Tento dokument je třeba brát jako dokumentační nástroj a instituce nenesou jakoukoli odpovědnost za jeho obsah

►B **SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY 2001/83/ES**

ze dne 6. listopadu 2001

o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků

(Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67)

Ve znění:

		Úřední věstník		
		Č.	Strana	Datum
►M1	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES ze dne 27. ledna 2003	L 33	30	8.2.2003
►M2	Směrnice Komise 2003/63/ES ze dne 25. června 2003	L 159	46	27.6.2003
►M3	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/24/ES ze dne 31. března 2004	L 136	85	30.4.2004
►M4	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/27/ES ze dne 31. března 2004	L 136	34	30.4.2004
►M5	Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006	L 378	1	27.12.2006
►M6	Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007	L 324	121	10.12.2007
►M7	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2008/29/ES ze dne 11. března 2008	L 81	51	20.3.2008
►M8	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/53/ES ze dne 18. června 2009	L 168	33	30.6.2009

Opravena:

►C1 Oprava, Úř. věst. L 87, 31.3.2009, s. 174 (1394/2007)

▼B

SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY 2001/83/ES

ze dne 6. listopadu 2001

o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků

EVROPSKÝ PARLAMENT A RADA EVROPSKÉ UNIE,

s ohledem na Smlouvu o založení Evropského společenství, a zejména na článek 95 této smlouvy,

s ohledem na návrh Komise,

s ohledem na stanovisko Hospodářského a sociálního výboru ([1]),

v souladu s postupem stanoveným v článku 251 Smlouvy ([2]),

vzhledem k těmto důvodům:

(1) Směrnice Rady 65/65/EHS ze dne 26. ledna 1965 o sbližování právních a správních předpisů týkajících se léčivých přípravků ([3]), směrnice Rady 75/318/EHS ze dne 20. května 1975 o sbližování právních předpisů členských států týkajících se analytických, farmakologicko-toxikologických a klinických kritérií a protokolů s ohledem na zkoušení léčivých přípravků ([4]), směrnice Rady 75/319/EHS ze dne 20. května 1975 o sbližování právních a správních předpisů týkajících se hromadně vyráběných léčivých přípravků ([5]), směrnice Rady 89/342/EHS ze dne 3. května 1989, kterou se rozšiřuje oblast působnosti směrnic 65/65/EHS a 75/319/EHS a kterou se stanoví doplňující ustanovení pro imunologické léčivé přípravky sestávající z vakcín, toxinů nebo sér a alergenů ([6]), směrnice Rady 89/343/EHS ze dne 3. května 1989, kterou se rozšiřuje oblast působnosti směrnic 65/65/EHS a 75/319/EHS a kterou se stanoví doplňující ustanovení pro radiofarmaka ([7]), směrnice Rady 89/381/EHS ze dne 14. června 1989, kterou se rozšiřuje oblast působnosti směrnic 65/65/EHS a 75/319/EHS o sbližování právních a správních předpisů týkajících se hromadně vyráběných léčivých přípravků a stanoví zvláštní ustanovení pro léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo lidské plazmy ([8]), směrnice Rady 92/25/EHS ze dne 31. března 1992 o distribuci humánních léčivých přípravků ([9]), směrnice Rady 92/26/EHS ze dne 31. března 1992 o klasifikaci humánních léčivých přípravků pro výdej ([10]), směrnice Rady 92/27/EHS ze dne 31. března 1992 o označení na obalu humánních léčivých přípravků a příbalových informacích ([11]), směrnice Rady 92/28/EHS ze dne 31. března 1992 o reklamě na humánní léčivé přípravky ([12]), směrnice Rady 92/73/EHS ze dne 22. září 1992, kterou se rozšiřuje oblast působ-

([1]) Úř. věst. C 368, 20.12.1999, s. 3.
([2]) Stanovisko Evropského parlamentu ze dne 3. července 2001 (dosud nezