], uporabljajo določbe o obdobjih varstva podatkov iz člena 10 Direktive 2001/83/ES, kot se uporabljajo dne [Urad za publikacije: vstaviti datum = 18 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive] in do [Urad za publikacije: vstaviti datum = 18 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive].

6. Z odstopanjem od odstavka 3 se obveznosti poročanja iz člena 57 ne uporabljajo za zdravila, odobrena v skladu z Direktivo 2001/83/ES pred [Urad za publikacije: vstaviti datum = 18 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive].

Člen 219

Prenos

1. Države članice sprejmejo zakone in druge predpise za uskladitev s to direktivo do [18 mesecev po datumu začetka veljavnosti te direktive]. Komisiji takoj sporočijo besedilo teh ukrepov.

2. Države članice se v sprejetih ukrepih sklicujejo na to direktivo ali pa sklic nanjo navedejo ob njihovi uradni objavi. Vključijo tudi izjavo, da se v obstoječih zakonih in drugih predpisih sklicevanje na direktive, razveljavljene s to direktivo, šteje za sklicevanje na to direktivo. Način sklicevanja in obliko izjave določijo države članice.

3. Države članice sporočijo Komisiji besedilo glavnih ukrepov iz nacionalne zakonodaje, sprejetih na področju, ki ga ureja ta direktiva.

Člen 220

Začetek veljavnosti

Ta direktiva začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Člen 221

Naslovniki

Ta direktiva je naslovljena na države članice.

V..,

Za Evropski parlament	*Za Svet*
predsednica	*predsednik/predsednica*

Priloga I

INFORMACIJE, NAVEDENE V VLOGI

(1) Ime ali naziv podjetja in stalni naslov vlagatelja ter, kadar je to primerno, proizvajalca.

(2) Ime zdravila.

(3) Podatki o kvalitativni in kvantitativni sestavi zdravila, vključno z navedbo mednarodnega nelastniškega imena (INN), ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, kadar INN obstaja, ali navedba ustreznega kemijskega imena.

(4) Ocena tveganja za okolje v skladu z zahtevami iz členov 22 in 23.

(5) Za zdravilo za uporabo v humani medicini, ki vsebuje gensko spremenjene organizme ali je iz njih sestavljeno, ocena tveganja za okolje, v kateri so opredeljene in opisane možne nevarnosti za zdravje ljudi, živali in okolje. Ocena se izvede v skladu z elementi iz člena 8 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] in zahtevami iz Priloge II k tej direktivi na podlagi načel iz Priloge II k Direktivi 2001/18/ES Evropskega parlamenta in Sveta ([1]), pri čemer se upoštevajo posebnosti zdravil.

(6) Opis proizvodne metode.

(7) Terapevtske indikacije, kontraindikacije in neželeni učinki.

(8) Doziranje, farmacevtska oblika, metoda in pot aplikacije zdravila ter pričakovani rok uporabnosti.

(9) Navedejo se razlogi za previdnostne in varnostne ukrepe pri shranjevanju zdravila, pri aplikaciji zdravila pacientom in pri odlaganju odpadkov, skupaj z navedbo vseh možnih tveganj, ki jih zdravilo predstavlja za okolje.

(10) Opis kontrolnih metod, ki jih proizvajalec uporablja.

(11) Pisno potrdilo, da je proizvajalec zdravila z izvedbo presoj v skladu s členom 160 preveril, da proizvajalec učinkovine izpolnjuje načela dobre proizvodne prakse. Pisno potrdilo vsebuje sklicevanje na datum presoje in izjavo, da je izid presoje potrdil, da proizvodnja poteka v skladu z načeli dobre proizvodne prakse.

(12) Rezultati:

(a) farmacevtskih (fizikalno-kemijskih, bioloških ali mikrobioloških) preskusov,

(b) nekliničnih (toksikoloških in farmakoloških) preskusov,

(c) kliničnih preskušanj.

(13) Po potrebi dokazi iz drugih virov kliničnih podatkov (neintervencijske klinične študije, registri).

([1]) Direktiva 2001/18/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. marca 2001 o namernem sproščanju gensko spremenjenih organizmov v okolje in razveljavitvi Direktive Sveta 90/220/EGS (UL L 106, 17.4.2001, str. 1).

(14) Povzetek sistema farmakovigilance vlagatelja, ki vsebuje naslednje elemente:

(a) dokazilo, da ima vlagatelj na voljo storitve usposobljene osebe, odgovorne za farmakovigilanco,

(b) države članice, kjer ima usposobljena oseba prebivališče in opravlja svoje delo,

(c) kontaktni podatki usposobljene osebe,

(d) izjava, ki jo podpiše vlagatelj, da ima vlagatelj potrebna sredstva za izpolnjevanje nalog in odgovornosti, navedenih v naslovu VI,

(e) navedba mesta, kjer se hrani glavni dosje o farmakovigilanci za zdravilo.

(15) Načrt za obvladovanje tveganj z opisom sistema za obvladovanje tveganj, ki ga bo vlagatelj uvedel za zadevno zdravilo, skupaj s povzetkom načrta.

(16) Izjava, iz katere je razvidno, da klinična preskušanja, opravljena zunaj Evropske unije, izpolnjujejo etične zahteve iz Uredbe (EU) št. 536/2014.

(17) Povzetek glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 62, osnutek zunanje ovojnine z navedbami podatkov iz Priloge IV in stične ovojnine zdravila z navedbami podatkov iz člena 66, skupaj z navodilom za uporabo v skladu s členom 64.

(18) Dokument, ki dokazuje, da ima proizvajalec v svoji državi dovoljenje za proizvodnjo zdravil.

(19) Izvodi:

(a) vseh dovoljenj za dajanje zdravil v promet, pridobljenih v drugi državi članici ali v tretji državi, povzetka podatkov o varnosti, vključno tistih iz rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila, če so na voljo, in poročil o domnevnih neželenih učinkih, skupaj s seznamom tistih držav članic, v katerih je bila vloga za dovoljenje za promet predložena v skladu s to direktivo in je v postopku obravnave;

(b) povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki ga vlagatelj predlaga v skladu s členom 62 ali ki so ga odobrili pristojni organi države članice v skladu s členom 43, in navodila za uporabo, predlaganega v skladu s členom 64 ali odobrenega s strani pristojnih organov države članice v skladu s členom 76;

(c) podrobnosti vsake odločitve o zavrnitvi dovoljenja za promet bodisi v Uniji ali v tretji državi, ter razloge za tako odločitev.

(20) Izvod kakršne koli določitve zdravila kot zdravila sirote, kot je opredeljeno v členu 63 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004], skupaj z izvodom ustreznega mnenja Agencije.

(21) Kadar vloga zadeva antimikrobično zdravilo, vloga vsebuje tudi:

a) načrt za usmerjeno rabo antimikrobikov ***in dostop do njih***, v katerem so opisani zlasti: **[Sprememba 328]**

(i) informacije o ukrepih za zmanjšanje tveganja za omejitev razvoja antimikrobične odpornosti v zvezi z uporabo, predpisovanjem in aplikacijo zdravil;

(ii) kako namerava imetnik dovoljenja za promet spremljati odpornost na antimikrobično zdravilo in o njej poročati pristojnemu organu;

(iia) informacije o ukrepih za strategijo spodbujanja dostopa, vključno s predlagano zmogljivostjo proizvodne verige; **[Sprememba 329]**

(iib) informacije o ukrepih za pravočasno izdajo dovoljenj za promet za ključna ozemlja in **[Sprememba 330]**

(iic) informacije o ukrepih za spremljanje učinkovitosti usmerjene rabe in dostopa; **[Sprememba 331]**

b) opis posebnih zahtev po informacijah iz člena 58;

c) podrobnosti o velikosti pakiranja, ki ustrezajo običajnemu doziranju in trajanju zdravljenja.

(22) Kadar vloga zadeva dovoljenje za promet z radionuklidnim generatorjem, poleg zahtev iz členov 6 in 9 vsebuje tudi:

(a) splošen opis sistema in podroben opis komponent sistema, ki lahko vplivajo na sestavo ali kakovost hčerinskega nuklidnega pripravka, in

(b) podrobnosti o kvalitativni in kvantitativni sestavi eluata ali sublimata.

(23) Certifikati o dobrih proizvodnih praksah.

Priloga II

ANALIZNI, FARMAKOLOŠKO-TOKSIKOLOŠKI IN KLINIČNI STANDARDI TER PROTOKOLI ZA PRESKUŠANJE ZDRAVIL

VSEBINA

Del I: Standardizirane zahteve za dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom

1. Modul 1: Administrativni podatki

1.1. Pregled vsebine

1.2. Obrazec vloge

1.3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

1.3.1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1.3.2. Označevanje in navodilo za uporabo

1.3.3. Osnutki in vzorci

1.3.4. Povzetki glavnih značilnosti zdravila, ki je že dobilo dovoljenje v državah članicah

1.4. Podatki o strokovnjakih

1.5. Posebne zahteve za različne vrste vlog

1.6. Ocena tveganja za okolje

2. Modul 2: Povzetki

2.1. Celoten pregled vsebine

2.2. Uvod

2.3. Celoten povzetek o kakovosti zdravila

2.4. Pregled neklinične dokumentacije

2.5. Pregled klinične dokumentacije

2.6. Povzetek neklinične dokumentacije

2.7. Povzetek klinične dokumentacije

3. Modul 3: Kemijski, farmacevtski in biološki podatki o zdravilih, ki vsebujejo kemične in/ali biološke zdravilne učinkovine

3.1. Struktura in oblika

3.2. Vsebina: osnovna načela in zahteve

3.2.1. Zdravilna/e učinkovina/e

3.2.1.1. Splošni podatki in podatki o vhodnih snoveh in surovinah

3.2.1.2. Postopek proizvodnje zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

3.2.1.3. Opis lastnosti zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

3.2.1.4. Kontrola zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

3.2.1.5. Referenčni standardi ali snovi

3.2.1.6. Vsebnik in sistem zapiranja zdravilne učinkovine

3.2.1.7. Stabilnost zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

3.2.2. Končni izdelek

3.2.2.1. Opis in sestava končnega izdelka

3.2.2.2. Farmacevtski razvoj

3.2.2.3. Postopek proizvodnje končnega izdelka

3.2.2.4. Kontrola pomožnih snovi

3.2.2.5. Kontrola končnega izdelka
3.2.2.6. Referenčni standardi ali snovi
3.2.2.7. Vsebnik in zapiranje končnega izdelka
3.2.2.8. Stabilnost končnega izdelka
4. Modul 4: Neklinična poročila
4.1. Struktura in oblika
4.2. Vsebina: osnovna načela in zahteve
4.2.1. Farmakologija
4.2.2. Farmakokinetika
4.2.3. Toksikologija
5. Modul 5: Poročila o kliničnih študijah
5.1. Struktura in oblika
5.2. Vsebina: osnovna načela in zahteve
5.2.1. Poročila o biofarmacevtskih študijah
5.2.2. Poročila o študijah, ki se nanašajo na farmakokinetiko ob uporabi človeških bioloških materialov
5.2.3. Poročila o farmakokinetičnih študijah pri ljudeh
5.2.4. Poročila o farmakodinamičnih študijah pri ljudeh
5.2.5. Poročila o študijah učinkovitosti in varnosti
5.2.5.1. Poročila o kontroliranih kliničnih študijah, ki se nanašajo na določeno indikacijo
5.2.5.2. Poročila o nekontroliranih kliničnih študijah analiz podatkov iz več kot ene študij in druga poročila kliničnih študijah
5.2.6. Poročila o izkušnjah z zdravilom po začetku trženja
5.2.7. Obrazci za poročanje o posameznih primerih in seznami posameznih primerov bolnikov
Del II: Posebne dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in zahteve
1. Dobro uveljavljena medicinska uporaba
2. Bistveno podobna zdravila
3. Dodatni podatki, ki se zahtevajo v posebnih primerih
4. Podobna biološka zdravila
5. Zdravila z določeno kombinacijo
6. Dokumentacija za vloge v izjemnih okoliščinah
7. Mešane vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom
Del III: Posebna zdravila
1. Biološka zdravila
1.1. Zdravila, pridobljena iz človeške plazme
1.2. Cepiva
2. Radiofarmacevtski izdelki in predhodne sestavine
2.1. Radiofarmacevtski izdelki
2.2. Radiofarmacevtski predhodne sestavine za namene radiološkega označevanja
3. Homeopatska zdravila
4. Zdravila rastlinskega izvora
5. Zdravila sirote

Del IV: Zdravila za napredno zdravljenje

1. Uvod

2. Opredelitve

2.1. Zdravilo za gensko zdravljenje

2.2. Zdravilo za somatsko celično zdravljenje

3. Posebne zahteve v zvezi z modulom 3

3.1. Posebne zahteve za vsa zdravila za napredno zdravljenje

3.2. Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje

3.2.1. Uvod: končni izdelek, zdravilna učinkovina in vhodne snovi

3.2.1.1. Zdravilo za gensko zdravljenje, ki vsebuje rekombinantna zaporedja nukleinskih kislin ali gensko spremenjene mikroorganizme ali viruse.

3.2.1.2. Zdravilo za gensko zdravljenje, ki vsebuje gensko spremenjene celice

3.2.2. Posebne zahteve

3.3. Posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva

3.3.1. Uvod: končni izdelek, zdravilna učinkovina in vhodne snovi

3.3.2. Posebne zahteve

3.3.2.1. Vhodne snovi

3.3.2.2. Postopek izdelave

3.3.2.3. Opis lastnosti in strategija nadzora

3.3.2.4. Pomožne snovi

3.3.2.5. Razvojne študije

3.3.2.6. Referenčni materiali

3.4. Posebne zahteve za zdravila za napredno zdravljenje, ki vključujejo pripomočke

3.4.1. Zdravila za napredno zdravljenje, ki vključujejo pripomočke, kot so opredeljeni v členu 7 Uredbe (ES) št. 1394/2007

3.4.2. Kombinirana zdravila za napredno zdravljenje, kot so opredeljena v členu 2(1)(d) Uredbe (ES) št. 1394/2007

4. Posebne zahteve v zvezi z modulom 4

4.1. Posebne zahteve za vsa zdravila za napredno zdravljenje

4.2. Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje

4.2.1. Farmakologija

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toksikologija

4.3. Posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva

4.3.1. Farmakologija

4.3.2. Farmakokinetika

4.3.3. Toksikologija

5. Posebne zahteve v zvezi z modulom 5

5.1. Posebne zahteve za vsa zdravila za napredno zdravljenje

5.2. Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje

5.2.1. Študije o farmakokinetiki pri ljudeh

5.2.2. Študije o farmakodinamiki pri ljudeh

5.2.3. Študije o varnosti

5.3. Posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje

5.3.1. Zdravila za somatsko celično zdravljenje, pri katerih temelji način delovanja na proizvodnji določenih aktivnih biomolekul

5.3.2. Biološka porazdelitev, obstojnost in dolgoročna vsaditev sestavin zdravil za somatsko celično zdravljenje

5.3.3. Študije o varnosti

5.4. Posebne zahteve za izdelke tkivnega inženirstva

5.4.1. Študije o farmakokinetiki

5.4.2. Študije o farmakodinamiki

5.4.3. Študije o varnosti

Uvod in splošna načela

(1) Podrobni podatki in dokumenti, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi členov 8 in 10(1), se predložijo v skladu z zahtevami iz te priloge ter ob upoštevanju navodil, ki jih je Komisija objavila v Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti, zvezek 2 B, Obvestilo vlagateljem, Zdravila za ljudi, Oblika in vsebina dokumentacije, Skupni tehnični dokument (CTD).

(2) Podrobni podatki in dokumenti se predložijo v petih modulih: Modul 1 Evropski skupnosti zagotavlja podrobno opredeljene administrativne podatke; Modul 2 zagotavlja povzetke o kakovosti, neklinične in klinične povzetke, Modul 3 zagotavlja kemične, farmacevtske in biološke podatke, Modul 4 zagotavlja neklinična poročila in Modul 5 poročila o kliničnih študijah. Ta oblika uveljavlja splošno strukturo za vse regije ICH ([1]) (Evropska skupnost, Združene države Amerike, Japonska). Navedenih pet modulov se predloži v strogi skladnosti s strukturo, vsebino in sistemom številčenja, podrobno opisanimi v zvezku 2 B Obvestilo vlagateljem, ki so navedeni zgoraj.

(3) Oblika-CTD-Evropske skupnosti se uporablja za vloge za pridobitev vseh vrst dovoljenj za promet z zdravilom, ne glede na postopek, ki se bo uporabljal (t.j. centralizirani, postopek medsebojnega priznavanja ali nacionalni) in ne glede na to, ali gre za popolno ali skrajšano vlogo. Uporablja se tudi za vse vrste zdravil, vključno z novimi kemijskimi molekulami (NCE), radiofarmacevtskimi izdelki, derivati plazme, cepivi, zdravili rastlinskega izvora, itd.

(4) Pri sestavljanju dokumentacije za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom vlagatelji upoštevajo znanstvene smernice o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil za ljudi, ki jih je sprejel Odbor za lastniška zdravila (CPMP) in objavila Evropska agencija za vrednotenje zdravil (EMEA) in druge farmacevtske smernice Skupnosti, ki jih je Komisija objavila v različnih zvezkih Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti.

(5) V zvezi z delom dokumentacije o kakovosti (kemijski, farmacevtski in biološki) se uporabljajo vse monografije, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji Evropske farmakopeje.

(6) Postopek proizvodnje mora biti v skladu z zahtevami Direktive Komisije 91/356/EGS o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse (GMP) za zdravila za ljudi ([2]) ter z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse, ki jih je Komisija objavila v zvezku 4 Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti.

(7) V vlogo se vključijo vsi podatki, ki so pomembni za vrednotenje zadevnega zdravila, če so ugodni ali neugodni za zdravilo. Zlasti je treba navesti vse pomembne podrobnosti o vseh nepopolnih ali opuščenih farmakološko-toksikoloških ali kliničnih preskusih ali preskušanjih zdravila in/ali dokončanih preskušanjih v zvezi s terapevtskimi indikacijami, ki jih vloga ne zajema.

(8) Vsa klinična preskušanja, ki se izvajajo znotraj Evropske skupnosti, morajo izpolnjevati zahteve Direktive 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi ([3]). Da bi se med ocenjevanjem vloge upoštevala klinična preskušanja, opravljena izven Evropske skupnosti, ki pa se nanašajo na zdravila, predvidena za uporabo v Evropski skupnosti, se ta načrtujejo, izvajajo in se o njih poroča, po katerikoli

([1]) Mednarodna konferenca o usklajevanju tehničnih zahtev za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za ljudi.
([2]) UL L 193, 17.7.1991, str. 30.
([3]) UL L 121, 1.5.2001, str. 34.

zadevni dobri klinični praksi in etičnih načelih, na podlagi načel, ki so enakovredna določbam Direktive 2001/20/ES. Izvajajo se v skladu z etičnimi načeli, ki se upoštevajo, na primer, v Helsinški deklaraciji.

(9) Neklinične (farmokološko-toksikološke) študije se izvajajo v skladu z določbami o dobri laboratorijski praksi iz Direktive Sveta 87/18/EGS o uskladitvi predpisov in administrativnih določb o uporabi načel dobre laboratorijske prakse in preverjanju uporabe načel za preskuse kemičnih snovi ([4]), ter 88/320/EGS o inšpekcijskih pregledih in preverjanju dobre laboratorijske prakse (DLP) ([5]).

(10) Države članice tudi zagotovijo, da se vsi preskusi na živalih opravljajo v skladu z Direktivo Sveta 86/609/EGS z dne 24. novembra 1986 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic o varstvu živali, ki se uporabljajo za poskusne in druge znanstvene namene.

(11) Za spremljanje ocene razmerja med koristjo in tveganjem, se pristojnemu organu predložijo vsi novi podatki, ki niso v prvotni vlogi, ter vsi podatki o farmakovigilanci. Ko je zdravilo že pridobilo dovoljenje za promet, se pristojnim organom predložijo vse spremembe podatkov v dokumentaciji, v skladu z zahtevami uredb Komisije (ES) št. 1084/2003 ([6]) in (ES) št. 1085/2003 ([7]), ali, če je ustrezno, v skladu z nacionalnimi predpisi kot tudi zahtevami zvezka 9 Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti in jih je izdala Komisija.

Ta priloga je razdeljena na štiri različne dele:

— Del I opisuje strukturo vloge, povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje, navodilo za uporabo in zahteve za obliko standardne vloge (moduli 1 do 5).

— Del II omogoča odstopanje za „Posebne vloge“, to je dobro uveljavljena medicinska uporaba, bistveno podobna zdravila, zdravila z določeno kombinacijo, podobna biološka zdravila, izredne okoliščine in mešane vloge (delno bibliografske in delno lastne študije).

— Del III obravnava „Podrobne zahteve za vloge“ za biološka zdravila (glavna dokumentacija o plazmi; glavna dokumentacija o antigenu cepiva), radiofarmacevtski izdelki, homeopatska zdravila, zdravila rastlinskega izvora in zdravila sirote.

— Del IV obravnava „Zdravila za napredno zdravljenje“ in posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje (ki uporablja človeške avtologne ali alogenske sisteme, ali ksenogenske sisteme) in zdravila za celično zdravljenje tako človeškega kot živalskega izvora in ksenogenska transplantacijska zdravila.

DEL I

STANDARDIZIRANE ZAHTEVE GLEDE DOKUMENTACIJE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVNI PODATKI

1.1. Vsebina

Prikaže se celotna vsebina Modulov 1 do 5 v dokumentaciji, predloženi ob vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

1.2. Obrazec vloge

Zdravilo, ki je predmet vloge, se opredeli z imenom ter imenom zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, skupaj s farmacevtsko obliko, načinom dajanja, jakostjo ter končnim pakiranjem, vključno z ovojnino.

([4]) UL L 15, 17.1.1987, str. 29.
([5]) UL L 145, 11.6.1988, str. 35.
([6]) Glej str. 1 tega uradnega lista.
([7]) Glej str. 1 tega uradnega lista.

Navede se ime in naslov vlagatelja, skupaj z imenom in naslovom proizvajalcev in mest proizvodnje, vključenih v različne faze proizvodnje (vključno z proizvajalcem končnega izdelka ter proizvajalcem/proizvajalci aktivne(-ih) učinkovine/učinkovin), in kadar je to primerno, ime in naslov uvoznika.

Vlagatelj opredeli vrsto vloge in navede, katere vzorce tudi prilaga, če jih.

K administrativnim podatkom se priložijo kopije dovoljenja za proizvodnjo, kakor je določeno v členu 40, skupaj s seznamom držav, v katerih je zdravilo že pridobilo dovoljenje za promet, kopije vseh povzetkov glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 11, kakor so jih odobrile države članice, ter seznam držav, v katerih je vloga vložena.

Kakor je napisano v obrazcu vloge, vlagatelji, med drugim, navedejo podrobnosti o zdravilu, ki je predmet vloge, pravno podlago za vlogo, predlaganega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalca/proizvajalce, podatke o statusu zdravila sirote, znanstveni nasvet in program pediatričnega razvoja.

1.3. **Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo**

1.3.1. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila*

Vlagatelj predlaga povzetek glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 11.

1.3.2. *Označevanje in navodilo za uporabo*

Vlagatelj navede predlagano besedilo za stično in zunanjo ovojnino kot tudi za navodilo za uporabo. Vsa besedila so v skladu z obveznimi postavkami iz seznama v naslovu V o označevanju zdravil za ljudi (člen 63) in o navodilu za uporabo (člen 59).

1.3.3. *Osnutki in vzorci ovojnine*

Vlagatelj za zadevno zdravilo predloži vzorce in/ali osnutke stične in zunanje ovojnine, nalepk in navodil za uporabo.

1.3.4. *Povzetki glavnih značilnosti zdravila, odobreni v državah članicah*

K administrativnim podatkom obrazca vloge se priložijo, kadar je to primerno, kopije vseh povzetkov glavnih značilnosti zdravila v skladu s členoma 11 in 21, kakor so jih države članice že odobrile, ter seznam držav, v katerih je vloga že predložena.

1.4. **Podatki o strokovnjakih**

V skladu s členom 12(2) morajo strokovnjaki podati podrobna poročila o svojih opažanjih o dokumentih in o podrobnih podatkih, ki sestavljajo dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ter zlasti o modulih 3, 4 in 5 (kemijska, farmacevtska in biološka dokumentacija, neklinična in klinična dokumentacija). Strokovnjaki obvezno obravnavajo kritične točke v zvezi s kakovostjo zdravila in raziskavami, opravljenimi na živalih in ljudeh, ter razkrijejo vse podatke, pomembne za ovrednotenje.

Te zahteve se izpolnijo s predložitvijo celotnega povzetka o kakovosti, nekliničnega pregleda (podatki iz študij, opravljenih na živalih) in kliničnega pregleda, ki se vključi v modul 2 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. V modulu 1 se predloži izjava, ki jo strokovnjaki podpišejo, skupaj s kratko informacijo o njihovi izobrazbi, usposobljenosti in poklicnih izkušnjah. Strokovnjaki morajo biti ustrezno strokovno in poklicno usposobljeni. Z izjavo se opredeli tudi poslovna povezava med strokovnjakom in vlagateljem.

1.5. **Posebne zahteve za različne vrste vlog**

Posebne zahteve za različne vrste vlog se obravnavajo v delu II te priloge.

1.6. **Ocena tveganja za okolje**

Kadar je to primerno, se v vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom vključi pregled ocene tveganja, kjer so ovrednotena možna tveganja za okolje zaradi uporabe in/ali odstranjevanja zdravila ter predlogi ustreznih zahtev za označevanje. Obravnavajo se tveganja za okolje, povezana s sproščanjem zdravil, ki vsebujejo ali so sestavljena iz gensko spremenjenih organizmov (GSO) v smislu člena 2 Direktive 2001/18/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. marca 2001 o namernem sproščanju gensko spremenjenih organizmov v okolje in razveljavitvi Direktive Sveta 90/220/EGS ([8]).

Informacije, ki se nanašajo na tveganja za okolje, se dodajo kot dodatek k modulu 1.

Informacije se navedejo v skladu z določbami Direktive 2001/18/ES ob upoštevanju vseh dokumentov z navodili, ki jih je Komisija objavila v zvezi z izvajanjem navedene direktive.

Informacije sestavljajo:

— uvod,

— izvod pisnega dovoljenja ali dovoljenj za namerno sproščanje GSO(-jev) v okolje v raziskovalne in razvojne namene v skladu z delom B Direktive 2001/18/ES,

— informacije, ki se zahtevajo v prilogah II in IV Direktive 2001/18/ES, vključno z metodami detekcije in identifikacije, kot tudi enotno kodo GSO, in vsemi dodatnimi informacijami o GSO ali izdelku, ki je pomemben za ovrednotenje tveganja za okolje,

— poročilo o oceni tveganja za okolje (ERA), pripravljeno na podlagi podatkov, opredeljenih v prilogah III in IV Direktive 2001/18/ES in v skladu s Prilogo II Direktive 2001/18/ES,

— ob upoštevanju zgornjih informacij in ERA, zaključek, s katerim se predlaga ustrezna strategija obvladovanja tveganja, vključuje, kakor je ustrezno za GSO in zadevne izdelke, načrt spremljanja po začetku prodaje in opredelitev vseh posebnih podrobnih podatkov, ki jih je treba navesti v povzetku glavnih značilnosti zdravila, na ovojnini in v navodilu za uporabo,

— ustrezni ukrepi za obveščanje javnosti.

Vključijo se avtorjev podpis, opremljen z datumom, podatki o avtorjevi izobrazbi, usposobljenosti in poklicnih izkušnjah, ter navedba avtorjeve povezave z vlagateljem.

2. MODUL 2: POVZETKI

Cilj tega modula je povzeti kemijske, farmacevtske in biološke podatke, neklinične podatke in klinične podatke, podane v modulih 3, 4 in 5 dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ter podati poročila/preglede, opisane v členu 12 te direktive.

Obravnavajo in analizirajo se pomembne točke. Predložijo se povzetki dejstev vključno s prikazi v obliki preglednic. V teh poročilih se navedejo sklici na prikaze v obliki preglednic ali na podatke, vključene v glavno dokumentacijo, predloženo v modulu 3 (kemijska, farmacevtska in biološka dokumentacija), modulu 4 (neklinična dokumentacija) in modulu 5 (klinična dokumentacija).

Podatki, vključeni v modulu 2 se prikažejo v skladu s strukturo, vsebino in sistemom številčenja, opisanim v zvezku 2 Obvestila vlagateljem. Pregledi in povzetki so v skladu s tukaj določenimi temeljnimi načeli in zahtevami:

2.1. **Celoten pregled vsebine**

Modul 2 vključuje pregled vsebine znanstvene dokumentacije, predložene v modulih 2 do 5.

([8]) UL L 106, 17.4.2001, str. 1.

2.2. **Uvod**

Predložijo se podatki o farmakološki skupini, načinu delovanja in predlagani klinični uporabi zdravila, za katerega se podaja vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

2.3. **Celoten povzetek o kakovosti zdravila**

V celotnem povzetku o kakovosti zdravila se navede pregled informacij o kemijskih, farmacevtskih in bioloških podatkih.

Poudarijo se pomembni ključni parametri in vprašanja v zvezi z vidiki kakovosti ter upravičenost neupoštevanja ustreznih smernic v nekaterih primerih. Ta dokument upošteva obseg in pregled ustreznih podrobnih podatkov, prikazanih v modulu 3.

2.4. **Pregled neklinične dokumentacije**

Zahteva se celotna in kritična ocena nekliničnega ovrednotenja zdravila na živalih/*in vitro*. Vključi se obravnava in utemeljitev preskusne strategije in odmik od ustreznih smernic.

Vključi se, razen pri bioloških zdravilih, ocena nečistot in razpadnih produktov skupaj z njihovimi potencialnimi farmakološkimi in toksikološkimi učinki. Obravnavajo se posledice kakršnih koli razlik v kiralnosti, kemijski obliki, in profilu nečistot med sestavino, uporabljeno v nekliničnih študijah in zdravilom, namenjenim za promet.

Pri bioloških zdravilih se oceni primerljivost snovi, uporabljene v nekliničnih študijah, kliničnih študijah in zdravilu, namenjenem za trženje.

Za vse nove pomožne snovi je treba izdelati posebno oceno o varnosti.

Opredelijo se lastnosti zdravila, dokazane z nekliničnimi študijami in obravnavajo se posledice ugotovitev glede varnosti zdravila za predvideno klinično uporabo za ljudi.

2.5. **Pregled klinične dokumentacije**

Namen kliničnega pregleda je podati kritično analizo kliničnih podatkov, vključenih v klinični povzetek in modul 5. Navede se pristop h kliničnemu razvoju zdravila, vključno z načrtom kritične študije, odločitvami o študijah in njihovi izvedbi.

Navede se kratek pregled kliničnih ugotovitev, vključno s pomembnimi omejitvami ter ovrednotenjem koristi in tveganj na osnovi zaključkov kliničnih študij. Zahteva se obrazložitev, na kakšen način ugotovitve o učinkovitosti in varnosti podpirajo predlagani odmerek in ciljne indikacije ter ovrednotenje, kako se bo s povzetkom glavnih značilnosti zdravila in drugimi pristopi optimiziralo koristi in obvladovalo tveganja.

Obrazložijo se vprašanja učinkovitosti in varnosti, s katerimi so se soočali pri razvoju, ter nerešena vprašanja.

2.6. **Povzetek neklinične dokumentacije**

Navedejo se rezultati farmakoloških, farmakokinetičnih in toksikoloških študij, opravljenih na živalih/in vitro, kot pisni in v obliki preglednic prikazani povzetki dejstev v naslednjem vrstnem redu:

— Uvod

— Farmakološki pisni povzetek

— Farmakološki povzetek, prikazan v obliki preglednic

— Farmakološko-kinetični pisni povzetek

— Farmakokinetični povzetek, prikazan v obliki preglednic

— Toksikološki pisni povzetek

— Toksikološki povzetek, prikazan v obliki preglednic

2.7. **Povzetek klinične dokumentacije**

Navede se podroben povzetek dejstev kliničnih informacij o zdravilu, vključenih v modul 5. Ta vključuje rezultate biofarmacevtskih študij, kliničnih farmakoloških študij in kliničnih študij o učinkovitosti in varnosti. Zahteva se strnjen pregled posameznih študij.

Povzete klinične informacije se navedejo v naslednjem vrstnem redu:

— Povzetek biofarmacevtskih in z njimi povezanih analiznih metod

— Povzetek kliničnih farmakoloških študij

— Povzetek klinične učinkovitosti

— Povzetek klinične varnosti

— Strnjeni pregledi posameznih študij

3. MODUL 3: KEMIJSKI, FARMACEVTSKI IN BIOLOŠKI PODATKI O ZDRAVILIH, KI VSEBUJEJO KEMIČNE IN/ALI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE

3.1. **Struktura in oblika**

Splošen pregled modula 3 je, kakor sledi:

— Pregled vsebine

— Glavni podatki

— *Zdravilna učinkovina*

Splošni podatki

— Nomenklatura

— Struktura

— Splošne lastnosti

Proizvodnja

— Proizvajalec/proizvajalci

— Opis postopka proizvodnje in kontrole postopka

— Kontrola snovi

— Kontrola pomembnih faz in intermediatov

— Validacija postopka in/ali ovrednotenje

— Razvoj postopka proizvodnje

Opis lastnosti

— Obrazložitev strukture in drugih značilnosti

— Nečistote

Kontrola zdravilne učinkovine

— Specifikacija

— Analizni postopki

— Validacija analiznih postopkov

— Analize serije

— Utemeljitev specifikacije

Referenčni standardi ali snovi

Sistem zapiranja vsebnika

Stabilnost

— Povzetek stabilnosti in zaključki

— Protokol stabilnosti po odobritvi in zaveza o spremljanju stabilnosti

— Podatki o stabilnosti

— *Končni izdelek*

Opis in sestava zdravila

Farmacevtski razvoj

— Sestavine zdravila
  — Zdravilna učinkovina
  — Pomožne snovi
— Zdravilo
  — Razvoj formulacije
  — Presežki
  — Fizikalno kemijske in biološke lastnosti
— Razvoj postopka proizvodnje
— Sistem zapiranja vsebnika
— Mikrobiološki parametri
— Združljivost

Proizvodnja

— Proizvajalec/proizvajalci
— Sestavnica serije
— Opis postopka proizvodnje in kontrole postopka
— Kontrola pomembnih faz in intermediatov
— Validacija postopka in/ali ovrednotenje

Kontrola pomožnih snovi

— Specifikacije
— Analizni postopki
— Validacija analiznih postopkov
— Utemeljitev specifikacij
— Pomožne snovi človeškega ali živalskega izvora
— Nove pomožne snovi

Kontrola končnega izdelka

— Specifikacija(-e)
— Analizni postopki
— Validacija analiznih postopkov
— Analize serije
— Opis lastnosti nečistot
— Utemeljitev specifikacije/specifikacij

Referenčni standardi ali snovi

Sistem zapiranja vsebnika

Stabilnost

— Povzetek stabilnosti in zaključki
— Protokol stabilnosti po odobritvi in zaveza o spremljanju stabilnosti
— Podatki o stabilnosti

— *Dodatki*
  — Objekti in oprema (samo za biološka zdravila)
  — Ovrednotenje varnosti glede prisotnosti naključnih snovi
  — Pomožne snovi

— *Dodatne informacije Evropske skupnosti*

— Program validacije postopka za zdravilo

— Medicinski pripomoček

— Potrdilo(-a) o ustreznosti

— Zdravila, ki vsebujejo ali za katera se v postopku proizvodnje uporabljajo snovi živalskega in/ali človeškega izvora (postopek TSE)

— Navedba literature

3.2. **Vsebina: temeljna načela in zahteve**

(1) Kemijski, farmacevtski in biološki podatki, ki se predložijo za zdravilno(-e) učinkovino(-e) in za končni izdelek, vključujejo vse pomembne informacije o: razvoju, postopku proizvodnje, opisu lastnosti in lastnostih, postopkih in zahtevah kontrole kakovosti, stabilnosti ter opisu sestave in oblike pakiranja končnega zdravila.

(2) Navedeta se dva glavna sklopa informacij, ki obravnavata zdravilno(-e) učinkovino(-e) in končni izdelek.

(3) V tem modulu se dodatno podajo podrobni podatki o vhodnih snoveh in surovinah, ki se uporabljajo v postopkih proizvodnje aktivne(-ih) učinkovine/učinkovin, ter o pomožnih snoveh, vključenih v formulacijo končnega izdelka.

(4) Vsi postopki in metode, ki se uporabljajo za proizvodnjo in kontrolo zdravilne učinkovine in končnega izdelka, se dovolj podrobno opišejo, tako da jih je mogoče ponoviti v kontrolnih preskusih, ki se izvajajo na zahtevo pristojnega organa. Vsi preskusni postopki ustrezajo stanju trenutnega znanstvenega napredka in se jih validira. Predložijo se rezultati validacijskih študij. Pri postopkih preskušanja, vključenih v Evropsko farmakopejo, se ta opis nadomesti z ustreznim podrobnim sklicevanjem na monografijo(-e) in splošno(-a) poglavje(-a).

(5) Monografije Evropske farmakopeje se uporabljajo za vse snovi, pripravke in farmacevtske oblike, ki so v njej navedene. Pri ostalih snoveh pa vsaka država članica lahko zahteva upoštevanje njene nacionalne farmakopeje.

Kadar je vhodna snov v Evropski farmakopeji ali v farmakopeji države članice pripravljena po postopku, pri katerem bi lahko nastale nečistote, ki niso nadzorovane z monografijo farmakopeje, je te nečistote ter njihove najvišje dopustne meje vsebnosti treba navesti ter opisati ustrezen preskusni postopek. V primerih, kadar specifikacija, ki jo vsebuje monografija Evropske farmakopeje ali nacionalna farmakopeja države članice, ne zadošča za zagotavljanje kakovosti snovi, pristojni organi lahko zahtevajo ustreznejše specifikacije od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Pristojni organi obvestijo organe, odgovorne za zadevno farmakopejo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom organom zadevne farmakopeje predloži podrobnosti o domnevnih pomanjkljivostih ter o dodatnih uporabljenih specifikacijah.

Pri analiznih postopkih, vključenih v Evropsko farmakopejo, se ta opis v vsakem ustreznem oddelku nadomesti z ustreznim podrobnim sklicevanjem na monografijo(-e) in splošno(-a) poglavje(-a).

(6) Kadar vhodne snovi ali surovine, zdravilna(-e) učinkovina(-e) ali pomožna(-e) snov(-i) niso opisane v Evropski farmakopeji ali v farmakopeji države članice, je sprejemljiva skladnost z monografijo farmakopeje tretje države članice. V takih primerih vlagatelj predloži kopijo monografije skupaj z validacijo analiznih postopkov, ki jih monografija vsebuje, ter prevod, kadar je to primerno.

(7) Kadar so zdravilna učinkovina in/ali surovina in vhodna snov ali pomožna(-e) snov(-i) predmet monografije Evropske farmakopeje, vlagatelj lahko zaprosi za certifikat o ustreznosti, da ga, kadar ga izda Evropska direkcija za kakovost zdravil (EDQM), predloži v ustreznem oddelku tega modula. Šteje se, da navedeni certifikati ustreznosti monografiji Evropske farmakopeje nadomeščajo ustrezne podatke ustreznih delov, opisanih v tem modulu. Proizvajalec poda pisno zagotovilo vlagatelju, da se postopek proizvodnje ni spreminjal od izdaje certifikata o ustreznosti s strani Evropske direkcije za kakovost zdravil.

(8) Za dobro opredeljeno zdravilno učinkovino, proizvajalec zdravilne učinkovine ali vlagatelj lahko poskrbita za

(i) podroben opis postopka proizvodnje;

(ii) kontrolo kakovosti med proizvodnjo; in

(iii) validacijo postopka,

ki jih proizvajalec zdravilne učinkovine v ločenem dokumentu predloži neposredno pristojnim organom kot glavno dokumentacijo o zdravilni učinkovini.

V tem primeru proizvajalec vlagatelja oskrbi z vsemi podatki, ki jih ta potrebuje, da lahko prevzame odgovornost za zdravilo. Proizvajalec vlagatelju pisno potrdi, da zagotavlja konsistentnost med serijami, ter da ne bo spreminjal postopka proizvodnje ali specifikacij, ne da bi o tem obvestil vlagatelja. Dokumenti in podrobni podatki, priloženi predlogu za tovrstno spremembo, se predložijo pristojnim organom; navedeni dokumenti in podrobnosti se predložijo tudi vlagatelju, če zadevajo odprti del glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini.

(9) Posebni ukrepi za preprečevanje prenašanja spongiformnih encefalopatij (snovi, ki izvirajo iz prežvekovalcev): pri vsaki fazi postopka proizvodnje mora vlagatelj dokazati skladnost uporabljenih snovi z Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili na najmanjšo možno mero, ter v skladu z vsemi dopolnili navodil, ki jih je Komisija izdala v *Uradnem listu Evropske unije*. Skladnost z navedenimi navodili je po možnosti mogoče dokazati s predložitvijo certifikata ustreznosti pripadajoči monografiji Evropske farmakopeje, ki ga je izdala Evropska direkcija za kakovost zdravil, ali s predložitvijo znanstvenih podatkov, ki to skladnost dokazujejo.

(10) Za prisotnost naključnih snovi se predložijo podatki, ki ocenjujejo tveganje glede na možno onesnaženje z naključnimi snovmi, če so nevirusne ali virusne, kakor je določeno v ustreznih smernicah kot tudi ustrezni splošni monografiji in splošnem poglavju Evropske farmakopeje.

(11) Primerno podrobno se opišejo vse posebne naprave in oprema, ki se lahko uporabljajo v katerikoli fazi postopka proizvodnje in kontrolnih postopkih zdravila.

(12) Če v skladu z drugim pododstavkom člena 1(8) ali drugim pododstavkom člena 1(9) Uredbe (EU) 2017/745 Evropskega parlamenta in Sveta ([9]) izdelek ureja ta direktiva, dokumentacija za pridobitev dovoljenja za promet vsebuje, če so na voljo, rezultate ugotavljanja skladnosti tistega dela, ki šteje za pripomoček, z ustreznimi splošnimi zahtevami o varnosti in učinkovitosti iz Priloge I k navedeni uredbi, ki so navedeni v proizvajalčevi izjavi EU o skladnosti ali ustreznem certifikatu, ki ga je izdal priglašeni organ, o izdaji dovoljenja proizvajalcu, da namesti oznako CE na medicinski pripomoček.

([9]) Uredba (EU) 2017/745 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 5. aprila 2017 o medicinskih pripomočkih, spremembi Direktive 2001/83/ES, Uredbe (ES) št. 178/2002 in Uredbe (ES) št. 1223/2009 ter razveljavitvi direktiv Sveta 90/385/EGS in 93/42/EGS (UL L 117, 5.5.2017, str. 1).

Če dokumentacija ne vsebuje rezultatov ocene skladnosti iz prvega pododstavka in kadar mora biti pri ugotavljanju skladnosti pripomočka, če se uporablja ločeno, v skladu z Uredbo (EU) 2017/745 vključen priglašeni organ, organ od vložnika zahteva, da predloži mnenje o skladnosti tistega dela, ki se šteje za pripomoček, z ustreznimi splošnimi zahtevami o varnosti in učinkovitosti iz Priloge I k navedeni uredbi, ki ga je izdal priglašeni organ, imenovan v skladu z navedeno uredbo za zadevno vrsto pripomočka.

3.2.1 *Zdravilna(-e) učinkovina(-e)*

3.2.1.1. Splošni podatki in podatki o vhodnih snoveh in surovinah

a) Predložijo se podatki o nomenklaturi zdravilne učinkovine, vključno s priporočenim mednarodnim nezaščitenim imenom (INN), imenom iz Evropske farmakopeje, če je potrebno, ter kemijskim(-i) imenom(-i).

Navede se strukturna formula, vključno z relativno in absolutno stereokemijo, molekulsko formulo in relativno molsko maso. Pri biotehnoloških zdravilih se navede, če je to primerno, shematično zaporedje aminokislin in relativna molska masa.

Predloži se seznam fizikalno kemijskih in drugih ustreznih lastnosti zdravilne učinkovine, vključno z biološko aktivnostjo pri bioloških zdravilih.

b) V tej prilogi so vhodne snovi vse snovi, iz katerih se proizvaja zdravilna učinkovina ali se iz njih ekstrahira.

Pri bioloških zdravilih so vhodne snovi vse snovi biološkega izvora, kot so mikroorganizmi, organi in tkiva rastlinskega ali živalskega izvora, celice ali tekočine (vključno s krvjo ali plazmo) človeškega ali živalskega izvora in biotehnološki celični konstrukti (celični substrati, če so rekombinantni ali ne, vključno s primarnimi celicami).

Biološko zdravilo je zdravilo, čigar zdravilna učinkovina je biološka snov. Biološka snov je snov, ki se proizvaja ali ekstrahira iz biološkega vira in za opis lastnosti in določitev kakovosti potrebuje kombinacijo fizikalno kemijskega biološkega preskušanja, skupaj s postopkom proizvodnje in kontrolo postopka. Za biološka zdravila se štejejo: imunološka zdravila in zdravila, pridobljena iz človeške krvi in človeške plazme, kakor so opredeljena v odstavkih (4) in (10) člena 1; zdravila, ki spadajo v področje dela A Priloge k Uredbi (EGS) št. 2309/93; zdravila za napredno zdravljenje, kakor so opredeljena v delu IV te priloge.

Vse ostale snovi, ki se uporabljajo za proizvodnjo ali ekstrahiranje zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, iz katerih pa se zdravilna učinkovina neposredno ne pridobiva, kakor so reagenti, gojišča, plodovni telečji serum, dodatki in pufri, ki se uporabljajo pri kromatografiji, itd., poznane kot surovine.

3.2.1.2. Postopek proizvodnje zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

a) Opis postopka proizvodnje zdravilne učinkovine je vlagateljeva zaveza za proizvodnjo zdravilne učinkovine. Za primeren opis postopka proizvodnje in kontrol postopka se predložijo ustrezne informacije, kakor je določeno v smernicah, ki jih je objavila Agencija.

b) Navede se seznam vseh snovi, potrebnih za proizvodnjo zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, ter opredeli, kje v postopku se posamezne snovi uporabljajo. Predložijo se podatki o kakovosti in kontroli teh snovi. Navedejo se podatki, ki dokazujejo, da snovi izpolnjujejo standarde, ustrezne za predvideno uporabo.

Navede se seznam surovin in dokumentira njihova kakovost ter kontrole.

Navede se ime, naslov in odgovornost vsakega proizvajalca, vključno s pogodbeniki in vsako predlagano mesto proizvodnje ali objekt, vključen v proizvodnjo in preskušanje.

c) Za biološka zdravila veljajo naslednje dodatne zahteve.

Opiše in dokumentira se izvor in zgodovina vhodnih snovi.

Glede posebnih ukrepov za preprečevanje prenosa živalskih spongiformnih encefalopatij mora vlagatelj dokazati skladnost zdravilne učinkovine z Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa živalske spongiformne encefalopatije z zdravilom na najmanjšo možno mero, ter z vsemi dopolnili navodil, ki jih je Komisija izdala v *Uradnem listu Evropske unije*.

Pri uporabi celičnih bank se prikaže, da so lastnosti celic ostale nespremenjene v času prenosa v proizvodnjo in pozneje.

Matični materiali, celične banke, zbiri seruma ali plazme in drugi materiali biološkega izvora, in kadarkoli je to mogoče, izvorni materiali, iz katerih se te snovi pridobivajo, se preskusijo na prisotnost naključnih snovi.

Če je prisotnost potencialno patogenih naključnih snovi neizogibna, se material uporablja samo, če nadaljnja obdelava zagotavlja njihovo odstranitev in/ali inaktivacijo, kar se validira.

Kadarkoli je to mogoče, proizvodnja cepiva temelji na sistemu matične serije ter na vzpostavljenih celičnih bankah. Pri bakterijskih in virusnih cepivih se lastnosti patogenih mikrobov prikažejo na matičnem materialu. Pri živih cepivih pa se stabilnost oslabitvenih lastnosti prikaže na matičnem materialu; če ta dokaz ne zadošča, se oslabitvene lastnosti prikažejo tudi v fazi proizvodnje.

Pri zdravilih, pridobljenih iz človeške krvi ali plazme se v skladu z določbami iz dela III te priloge opišejo in dokumentirajo izvor ter merila in postopki za zbiranje, prevoz in shranjevanje vhodne snovi.

Opišejo se proizvodni objekti in oprema.

d) Predložijo se, kakor je ustrezno, preskusi in merila sprejemljivosti, izvedeni pri vsaki pomembni fazi, podatki o kakovosti in kontroli intermediatov in študije postopka validacije in/ali ovrednotenja.

e) Če je prisotnost potencialno patogenih naključnih snovi neizogibna, se snov uporablja samo, če nadaljnja obdelava zagotavlja njihovo odstranitev in/ali inaktivacijo, to pa se validira v oddelku, ki obravnava ovrednotenje virusne varnosti.

f) Predloži se opis in razprava o pomembnih spremembah postopka proizvodnje med razvojem in/ali mesta proizvodnje zdravilne učinkovine.

3.2.1.3. Lastnosti zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

Navedejo se podatki, ki pojasnjujejo sestavo in druge lastnosti zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin.

Predložijo se potrditev sestave zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin na osnovi fizikalno kemijskih in/ali imunološko kemijskih in/ali bioloških metod, ter podatki o nečistotah.

3.2.1.4. Kontrola zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

Predložijo se podrobni podatki o specifikacijah, uporabljenih pri rednih kontrolah zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, utemeljitev za izbiro teh specifikacij, analizne metode in ter njihova validacija.

Predložijo se rezultati kontrol, izvedenih na posameznih serijah, proizvedenih med razvojem.

3.2.1.5. Referenčni standardi ali snovi

Opredelijo in podrobno se opišejo referenčni pripravki in standardi. Kjer je ustrezno, se uporablja kemična in biološka referenčna snov Evropske farmakopeje.

3.2.1.6. Vsebnik in sistem zapiranja zdravilne učinkovine

Predložijo se opis vsebnika in sistema(-ov) zapiranja ter njihove specifikacije.

3.2.1.7. Stabilnost zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

a) Izdelajo se povzetki vrst opravljenih študij, uporabljenih protokolov in rezultatov študij

b) V ustrezni strukturi se prikažejo podrobni rezultati študij stabilnosti, vključno s podatki o analiznih postopkih, uporabljenih za pridobitev podatkov in validacijo teh postopkov

c) Predložita se protokol o stabilnosti, potem ko je zdravilo že dobilo dovoljenje za promet, ter zaveza o spremljanju stabilnosti.

3.2.2 *Končni izdelek*

3.2.2.1 Opis in sestava končnega izdelka

Predloži se opis končnega izdelka in njegova sestava. Podatki vključujejo opis farmacevtske oblike in sestave z vsemi sestavinami končnega izdelka, njihove količine na enoto, funkcijo sestavin:

— zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin,

— sestavine/sestavin pomožnih snovi, ne glede na njihovo vrsto ali uporabljeno količino, vključno z barvili, konzervansi, dodatki, stabilizatorji, zgoščevalci, emulgatorji, snovmi za izboljšanje okusa in aromami itd.,

— sestavin zunanjih delov zdravil, predvidenih, da jih bolnik zaužije ali prejme na kakšen drug način (trdih kapsul, mehkih kapsul, rektalnih kapsul, obloženih tablet, filmsko obloženih tablet, itd.),

— ti podrobni podatki se dopolnijo z vsemi pomembnimi podatki o vrsti vsebnika in, kadar je primerno, o načinu zapiranja vsebnika, skupaj s podrobnostmi o pripomočkih, s katerimi se zdravilo uporablja ali daje, in se izdajajo skupaj z zdravilom.

„Običajni strokovni izrazi“, ki se uporabljajo pri opisovanju sestavin zdravil, so, ne glede na uporabo drugih določb člena 8(3)(c):

— pri snoveh, ki so navedene v Evropski farmakopeji ali, če ne v tej, v farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov v glavi zadevne monografije, s sklicem na zadevno farmakopejo,

— pri ostalih snoveh, mednarodno nelastniško ime (INN), ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ali če tega ni, natančno znanstveno poimenovanje; pri snoveh, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančne znanstvene oznake, se opiše, kako in iz česa so pripravljene, in kadar je ustrezno, se dodajo še drugi ustrezni podatki,

— pri barvilih, označenih s številom „E“, ki jim je bilo dodeljeno v Direktivi Sveta 78/25/EGS z dne 12. decembra 1977 o približevanju zakonov držav članic v zvezi z barvili, ki se lahko dodajajo zdravilom ([10]) in/ali v Direktivi Evropskega parlamenta in Sveta 94/36/ES z dne 30. junija 1994 o barvilih za uporabo v živilih ([11]).

Za navedbo „količinske sestave“ zdravilne učinkovine/zdravilnih učinkovin končnih izdelkov je, odvisno od zadevne farmacevtske oblike, treba navesti maso ali število enot biološke aktivnosti na enoto odmerka ali enoto mase ali prostornine za vsako zdravilno učinkovino.

Zdravilne učinkovine, ki so prisotne v obliki zmesi ali derivatov, se navedejo količinsko z njihovo skupno maso in, če je potrebno ali primerno, z maso aktivnega dela ali delov molekule.

([10]) UL L 11, 14.1.1978, str. 18.
([11]) UL L 237, 10.9.1994, str. 13.

Pri zdravilih, ki vsebujejo zdravilno učinkovino, ki je prvič predmet vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v katerikoli državi članici, se navedba količine zdravilne učinkovine, ki je sol ali hidrat, sistematično izrazi glede na maso aktivnega dela ali delov molekule. Pri vseh zdravilih, ki pozneje pridobijo dovoljenje za promet v državah članicah, se količinska sestava za isto zdravilno učinkovino navede na enak način.

Enote biološke aktivnosti se uporabljajo za učinkovine, ki jih molekularno ni mogoče opredeliti. Če je Svetovna zdravstvena organizacija opredelila mednarodno enoto biološke aktivnosti, se ta uporablja. Če mednarodna enota ni opredeljena, se enote biološke aktivnosti izrazijo tako, da dajejo nedvoumno informacijo o aktivnosti učinkovin in, kadar je to uporabno, s pomočjo enot Evropske farmakopeje.

3.2.2.2. Farmacevtski razvoj

To poglavje obravnava podatke o razvojnih študijah, ki se izvedejo zaradi dokazovanja, da so farmacevtska oblika, formulacija, postopek proizvodnje, sistem zapiranja vsebnika, mikrobiološki parametri in navodila za uporabo primerni za predvideno uporabo, navedeno v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

Študije, opisane v tem poglavju, se razlikujejo od običajnih kontrolnih preskusov, ki se izvajajo po specifikacijah. Opredelijo in opišejo se kritični parametri formulacije in parametri postopka proizvodnje, ki lahko vplivajo na ponovljivost serije, obnašanje in kakovost zdravila. Za dodatne spremljajoče podatke se, kadar je to primerno, navedejo sklici na ustrezna poglavja modula 4 (poročila o nekliničnih študijah) in modula 5 (poročila o kliničnih študijah) vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

a) Dokumentira se združljivost zdravilne učinkovine s pomožnimi snovmi, pa tudi ključne fizikalno kemijske lastnosti zdravilne učinkovine, ki lahko vplivajo na obnašanje končnega izdelka, ali medsebojna združljivost različnih zdravilnih učinkovin, če gre za kombinirana zdravila.

b) Dokumentira se izbira pomožnih snovi, zlasti tistih, ki se nanašajo na njihove funkcije in koncentracijo.

c) Predloži se opis razvoja končnega izdelka ob upoštevanju predlaganega načina dajanja in uporabe.

d) Za vse presežke v formulaciji(-ah) je potebna utemeljitev.

e) Kar zadeva fizikalno kemijske in biološke lastnosti, se obravnavajo in dokumentirajo vsi parametri v zvezi z obnašanjem končnega izdelka.

f) Predložijo se izbira in optimizacija postopka proizvodnje ter razlike med postopkom(-i) proizvodnje, ki se uporablja(-jo) za proizvodnjo ključnih kliničnih serij, ter postopkom, ki se uporablja za proizvodnjo predlaganega končnega izdelka.

g) Dokumentira se ustreznost vsebnika in sistema zapiranja, ki se uporablja za shranjevanje, odpremo in uporabo končnega izdelka. Morda je treba upoštevati možno interakcijo med zdravilom in vsebnikom.

h) Mikrobiološki parametri farmacevtske oblike v zvezi z nesterilnimi in sterilnimi izdelki so v skladu z Evropsko farmakopejo in se dokumentirajo, kakor je v njej predpisano.

i) Za predložitev ustreznih podatkov, ki so v pomoč pri označevanju, se dokumentira združljivost končnega izdelka s topilom(-i) za rekonstitucijo ali pripomočki za odmerjanje.

3.2.2.3. Postopek proizvodnje končnega izdelka

a) Opis postopka proizvodnje, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi člena 8(3)(d), je zasnovan tako, da daje ustrezen strnjen pregled vrste uporabljenih delovnih postopkov.

V ta namen opis vsebuje vsaj:

— navedbo različnih faz proizvodnje, vključno s kontrolami postopka in ustreznimi merili sprejemljivosti tako, da se lahko naredi ocena, ali bi uporabljeni delovni postopki za proizvodnjo farmacevtske oblike lahko povzročili neželeno spremembo pri sestavinah,

— v primeru neprekinjene proizvodnje, vse podrobnosti o previdnostnih ukrepih, da se zagotovi homogenost končnega izdelka,

— poskusne študije, ki validirajo postopek proizvodnje, kadar se uporablja nestandarden postopek proizvodnje ali kadar je pomemben za izdelek,

— pri sterilnih zdravilih, podrobnosti o uporabljenih postopkih sterilizacije in/ali aseptičnih postopkih,

— podrobna sestava serije.

Navede se ime, naslov in odgovornost vsakega proizvajalca, vključno s pogodbeniki in vsako predlagano mesto proizvodnje ali objekt, vključen v proizvodnjo in preskušanje.

b) Vključijo se podrobni podatki v zvezi s kontrolnimi preskusi izdelka, ki se lahko izvajajo med katero koli vmesno fazo postopka proizvodnje, da se zagotovi konsistentnost postopka proizvodnje.

Ti preskusi so pomembni za preverjanje skladnosti zdravila s sestavo, če vlagatelj izjemoma predlaga analizno metodo za preskušanje končnega izdelka, ki ne vključuje določanja vsebnosti vseh zdravilnih učinkovin (ali vseh sestavin pomožnih snovi ob upoštevanju enakih zahtev kot za zdravilne učinkovine).

Enako velja, kadar je kontrola kakovosti končnega izdelka odvisna od preskusov medfazne kontrole, zlasti, če je zdravilo bistveno opredeljeno s postopkom priprave.

c) Predložijo se opis, dokumentacija in rezultati validacijskih študij za pomembne faze ali pomembna določanja vsebnosti, ki se uporabljajo v postopku proizvodnje.

3.2.2.4. Kontrola pomožnih snovi

a) Navede se seznam vseh snovi, potrebnih za proizvodnjo pomožne(-ih) snovi in opredeli, kje v postopku se posamezne snovi uporabljajo. Predložijo se podatki o kakovosti in kontroli teh snovi. Navedejo se podatki, ki dokazujejo, da snovi izpolnjujejo standarde, ustrezne za predvideno uporabo.

Barvila morajo v vseh primerih izpolnjevati zahteve direktiv 78/25/EGS in/ali 94/36/ES. Barvilo mora izpolnjevati tudi merila čistosti, kakor so določena v Direktivi 95/45/ES in njenih dopolnilih.

b) Podrobno se navedejo specifikacije in utemeljitev za vsako pomožno snov. Opišejo se analizni postopki in ustrezno validirajo.

c) Posebna pozornost se posveča pomožnim snovem človeškega ali živalskega izvora.

Kar zadeva posebne ukrepe za preprečevanje prenosa živalskih spongiformnih encefalopatij, mora vlagatelj tudi za pomožne snovi dokazati, da je zdravilo proizvedeno skladno z Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa živalske spongiformne encefalopatije z zdravilom na minimum, ter z vsemi dopolnili navodil, ki jih je Komisija izdala v *Uradnem listu Evropske unije*.

Skladnost z navedenimi navodili je mogoče dokazati po možnosti s predložitvijo certifikata o ustreznosti pripadajoči monografiji o prenosljivih spongiformnih encefalopatijah Evropske farmakopeje ali z vročitvijo znanstvenih podatkov, ki utemeljujejo skladnost.

d) Nove pomožne snovi

V skladu z obliko zdravilne učinkovine, opisane predhodno, se za pomožno(-e) snov(-i), ki se v zdravilu uporablja(-jo) prvič ali je pot uporabe nova, predložijo vse podrobnosti postopka proizvodnje, opis lastnosti in kontrol, s sklicevanjem na spremljajoče podatke o klinični ali neklinični varnosti.

Predloži se dokument, ki vključuje podrobne kemijske, farmacevtske in biološke podatke. Ti podatki se strukturirajo po enakem vrstnem redu kakor poglavje, ki obravnava zdravilno(-e) učinkovino(-e) modula 3.

Podatki o novi(-ih) pomožni(-ih) snovi(-eh) se lahko predložijo kot samostojen dokument ob upoštevanju strukture, opisane v predhodnem odstavku. Kadar vlagatelj ni proizvajalec nove pomožne snovi, se mu navedeni samostojni dokument da na voljo za predložitev pristojnemu organu.

Dodatni podatki o študijah toksičnosti z novo pomožno snovjo se navedejo v modulu 4 dokuemntacije.

Klinične študije se predložijo v modulu 5.

3.2.2.5. Kontrola končnega izdelka

Pri kontroli končnega izdelka, je serija zdravila entiteta, ki obsega vse enote farmacevtske oblike, ki so proizvedene iz iste začetne količine snovi in so bile podvržene istim vrstam delovnih postopkov proizvodnje in/ali sterilizacije, ali v primeru neprekinjenega postopka proizvodnje, vse enote, proizvedene v določenem časovnem obdobju.

V času proizvodnje največja dopustna meja odstopanja vsebnosti zdravilne učinkovine v končnem izdelku ne presega ± 5 %, razen če za to ni ustrezne utemeljitve.

Predložijo se podrobni podatki o specifikacijah (za sproščanje in do izteka roka uporabnosti), utemeljitev za njihovo izbiro, analizne metode in njihova validacija.

3.2.2.6. Referenčni standardi ali snovi

Referenčni pripravki in standardi, ki se uporabljajo za preskušanje končnih izdelkov, se opredelijo in podrobno opišejo, če niso že prej navedeni v oddelku v zvezi z zdravilno učinkovino.

3.2.2.7. Vsebnik in zapiranje končnega izdelka

Predloži se opis vsebnika in sistema(-ov) zapiranja, vključno z opredelitvijo vseh snovi stične ovojnine ter njihovih specifikacij. Specifikacije vključujejo opis in identifikacijo. Kadar je to primerno, se vključijo metode (z validacijo), ki jih farmakopeja ne vsebuje.

Za snovi nefunkcionalne zunanje ovojnine se predloži samo kratek opis. Za snovi funkcionalne zunanje ovojnine se predložijo dodatni podatki.

3.2.2.8. Stabilnost končnega izdelka

a) Predložijo se povzetki vrst opravljenih študij, uporabljenih protokolov in rezultatov študij.

b) V ustrezni strukturi se predložijo podrobni rezultati študij stabilnosti, vključno s podatki o analiznih postopkih, uporabljenih za pridobitev podatkov, ter o validaciji teh postopkov; pri cepivih se predložijo, kadar je to primerno, podatki o kumulativni stabilnosti;

c) Predložita se protokol o stabilnosti, potem ko je zdravilo že dobilo dovoljenje za promet, ter zaveza o spremljanju stabilnosti.

4. MODUL 4: NEKLINIČNA POROČILA

4.1. **Struktura in oblika**

Splošna struktura modula 4 je, kakor sledi:

- Pregled vsebine
- Poročila o študijah
  - *Farmakologija*
    - Primarna farmakodinamika
    - Sekundarna farmakodinamika
    - Farmakologija varnosti
    - Farmakodinamične interakcije
  - *Farmakokinetika*
    - Analizne metode in validacijska poročila
    - Absorpcija
    - Porazdelitev
    - Presnova
    - Izločanje
    - Farmakokinetične interakcije (neklinične)
    - Druge farmakokinetične študije
  - *Toksikologija*
    - Toksičnost pri enkratnem odmerku
    - Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih
    - Genotoksičnost
      - *In vitro*
      - *In vivo* (vključno s spremljajočimi toksikološko-kinetičnimi ovrednotenji)
    - Rakotvornost
      - Dolgotrajne študije
      - Kratkotrajne in srednjetrajne študije
      - Druge študije
    - Toksičnost za razmnoževanje in razvoj
      - Rodnost in zgodnji razvoj zarodka
      - Razvoj zarodka/plodu
      - Razvoj pred rojstvom in po njem
      - Študije, pri katerih se mladičem (nedoraslim živalim) dajejo odmerki in/ali se nadalje ovrednotijo
    - Lokalna toleranca
  - *Druge študije toksičnosti*
    - Antigenost
    - Imunotoksičnost
    - Študije mehanizmov
    - Odvisnost
    - Presnovki
    - Nečistote
    - Drugo
    - Navedba literature

4.2. **Vsebina: temeljna načela in zahteve**

Posebna pozornost se posveti naslednjim izbranim elementom.

(1) Farmakološki in toksikološki preskusi morajo pokazati:

a) morebitno toksičnost zdravila in vse nevarne ali neželene toksične učinke, ki lahko nastopijo v predlaganih pogojih uporabe pri ljudeh; te je treba ovrednotiti v zvezi z zadevnimi patološkimi stanji;

b) farmakološke lastnosti zdravila v kakovostni in količinski povezavi do predlagane uporabe pri ljudeh. Vsi rezultati morajo biti zanesljivi ter splošno uporabni. Kadarkoli je primerno, se pri načrtovanju eksperimentalnih metod ter pri ovrednotenju rezultatov uporabijo matematične in statistične metode.

Potrebno pa je tudi, da so kliniki obveščeni o terapevtskem in toksikološkem potencialu zdravila.

(2) Pri bioloških zdravilih, kot so imunološka zdravila ter zdravila, pridobljena iz človeške krvi ali plazme, bo zahteve tega modula morda treba prilagoditi posameznim zdravilom; zato vlagatelj utemelji izvedeni program preskušanja.

Pri pripravi programa preskušanja se upošteva naslednje:

vsi preskusi, ki zahtevajo večkratno dajanje zdravila, se načrtujejo tako, da upoštevajo možno indukcijo protiteles in z njimi povzročeno interferenco;

upoštevajo se raziskave vplivov na sposobnost razmnoževanja, toksičnosti za zarodek/plod in obporodne toksičnosti, mutagenega potenciala in rakotvornega potenciala. Kadar se potencial pripisuje sestavinam, ki niso zdravilne učinkovine, se študija lahko nadomesti z validacijo njihove odstranitve.

(3) Razišče se toksikologija in farmakokinetika pomožne snovi, ki se prvikrat uporablja na farmacevtskem področju.

(4) Kadar obstaja možnost značilne razgradnje med shranjevanjem zdravila, je treba preučiti toksikologijo razgradnih produktov.

4.2.1. *Farmakologija*

Farmakološka študija sledi dvema ločenima smerema pristopa.

— V prvi se ustrezno raziščejo in opišejo učinki v zvezi s predlagano terapevtsko uporabo. Kadar je mogoče, se uporabljajo priznane in validirane določitve vsebnosti, *in vivo* ter *in vitro*. Nove poskusne metode je treba opisati tako podrobno, da se omogoči njihova ponovljivost. Rezultati se izrazijo količinsko s pomočjo, na primer, krivulj odvisnosti učinka od odmerka, krivulj odvisnosti učinka od časa, itd. Kadarkoli je mogoče, se naredi primerjava s podatki o snovi ali snoveh s podobnim terapevtskim delovanjem.

— V drugi, vlagatelj opravi raziskavo možnih neželenih farmakodinamičnih učinkov snovi na fiziološke funkcije. Te raziskave se izvedejo ob izpostavljenosti v predvidenem terapevtskem območju in nad njim. Eksperimentalne metode, razen če gre za standardne postopke, je treba opisati tako podrobno, da se omogoči njihova ponovljivost, raziskovalec pa mora dokazati njihovo veljavnost. Opravi se raziskava vsake sumljive spremembe odzivov, ki so posledica ponavljajočega dajanja snovi.

Za farmakodinamično interakcijo zdravila se preskuse na kombinacijah zdravilnih učinkovin lahko spodbuja s farmakološkimi premisami ali z navedbami terapevtskega učinka. V prvem primeru farmakodinamična študija pokaže tiste interakcije, ki bi lahko pokazale pomembnost kombinacije pri terapevtski uporabi. V drugem primeru, kadar se znanstvena utemeljitev za kombinacijo ugotavlja s pomočjo terapevtskih poskusov, raziskava določi vsaj, ali se pričakovani učinki kombinacije lahko pokažejo na živalih, in opravi se vsaj raziskava pomembnosti vseh morebitnih dodatnih učinkov.

4.2.2. *Farmakokinetika*

Farmakokinetika vključuje študijo obnašanja zdravilne učinkovine in njenih presnovkov v organizmu in vključuje študijo absorpcije, porazdelitve, presnove (biotransformacije) in izločanja teh snovi.

Študijo navedenih različnih faz je mogoče izvajati predvsem s pomočjo fizikalnih, kemijskih ali morebiti bioloških metod in z opazovanjem dejanske farmakodinamične aktivnosti snovi same.

Podatki o porazdelitvi in izločanju so potrebni v vseh primerih, kjer so taki podatki nujno potrebni za določanje odmerjanja pri ljudeh, ter pri kemoterapevtikih (antibiotikih, itd.) ter snoveh, katerih uporaba je odvisna od njihovih nefarmakodinamičnih učinkov (npr. številne snovi za diagnostične namene, itd.).

Študije *in vitro* se lahko izvajajo tudi tako, da se izkoristi uporaba človeške snovi za primerjavo z živalsko snovjo (t.j. vezava na proteine, presnova, interakcije med zdravili).

Potrebna je farmakokinetična raziskava vseh farmakološko aktivnih učinkovin. Pri novih kombinacijah znanih snovi, raziskanih v skladu z določbami te direktive, farmakokinetične študije niso nujno potrebne, če se njihovo opustitev utemelji s preskusi toksičnosti ter terapevtskimi poskusi.

Oblikuje se farmakokinetični program, ki omogoča primerjavo med živaljo in človekom ter ekstrapolacijo.

4.2.3. *Toksikologija*

a) Toksičnost pri enkratnem odmerku

Toksičnost pri enkratnem odmerku je kakovostna in količinska študija toksičnih reakcij, ki so lahko posledica enkratnega dajanja zdravilne učinkovine ali učinkovin, ki jih vsebuje zdravilo, v deležih in v fizikalno-kemijskem stanju, v katerem so prisotne v obstoječem izdelku.

Toksičnost pri enkratnem odmerku je treba opraviti v skladu z ustreznimi smernicami, ki jih je objavila Agencija.

b) Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Namen preskusov toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih je odkrivanje vsakih fizioloških in/ali anatomsko patoloških sprememb, ki jih povzroča ponavljajoče dajanje zdravilne učinkovine ali kombinacije zdravilnih učinkovin, ki jih preučujemo, ter določitev povezave med spremembami in odmerjanjem.

Na splošno je zaželeno, da se izvedeta dva preskusa: en kratkotrajen preskus, ki traja dva do štiri tedne, in drugi, ki je dolgotrajen. Trajanje dolgotrajnega preskusa je odvisno od pogojev klinične uporabe. Namen tega preskusa je opisati možne neželene učinke, na katere je treba biti pozoren pri v kliničnih študijah. Trajanje je opredeljeno v ustreznih smernicah, ki jih je objavila Agencija.

c) Genotoksičnost

Namen študije mutagenega in klastogenega potenciala je pokazati spremembe, ki jih snov lahko povzroči v genskem materialu posameznikov ali celicah. Mutagene snovi lahko predstavljajo tveganje za zdravje, ker izpostavljenost mutagenu nosi tveganje sprožitve mutacije zarodne linije, z možnostjo podedovanja nepravilnosti ter tveganje somatskih mutacij, vključno z mutacijami, katerih posledica je rak. Te študije so obvezne za vsako novo snov.

d) Rakotvornost

Preskusi za odkrivanje rakotvornih učinkov se običajno zahtevajo:

1. Te študije se izvedejo za vsako zdravilo, katerega klinična uporaba je predvidena za podaljšano obdobje bolnikovega življenja in ga bo prejemal nenehno ali v ponavljajočih odmerkih v presledkih.

2. Te študije se priporočajo za nekatera zdravila, če obstaja skrb zaradi njihovega rakotvornega potenciala, npr. zaradi zdravila iste skupine ali podobne strukture, ali zaradi dokazov v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih.

3. Študije nedvoumno genotoksičnih spojin niso potrebne, ker se za take spojine predpostavlja, da so kancerogene za vse vrste in pomenijo tveganje za ljudi. Če je tako zdravilo predvideno za kronično dajanje ljudem, bo za odkritje zgodnjih tumorogenih učinkov morda potrebna dolgotrajna študija.

e) Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

Z ustreznimi preskusi se opravi raziskava možne prizadetosti sposobnosti razmnoževanja samca ali samice kot tudi škodljivih učinkov na potomce.

Ti preskusi vključujejo študije učinkov na sposobnost razmnoževanja odraslega samca ali samice, študije toksičnih in teratogenih učinkov na vseh stopnjah razvoja od spočetja do spolne zrelosti ter latentnih učinkov, ko je preiskovano zdravilo prejela samica v času brejosti.

Opustitev teh preskusov je treba ustrezno utemeljiti.

Odvisno od navedene uporabe zdravila, se lahko določijo dopolnilne študije, ki obravnavajo razvoj, ko zdravilo prejema mladič.

Študije toksičnosti za zarodek/plod je običajno treba izvajati na dveh vrstah sesalcev, od katerih ena ni glodalec. Obporodne in postnatalne študije se izvajajo na najmanj eni živalski vrsti. Kadar je presnova zdravila pri določeni vrsti podobna presnovi pri človeku, je zaželeno, da se ta živalska vrsta vključi. Prav tako je zaželeno, da je ena od živalskih vrst enaka kot pri preskusih toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih.

Pri določanju načrta študije se upošteva stanje znanstvenih dognanj v času predložitve vloge.

f) Lokalna toleranca

Namen študij lokalne tolerance zdravila je preveriti toleranco zdravil (tako zdravilnih učinkovin kot pomožnih snovi) na delih telesa, ki lahko pridejo v stik z zdravilom kot posledica dajanja zdravila v klinični uporabi. Strategija preskusov je taka, da je mogoče razlikovati mehanske učinke dajanja zdravila ali samo fizikalno kemijsko delovanje zdravila od toksikološkega ali farmakodinamičnega delovanja.

Preskušanje lokalne tolerance se izvede s pripravkom, razvitim za ljudi, s pomočjo vehikla in/ali pomožnih snovi pri obravnavanju kontrolne(-ih) skupine/skupin. Kadar je to potrebno, se vključijo pozitivne kontrole/referenčne snovi.

Načrt preskusov lokalne tolerance (izbira vrste, trajanje, pogostost in pot dajanja zdravila, odmerki) bo odvisna od problema, ki ga je treba raziskati in predlaganih pogojev dajanja v klinični uporabi. Prikaže naj se reverzibilnost lokalnih lezij, kadar je to ustrezno.

Študije na živalih se lahko nadomestijo z validiranimi preskusi in vitro, pod pogojem, da so rezultati preskusov primerljive kakovosti in uporabnosti za namen ovrednotenja varnosti.

Pri kemikalijah, ki se nanašajo na kožo (npr. dermalne, rektalne, vaginalne), se potencial preobčutljivosti ovrednoti na vsaj enem preskusnem sistemu, ki je trenutno na voljo (preskus na morskem prašičku ali lokalna analiza limfnih vodov).

5. MODUL 5: POROČILA O KLINIČNIH ŠTUDIJAH

5.1. **Struktura in oblika**

Splošna struktura modula 5 je, kakor sledi:

— Pregled vsebine poročil o kliničnih študijah

— Navedba vseh kliničnih študij v obliki preglednice

— Poročila o kliničnih študijah

— *Poročila o biofarmacevtskih študijah*

— Poročila o študiji biološke uporabnosti

— Poročila o primerjalnih študijah biološke uporabnosti in bioekvivalence

— Poročilo o študiji korelacije in vitro - in vivo

— Poročila o bioanaliznih in analiznih metodah

— *Poročila o študijah, ki se nanašajo na farmakokinetiko ob uporabi človeških bioloških materialov*

— Poročila o študijah vezave na proteine v plazmi

— Poročila o študijah jetrne presnove in študije interakcij

— Poročila o študijah, ki uporabljajo druge človeške biološke materiale

— *Poročila o študijah farmakokinetike pri ljudeh*

— Poročila o študijah farmakokinetike pri zdravih posameznikih in začetno prenašanje

— Poročila o študijah farmakokinetike pri bolnikih in začetno prenašanje

— Poročila o študijah farmakokinetike intrinzičnih faktorjev

— Poročila o študijah farmakokinetike ekstrinzičnih faktorjev

— Poročila o študijah farmakokinetike pri skupinah ljudi

— *Poročila o študijah farmakodinamike pri ljudeh*

— Poročila o študijah farmakodinamike in farmakokinetike/farmakodinamike pri zdravih posameznikih

— Poročila o študijah farmakodinamike in farmakokinetike/farmakodinamike pri bolnikih

— *Poročila o študijah učinkovitosti in varnosti*

— Poročila o kontroliranih kliničnih študijah, ki se nanašajo na določeno indikacijo

— Poročila o študijah nekontroliranih kliničnih študij

— Poročila o analizah podatkov iz več kot ene študije, vključno z vsemi morebitnimi formalnimi celostnimi analizami, metaanalizami in premostitvenimi analizami

— Poročila o drugih študijah

— *Poročila o izkušnjah po začetku trženja*

— Navedba literature

5.2. **Vsebina: temeljna načela in zahteve**

Posebna pozornost se posveti naslednjim izbranim elementom.

a) Podrobni klinični podatki, ki jih je treba predložiti na podlagi členov 8(3)(i) in 10(1), morajo omogočati oblikovanje dovolj trdnega in znanstveno utemeljenega mnenja glede vprašanj, ali zdravilo izpolnjuje merila, ki vplivajo na pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Zato je temeljna zahteva, da se predložijo rezultati vseh kliničnih preskušanj, ugodnih ali neugodnih.

b) Pred kliničnimi preskušanji je vedno treba opraviti ustrezne farmakološke in toksikološke preskuse, ki se izvedejo na živalih v skladu z zahtevami modula 4 te priloge. Raziskovalec se mora seznaniti z zaključki farmakoloških in toksikoloških študij in vlagatelj mu mora predložiti vsaj brošuro za raziskovalca, ki je sestavljena iz vseh pomembnih informacij, ki so znane pred začetkom kliničnega preskušanja, vključno s kemijskimi, farmacevtskimi in biološkimi podatki, toksikološkimi, farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi podatki pri živalih ter rezultati prejšnjih kliničnih preskušanj, z ustreznimi podatki, ki utemeljujejo vrsto, obseg in trajanje predlaganega preskušanja; na zahtevo se predložijo popolna farmakološka in toksikološka poročila. Pri snoveh človeškega ali živalskega izvora se uporabijo vsa razpoložljiva sredstva, da se pred začetkom preskušanja zagotovi varnost pred prenosom povzročiteljev infekcij.

c) Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo poskrbeti, da lastniki podatkov hranijo bistvene dokumente kliničnega preskušanja (vključno z obrazci za poročanje o primerih), razen zdravstvene dokumentacije udeleženca v preskušanju:

— vsaj 15 let po zaključku ali prenehanju preskušanja,

— ali vsaj dve leti po izdaji zadnjega dovoljenja za promet z zdravilom v Evropski skupnosti ali, ko v Evropski skupnosti ni več vlog v postopku ali v preučevanju,

— ali vsaj dve leti po uradnem prenehanju kliničnega razvoja preiskovanega zdravila.

Zdravstveno dokumentacijo udeležencev v preskušanju je treba hraniti v skladu z veljavno zakonodajo in v skladu z najdaljšim obdobjem, ki ga priporoča bolnišnica, zavod ali privatna praksa.

Dokumente pa je mogoče hraniti dlje, če tako zahtevajo veljavne predpisane zahteve ali dogovor z naročnikom preskušanja. Odgovornost naročnika preskušanja je, da bolnišnico, zavod ali privatno prakso obvesti, kdaj navedenih dokumentov ni več potrebno hraniti.

Naročnik preskušanja ali drug lastnik podatkov hrani vso ostalo dokumentacijo, ki se nanaša na preskušanje, vse dokler ima zdravilo dovoljenje za promet. Ta dokumentacija vključuje: protokol, ki vključuje utemeljitev, cilje in statistični načrt ter metodologijo preskušanja, skupaj s pogoji izvedbe in vodenja, ter podrobnosti o preiskovanem zdravilu, referenčno zdravilo in/ali uporabljeni placebo; standardne delovne postopke; vsa pisna mnenja o protokolu in postopkih; brošuro za raziskovalca; obrazce za poročanje o primerih pri posameznikih, udeleženih v preskušanju; zaključno poročilo; potrdilo(-a) o presoji(-ah), če je(so) na voljo. Zaključno poročilo hrani naročnik preskušanja ali poznejši lastnik še pet let po izteku dovoljenja za promet z zdravilom.

Pri preskušanjih, ki jih opravlja Evropska skupnost, pa se imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dodatno dogovori za arhiviranje dokumentacije v skladu z določbami Direktive 2001/20/ES in podrobnimi izvedbenimi smernicami.

Vse spremembe lastništva podatkov se dokumentirajo.

Vsi podatki in dokumenti naj bodo na voljo v primeru zahteve ustreznih organov.

d) Podrobni podatki vsakega kliničnega preskušanja morajo vsebovati dovolj podrobnosti, da se omogoči objektivna presoja:

   — protokol, ki vključuje utemeljitev, cilje in statistični načrt ter metodologijo preskušanja, skupaj s pogoji izvedbe in vodenja, ter podrobnostmi o uporabljenem preiskovanem zdravilu,

   — potrdilo(-a) o presoji(-ah), če je(so) na voljo,

   — seznam raziskovalca(-ev), vsak raziskovalec pa navede svoje ime, naslov, zadolžitve, usposobljenost in klinične dolžnosti, izjavo o kraju preskušanja ter zbere podatke o vsakem posameznem bolniku, vključno z obrazcem za poročilo o primerih pri vsakem posamezniku, udeleženem v preskušanju,

   — zaključno poročilo, ki ga podpiše raziskovalec, pri multicentričnih preskušanjih pa ga podpišejo raziskovalci ali glavni raziskovalec koordinator.

e) Podrobne podatke zgoraj navedenih kliničnih preskušanj se pošlje pristojnim organom. Po dogovoru s pristojnimi organi pa vlagatelj lahko izpusti del teh informacij. Celotna dokumentacija se na zahtevo predloži takoj.

   Raziskovalec v svojem zaključku o dokazih poskusa izrazi mnenje o varnosti zdravila v predpisanih pogojih uporabe, toleranci zdravila, učinkovitosti zdravila ter drugih koristnih informacijah glede na indikacije ter kontraindikacije, odmerjanje in povprečno trajanje zdravljenja, ter o vseh posebnih previdnostnih ukrepih med zdravljenjem ter kliničnih simptomih prevelikega odmerjanja. Pri poročanju o rezultatih multicentrične študije glavni raziskovalec v svojem zaključku v imenu vseh centrov poda mnenje o varnosti in učinkovitosti preiskovanega zdravila.

f) Povzamejo se klinična opažanja pri posameznih preskušanjih, ki navajajo:

   1) število in spol udeležencev obravnavanih v preskušanju;

   2) izbor in starostno porazdelitev skupin bolnikov, udeleženih v preskušanju, ter primerjalne preskuse;

   3) število bolnikov, predčasno umaknjenih iz preskušanj ter razloge za tak umik;

   4) kadar so se izvajala kontrolna preskušanja pod zgoraj navedenimi pogoji, se navede, če kontrolna skupina:

      — ni prejemala nobenega zdravljenja,

      — ni prejemala placeba,

— je prejemala drugo zdravilo z znanim učinkom,

— je prejemala zdravljenje, ki je bilo različno od zdravljenja z zdravili.

5) pogostost opaženih neželenih učinkov;

6) podrobnosti o bolnikih, pri katerih je tveganje lahko povečano, npr. starejši, otroci, ženske med nosečnostjo ali menstruacijo, ali katerih fiziološko ali patološko stanje zahteva posebno obravnavo;

7) parametre ali merila vrednotenja učinkovitosti ter rezultate glede na te parametre;

8) statistično ovrednotenje rezultatov, če to zahteva načrt preskušanj, ter vpletenih spremenljivih dejavnikov.

g) Poleg tega raziskovalec vedno navede svoja opažanja o:

1) vseh morebitnih znakih navajanja na zdravilo, zasvojenosti z zdravilom ter težavah odvajanja bolnikov od zdravila;

2) vseh morebitnih opaženih interakcijah z drugimi zdravili, ki jih je bolnik hkrati prejemal;

3) merilih, ki določajo izključitev nekaterih bolnikov iz preskušanj;

4) vseh morebitnih smrtnih primerih med preskušanjem ali med nadaljevalnim obdobjem.

h) Podrobni podatki o novih kombinacijah zdravilnih učinkovin morajo biti enaki podatkom, ki se zahtevajo za nova zdravila in morajo dokazovati varnost in učinkovitost kombinacije.

i) Obrazložiti je treba popolno ali delno opustitev podatkov. Če so rezultati, dobljeni v času preskušanj, nepričakovani, je treba opraviti dodatne predklinične toksikološke in farmakološke preskuse, ter jih ponovno preučiti.

j) Če je zdravilo predvideno za dolgotrajno dajanje, se podajo podrobni podatki za vsako spremembo farmakološkega delovanja pri ponavljajočem dajanju zdravila, ter določi dolgotrajno odmerjanje.

5.2.1. *Poročila o biofarmacevtskih študijah*

Predložijo se poročila o študiji biološke uporabnosti, primerjalni biološki uporabnosti, poročila o bioekvivalenčni študiji, poročila o študiji korelacije *in vitro* ter *in vivo*, ter bioanalizne in analizne metode.

Opravi se ocena biološke uporabnosti, kadar je treba dokazati bioekvivalenco za zdravilo iz člena 10(1)(a).

5.2.2. *Poročila o študijah, ki se nanašajo na farmakokinetiko ob uporabi človeških bioloških materialov*

V tej prilogi so človeški biološki materiali vsi proteini, celice, tkiva in sorodne snovi, ki se pridobivajo iz človeških virov in se uporabljajo *in vitro* ali *ex vivo* za presojo farmakokinetičnih lastnosti učinkovin.

V ta namen se predložijo poročila o študiji vezave na beljakovine plazme, študijah jetrne presnove in interakcijah zdravilnih učinkovin ter študijah, ki uporabljajo druge človeške biološke materiale.

5.2.3. *Poročila o farmakokinetičnih študijah pri ljudeh*

a) Opišejo se naslednje farmakokinetične lastnosti:

— absorpcija (stopnja in obseg),

— porazdelitev,

— presnova,

— izločanje.

Opišejo se klinično pomembne značilnosti, ki vključujejo globlji pomen kinetičnih podatkov za predpisano odmerjanje, zlasti pri bolnikih s tveganjem, in razlike med človekom in živalsko vrsto, uporabljenimi v predkliničnih študijah.

Poleg standardnih večvzorčnih farmakokinetičnih študij tudi farmakokinetične analize na skupinah ljudi na podlagi razpršenega vzorčenja med kliničnimi študijami lahko obravnavajo vprašanja o prispevanju intrinzičnih in ekstrinzičnih faktorjev k spreminjanju odnosa med odmerkom in farmakokinetičnim odzivom. Predložijo se poročila o farmakokinetičnih študijah in študijah začetnega prenašanja pri zdravih udeležencih preskušanja in pri bolnikih, poročila o farmakokinetičnih študijah za presojo učinkov intrinzičnih in ekstrinzičnih faktorjev, ter poročila o farmakokinetičnih študijah na skupini ljudi.

b) Če se bo zdravilo običajno dajalo hkrati z drugimi zdravili, se podajo podrobni podatki o preskusih skupnega dajanja zdravil, da se dokaže možna sprememba farmakološkega delovanja.

Opravi se raziskava farmakokinetičnih interakcij med zdravilno učinkovino in drugimi zdravili ali snovmi.

5.2.4. *Poročila o farmakodinamičnih študijah pri ljudeh*

a) Dokaže se farmakodinamično delovanje v povezavi z učinkovitostjo, vključno:

— s povezavo med odmerkom in njegovim odzivom ter časovni potek,

— z utemeljitvijo odmerjanja in pogojev dajanja zdravila,

— z načinom delovanja, če je mogoče.

Opiše se farmakodinamično delovanje, ki ni povezano z učinkovitostjo.

Dokazovanje farmakodinamičnih učinkov pri ljudeh samo po sebi še ni dovolj za utemeljitev zaključkov glede kakršnega koli posebnega potencialnega terapevtskega učinka.

b) Če se bo zdravilo običajno dajalo hkrati z drugimi zdravili, se podajo podrobni podatki o preskusih skupnega dajanja zdravil, da se dokaže možna sprememba farmakološkega delovanja.

Opravi se raziskava farmakokinetičnih interakcij med zdravilno učinkovino in drugimi zdravili ali snovmi.

5.2.5. *Poročila o študijah učinkovitosti in varnosti*

5.2.5.1. Poročila o kontroliranih kliničnih študijah, ki se nanašajo na določeno indikacijo

Na splošno se klinična preskušanja, če je mogoče, opravljajo kot „kontrolirana klinična preskušanja“, naključna in kot primerna, proti placebu in proti že uveljavljenemu zdravilu z dokazano terapevtsko vrednostjo; kakršenkoli drug načrt je treba utemeljiti. Zdravljenje kontrolnih skupin se spreminja od primera do primera in je odvisno od etičnih vidikov in terapevtskega področja; tako je v nekaterih primerih morda bolje primerjati učinkovitost novega zdravila z učinkovitostjo že uveljavljenega zdravila z dokazano terapevtsko vrednostjo, kot pa z učinkom placeba.

(1) Kolikor je mogoče, in zlasti pri preskušanjih, kjer učinka zdravila ni mogoče objektivno izmeriti, je treba za preprečitev pristranskosti ukrepati tako, da se vključijo metode naključnih in slepih vzorcev.

(2) Protokol preskušanja mora vključevati natančen opis statističnih metod, ki se bodo uporabljale, število bolnikov ter razloge za njihovo vključitev (upoštevajoč izračune moči preskušanja), raven pomembnosti, ki se bo uporabljala, ter opis statistične enote. Dokumentirajo se ukrepi za preprečitev pristranskosti, zlasti metod naključnih vzorcev. Vključitev velikega števila posameznikov v preskušanje se ne sme šteti kot primerno nadomestilo za pravilno kontrolirano preskušanje.

Pregledajo se podatki o varnosti ob upoštevanju smernic, ki jih je objavila Komisija, posebna pozornost pa se posveti učinkom, ki so posledica sprememb odmerka ali potrebe po hkratnem zdravljenju, resnim neželenim učinkom, učinkom, ki imajo za posledico umik zdravila in smrti. Opišejo se vsi bolniki ali skupine bolnikov s povečanim tveganjem, zlasti pa se pozornost posveti potencialno ranljivim bolnikom, ki so prisotni v manjšem številu, npr. otroci, nosečnice, starejši rahlega zdravja, ljudje z izrazitimi bolezenskimi spremembami presnove ali izločanja, itd. Opiše se globlji pomen ovrednotenja varnosti za možne uporabe zdravila.

5.2.5.2. Poročila o nekontroliranih kliničnih študijah analiz podatkov iz več kot ene študije in druga poročila o kliničnih študijah

Predložijo se naslednja poročila.

5.2.6. *Poročila o izkušnjah z zdravilom po začetku trženja*

Če je zdravilo že pridobilo dovoljenje za promet v drugih državah, se predložijo podatki o neželenih učinkih zadevnega zdravila ter zdravil, ki vsebujejo enako(-e) zdravilno(-e) učinkovino(-e), po možnosti v povezavi s pogostnostjo uporabe.

5.2.7. *Obrazci za poročanje o posameznih primerih in seznami posameznih primerov bolnikov*

Ko se obrazci za poročanje o posameznih primerih in seznami posameznih primerov bolnikov predložijo v skladu z ustrezno smernico, ki jo je objavila Agencija, se predložijo in oblikujejo v enakem vrstnem redu kot poročila o kliničnih študijah in se razvrstijo po študijah.

DEL II

POSEBNE DOKUMENTACIJE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM IN ZAHTEVE

Nekatera zdravila so tako posebna, da je treba prilagoditi vse zahteve vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, kakor so določene v delu I te priloge. Da bi se upoštevala taka posebna stanja, vlagatelji upoštevajo ustrezno in prilagojeno obliko dokumentacije.

1. DOBRO UVELJAVLJENA MEDICINSKA UPORABA

Za zdravila, katerih zdravilna(-e) učinkovina(-e) ima(-)jo, „dobro uveljavljeno medicinsko uporabo“, kakor je navedena v členu 10(1)(a)(ii), s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo stopnjo varnosti, se uporabljajo naslednja posebna pravila.

Vlagatelj predloži module 1, 2 in 3, kakor je opisano v delu I te priloge.

Pri modulih 4 in 5, se neklinične in klinične lastnosti obravnavajo v podrobni znanstveni bibliografiji.

Za dokazovanje dobro uveljavljene medicinske uporabe se uporabljajo naslednja posebna pravila:

a) Dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri ugotavljanju dobro uveljavljene medicinske uporabe sestavin zdravila, so:

— časovno obdobje, v katerem se učinkovina že uporablja,

— količinski vidik uporabe učinkovine,

— stopnja znanstvenega zanimanja pri uporabi učinkovine (ki se odraža v objavljeni znanstveni literaturi), ter

— sovisnost znanstvenih ocen.

Za ugotavljanje „dobro uveljavljene uporabe“ različnih učinkovin bodo za to morda potrebna različna časovna obdobja. V vsakem primeru pa časovno obdobje, potrebno za ugotavljanje dobro uveljavljene medicinske uporabe sestavine zdravila, ne sme biti krajše od enega desetletja od prve sistematične in dokumentirane uporabe učinkovine kot zdravila v Skupnosti.

b) Dokumentacija, ki jo vlagatelj predloži, naj vključuje vse vidike ocene varnosti in/ali učinkovitosti in mora vključevati ali se sklicevati na pregled ustrezne literature, ob upoštevanju študij pred začetkom in po začetku trženja ter objavljene znanstvene literature o izkušnjah v obliki epidemioloških študij in zlasti primerjalnih epidemioloških študij. Predložiti je treba vso dokumentacijo, ugodno ali neugodno. Glede na določbe o „dobro uveljavljeni medicinski uporabi“ je zlasti treba pojasniti, da bibliografski sklic na druge vire dokazov (študije po začetku prodaje, epidemiološke študije, itd.), in ne samo podatki o preskusih in preskušanjih, lahko služijo kot veljaven dokaz za varnost in učinkovitost zdravila, če neka uporaba zadovoljivo pojasnjuje in utemeljuje uporabo teh virov podatkov.

c) Posebno pozornost je treba posvetiti manjkajočim podatkom in obvezno podati utemeljitev, zakaj prikaz sprejemljive stopnje varnosti in/ali učinkovitosti zadošča, čeprav nekatere študije manjkajo.

d) V pregledih neklinične in/ali klinične dokumentacije je treba obrazložiti pomembnost vseh predloženih podatkov o zdravilu, ki se razlikuje od zdravila, namenjenega za trženje. Presoditi je treba, ali se preiskovano zdravilo lahko šteje kot podobno zdravilu, za katerega je že bila predložena vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, kljub obstoječim razlikam.

e) Izkušnje z drugimi zdravili po začetku trženja, ki vsebujejo enake sestavine, so posebnega pomena, zato morajo vlagatelji to še posebej poudariti.

2. BISTVENO PODOBNA ZDRAVILA

a) Vloge na podlagi člena 10(1)(a)(i) (bistveno podobna zdravila) vključujejo podatke, opisane v modulih 1, 2 in 3 dela 1 te priloge, če je vlagatelj dobil soglasje imetnika izvirnega dovoljenja za promet z zdravilom, da se sklicuje na vsebino modulov 4 in 5.

b) Vloge na podlagi člena 10(1)(a)(iii) (bistveno podobna zdravila, to je generična zdravila) vključujejo podatke, opisane v modulih 1, 2 in 3 dela 1 te priloge, skupaj s podatki, ki prikazujejo biološko uporabnost in bioekvivalenco z izvirnim zdravilom, pod pogojem, da slednje ni biološko zdravilo (glejte del II, 4 Podobna biološka zdravila).

Pri teh zdravilih se pregledi/povzetki neklinične/klinične dokumentacije osredotočijo zlasti na naslednje elemente:

— utemeljitve za trditev o bistveni podobnosti,

— povzetek nečistot, prisotnih v serijah zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, ter nečistot v končnem izdelku (in kadar je to ustrezno, razgradnih produktov, ki nastajajo med shranjevanjem), kakor se predlagajo za uporabo v zdravilu, ki bo na trgu, skupaj z ovrednotenjem teh nečistot,

— ovrednotenje bioekvivalenčnih študij ali utemeljitev, zakaj študije niso bile izvedene glede na smernico, Raziskava biološke uporabnosti in bioekvivalenca,

— dopolnitev objavljene literature v zvezi z učinkovino in predloženo vlogo. Ta je v obliki za ta namen označenih člankov dosegljiva v „strokovnih revijah“,

— vsako trditev v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki ni poznana ali povzeta iz lastnosti zdravila in/ali terapevtske skupine, je treba obravnavati v pregledih/povzetkih neklinične/klinične dokumentacije in utemeljiti z objavljeno literaturo in/ali dodatnimi študijami,

— če je potrebno, mora vlagatelj za dokaz trditve o bistveni podobnosti predložiti dodatne podatke, s katerimi dokazuje enakovrednost lastnosti glede varnosti in učinkovitosti različnih soli, estrov ali derivatov zdravilne učinkovine, ki je že pridobila dovoljenje za promet.

3. DODATNI PODATKI, ZAHTEVANI V POSEBNIH PRIMERIH

Kadar zdravilna učinkovina bistveno podobnega zdravila vsebuje enako terapevtsko molekulo kot izvirno zdravilo, ki je že pridobilo dovoljenje za promet, povezano z različno soljo/estrskim kompleksom/derivat se prikaže dokaz, da ni nobene spremembe v farmakokinetiki molekule, farmakodinamiki in/ali v toksičnosti, ki bi lahko spremenila profil varnosti/učinkovitosti. Če ni tako, se ta povezava šteje kot nova zdravilna učinkovina.

Kadar je zdravilo predvideno za drugačno terapevtsko uporabo ali je v drugi farmacevtski obliki, ali se bo dajalo po različnih poteh ali v različnih odmerkih ali z različnim odmerjanjem, se predložijo rezultati ustreznih toksikoloških in farmakoloških preskusov in/ali kliničnih preskušanj.

4. PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA

Določbe člena 10(1)(a)(iii) morda ne bodo zadoščale v primeru bioloških zdravil. Če podatki, ki se zahtevajo za bistveno podobna zdravila (generična zdravila) ne omogočajo prikaza podobne narave dveh bioloških zdravil, se predložijo dodatni podatki, zlasti toksikološki in klinični profil.

Če vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom predloži neodvisni vlagatelj po izteku obdobja za varstvo podatkov in če gre za biološko zdravilo, kakor je opredeljeno v odstavku 3.2 dela I te priloge, ki se nanaša na izvirno zdravilo, ki je že pridobilo dovoljenje za promet v Skupnosti, se uporabi naslednji pristop:

— Podatki, ki jih je treba dostaviti, niso omejeni le na module 1, 2 in 3 (farmacevtski, kemijski in biološki podatki), ki jih dopolnjujejo podatki za bioekvivalenco in biološko uporabnost. Vrsta in količina dodatnih podatkov (to je toksikoloških in drugih nekliničnih in ustreznih kliničnih podatkov) se določi od primera do primera v skladu z ustreznimi znanstvenimi smernicami.

— Zaradi raznolikosti bioloških zdravil pristojne oblasti zahtevajo, da je treba opraviti identifikacijske študije, predvidene v modulih 4 in 5, ob upoštevanju posebne lastnosti vsakega posameznega zdravila.

Splošna načela, ki jih je treba uporabljati, se obravnavajo v smernici, ki upošteva lastnosti zadevnega biološkega zdravila, in jo je objavila Agencija. Če ima izvirno zdravilo, ki je že pridobilo dovoljenje za promet, več kot eno indikacijo, je treba utemeljiti učinkovitost in varnost zdravila, za katerega se trdi, da je podobno, ali, če je potrebno, prikazati ločeno za vsako od ugotovljenih indikacij.

5. ZDRAVILA Z DOLOČENO KOMBINACIJO

Vloge na podlagi člena 10(1)(b) se nanašajo na nova zdravila, proizvedena iz vsaj dveh zdravilnih učinkovin, ki predhodno še nista pridobili dovoljenja kot zdravilo z določeno kombinacijo.

Pri vlogah se za zdravilo z določeno kombinacijo predložijo celotno dokumentacijo (moduli 1 do 5). Kadar je to primerno, se predložijo podatki o mestih proizvodnje in naključnih snoveh ter ovrednotenju varnosti.

6. DOKUMENTACIJA ZA VLOGE V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Če vlagatelj lahko prikaže, kakor je določeno v členu 22, da ne more predložiti obširnih podatkov o učinkovitosti in varnosti v običajnih pogojih uporabe, ker:

— se z indikacijami, za katere je zadevno zdravilo predvideno, sooča tako redko, da se ne more smiselno pričakovati, da bo predložil obširne dokaze, ali

— obsežnih informacij ni mogoče predložiti zaradi trenutnega stanja znanstvenih dognanj, ali

— bi bilo zbiranje tovrstnih informacij v nasprotju s splošno sprejetimi načeli medicinske etike,

se dovoljenje za promet z zdravilom lahko izda z določitvijo posebnih obveznosti.

Te obveznosti lahko vključujejo naslednje:

— vlagatelj zaključi določen program študij v časovnem obdobju, ki ga določi pristojni organ, dobljeni rezultati pa so osnova za ponovno oceno razmerja korist/tveganje,

— izdaja zadevnega zdravila je le na zdravniški recept in se v določenih primerih lahko daje samo pod strogim zdravniškim nadzorom, po možnosti v bolnišnici ter v primeru radiofarmacevtskih izdelkov pod nadzorom pooblaščene osebe,

— navodilo za uporabo in vse ostale zdravstvene informacije usmerijo zdravnikovo pozornost na dejstvo, da so podrobni podatki, ki so na voljo o zadevnem zdravilu, v določenih posebnih pogledih še vedno nezadostni.

7. MEŠANE VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mešane vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom so vloge, pri katerih je modul 4 in/ali 5 sestavljen iz kombinacije poročil omejenih nekliničnih in/ali kliničnih študij, ki jih je vlagatelj opravil, ter sklicev na bibilografijo. Vsi ostali moduli so sestavljeni v skladu s strukturo, opisano v delu I te priloge. Pristojni organ sprejme predlagano strukturo, predloženo s strani vlagatelja, od primera do primera.

DEL III

POSEBNA ZDRAVILA

V tem delu so določene posebne zahteve v zvezi z naravo določenih zdravil.

1. BIOLOŠKA ZDRAVILA

1.1. **Zdravila, pridobljena iz plazme**

Pri zdravilih, pridobljenih iz človeške krvi ali plazme in z odstopanjem od določb modula 3, se zahteve za dokumentacijo, navedene v „Podatkih o vhodnih snoveh in surovinah“, pri vhodnih snoveh, proizvedenih iz človeške krvi/plazme, lahko nadomestijo z glavno dokumentacijo o plazmi, potrjeno v skladu s tem delom.

a) Načela

Za namene te priloge:

— Glavna dokumentacija o plazmi je samostojna dokumentacija, ločena od dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki zagotavlja vse pomembne podrobne podatke o lastnostih celotne človeške plazme, ki se uporablja kot vhodna snov in/ali surovina za proizvodnjo pod/vmesnih frakcij, sestavin pomožnih snovi in zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, ki so del zdravil ali medicinskih pripomočkov, navedenih v Direktivi 2000/70/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. novembra 2000 o spremembi Direktive Sveta 93/42/ES o medicinskih pripomočkih, ki vsebujejo stabilne derivate človeške krvi ali človeške plazme ([12]).

— Vsak center ali ustanova za frakcioniranje človeške plazme pripravi in dopolnjuje sklop pomembnih podrobnih podatkov, ki se nanašajo na glavno dokumentacijo o plazmi.

— Vlagatelj za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom glavno dokumentacijo o plazmi predloži Agenciji ali pristojnemu organu. Kadar vlagatelj za pridobitev dovoljenja za promet ali imetnik dovoljenja za promet ni imetnik glavne dokumentacije o plazmi, je ta vlagatelju ali imetniku na voljo za predložitev pristojnemu organu. V vsakem primeru vlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet prevzameta odgovornost za zdravilo.

— Pristojni organ, ki ocenjuje dovoljenje za promet z zdravilom, pričakuje, da bo Agencija certifikat izdala pred odločitvijo o vlogi.

— Vse dokumentacije za pridobitev dovoljenja, ki vključujejo sestavino, pridobljeno iz človeške plazme, se sklicujejo na glavno dokumentacijo o plazmi, ki ustreza plazmi, uporabljeni kot vhodna snov ali surovina.

b) Vsebina

V skladu z določbami člena 109, spremenjenega z Direktivo 2002/98/ES, ki se nanaša na zahteve za darovalce in preskušanje darovane plazme, glavna dokumentacija o plazmi vsebuje podatke o plazmi, uporabljeni kot vhodna snov ali surovina, zlasti:

(1) Izvor plazme

(i) podatke o centrih ali ustanovah, v katerih se kri/plazma zbira, vključno z inšpekcijskim pregledom in odobritvijo, ter epidemiološke podatke o infekcijah, ki so prenosljive s krvjo.

(ii) podatke o centrih ali ustanovah, v katerih se izvaja preskušanje darovane plazme in zbirov plazme, vključno z inšpekcijskim pregledom in stanjem odobritve.

(iii) merila selekcije/izključitve darovalcev krvi/plazme.

(iv) vzpostavljeni sistem, ki omogoča sledenje poti posameznih darovanih količin krvi/plazme od ustanove, kjer je bila plazma/kri zbrana, do končnega izdelka in nasprotno.

([12]) UL L 313, 13.12.2000, str. 22.

(2) Kakovost in varnost plazme

(i) skladnost z monografijami Evropske farmakopeje

(ii) preskušanje darovane in zbrane krvi/plazme na povzročitelje infekcij, vključno s podatki o preskusnih metodah ter, pri zbiranju plazme, s podatki o validaciji uporabljenih preskusov.

(iii) tehnične značilnosti vrečk za zbiranje krvi in plazme, vključno s podatki o uporabljenih raztopinah antikoagulantov.

(iv) pogoji shranjevanja in transporta plazme.

(v) postopki v obdobju zadrževanja plazme pred sproščanjem („inventory hold“) in/ali obdobje karantene.

(vi) opis lastnosti zbira plazme.

(3) Sistem, vzpostavljen med proizvajalcem zdravila, pridobljenega iz plazme, in/ali frakcionarjem/predelovalcem, na eni strani, ter zbiranjem krvi/plazme in centri ali ustanovami za preskušanje, na drugi strani, ki opredeljuje pogoje njihove interakcije in dogovorjenih specifikacij.

V glavni dokumentaciji o plazmi se navede seznam zdravil, za katere glavna dokumentacija o plazmi velja, če so zdravila že pridobila dovoljenje za promet ali so v postopku pridobivanja dovoljenja, vključno z zdravili, navedenimi v členu 2 Direktive 2001/20/ES Evropskega parlamenta in sveta o izvajanju dobre klinične prakse pri vodenju kliničnih preskušanj zdravil za ljudi.

c) Vrednotenje in certificiranje

— Za zdravila, ki še niso pridobila dovoljenja za promet, vlagatelj za pridobitev dovoljenja pristojnemu organu predloži popolno dokumentacijo ter priloži ločen glavno dokuemntacijo o plazmi, kadar ta še ni bila predložena.

— Glavna dokumentacija o plazmi Agencija znanstveno in strokovno oceni. Pri pozitivni oceni glavna dokumentacija o plazmi prejme certifikat o skladnosti z zakonodajo Skupnosti, kateremu je priloženo poročilo o oceni. Izdani certifikat velja na celotnem območju Skupnosti.

— Glavna dokumentacija o plazmi se vsako leto dopolnjuje z novimi podatki in ponovno certificira.

— Spremembe, s katerimi se dopolnjuje glavna dokumentacija o plazmi, morajo slediti postopku vrednotenja, ki ga določa Uredba Komisije (ES) št. 542/95 ([13]) o preučitvi sprememb dovoljenja za promet z zdravilom, ki spada v področje Uredbe Komisije (EGS) št. 2309/93 z dne 22. julija 1993, ki določa postopke Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za ljudi in uporabo v veterini ter ustanavlja Evropsko agencijo za vrednotenje zdravil ([14]). Pogoje za ocenjevanje navedenih sprememb določa Uredba (ES) št. 1085/2003.

— Kot drugo fazo določb iz prve, druge, tretje in četrte alinee pristojni organ, ki bo izdal ali je že izdal dovoljenje za promet z zdravilom, upošteva certificiranje, ponovno certificiranje ali spremembo glavne dokumentacije o plazmi za zadevno(a) zdravilo(a).

— Z odstopanjem od odločb druge alinee te točke (vrednotenje in certificiranje), kadar je glavna dokumentacija o plazmi ustrezna le za zdravila, pridobljena iz krvi/plazme, za katera je izdano dovoljenje za promet omejeno na eno samo državo, znanstveno in strokovno ovrednotenje navedene glavne dokumentacije o plazmi izvede pristojni nacionalni organ te države članice.

([13]) UL L 55, 11.3.1995, str. 15.
([14]) UL L 214, 24.8.1993, str. 1.

1.2. **Cepiva**

Za cepiva za ljudi in z odstopanjem od določb modula 3 o „zdravilni(-ih) učinkovini(-ah)“ veljajo naslednje zahteve, če se zanje kot osnova uporablja glavna dokumentacija o antigenu cepiva.

Za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom se za cepivo, razen za cepivo proti gripi, zahteva, da dokumentacija vključuje glavno dokumentacijo o antigenu cepiva za vsak antigen cepiva, ki je zdravilna učinkovina tega cepiva.

a) Načela

Za namene te priloge:

— Glavna dokumentacija o antigenu cepiva je samostojen del vloge za pridobitev dovoljenja za promet s cepivom, ki vsebuje vse pomembne podatke o biološki, farmacevtski in kemijski naravi vsake posamezne zdravilne učinkovine, ki je del navedenega zdravila. Samostojni del je lahko skupen enemu ali več monovalentnim in/ali kombiniranim cepivom, ki ga predloži isti vlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet.

— Cepivo lahko vsebuje enega ali več različnih antigenov cepiva. Število zdravilnih učinkovin, prisotnih v cepivu, je enako številu antigenov, prisotnih v cepivu.

— Kombinirano cepivo vsebuje vsaj dva različna antigena cepiva, ki sta namenjena za preprečevanje ene same ali več nalezljivih bolezni.

— Monovalentno cepivo je cepivo, ki vsebuje en antigen cepiva, namenjen za preprečevanje ene same nalezljive bolezni.

b) Vsebina

Glavna dokumentacija o antigenu cepiva vsebuje naslednje podatke, povzete iz ustreznega dela (zdravilna učinkovina) modula 3 o „Podatkih o kakovosti“, kakor so opisani v delu I te priloge:

Zdravilna učinkovina

1. Splošni podatki, vključno s skladnostjo z ustrezno(imi) monografijo(ami) Evropske farmakopeje.

2. Podatki o proizvodnji zdravilne učinkovine: ta naslov mora vključevati postopek proizvodnje, podatke o vhodnih snoveh in surovinah, posebne ukrepe glede TSE in ovrednotenje varnosti glede prisotnosti naključnih snovi ter proizvodne objekte in opremo.

3. Opis lastnosti zdravilne učinkovine

4. Kontrola kakovosti zdravilne učinkovine

5. Referenčni standard in materiali

6. Vsebnik in sistem zapiranja zdravilne učinkovine

7. Stabilnost zdravilne učinkovine.

c) Vrednotenje in certificiranje

— Za nova cepiva, ki vsebujejo nov antigen cepiva, vlagatelj pristojnemu organu predloži popolno vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom, vključno z glavno dokumentacijo o antigenu cepiva, ki ustreza vsakemu posameznemu antigenu cepiva, ki je del novega cepiva, kadar glavna dokumentacija za posamezni antigen cepiva še ne obstaja. Agencija znanstveno in strokovno ovrednoti vsako glavno dokumentacijo o antigenu cepiva. Pozitivni oceni vsake glavne dokumentacije o antigenu cepiva sledi certifikat o skladnosti z evropsko zakonodajo, kateremu je priloženo poročilo o oceni. Certifikat velja na celotnem območju Skupnosti.

— Določbe prve alinee se uporabljajo tudi za vsako cepivo, sestavljeno iz nove kombinacije antigenov cepiva, ne glede na to, ali je ali ni eden ali več antigenov tega cepiva del cepiv, ki so že pridobila dovoljenje za promet v Skupnosti.

— Spremembe vsebine glavne dokumentacije o antigenu cepiva za cepivo, ki je že dobilo dovoljenje za promet v Skupnosti, Agencija znanstveno in strokovno ovrednoti v skladu s postopkom, določenim v Uredbi Komisije (ES) št. 1085/2003. Pri pozitivni oceni Agencija izda certifikat o skladnosti glavne dokumentacije o antigenu cepiva z zakonodajo Skupnosti. Izdani certifikat velja na celotnem območju Skupnosti.

— Z odstopanjem od določb prve, druge in tretje alinee te točke (vrednotenje in certificiranje), kadar glavna dokumentacija o antigenu cepiva ustreza samo cepivu, ki je predmet dovoljenja za promet, ki še ni bilo/ki ne bo izdano po postopku Skupnosti, ter pod pogojem, da cepivo, ki je že dobilo dovoljenje, vključuje antigene cepiva, ki se še niso ovrednotili po postopku Skupnosti, pristojni nacionalni organ, ki je izdal dovoljenje za promet z zdravilom, znanstveno in strokovno ovrednoti navedeno glavno dokumentacijo o antigenu cepiva in vse poznejše spremembe dokumentacije.

— Kot drugo fazo določb iz prve, druge, tretje in četrte alinee pristojni organ, ki bo izdal ali je že izdal dovoljenje za promet z zdravilom, upošteva certificiranje, ponovno certificiranje ali spremembo glavne dokumentacije o antigenu cepiva za zadevno(-a) zdravilo(-a).

2. RADIOFARMACEVTSKI IZDELKI IN PREDHODNE SESTAVINE

2.1. **Radiofarmacevtski izdelki**

Za to poglavje se na podlagi členov 6(2) in 9 pri vlogi predloži popolna dokumentacija, ki vključuje naslednje posebne podatke:

Modul 3

a) V radiofarmacevtskem kompletu, ki ga je treba, potem ko ga proizvajalec dostavi, radioaktivno označiti, se šteje za zdravilno učinkovino tisti del formulacije, ki nosi radionuklid ali ga veže nase. Pri radiofarmacevtskih kompletih opis postopka proizvodnje vključuje podrobnosti o proizvodnji kompleta ter podrobnosti o njegovi priporočeni končni pripravi za proizvodnjo radioaktivnega zdravila. Potrebne specifikacije radionuklida se opišejo, kadar je to ustrezno, v skladu s splošno monografijo ali posebnimi monografijami Evropske farmakopeje. Navedejo se tudi vse sestavine, ki so pomembne za radioaktivno označevanje. Opiše se struktura radioaktivno označene spojine.

Pri radionuklidih je treba obravnavati vpletene jedrske reakcije.

V generatorju se kot zdravilne učinkovine štejejo starševski in potomčevi radionuklidi.

b) Pri radionuklidih se navede vrsta radionuklida, istovetnost izotopa, možne nečistote, nosilec, uporaba in specifična aktivnost;

c) Pri radiofarmacevtskih izdelkih vhodne snovi vključujejo obsevalne tarče.

d) Predložijo se vidiki kemijske/radiokemične čistote in njene povezave z biološko porazdelitvijo.

e) Opišejo se radionuklidna čistota, radiokemična čistota ter specifična aktivnost.

f) Pri generatorjih se zahtevajo podrobnosti o preskušanju starševskih in potomčevih radionuklidov. Pri eluatih generatorjev se predložijo preskusi starševskih radionuklidov in ostalih sestavin generatorskega sistema.

g) Zahteva, da se vsebnost zdravilnih učinkovin izrazi z maso učinkovitih entitet, velja samo za radiofarmacevtske komplete. Pri radionuklidih se radioaktivnost izrazi v becquerelih, izmerjenih na določen datum, in če je to potrebno, na čas, z navedbo časovnega območja. Navede se tip sevanja.

h) Pri kompletih specifikacije končnega izdelka vključujejo preskuse delovanja izdelkov po radioaktivnem označevanju. Vključijo se ustrezne kontrole radiokemične in radionuklidne čistote radioaktivno označene spojine. Vsaka snov, ki je bistvena za radioaktivno označevanje, se identificira in določi se ji vsebnost.

i) Navedejo se podatki o stabilnosti radionuklidnih generatorjev, radionuklidnih kompletov in radioaktivno označenih izdelkov. Dokumentira se stabilnost med uporabo radiofarmacevtskih izdelkov v večodmernih vialah.

Modul 4

Ocenjuje se, da je pri radiofarmacevtskih izdelkih toksičnost morda povezana z odmerkom sevanja. Pri diagnostiki je to posledica uporabe radiofarmacevtskih izdelkov; pri zdravljenju je to želena lastnost. Ocena varnosti in učinkovitosti radiofarmacevtskih izdelkov obravnava zahteve za zdravila in vidike merjenja odmerkov sevanja. Dokumentira se izpostavljenost organa/tkiva sevanju. Izračunajo se ocene absorbiranega odmerka sevanja po določenem, mednarodno priznanem sistemu s posebno potjo uporabe.

Modul 5

Predložijo se rezultati kliničnih preskušanj, kadar je to potrebno, sicer pa se to utemelji v pregledih klinične dokumentacije.

2.2. **Predhodne sestavine radiofarmacevtskih izdelkov za radioaktivno označevanje**

V posebnem primeru predhodnih sestavin radiofarmacevtskega izdelka, ki je predviden izključno za radiaktivno označevanje, je prvi cilj navesti informacije, ki obravnavajo možne posledice slabe učinkovitosti radioaktivne oznake ali in vivo razkroja radioaktivno označenega konjugata, to je vprašanja v zvezi z učinki prostega radionuklida na bolnika. Priložiti je treba tudi ustrezne informacije o poklicnih tveganjih, to je o izpostavljenosti bolnišničnega osebja in okolja sevanju.

Predložijo se zlasti, kadar je to primerno, naslednje informacije:

Modul 3

Določbe modula 3 se uporabljajo pri registraciji predhodnih sestavin radiofarmacevtskega izdelka, kakor so opredeljeni zgoraj (alinee od a) do i)), kadar je to primerno.

Modul 4

V zvezi s toksičnostjo pri enkratnem odmerku ali pri ponavljajočih odmerkih se predložijo rezultati študij, izvedenih v skladu z določbami o dobri laboratorijski praksi, predpisanimi v direktivah Sveta 87/18/EGS in 88/320/EGS, če se ne utemeljuje na drug način.

Študije mutagenosti radionuklidov se v tem posebnem primeru ne ocenjujejo kot koristne.

Predložijo se podatki o kemični toksičnosti in stanju ustreznega, hladnega „nuklida."

Modul 5

Klinični podatki, pridobljeni iz kliničnih študij z uporabo predhodne sestavine same, se ne ocenjujejo kot primerni za ta poseben primer predhodne sestavine radiofarmacevtskega izdelka, predvidenega izključno za radioaktivno označevanje.

Priložijo pa se podatki, ki prikazujejo klinično koristnost predhodne sestavine radiofarmacevtskega izdelka, kadar je pritrjen na molekule ustreznega nosilca.

3. HOMEOPATSKA ZDRAVILA

V tem oddelku so navedene posebne zahteve o uporabi modulov 3 in 4 za homeoptska zdravila, opredeljena v členu 1(5).

Modul 3

Določbe modula 3 se uporabljajo za dokumente, predložene v skladu s členom 15 pri poenostavljeni registraciji homeopatskih zdravil iz člena 14(1), kot tudi za dokumente za pridobitev dovoljenja za druga homeopatska zdravila iz člena 16(1) z naslednjimi spremembami.

a) Terminologija

Latinsko ime homeopatske osnove, opisane v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, mora biti v skladu z latinskim naslovom v Evropski farmakopeji, ali, če tega ni, z uradno farmakopejo države članice. Kadar je to primerno, se navede(jo) tradicionalno(a) ime(na), ki se uporablja(jo) v posameznih državah članicah.

b) Kontrola vhodnih snovi

Podrobni podatki in dokumenti o vhodnih snoveh, to je o vseh uporabljenih snoveh, vključno s surovinami in intermediati do končnih razredčin, ki bodo vključene v končni izdelek, ki spremljajo vlogo, se dopolnijo z dodatnimi podatki o homeopatski snovi.

Splošne zahteve za kakovost se uporabljajo za vse vhodne snovi in surovine, ter za vmesne faze postopka proizvodnje do končne razredčine, ki bo vključena v končni izdelek. Če je mogoče, se zahteva določitev vsebnosti, če so prisotne toksične sestavine in če kakovosti pri končni razredčini, ki bo vključena, ni mogoče kontrolirati zaradi visoke stopnje razredčevanja. V celoti je treba opisati vsako fazo postopka proizvodnje od vhodnih snovi do končne razredčine, ki bo vključena v končni izdelek.

Če so vključene razredčine, se stopnje razredčitve pripravijo v skladu s homeopatskimi metodami proizvodnje, določenimi v ustrezni monografiji Evropske farmakopeje ali, če te ni, v uradni farmakopeji države članice.

c) Kontrolni preskusi končnega izdelka

Za končni homeopatski izdelek se uporabljajo splošne zahteve o kakovosti, kakršno koli izjemo mora vlagatelj ustrezno utemeljiti.

Izvede se identifikacija in določitev vsebnosti vseh toksikološko pomembnih sestavin. Če je mogoče utemeljiti, da identifikacija in/ali določitev vsebnosti vseh toksikološko pomembnih sestavin ni možna, npr. zaradi njihove razredčitve v končnem izdelku, se kakovost prikaže s popolno validacijo postopka proizvodnje in razredčevanja.

d) Preskusi stabilnosti

Dokazati je treba stabilnost končnega izdelka. Podatke o stabilnosti homeopatskih snovi se običajno lahko prenese na razredčine/trituracije, pridobljene iz snovi. Če identifikacija ali določitev vsebnosti zdravilne učinkovine ni mogoča zaradi stopnje razredčitve, se lahko upoštevajo podatki o stabilnosti farmacevtske oblike.

Modul 4

Določbe modula 4 se uporabljajo za poenostavljeno registracijo homeopatskih zdravil iz člena 14(1) z naslednjimi specifikacijami.

Če katerikoli podatki manjkajo, je to treba utemeljiti, npr. utemeljitev je treba podati, zakaj je mogoče dokazati sprejemljivo stopnjo varnosti, čeprav nekatere študije manjkajo.

4. ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

Za vloge za zdravila rastlinskega izvora se predloži popolna dokumentacija, ki vključuje naslednje posebne podrobnosti.

Modul 3

Za dovoljenje za promet z zdravilom rastlinskega izvora se uporabljajo določbe modula 3, vključno s skladnostjo z monografijo(-ami) Evropske farmakopeje. V času predložitve vloge se upošteva stanje znanstvenih dognanj.

Upoštevajo se naslednji posebni vidiki zdravil rastlinskega izvora:

(1) Rastlinske snovi in rastlinski pripravki

V tej prilogi se izraza „rastlinske snovi in rastlinski pripravki“ štejejo za enakovredne izrazoma „posušeni deli rastlin in rastlinski pripravki iz posušenih delov rastlin“, kakor je opredeljeno v Evropski farmakopeji.

V zvezi z nomenklaturo rastlinske snovi se navedejo binominalno znanstveno ime rastline (rod, vrsta, varieteta in avtor) in kemijska vrsta (kadar je ustrezno), deli rastlin, definicija rastlinske snovi, druga imena (sopomenke, navedene v drugih farmakopejah) ter laboratorijska oznaka.

V zvezi nomenklaturo rastlinskega pripravka se navedejo binominalno znanstveno ime rastline (rod, vrsta, varieteta in avtor) in kemijska vrsta (kadar je ustrezno), deli rastlin, definicija rastlinskega pripravka, vsebnost rastlinske snovi v rastlinskem pripravku, topilo(-a) za ekstrakcijo, druga imena (sopomenke, navedene v drugih farmakopejah) ter laboratorijska oznaka.

Za dokumentiranje oddelka o sestavi rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov) se predložijo, kadar je to primerno, fizična oblika, opis sestavin z znanim terapevtskim delovanjem ali označevalci (molekulska formula, relativna molekulska masa, strukturna formula, vključno z relativno in absolutno stereokemijo), ter druga(-e) sestavina(-e).

Za dokumentiranje oddelka o proizvajalcu rastlinske snovi se navedejo, kadar je to primerno, ime, naslov in odgovornost vsakega dobavitelja, vključno s pogodbeniki, ter vsaka predlagana lokacija ali objekt, vključen v proizvodnjo/nabiranje in preskušanje rastlinske snovi.

Za dokumentiranje oddelka o proizvajalcu rastlinskega pripravka se navedejo, kadar je to primerno, ime, naslov in odgovornost vsakega proizvajalca, vključno s pogodbeniki, ter vsaka predlagana lokacija ali objekt, vključen v proizvodnjo in preskušanje rastlinskega pripravka.

V zvezi z opisom postopka proizvodnje rastlinske snovi in kontrol postopka se predložijo informacije, ki ustrezno opisujejo pridelavo in nabiranje rastlin, vključno z geografskim izvorom zdravilne rastline in pogoje gojenja, pridelovanja, sušenja in shranjevanja.

V zvezi z opisom postopka proizvodnje rastlinskega pripravka in kontrol postopkov, se predložijo informacije, ki ustrezno opisujejo postopek proizvodnje rastlinskega pripravka, vključno z opisom predelave, topil in reagentov, faz čiščenja in standardizacije.

V zvezi z razvojem postopka proizvodnje se navede kratek povzetek, ki opisuje razvoj rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kadar je to primerno, ob upoštevanju predlagane poti dajanja in uporabe. Obravnavajo se, kjer je to primerno, rezultati primerjave fitokemične sestave rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno, iz bibliografskih podatkov ter rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno, ki jih kot zdravilno(-e) učinkovino(-e) vsebuje zdravilo rastlinskega izvora, ki je predmet vloge.

Za obrazložitev sestave in drugih lastnosti rastlinske snovi se navedejo podatki o botaničnem, makroskopskem, mikroskopskem, fitokemičnem opisu lastnosti, ter biološki aktivnosti, če je potrebno.

Za obrazložitev sestave in drugih lastnosti rastlinskega pripravka se navedejo podatki o fitokemičnem in fizikalno-kemijskem opisu lastnosti, ter biološki aktivnosti, če je potrebno.

Predložijo se specifikacije za rastlinsko(-e) snov(-i) in rastlinski(-e) pripravek(-e), kjer je primerno.

Predložijo se analizni postopki, ki se uporabljajo za preskuse rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno.

Predloži se validacija analiznih postopkov, podatki o validaciji analize, vključno s podatki poskusov za analizne postopke za preskušanje rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno.

Za analize serij se predloži opis serij in rezultati analiz serij za rastlinsko(-e) snov(-i) in rastlinski(-e) pripravek(-e), kjer je primerno, vključno z analizami za snovi iz farmakopeje.

Predloži se utemeljitev za specifikacije rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno.

Predložijo se podatki o referenčnih standardih ali referenčnih snoveh, uporabljenih za preskušanje rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno.

Kadar je rastlinska snov ali rastlinski pripravek predmet monografije, vlagatelj lahko zaprosi za certifikat ustreznosti, ki ga je izdala Evropska direkcija za kakovost zdravil.

(2) Zdravila rastlinskega izvora

V zvezi z razvojem formulacije je treba predložiti kratek povzetek, ki opisuje razvoj zdravila rastlinskega izvora ob upoštevanju predlagane poti dajanja in uporabe. Kadar je to primerno, se obravnavajo rezultati primerjave fitokemične sestave izdelkov iz bibliografskih podatkov ter zdravila rastlinskega izvora, ki je predmet vloge.

5. ZDRAVILA SIROTE

— Za zdravila sirote v smislu Uredbe (ES) št. 141/2000 se lahko uporabljajo splošne določbe dela II-6 (izjemne okoliščine). Vlagatelj nato v nekliničnih in kliničnih povzetkih utemelji razloge, zaradi katerih ni mogoče predložiti popolnih podatkov in utemelji stanje razmerja med koristjo in tveganjem pri zadevnem zdravilu siroti.

— Če se vlagatelj vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom siroto sklicuje na določbe člena 10(1)(a)(ii) in del II-1 te priloge (dobro uveljavljena medicinska uporaba), se sistematična in dokumentirana uporaba zadevne snovi lahko sklicuje – kot odstopanje – na uporabo te snovi v skladu z določbami člena 5 te direktive.

DEL IV

ZDRAVILA ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE

1. UVOD

Vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili za napredno zdravljenje, kot so opredeljene v členu 2(1)(a) Uredbe (ES) št. 1394/2007, upoštevajo zahteve v zvezi s strukturo (moduli 1, 2, 3, 4 in 5) iz dela I te priloge.

Za biološka zdravila se uporabljajo tehnične zahteve za module 3, 4 in 5, kot je navedeno v delu I te priloge. Posebne zahteve za zdravila za napredno zdravljenje, ki so navedene v oddelkih 3, 4 in 5 tega dela, pojasnjujejo način uporabe zahtev iz dela I za zdravila za napredno zdravljenje. Kadar je ustrezno, se ob upoštevanju posebnosti zdravil za napredno zdravljenje poleg tega določijo tudi dodatne zahteve.

Zaradi posebnih lastnosti zdravil za napredno zdravljenje se lahko uporablja pristop, ki temelji na analizi tveganja, da se določijo kakovost ter neklinični in klinični podatki, ki jih je treba v skladu z znanstvenimi smernicami o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil iz točke 4 poglavja „Uvod in splošna načela“ vključiti v vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

Analiza tveganja lahko zajame razvoj v celoti. Dejavniki tveganja, ki se lahko upoštevajo, vključujejo: izvor celic (avtologne, alogenske, ksenogenske), sposobnost za razmnoževanje in/ali razlikovanje ter sprožitev imunskega odziva, stopnjo manipulacije celic, kombinacijo celic in bioaktivnih molekul ali strukturnih materialov, lastnost zdravil za gensko zdravljenje, obseg sposobnosti uporabljenih virusov in mikroorganizmov za razmnoževanje *in vivo*, stopnjo vključevanja verig nukleinskih kislin ali genov v genom, dolgotrajno funkcionalnost, tveganje za rakotvornost in način dajanja ali uporabe.

V analizi tveganja se lahko upoštevajo tudi ustrezni dostopni neklinični in klinični podatki ali izkušnje z drugimi sorodnimi zdravili za napredno zdravljenje.

Vsako odstopanje od zahtev iz te priloge se znanstveno utemelji v modulu 2 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Kadar se uporabi navedena analiza tveganja, se prav tako vključi in opiše v modulu 2. V tem primeru se obravnavajo uporabljena metodologija, ugotovljena tveganja in posledice pristopa, ki temelji na oceni tveganja, za razvoj in ovrednotenje programa ter opišejo vsa odstopanja od zahtev iz te priloge zaradi analize tveganja.

2. OPREDELITVE

V tej prilogi se poleg opredelitev iz Uredbe (ES) št. 1394/2007 uporabljajo tudi opredelitve iz oddelkov 2.1 in 2.2.

2.1. **Zdravilo za gensko zdravljenje**

Zdravilo za gensko zdravljenje pomeni biološko zdravilo z naslednjimi lastnostmi:

(a) vsebuje zdravilno učinkovino, ki vsebuje ali je sestavljena iz rekombinantne nukleinske kisline, ki se uporablja pri ljudeh ali daje ljudem za urejanje, popravljanje, nadomestitev, dodajanje ali odstranitev genskega zaporedja;

(b) njegov zdravilen, preprečevalen ali diagnostičen učinek zadeva neposredno zaporedje rekombinantne nukleinske kisline, ki ga vsebuje, ali proizvod izražanja genov tega zaporedja.

Zdravila za gensko zdravljenje ne vključujejo cepiv proti nalezljivim boleznim.

2.2. **Zdravilo za somatsko celično zdravljenje**

Zdravilo za somatsko celično zdravljenje pomeni biološko zdravilo z naslednjimi lastnostmi:

(a) vsebuje ali je sestavljeno iz celic ali tkiv, ki so bila podvržena bistveni manipulaciji, s čimer so se spremenile njihove biološke značilnosti, fiziološke funkcije ali strukturne lastnosti, pomembne za predvideno klinično uporabo, ali iz celic ali tkiv, ki niso predvidena za uporabo za enake bistvene funkcije v prejemniku in darovalcu;

(b) ima lastnosti za ljudi ali se uporablja pri ljudeh ali se daje ljudem za zdravljenje, preprečevanje ali diagnosticiranje bolezni s farmakološkim, imunološkim ali presnovnim delovanjem celic ali tkiv.

Za namene točke (a) se kot bistvene manipulacije ne štejejo zlasti manipulacije iz Priloge I k Uredbi (ES) št. 1394/2007.

3. POSEBNE ZAHTEVE V ZVEZI Z MODULOM 3

3.1. **Posebne zahteve za vsa zdravila za napredno zdravljenje**

Predloži se opis sistema sledljivosti, ki ga namerava vzpostaviti in vzdrževati imetnik dovoljenja za promet z zdravili, da se prek virov, izdelave, pakiranja, shranjevanja, transporta in dostave bolnišnici, instituciji ali zasebni praksi, v kateri se izdelek uporablja, zagotovi sledljivost posameznega izdelka ter vhodnih snovi in surovin, vključno z vsemi snovmi, ki prihajajo v stik s celicami ali tkivi, ki jih lahko vsebuje.

Sistem sledljivosti mora dopolnjevati in biti v skladu z zahtevami iz Direktive 2004/23/ES Evropskega parlamenta in Sveta ([15]) v zvezi s človeškimi celicami in tkivi, razen krvnih celic, ter zahtevami iz Direktive 2002/98/ES v zvezi s krvnimi celicami človeškega izvora.

3.2. **Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje**

3.2.1. *Uvod: končni izdelek, zdravilna učinkovina in vhodne snovi*

3.2.1.1. Zdravilo za gensko zdravljenje, ki vsebuje rekombinantna zaporedja nukleinskih kislin ali gensko spremenjene mikroorganizme ali viruse.

Končno zdravilo vsebuje zaporedja nukleinskih kislin ali gensko spremenjene mikroorganizme ali viruse, ki so pripravljeni v končnem stičnem vsebniku za predvideno medicinsko uporabo. Končno zdravilo se lahko kombinira z medicinskim pripomočkom ali aktivnim medicinskim pripomočkom za vsaditev.

Zdravilna učinkovina vsebuje zaporedja nukleinskih kislin ali gensko spremenjene mikroorganizme ali viruse.

([15]) UL L 102, 7.4.2004, str. 48.

3.2.1.2. Zdravilo za gensko zdravljenje, ki vsebuje gensko spremenjene celice

Končno zdravilo vsebuje gensko spremenjene celice, ki so pripravljene v končnem stičnem vsebniku za predvideno medicinsko uporabo. Končno zdravilo se lahko kombinira z medicinskim pripomočkom ali aktivnim medicinskim pripomočkom za vsaditev.

Zdravilna učinkovina je sestavljena iz celic, ki jih gensko spremeni eden od izdelkov, opisanih v oddelku 3.2.1.1.

3.2.1.3. Če izdelki vsebujejo viruse ali virusne vektorje, so vhodne snovi sestavine, iz katerih se pridobi virusni vektor, tj. glavni sev virusnega vektorja ali plazmidi, ki se uporabljajo za transfekcijo pakirnih celic, in glavna celična banka celične linije za pakiranje.

3.2.1.4. Če vsebujejo izdelki plazmide, nevirusne vektorje in gensko spremenjene mikroorganizme, ki niso virusi ali virusni vektorji, so vhodne snovi sestavine, ki se uporabljajo za pridobitev celice proizvajalke, tj. plazmid, bakterije gostiteljice in glavna celična banka rekombinantnih mikrobnih celic.

3.2.1.5. Če so celice gensko spremenjene, so vhodne snovi sestavine, ki se uporabljajo pri pridobivanju gensko spremenjenih celic, tj. vhodne snovi za pridobivanje vektorjev, vektorskih in človeških ali živalskih celic. Načela dobre proizvodne prakse se uporabljajo od sistema banke, ki se uporablja pri pridobivanju vektorja.

3.2.2. *Posebne zahteve*

Poleg zahtev iz oddelkov 3.2.1 in 3.2.2 dela I te priloge se uporabljajo tudi naslednje zahteve:

(a) Predložijo se informacije o vseh vhodnih snoveh, ki se uporabljajo pri izdelavi zdravilnih učinkovin, vključno z izdelki, ki so potrebni za gensko spremembo človeških ali živalskih celic ter, kadar je ustrezno, za nadaljnje gojenje in shranjevanje gensko spremenjenih celic, pri čemer se upošteva, da se prečiščevanje morda ni izvedlo.

(b) Za izdelke, ki vsebujejo mikroorganizem ali virus, se navedejo podatki o genski spremembi, analizi zaporedja, slabljenju virulence, tropizmu za posebne vrste celic in tkiv, odvisnosti celičnega ciklusa od mikroorganizma ali virusa, patogenosti in lastnostih starševskega seva.

(c) V ustreznih delih vloge se opišejo nečistote, povezane s postopkom in izdelkom, ter zlasti virusni kontaminanti, sposobni za razmnoževanje, če vektor ni sposoben za razmnoževanje.

(d) Pri plazmidih se med celotnim rokom uporabnosti izdelka določa količina različnih oblik plazmidov.

(e) Pri gensko spremenjenih celicah se preskušajo lastnosti celic pred gensko spremembo in po njej ter pred postopkom zamrzovanja/hranjenja in po vsakem nadaljnjem takem postopku.

Poleg posebnih zahtev za zdravila za gensko zdravljenje se za gensko spremenjene celice uporabljajo zahteve v zvezi s kakovostjo zdravil za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva (glej oddelek 3.3).

3.3. **Posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva**

3.3.1. *Uvod: končni izdelek, zdravilna učinkovina in vhodne snovi*

Končno zdravilo vsebuje zdravilno učinkovino, ki je pripravljena v končnem stičnem vsebniku za predvideno zdravstveno uporabo in končni kombinaciji za kombinirana zdravila za napredno zdravljenje.

Zdravilna učinkovina je sestavljena iz gojenih celic in/ali tkiv.

Dodatne snovi (npr. ogrodja, matrice, pripomočki, biomateriali, biomolekule in/ali druge sestavine), ki se kombinirajo z manipuliranimi celicami, katerih sestavni del so, se obravnavajo kot vhodne snovi, čeprav njihov izvor ni biološki.

Materiali, ki se uporabljajo med izdelavo zdravilnih učinkovin (npr. mediji za gojenje, rastni faktorji) in za katere ni predvideno, da so del zdravilne učinkovine, se obravnavajo kot surovine.

3.3.2. *Posebne zahteve*

Poleg zahtev iz oddelkov 3.2.1 in 3.2.2 dela I te priloge se uporabljajo tudi naslednje zahteve:

3.3.2.1. Vhodne snovi

(a) V skladu z Direktivo 2004/23/ES se pripravi in predloži povzetek informacij o darovanju, preskrbi in preskušanju človeškega tkiva in celic, ki se uporabljajo kot vhodne novi. Če se kot vhodne snovi uporabljajo nezdrave celice ali tkiva (npr. rakasto tkivo), se njihova uporaba utemelji.

(b) Če se združujejo populacije alogenskih celic, se navedejo strategije združevanja in ukrepi za zagotovitev sledljivosti.

(c) Morebitna variabilnost, vnesena prek človeških ali živalskih tkiv in celic, se obravnava kot del validacije postopka izdelave, opisa lastnosti zdravilne učinkovine in končnega izdelka, razvoja preskusov določanja vsebnosti, določanja specifikacij in stabilnosti.

(d) Za izdelke, ki temeljijo na ksenogenskih celicah, se predložijo informacije o izvoru živali (kot so geografsko poreklo, reja živali, starost), posebnih merilih sprejemljivosti, ukrepih za preprečevanje in spremljanje okužb pri viru/živalih donatorkah, ter preskušanju živali na povzročitelje okužb, vključno z vertikalno prenosljivimi mikoorganizmi in virusi, ter dokazilo o primernosti objektov za živali.

(e) Za izdelke, ki temeljijo na celicah in se pridobijo iz gensko spremenjenih živali, se navedejo posebne lastnosti celic, povezane z gensko spremembo. Predloži se podroben opis metode nastanka transgene živali in opis njenih lastnosti.

(f) Za gensko spremembo celic se uporabljajo tehnične zahteve iz oddelka 3.2.

(g) Navede in utemelji se režim preskušanja vseh dodatnih snovi (ogrodij, matric, pripomočkov, biomaterialov, biomolekul ali drugih sestavin), ki se kombinirajo z inženirsko obravnavanimi celicami, katerih sestavni del so.

(h) Za ogrodja, matrice in pripomočke, ki so zajeti v opredelitvi medicinskega pripomočka ali aktivnega medicinskega pripomočka za vsaditev, se predložijo informacije, ki se v skladu z oddelkom 3.4 zahtevajo za oceno kombiniranih zdravil za napredno zdravljenje.

3.3.2.2. Postopek izdelave

(a) Postopek izdelave se validira, da se zagotovijo konsistentnost serij in postopka, funkcijska neokrnjenost celic od izdelave in transporta do aplikacije ali dajanja ter ustrezna stopnja diferenciacije.

(b) Če so celice gojene neposredno v matrici, ogrodju ali pripomočku ali na njih, se predložijo informacije o validaciji postopka gojenja celic v zvezi z rastjo celic, funkcijo in neokrnjenostjo kombinacije.

3.3.2.3. Opis lastnosti in strategija nadzora

(a) Predložijo se ustrezne informacije v zvezi z opisom lastnosti celične populacije ali mešanice celic v smislu identitete, čistote (npr. naključnih mikrobnih agensov in celičnih kontaminantov), sposobnosti preživetja, učinkovitosti, kariologije, rakotvornosti in primernosti za predvideno medicinsko uporabo. Dokaže se genska stabilnost celic.

(b) Predložijo se kvalitativne informacije in, če je mogoče, kvantitativne informacije o nečistotah, povezanih z izdelkom in postopkom, ter vseh materialih, ki so med izdelavo sposobni vnesti razpadne produkte. Utemelji se obseg določanja nečistot.

(c) Če na zdravilni učinkovini ali končnem izdelku ni mogoče opraviti nekaterih preskusov za sproščanje, ampak je to mogoče le na ključnih intermediatih in/ali kot preskus med izdelavo, se to utemelji.

(d) Kadar so biološko aktivne molekule (kot so rastni faktorji, citokini) prisotne kot sestavine izdelka na podlagi celic, se opredelijo njihov vpliv in medsebojno delovanje z drugimi sestavinami zdravilne učinkovine.

(e) Kadar je tridimenzionalna struktura del predvidene funkcije, so stopnja diferenciacije, strukturna in funkcijska organizacija celic ter, kadar je primerno, pripravljena zunajcelična matrica del opisa lastnosti teh izdelkov na podlagi celic. Kadar je potrebno, neklinične raziskave dopolnijo fizikalno-kemijski opis lastnosti.

3.3.2.4. Pomožne snovi

Za pomožne snovi, uporabljene v zdravilih na podlagi celic ali tkiva (npr. sestavine transportnega gojišča), se uporabljajo zahteve za nove pomožne snovi iz dela I te priloge, razen če obstajajo podatki o medsebojnem delovanju celic ali tkiv in pomožnih snovi.

3.3.2.5. Razvojne študije

Opis razvojnega programa obravnava izbiro materialov in postopkov. Obravnava se zlasti neokrnjenost celične populacije, kakršna je v končni sestavi.

3.3.2.6. Referenčni materiali

Dokumentirajo in opredelijo se referenčni standardi, pomembni in značilni za zdravilne učinkovine in/ali končni izdelek.

3.4. **Posebne zahteve za zdravila za napredno zdravljenje, ki vključujejo pripomočke**

3.4.1. *Zdravila za napredno zdravljenje, ki vključujejo pripomočke, kot so opredeljeni v členu 7 Uredbe (ES) št. 1394/2007*

Predloži se opis fizikalnih lastnosti in učinkovitosti izdelka ter metod načrtovanja izdelka.

Opišeta se medsebojno delovanje in združljivost genov, celic in/ali tkiv ter strukturnih sestavin.

3.4.2. *Kombinirana zdravila za napredno zdravljenje, kot so opredeljena v členu 2(1)(d) Uredbe (ES) št. 1394/2007*

Za celični ali tkivni del kombiniranega zdravila za napredno zdravljenje se uporabljajo posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva iz oddelka 3.3, v primeru gensko spremenjenih celic pa se uporabljajo posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje iz oddelka 3.2.

Medicinski pripomoček ali aktivni medicinski pripomoček za vsaditev je lahko sestavni del zdravilne učinkovine. Kadar je medicinski pripomoček ali aktivni medicinski pripomoček za vsaditev med izdelavo, aplikacijo ali dajanjem končnega izdelka kombiniran s celicami, se te štejejo kot sestavni del končnega izdelka.

Predložijo se informacije o medicinskem pripomočku ali aktivnem medicinskem pripomočku za vsaditev (ki je sestavni del zdravilne učinkovine ali končnega izdelka), pomembne za oceno kombiniranega zdravila za napredno zdravljenje. Te informacije vključujejo:

(a) informacije o izbiri in predvideni funkciji medicinskega pripomočka ali medicinskega pripomočka za vsaditev ter dokaz združljivosti pripomočka z drugimi sestavinami izdelka;

(b) dokazilo o skladnosti dela medicinskega pripomočka z bistvenimi zahtevami iz Priloge I k Direktivi Sveta 93/42/EGS ([16]) ali dokazilo o skladnosti dela aktivnega pripomočka z bistvenimi zahtevami iz Priloge 1 k Direktivi Sveta 90/385/EGS ([17]);

(c) kadar je primerno, dokazilo o skladnosti medicinskega pripomočka ali medicinskega pripomočka za vsaditev z zahtevami glede BSE/TSE iz Direktive Komisije 2003/32/ES ([18]);

(d) kadar so dostopni, rezultate vseh ocen dela medicinskega pripomočka ali dela aktivnega medicinskega pripomočka za vsaditev, ki jih je v skladu z Direktivo 93/42/EGS ali Direktivo 90/385/EGS izvedel priglašeni organ.

Priglašeni organ, ki je izvedel oceno iz točke (d) tega oddelka, zagotovi na zahtevo organa, ki je pristojen za oceno vloge, vse informacije v zvezi z rezultati ocene v skladu z Direktivo 93/42/EGS ali Direktivo 90/385/EGS. To so lahko informacije in dokumenti iz zadevnih vlog v zvezi z oceno skladnosti, kadar je to potrebno za vrednotenje kombiniranega zdravila za napredno zdravljenje kot celoto.

4. POSEBNE ZAHTEVE V ZVEZI Z MODULOM 4

4.1. **Posebne zahteve za vsa zdravila za napredno zdravljenje**

Zahteve iz dela I, modula 4, te priloge o farmakološkem in toksikološkem preskušanju zdravil niso vedno primerne zaradi edinstvenih ter raznolikih strukturnih in bioloških lastnosti zdravil za napredno zdravljenje. Tehnične zahteve v oddelkih 4.1, 4.2 in 4.3 pojasnjujejo, kako se zahteve iz dela I te priloge uporabljajo za zdravila za napredno zdravljenje. Kadar je bilo ustrezno, so bile ob upoštevanju posebnosti zdravil za napredno zdravljenje določene dodatne zahteve.

Utemeljitev nekliničnega razvoja ter meril za izbor ustreznih vrst in modelov (*in vitro* ter *in vivo*) se obravnava in obrazloži v nekliničnem pregledu. Izbrani živalski modeli lahko vključujejo imunsko ogrožene živali, živali z izbitim genom, živali s človeškimi lastnostmi in transgene živali. Upošteva se uporaba homolognih modelov (npr. mišje celice, analizirane v miših) ali modelov, ki posnemajo bolezni, zlasti za študije imunogenosti in imunotoksičnosti.

Poleg zahtev iz dela I se navedejo varnost, primernost in biološka združljivost vseh strukturnih sestavin (kot so matrice, ogrodja in pripomočki) ter vse dodatne snovi (kot so celični izdelki, biomolekule, biomateriali in kemične snovi), ki so prisotne v končnem izdelku. Upoštevajo se njihove fizikalne, mehanske, kemične in biološke lastnosti.

4.2. **Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje**

Za določitev obsega in vrste nekliničnih študij, potrebnih za določitev ustrezne ravni nekliničnih podatkov o varnosti, se upoštevata oblika in vrsta zdravila za gensko zdravljenje.

4.2.1. *Farmakologija*

(a) Študije učinkov *in vitro* ter *in vivo* v zvezi s predlagano terapevtsko uporabo (tj. farmakodinamične študije za „potrditev koncepta“) se predložijo z uporabo modelov in ustreznih živalskih vrst, ki so načrtovani za dokaz, da zaporedje nukleinskih kislin doseže predvideni cilj (ciljni organ ali celice) in opravlja predvideno funkcijo (raven izražanja in funkcionalno delovanje). V kliničnih študijah se navedeta trajanje funkcije zaporedja nukleinskih kislin in predlagan režim odmerjanja.

(b) Selektivnost cilja: kadar je predvideno, da ima zdravilo za gensko zdravljenje selektivno funkcionalnost ali funkcionalnost, omejeno s ciljem, se predložijo študije, ki potrjujejo posebnost in trajanje funkcionalnosti ter delovanja v ciljnih celicah in tkivih.

([16]) UL L 169, 12.7.1993, str. 1.
([17]) UL L 189, 20.7.1990, str. 17.
([18]) UL L 105, 26.4.2003, str. 18.

4.2.2. *Farmakokinetika*

(a) Študije o biološki porazdelitvi vključujejo raziskave o obstojnosti, očistku in mobilizaciji. Študije o biološki porazdelitvi poleg tega obravnavajo tudi tveganje za prenos na zarodno linijo.

(b) Glede na vrsto zadevnega izdelka se v oceni tveganja za okolje navedejo raziskave vnosa in tveganja za prenos tretjim stranem, razen če vloga vsebuje temeljito utemeljitev.

4.2.3. *Toksikologija*

(a) Oceni se toksičnost končnega zdravila za gensko zdravljenje. Poleg tega se glede na vrsto izdelka upošteva posamezno preskušanje zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi, pri čemer se ovrednoti *in vivo* učinek izdelkov, povezanih z izraženim zaporedjem nukleinskih kislin, ki niso predvideni za fiziološko funkcijo.

(b) Študije o toksičnosti enkratnega odmerka se lahko združijo s študijami o farmakologiji varnosti in farmakokinetiki, npr. za raziskovanje obstojnosti.

(c) Študije o toksičnosti ponavljajočih odmerkov se predložijo, kadar se predvideva večkratno odmerjanje za človeka. Način in načrt uporabe jasno izražata načrtovano klinično odmerjanje. Kadar je lahko posledica enkratnega odmerjanja podaljšana funkcionalnost zaporedja nukleinskih kislin pri ljudeh, se upoštevajo študije o toksičnosti ponavljajočih odmerkov. Študije lahko trajajo dlje od običajnih študij o toksičnosti, kar je odvisno od obstojnosti zdravil za gensko zdravljenje in pričakovanih morebitnih tveganj. Navede se utemeljitev trajanja.

(d) Prouči se genotoksičnost. Vendar se običajne študije o genotoksičnosti izvedejo le, kadar so potrebne za preskušanje posebne nečistote ali sestavine prenosnega sistema.

(e) Prouči se rakotvornost. Običajne študije o rakotvornosti v življenjskem obdobju glodavcev niso potrebne. Vendar se glede na vrsto izdelka na primernih modelih *in vivo*/*in vitro* ovrednotijo možnosti za nastanek tumorjev.

(f) Reproduktivna in razvojna toksičnost: predložijo se študije o učinkih na plodnost in splošno reproduktivno funkcijo. Glede na vrsto zadevnega izdelka se predložijo študije o toksičnosti za zarodek in plod ter obporodni toksičnosti ter študije o prenosu zarodne linije, razen če vloga vsebuje temeljito utemeljitev.

(g) *Dodatne študije o toksičnosti*

— Študije o združevanju: študije o združevanju se predložijo za vsa zdravila za gensko zdravljenje, razen če je pomanjkanje teh študij znanstveno utemeljeno, npr. ker zaporedje nukleinskih kislin ne bo vstopilo v celično jedro. Za zdravila za gensko zdravljenje, za katere se ne predvideva sposobnost združevanja, se izvedejo študije o združevanju, če kažejo podatki o biološki porazdelitvi tveganje za prenos zarodne linije.

— Imunogenost in imunotoksičnost: proučijo se morebitni imunogenski in imunotoksični učinki.

4.3. **Posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva**

4.3.1. *Farmakologija*

(a) Primarne farmakološke študije so zadostne, da dokažejo potrditev koncepta. Prouči se medsebojno delovanje izdelkov na podlagi celic, ki jih obdaja tkivo.

(b) Določita se količina izdelka, ki je potrebna za doseganje želenega učinka/učinkovitega odmerka, in pogostost odmerjanja, kar je odvisno od vrste izdelka.

(c) Sekundarne farmakološke študije se upoštevajo pri ovrednotenju morebitnih fizioloških učinkov, ki niso povezani z želenim zdravilnim učinkom zdravil za somatsko celično zdravljenje v obliki izdelkov tkivnega inženirstva ali dodatnih snovi, ker so lahko biološko zdravilne molekule poleg želenih beljakovin skrite ali ker lahko imajo želene beljakovine neželena ciljna območja.

4.3.2. *Farmakokinetika*

(a) Običajne študije o farmakokinetiki za raziskovanje absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja niso potrebne. Vendar se glede na vrsto zadevnega izdelka raziščejo parametri, kot so sposobnost preživetja, dolgoživost, porazdelitev, rast, diferenciacija in migracija, razen če vloga vsebuje temeljito utemeljitev, da to ni potrebno.

(b) Za zdravila za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva, ki proizvajajo sistemsko zdravilne biomolekule, se proučijo porazdelitev, trajanje in količina izraženih molekul.

4.3.3. *Toksikologija*

(a) Oceni se toksičnost končnega izdelka. Upošteva se posamezno preskušanje zdravilnih učinkovin, dodatnih snovi in vseh nečistot, povezanih s postopkom.

(b) Opazovanja lahko trajajo dlje kot pri običajnih študijah o toksičnosti, pri čemer se upošteva pričakovana življenjska doba zdravila skupaj s farmakodinamičnimi in farmakokinetičnimi lastnostmi. Navede se utemeljitev trajanja.

(c) Običajne študije o rakotvornosti in genotoksičnosti niso potrebne, razen v zvezi z rakotvornim potencialom izdelka.

(d) Proučijo se imunogenski in imunotoksični učinki.

(e) Če vsebujejo izdelki na podlagi celic živalske celice, se obravnavajo s tem povezani posamezni pomisleki glede varnosti, kot je prenos ksenogenskih patogenov na ljudi.

5. POSEBNE ZAHTEVE V ZVEZI Z MODULOM 5

5.1. **Posebne zahteve za vsa zdravila za napredno zdravljenje**

5.1.1. Posebne zahteve v tem oddelku dela IV so dodatne zahteve poleg zahtev iz modula 5 v delu I te priloge.

5.1.2. Kadar je zaradi klinične uporabe zdravil za napredno zdravljenje potrebno posebno hkratno zdravljenje in kadar vključuje taka uporaba kirurške postopke, se razišče in opiše postopek zdravljenja kot celota. Predložijo se informacije o standardizaciji in optimizaciji teh postopkov med kliničnim razvojem.

Kadar lahko medicinski pripomočki, ki se uporabljajo med kirurškim postopkom za aplikacijo, vsaditev ali dajanje zdravila za napredno zdravljenje, vplivajo na učinkovitost ali varnost izdelka za napredno zdravljenje, se predložijo informacije o teh pripomočkih.

Določi se posebno strokovno znanje, ki se zahteva za aplikacijo, vsaditev, dajanje ali spremljevalne dejavnosti. Po potrebi se predloži načrt usposabljanja zdravstvenih delavcev za postopke uporabe, aplikacije, vsaditve ali dajanja teh izdelkov.

5.1.3. Ker se lahko postopek izdelave zdravil za napredno zdravljenje zaradi njihovih lastnosti med kliničnim razvojem spremeni, se lahko zahtevajo dodatne študije za dokaz primerljivosti.

5.1.4. Med kliničnim razvojem se obravnavajo tveganja, ki so povezana z morebitnimi povzročitelji okužb ali uporabo materiala, pridobljenega iz živalskih virov, in ukrepi za zmanjšanje takšnega tveganja.

5.1.5. Izbira odmerka in časovni razpored uporabe se opredelita s študijami za ugotavljanje odmerkov.

5.1.6. Učinkovitost predlaganih indikacij se podpre z ustreznimi rezultati kliničnih študij, ki uporabljajo klinično smiselne končne točke za predvideno uporabo. V nekaterih kliničnih pogojih je lahko potrebno dokazilo o dolgoročni učinkovitosti. Zagotovi se strategija za ovrednotenje dolgoročne učinkovitosti.

5.1.7. Strategija za dolgoročno spremljanje varnosti in učinkovitosti se vključi v načrt za obvladovanje tveganja.

5.1.8. Za kombinirana zdravila za napredno zdravljenje se načrtujejo in izvedejo študije s kombiniranim izdelkom kot celoto.

5.2. **Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje**

5.2.1. *Študije o farmakokinetiki pri ljudeh*

Študije o farmakokinetiki pri ljudeh vključujejo naslednje vidike:

(a) študije za obravnavanje izločanja zdravil za gensko zdravljenje;

(b) študije o biološki porazdelitvi;

(c) študije o farmakokinetiki zdravila in delih izražanja genov (npr. izražene beljakovine ali genomski podpisi).

5.2.2. *Študije o farmakodinamiki pri ljudeh*

Študije o farmakodinamiki pri ljudeh obravnavajo izražanje in funkcijo zaporedja nukleinskih kislin po dajanju zdravil za gensko zdravljenje.

5.2.3. *Študije o varnosti*

Študije o varnosti obravnavajo:

(a) nastanek vektorja, sposobnega za razmnoževanje;

(b) nastanek novih sevov;

(c) preureditev sedanjih genomskih zaporedij;

(d) neoplastično širjenje zaradi insercijske mutagenosti.

5.3. **Posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje**

5.3.1. *Zdravila za somatsko celično zdravljenje, pri katerih temelji način delovanja na proizvodnji določenih aktivnih biomolekul*

Za zdravila za somatsko celično zdravljenje, pri katerih temelji način delovanja na proizvodnji določenih aktivnih biomolekul, se obravnavajo farmakokinetične lastnosti (zlasti porazdelitev, trajanje in količina izražanja) teh molekul, če je to izvedljivo.

5.3.2. *Biološka porazdelitev, obstojnost in dolgoročna vsaditev sestavin zdravil za somatsko celično zdravljenje*

Med kliničnim razvojem se obravnavajo biološka porazdelitev, obstojnost in dolgoročna vsaditev sestavin zdravila za somatsko celično zdravljenje.

5.3.3. *Študije o varnosti*

Študije o varnosti obravnavajo:

(a) porazdelitev in vsaditev po dajanju zdravila;

(b) ektopično vsaditev;

(c) onkogeno preoblikovanje in zanesljivost celičnih/tkivnih rodov.

5.4. **Posebne zahteve za izdelke tkivnega inženirstva**

5.4.1. *Študije o farmakokinetiki*

Kadar običajne študije o farmakokinetiki niso pomembne za izdelke tkivnega inženirstva, se med kliničnim razvojem obravnavajo biološka porazdelitev, obstojnost in razgradnja sestavin izdelkov tkivnega inženirstva.

5.4.2. *Študije o farmakodinamiki*

Študije o farmakodinamiki obravnavajo posebne lastnosti izdelkov tkivnega inženirstva, katerim so te študije tudi prilagojene. Predložita se dokazilo o „potrditvi koncepta“ in kinetičnost izdelka, da se doseže predvidena obnovitev, popravljanje ali nadomestitev. Upoštevajo se ustrezni farmakodinamični označevalci, povezani s predvidenimi funkcijami in strukturo.

5.4.3. *Študije o varnosti*

Uporablja se oddelek 5.3.3.

Priloga III

POGOJI ZA KVALIFIKACIJO USPOSOBLJENE OSEBE

1. Usposobljena oseba ima univerzitetno diplomo iz ene ali več od naslednjih znanstvenih disciplin: farmacija, medicina, veterinarska medicina, kemija, farmacevtska kemija in tehnologija, biologija.

2. Usposobljena oseba ima vsaj dve leti praktičnih izkušenj s polnim delovnim časom v enem ali več podjetjih, ki so pooblaščeni proizvajalci, in zadostno znanje o proizvodnji, preskušanju, dobavnih verigah, dobri proizvodni praksi in sistemih farmacevtske kakovosti ter regulativnih postopkih in vsebini dokumentacije za zagotavljanje kakovosti zdravil.

3. Usposobljena oseba ima diplomo, spričevalo ali drugo dokazilo o formalnih kvalifikacijah, ki se podeljuje ob zaključku univerzitetnega študija ali programa, ki ga zadevna država članica priznava kot enakovrednega, ki obsega najmanj štiri leta teoretičnega in praktičnega študija v eni od naslednjih znanstvenih disciplin: farmacija, medicina, veterinarska medicina, kemija, farmacevtska kemija in tehnologija, biologija.

   Univerzitetni študij lahko traja najmanj tri leta in pol, kadar študiju sledi obdobje teoretičnega in praktičnega usposabljanja, ki traja najmanj eno leto in vključuje najmanj šestmesečno usposabljanje v javni lekarni in se zaključi z izpitom na univerzitetni ravni.

   Kadar v državi članici obstajata hkrati dva univerzitetna programa ali dva izobraževalna programa, ki ju država priznava kot enakovredna, in kadar eden od programov traja štiri leta in drugi tri leta in če se triletni program zaključi z diplomo, spričevalom ali drugim dokazilom o formalnih kvalifikacijah, ki se podeljuje ob zaključku univerzitetnega študija ali priznanega enakovrednega programa, se šteje, da kandidat izpolnjuje pogoje trajanja izobraževanja, navedenega v drugem pododstavku, če država članica priznava diplome, spričevala ali druga dokazila o formalnih kvalifikacijah, ki se podeljujejo ob zaključku obeh programov študija, kot enakovredne.

   Program mora obsegati teoretični in praktični del študija, ki temelji na najmanj naslednjih osnovnih predmetih:

   (a) eksperimentalna fizika,

   (b) splošna in anorganska kemija,

   (c) organska kemija,

   (d) analizna kemija,

   (e) farmacevtska kemija, vključno z analizo zdravil,

   (f) splošna in uporabna biokemija (medicinska),

   (g) fiziologija,

   (h) mikrobiologija,

   (i) farmakologija,

   (j) farmacevtska tehnologija,

   (k) toksikologija,

   (l) farmakognozija (študij sestave in učinkov naravnih učinkovin rastlinskega in živalskega izvora).

   Študij teh predmetov mora biti uravnotežen tako, da zadevni osebi omogoča izpolnjevanje pogojev, navedenih v členu 153.

   Če diplome, spričevala ali druga dokazila o formalnih kvalifikacijah, navedeni v prvem pododstavku, ne izpolnjujejo meril, ki jih določa ta odstavek, pristojni organ države članice zagotovi, da zadevna oseba predloži dokaz o ustreznem znanju iz navedenih predmetov.

4. Usposobljena oseba v najmanj dveh letih pridobi praktične izkušnje v enem ali več podjetjih ali nepridobitnih subjektih, ki imajo dovoljenje za proizvodnjo zdravil, iz dejavnosti kvalitativne analize zdravil, kvantitativne analize učinkovin ter preskušanja in preverjanja za potrebe zagotavljanja kakovosti zdravil.

5. Oseba, ki opravlja dejavnosti osebe iz člena 152, je od dneva uporabe Druge Direktive Sveta 75/319/EGS ([1]) v državi članici, ne glede na določbe te priloge, primerna za nadaljevanje opravljanja navedenih dejavnosti v Uniji.

6. Imetnik diplome, spričevala ali drugega dokazila o formalnih kvalifikacijah, podeljenega ob zaključku univerzitetnega študija – ali programa, ki ga zadevna država članica priznava kot enakovrednega – v znanstveni stroki, ki mu omogoča, da opravlja dejavnosti osebe iz člena 48 v skladu z zakonodajo navedene države članice se lahko, če je pričel s programom pred 21. majem 1975, šteje kot usposobljen za izvajanje nalog iz člena 152 v navedeni državi članici, pod pogojem, da je pred 21. majem 1985 po uradnem obvestilu o tej direktivi v enem ali več podjetjih ali nepridobitnih subjektih, ki imajo dovoljenje za proizvodnjo, vsaj dve leti opravljal naslednje dejavnosti: nadzor proizvodnje ali kvalitativna in kvantitativna analiza učinkovin in potrebno preskušanje in preverjanje pod neposrednim nadzorom osebe iz člena 152 za zagotavljanje kakovosti zdravil.

([1]) Druga Direktiva Sveta 75/319/EGS z dne 20. maja 1975 o približevanju zakonov in drugih predpisov, ki se nanašajo na lastniška zdravila (UL L 147, 9.6.1975, str. 13). Direktiva ne velja več.

Priloga IV

PODATKI, KI SE OBVEZNO NAVEDEJO

Na zunanji ovojnini ali, kadar zunanje ovojnine ni, na stični ovojnini zdravil se navedejo naslednji podatki:

(a) ime zdravila, vključno v Braillovi pisavi, ki mu sledi jakost in farmacevtska oblika in, če je ustrezno, navedba, ali je zdravilo namenjeno dojenčkom, otrokom ali odraslim. Če zdravilo vsebuje največ tri učinkovine, je treba dodati mednarodno nelastniško ime (INN)***, razen če je že del imena zdravila,*** ali, če to ne obstaja, splošno ime; **[Sprememba 332]**

(b) kvalitativna in kvantitativna navedba učinkovin, izražena na enoto odmerka ali glede na način aplikacije za dano prostornino ali maso, z uporabo splošnih imen;

(c) farmacevtska oblika in vsebina, izražena v enotah mase, prostornine ali v številu odmerkov zdravila;

(d) seznam pomožnih snovi, za katere je znano, da imajo priznano delovanje ali učinek in so vključene v podrobne smernice, objavljene v skladu s členom 68;

(e) metoda aplikacije, in če je potrebno, pot aplikacije. Zagotoviti je treba prostor, kamor se vpiše predpisani odmerek;

(f) posebno opozorilo, da je zdravilo treba shranjevati nedosegljivo otrokom;

(g) posebno opozorilo, če je glede na zdravilo to potrebno;

(ga) za antimikrobike opozorilo, da nepravilna uporaba in odlaganje zdravila prispevata k antimikrobični odpornosti; **[Sprememba 333]**

(h) jasno izražen datum izteka roka uporabnosti (mesec/leto);

(i) posebna navodila za shranjevanje, če obstajajo;

(j) posebni varnostni ukrepi za odlaganje neuporabljenih zdravil ali iz njih nastalih odpadnih snovi, ~~če je to primerno,~~ kot tudi napotitev na vsak ustrezen uveljavljen sistem zbiranja teh snovi; **[Sprememba 334]**

(k) ime in naslov imetnika dovoljenja za promet in, če je to primerno, ime zastopnika, ki ga za zastopanje imenuje imetnik dovoljenja za promet;

(l) številka dovoljenja za promet z zdravilom;

(m) proizvajalčeva številka serije;

(n) če gre za zdravila, ki se izdajajo brez recepta, navodila za uporabo zdravil;

(o) za zdravila, ki niso radiofarmacevtski izdelki iz člena 67(1), zaščitni elementi, ki veletrgovcem in osebam z dovoljenjem ali pravico do izdajanja zdravil javnosti omogočajo, da:

  (i) preverijo avtentičnost zdravila in

  (ii) identificirajo posamezna pakiranja

  — ter tudi napravo, ki omogoča preverjanje, ali je bila zunanja ovojnina nedovoljeno spremenjena.

Priloga V

VSEBINA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Povzetek glavnih značilnosti zdravila vsebuje naslednje podatke v spodaj navedenem zaporedju:

(1) ime zdravila, ki mu sledi jakost in farmacevtska oblika;

(2) kvalitativna in kvantitativna sestava učinkovin in pomožnih snovi, kar je bistvenega pomena za ustrezno aplikacijo zdravila. Uporablja se običajno splošno ime ali kemijsko ime;

(3) farmacevtska oblika;

(4) klinični podatki:

(a) terapevtske indikacije,

(b) doziranje in metoda aplikacije za odrasle in, kadar je to potrebno, za otroke,

(c) kontraindikacije,

(d) posebna opozorila in previdnostni ukrepi pri uporabi in če gre za imunološka zdravila, vsi posebni previdnostni ukrepi, ki jih morajo osebe, ki imajo opraviti s takimi zdravili in jih aplicirajo pacientom, upoštevati skupaj z vsemi previdnostnimi ukrepi, ki jih mora upoštevati pacient,

(e) interakcije z drugimi zdravili in druge oblike interakcij;

(f) uporaba med nosečnostjo in dojenjem;

(g) vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev;

(h) neželeni učinki;

(i) preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, antidoti);

(5) farmakološke lastnosti:

(a) farmakodinamične lastnosti,

(b) farmakokinetične lastnosti,

(c) neklinični podatki o varnosti;

(6) farmacevtski podatki:

(a) seznam pomožnih snovi,

(b) glavne neskladnosti,

(c) rok uporabnosti, če je potrebno po rekonstituciji zdravila ali po prvem odpiranju stične ovojnine,

(d) posebna navodila za shranjevanje,

(e) narava in vsebina vsebnika,

(f) posebni previdnostni ukrepi pri odlaganju ~~uporabljenih~~ zdravil ali odpadkov, ki iz njih nastanejo, ~~če je to primerno~~***ter morebitni namenski sistemi zbiranja, ki so vzpostavljeni***. V primeru antimikrobičnih zdravil poleg previdnostnih ukrepov opozorilo, da neustrezno odlaganje zdravila prispeva k antimikrobični odpornosti; **[Sprememba 335]**

(7) imetnik dovoljenja za promet;

(8) številke dovoljenja za promet;

(9) datum prvega dovoljenja za promet ali podaljšanja dovoljenja za promet;

(10) datum revizije besedila;

(11) za radiofarmacevtske izdelke podrobni podatki o interni radiacijski dozimetriji;

(12) za radiofarmacevtske izdelke dodatna podrobna navodila za sprotno pripravo in kontrolo kakovosti takega pripravka in, kadar je to primerno, najdaljši čas shranjevanja, v katerem vmesni pripravek, kot je eluat ali na mestu pripravljen radiofarmacevtski izdelek, ustreza specifikacijam.

Pri dovoljenjih za promet iz členov 9 do 12 in nadaljnjih spremembah ni treba vključiti tistih delov povzetka glavnih značilnosti referenčnega zdravila, ki se nanašajo na indikacije ali oblike odmerka, za katere je v času, ko je bil generik ali podobno biološko zdravilo dano v promet, še vedno veljalo patentno pravo.

Priloga VI

VSEBINA NAVODILA ZA UPORABO

Navodilo za uporabo vsebuje naslednje podatke v spodaj navedenem zaporedju:

(1) za identifikacijo zdravila:

(a) ime zdravila, ki mu sledi jakost in farmacevtska oblika in, če je ustrezno, navedba, ali je zdravilo namenjeno dojenčkom, otrokom ali odraslim. Splošno ime se navede, če zdravilo vsebuje le eno učinkovino in če je ime izmišljeno;

(b) farmakoterapevtska skupina ali način delovanja v pacientu lahko razumljivem jeziku;

(2) terapevtske indikacije;

(2a) razdelek s ključnimi informacijami o rezultatih posvetovanj z organizacijami pacientov, da bi se zagotovile berljivost, jasnost in enostavnost navodil za uporabo; **[Sprememba 336]**

(3) seznam podatkov, ki jih je treba poznati pred uporabo zdravila:

(a) kontraindikacije,

(b) ustrezni previdnostni ukrepi pri uporabi,

(c) oblike interakcij z drugimi zdravili in druge oblike interakcij (npr. alkohol, tobak, hrana), ki lahko vplivajo na delovanje zdravila,

(d) posebna opozorila;

(4) potrebna in običajna navodila za pravilno uporabo, zlasti:

(a) odmerjanje,

(b) metoda in, če je potrebno, pot aplikacije ***ter po potrebi opis pripomočka za merjenje ali prenos, pa tudi ustreznih posameznih korakov priprave in aplikacije zdravila,*** **[Sprememba 337]**

(c) pogostost aplikacije in, če je potrebno, navedba primernega časa, ko se zdravilo sme ali mora aplicirati;

— in, če je primerno glede na naravo zdravila:

(d) trajanje zdravljenja, kadar bi moralo biti omejeno,

(e) ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru prevelikega odmerjanja (npr. simptomi, nujni postopki),

(f) način ukrepanja, če je pacient izpustil enega ali več odmerkov,

(g) navedba, če je to potrebno, glede tveganja zaradi odtegnitve,

(h) posebno priporočilo, da se glede pojasnil o uporabi zdravila posvetujemo z zdravnikom ali farmacevtom.

(5) opis neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo pri običajni uporabi zdravila in po potrebi ukrepi, ki jih je treba sprejeti v takem primeru;

(6) navedbe:

(a) datum izteka roka uporabnosti, naveden na oznaki, z opozorilom, da se zdravilo po navedenem datumu ne sme uporabljati;

(b) kadar je primerno, posebna navodila za shranjevanje;

(c) kadar je potrebno, opozorila v zvezi z določenimi vidnimi znaki kvarjenja;

(d) popolna kvalitativna sestava (učinkovin in pomožnih snovi) ter kvantitativna sestava učinkovin, z uporabo splošnih imen, posebej za vsako obliko pakiranja zdravila;

(e) za vsako obliko pakiranja zdravila, farmacevtska oblika in vsebina v masi, prostornini ali enotah odmerkov;

(f) informacije o tem, kje so navodila za uporabo na voljo v oblikah, dostopnih invalidom;

(g) ime in naslov imetnika dovoljenja za promet in, če je to primerno, ime zastopnika, ki ga imetnik dovoljenja imenuje v državah članicah;

(h) ime in naslov proizvajalca;

(7) datum zadnje revizije navodila za uporabo;

(8) za antimikrobike opozorilo, da nepravilna uporaba in odlaganje zdravila prispevata k antimikrobični odpornosti.

Pri navajanju informacij na seznamu iz točke 3 se:

(a) upoštevajo posebni pogoji nekaterih skupin uporabnikov (otroci, nosečnice ali doječe matere, starejši odrasli, osebe s posebnimi patološkimi stanji in invalidi);

(b) omenijo, če je to ustrezno, morebitni učinki na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev;

(c) navedejo tiste pomožne snovi, ki jih je pomembno poznati za varno in učinkovito uporabo zdravila in ki so zajete v podrobnih smernicah, objavljenih v skladu s členom 77.

Navodilo za uporabo lahko vsebuje tudi informacije o tem, kako pomembno je upoštevanje zdravljenja in kakšna podpora za to je na voljo v državi članici. **[Sprememba 338]**

Priloga VII

PODROČJA ZA PRILAGOJENE OKVIRE IZ ČLENA 28

Zdravila, ki vsebujejo fage, kadar ima zdravilo spremenljivo sestavo, odvisno od specifičnega kliničnega konteksta.

Priloga VIII

KORELACIJSKA TABELA

Direktiva 2001/83/ES	Uredba (ES) št. 1901/2006	Ta direktiva
člen 2(1)		člen 1(1) in (2)
člen 2(2)		člen 1(4)
člen 2(3)		člen 1(3) in člen 142(1), drugi stavek
člen 3(1), (2) in (3)		člen 1(5), točke (a), (b) in (c)
člen 3(7)		člen 2(1) in (2)
člen 4(4)		člen 1(10), točka (a)
člen 110		člen 1(7)
člen 4(3)		člen 1(9)
člen 4(5)		člen 1(8)
člen 5(1)		člen 3(1)
člen 5(2)		člen 3(2)
člen 5(3)		člen 3(3)
člen 5(4)		člen 3(4)
člen 6(1)		člen 5
člen 6(2)		člen 16(1)
člen 7		člen 16(2)
člen 6(1)		člen 5(1)
člen 8(3)		člen 6(2) in Priloga I
člen 8(3), drugi in tretji pododstavek		člen 6(3) in (4)
	člena 7 in 8	člen 6(5)
	člen 9	člen 6(6)
člen 12		člen 7
člen 10(1), prvi pododstavek		člen 9(1)
člen 10(2), točka (b), tretji stavek		člen 9(3), drugi pododstavek
člen 10(1), tretji pododstavek		člen 9(3)
člen 10(2), točka (b), drugi stavek		člen 9(4)
člen 10(3)		člen 10
člen 10(4)		člen 11
člen 10a		člen 13
člen 10c		člen 14
člen 17(1), prvi pododstavek		člen 30
člen 17(1), drugi pododstavek		člen 33(1) in (2), člen 35
člen 17(2)		člen 33(3)
člen 18		člen 33(4)

Direktiva 2001/83/ES	Uredba (ES) št. 1901/2006	Ta direktiva
člen 19(1)		člen 29(1), točke (a), (b) in (c)
	člen 23(1)	člen 48(1) in (2)
	člen 23(2), prvi pododstavek, uvodni stavek ter točki (a) in (b)	člen 48(3)
	člen 23(2), drugi pododstavek	člen 48(4)
	člen 23(3), drugi pododstavek	člen 48(5)
	člen 24	člen 48(6)
	člen 28(1), drugi pododstavek	člen 49(1)
	člen 28(2)	člen 49(2)
	člen 28(3), prvi stavek	člen 49(3)
	člen 29, tretji pododstavek	člen 49(4)
člen 20, prvi pododstavek		člen 8
člen 21		člen 43
člen 21a, prvi pododstavek		člen 44(1), točke (a) do (f)
člen 21a, drugi pododstavek		člen 44(2)
člen 22		člen 45(1) in (2)
člen 26(1)		člen 47(1), točke (a), (b) in (c)
člen 26(2) in (3)		člen 47(2) in (3)
člen 6(1a)		člen 56(1)
člen 23 a, prvi pododstavek		člen 56(2)
člen 8(2)		člen 56(6)
člen 23a, tretji pododstavek		člen 56(9)
člen 25		člen 61
člen 70		člen 50
člen 71(1)		člen 51(1), točke (a) do (d)
člen 71(2)		člen 51(3)
člen 71(3)		člen 51(4)
člen 71(4) in (5)		člen 51(5) in (6)
člen 72		člen 52
člen 73		člen 53
člen 74		člen 54
člen 74 a		člen 55
člen 11, prvi pododstavek, uvodni stavek		člen 62(1)
člen 11, drugi pododstavek		člen 62(2)
člen 11, četrti pododstavek		člen 62(3)
člen 58		člen 63(1)
člen 63(2), prvi pododstavek, prvi stavek		člen 63(2)

Direktiva 2001/83/ES	Uredba (ES) št. 1901/2006	Ta direktiva
člen 58		člen 63(4)
člen 59(1), prvi pododstavek, uvodni stavek		člen 64(1)
člen 59(1), tretji pododstavek		člen 64(2)
člen 59(3)		člen 64(3)
člen 54, uvodni stavek		člen 65(1)
člen 54 a		člen 67
člen 66		člen 68(1), (2) in (3)
člen 67		člen 68(4)
člen 56		člen 70
člen 56 a		člen 71
člen 57		člen 72
člen 62		člen 73
člen 63(1), prvi in drugi pododstavek		člen 74(1) in (2)
člen 63(2), prvi pododstavek, drugi stavek		člen 74(3)
člen 63(3), drugi stavek		člen 74(4)
člen 63(3), prvi stavek		člen 75, uvodni stavek ter točki (a) in (b)
člen 61		člen 76
člen 60		člen 78
člen 64		člen 79
člen 65		člen 77
člen 10(5)		člen 81(2), točka (d)
člen 10(6)		člen 85
člen 27		člen 37
člen 28(1)		člen 34(1) in (2), člen 36(1) in (2)
člen 28(2)		člen 36(5) in (6)
člen 28(3)		člen 34(5)
člen 28(4) in (5)		člen 34(6) in (7), člen 36(6) in (8)
člen 29(1), (2) in (3)		člen 38(1), (2) in (3)
člen 29(4), prvi stavek		člen 38(4)
člen 29(6)		člen 38(5)
člen 30(1)		člen 39
člen 30(2)		člen 40
člen 32(1), (2) in (3)		člen 41(1), (2) in (3)
člen 32(4), prvi pododstavek, uvodni stavek ter točke (a) do (d)		člen 41(4), prvi pododstavek, uvodni stavek ter točke (a) do (d)

Direktiva 2001/83/ES	Uredba (ES) št. 1901/2006	Ta direktiva
člen 32(4), drugi in tretji pododstavek		člen 41(4), drugi in tretji pododstavek
člen 32(5)		člen 41(5)
člen 33		člen 42
člen 81, tretji pododstavek		člen 56(3), drugi pododstavek
	člen 33	člen 59
	člen 35	člen 60
člen 34		člen 42
	člen 36(1)	člen 86(1)
	člen 36(2)	člen 86(2)
	člen 36(3)	člen 86(3)
	člen 36(5)	člen 86(4)
člen 22a, prvi pododstavek, uvodni stavek ter točki (a) in (b)		člen 87(1), prvi pododstavek, uvodni stavek ter točki (a) in (b)
člen 22 a, drugi pododstavek		člen 87(1), drugi pododstavek
člen 22a(2) in (3)		člen 87(2) in (3)
člen 22b		člen 88
člen 22c		člen 89
člen 23(1), (2) in (3)		člen 90(1), (2) in (3)
člen 23(4), prvi pododstavek		člen 90(4), prvi stavek
člen 23(4), drugi pododstavek		člen 90(5)
člen 23b(1)		člen 92(2)
člen 23b(2)		člen 92(3), prvi in drugi stavek
člen 23b(2a)		člen 92(4), uvodni stavek ter točki (a) in (b)
člen 35		člen 93
	člen 45(1)	člen 94(1)
	člen 46(3)	člen 94(3)
	člen 46(4)	člen 94(4)
	člen 46(5)	člen 94(5)
člen 31(1), prvi pododstavek		člen 95(1), prvi pododstavek, prvi stavek
		člen 95(1), prvi pododstavek, drugi stavek
člen 31(1), drugi do peti pododstavek		člen 95(1), drugi do peti pododstavek
člen 31(2), (3) in (4)		člen 95(2), (3) in (4)
člen 101		člen 96
člen 102, prvi pododstavek, točke (a) do (e)		člen 97(1)

Direktiva 2001/83/ES	Uredba (ES) št. 1901/2006	Ta direktiva
člen 102, drugi pododstavek		člen 97(2)
člen 103		člen 98
člen 104(1) in (2)		člen 99(1), (2) in (3)
člen 104(3), prvi pododstavek		člen 99(4)
člen 104(3), drugi pododstavek		člen 99(5)
člen 104(4)		člen 99(6)
člen 104 a		člen 100
člen 105		člen 101
člen 106		člen 102(1), uvodni stavek ter točke (a) do (c), (e)
člen 107l		člen 103
člen 106 a		člen 104
člen 107		člen 105(1) do (5)
člen 107a(1), prvi pododstavek, prvi stavek		člen 106(1), prvi pododstavek, prvi stavek
člen 107a(1), prvi pododstavek, drugi stavek		člen 106(1), prvi pododstavek, tretji stavek
člen 107a(1), drugi pododstavek		člen 106(1), drugi pododstavek
člen 107a(2) do (6)		člen 106(2) do (6)
člen 107b(1), prvi pododstavek		člen 107(1), prvi pododstavek
člen 107b(1), drugi in tretji pododstavek		člen 107(2)
člen 107b(2) in (3)		člen 107(3) in (4)
člen 107c		člen 108
člen 107d		člen 109
člen 107e		člen 110
člen 107f		člen 111
člen 107g		člen 112
člen 107h		člen 113
člen 107i		člen 114
člen 107j		člen 115
člen 107k		člen 116
člen 107m		člen 117
člen 107n		člen 118
člen 107o		člen 119
člen 107p		člen 120
člen 107q		člen 121
člen 108		člen 122
člen 108 a		člen 123
člen 108b		člen 124

Direktiva 2001/83/ES	Uredba (ES) št. 1901/2006	Ta direktiva
člen 13		člen 125
člen 14		člen 126
člen 15		člen 127
člen 39		člen 128
člen 68		člen 129
člen 69		člen 130
člen 100		člen 131
člen 124		člen 132
člen 16(1) in (2)		člen 133
člen 16(3), členi 53, 85, 119		člen 133(3)
člen 16 a		člen 134
člen 16b		člen 135
člen 16c		člen 136
člen 16d		člen 137
člen 16e		člen 138
člen 16f		člen 139
člen 16 g		člen 140
člen 16h(1)		člen 141(1)
člen 16h(2)		člen 141(2), prvi in drugi pododstavek
člen 16h(2), peti pododstavek		člen 141(2), tretji pododstavek
člen 16h(3) in (4)		člen 141(3) in (4)
člen 40(1)		člen 142(1)
člen 40(2), prvi pododstavek		člen 142(2)
člen 40(2), drugi pododstavek		člen 142(3), uvodni stavek in točka (a)
člen 40(3)		člen 142(4)
člen 40(4)		člen 142(5)
člen 41, prvi pododstavek		člen 143(1), uvodni stavek ter točke (a), (b) in (c)
člen 41, drugi pododstavek		člen 143(2)
člen 42		člen 144(1), prvi pododstavek, člen 144(2) in (3)
člen 43		člen 144(1), drugi pododstavek
člen 44		člen 145
člen 45		člen 146
člen 46		člen 147(1) in (2)
člen 47 a		člen 149
člen 52b(1)		člen 150(1)
člen 118b		člen 150(2)

Direktiva 2001/83/ES	Uredba (ES) št. 1901/2006	Ta direktiva
člen 52b(2)		člen 150(3)
člen 48(1) in (2)		člen 151(1) in (2)
člen 49(1)		člen 152(1)
člen 51		člen 153(1), (2) in (3)
člen 52		člen 154
člen 52 a		člen 157
člen 47, prvi do četrti pododstavek		člen 160
člen 47, peti pododstavek		člen 161
člen 127		člen 155
člen 46 a		člen 156
člen 52 a		člen 157
člen 46b(1), (2) in (3)		člen 158(1), (2) in (3)
člen 46b(4)		člen 158(4)
člen 111b		člen 159
člen 76		člen 162
člen 77		člen 163
člen 78		člen 165(1), drugi stavek
člen 79		člen 164
člen 80		člen 166(1) do (4)
člen 81		člen 167
člen 82		člen 168
člen 83		člen 169
člen 85 a		člen 170
člen 85b(1)		člen 171(1)
člen 85b(2), prvi in tretji pododstavek		člen 171(2)
člen 85b(3) in (4)		člen 171(3) in (4)
člen 85c(1) in (2)		člen 172(1) in (2)
člen 85c(6)		člen 172(3)
člen 85c(3)		člen 173(1) in (2)
člen 85c(4)		člen 174(1)
člen 85c(5)		člen 174(2)
člen 85d		člen 174(3)
člen 86		člen 175
člen 87		člen 176(1), (2) in (3)
člen 88		člen 177
člen 89		člen 178
člen 90		člen 179
člen 91		člen 180

Direktiva 2001/83/ES	Uredba (ES) št. 1901/2006	Ta direktiva
člen 92		člen 181
člen 93		člen 182
člen 94		člen 183
člen 95		člen 184
člen 96(1)		člen 185(1)
člen 96(2)		člen 185(3)
člen 97		člen 186
člen 98		člen 187
člen 111(1)		člen 188(1), (2) in (6)
člen 111(1a)		člen 188(3), točka (a)
člen 111(1b), prvi pododstavek		člen 188(3), točka (b)
člen 111(1b), drugi pododstavek, točki (a) in (b)		člen 188(5), točke (b), (d) in (f)
člen 111(1c)		člen 188(6)
člen 111(1d)		člen 188(5), točka (g)
člen 111(1g)		člen 188(7)
člen 111(1h)		člen 188(8)
člen 111(3), prvi pododstavek		člen 188(9)
člen 111(3), drugi pododstavek		člen 188(10)
člen 111(3), tretji pododstavek		člen 188(11)
člen 111(4)		člen 188(12)
člen 111(5), prvi pododstavek		člen 188(13)
člen 111(6)		člen 188(15)
člen 111(7)		člen 188(16)
člen 111(8)		člen 188(17)
člen 111 a, prvi pododstavek		člen 190(1)
člen 111 a, drugi pododstavek		člen 190(2)
člen 112		člen 191
člen 113		člen 192
člen 114		člen 193
člen 115		člen 194
člen 116, prvi pododstavek		člen 195(1)
člen 116, drugi in tretji pododstavek		člen 195(3) in (4)
člen 118(1)		člen 195(5)
člen 117(1)		člen 196(1), uvodni stavek ter točke (a) do (e)
člen 117(2) in (3)		člen 196(2) in (3)
člen 117 a(1) do (3)		člen 197
člen 118(2)		člen 198

Direktiva 2001/83/ES	Uredba (ES) št. 1901/2006	Ta direktiva
člen 126		člen 199
člen 118 a		člen 206
člen 118(c)		člen 201(2)
člen 122		člen 202
člen 123		člen 203
člen 125		člen 204
člen 126 a(1) do (4)		člen 205
člen 126b		člen 208
člen 127b		člen 207
člen 5 a		člen 209(1)
člen 8(2a), (2b), prvi pododstavek		člen 209(2), prvi pododstavek
člen 8(2b), drugi pododstavek		člen 209(2), drugi pododstavek
člen 18 a(1) in (2)		člen 209(3) in (4)
člen 20, drugi pododstavek		člen 209(5)
člen 40(1a), prvi pododstavek		člen 209(6)
člen 40(3 a)		člen 209(7)
člen 48(3)		člen 209(8)
člen 104(3), tretji pododstavek		člen 209(9)
člen 127d(1)		člen 209(10)
člen 111c		člen 210
člen 8(2b)		člen 211(1)
člen 20, drugi pododstavek		člen 211(2)
člen 40(1a)		člen 211(3)
člen 40(3 a)		člen 211(4)
člen 126c		211(5)
člen 127d		člen 211(9)
člen 127c		člen 212
člen 120		člen 213
člen 121(1)		člen 214(1)
člen 121(2), prvi pododstavek		člen 214(2)
člen 121(3), prvi pododstavek		člen 214(3)
člen 121(4)		člen 214(4)
člen 121 a		člen 215
člen 8(3), točke (a) do (c)		Priloga I, točke 1, 2 in 3
člen 8(3), točke (d) do (i)		Priloga I, točke (6) do (12)
člen 8(3), točke (ia) do (m)		Priloga I, točke 14 do 20
člen 9		Priloga I, točka 22
Priloga I		Priloga II
člen 49(2)		Priloga IV, točka 1

Direktiva 2001/83/ES	Uredba (ES) št. 1901/2006	Ta direktiva
člen 49(2)		Priloga IV, točka 4
člen 49(3), prvi pododstavek		Priloga IV, točka 5
člen 50(1)		Priloga IV, točka 6
člen 50(2), prvi pododstavek		Priloga IV, točka 7
člen 54		člen 65, Priloga V
člen 11		Priloga VI
člen 59		Priloga VII, točke 1 do 7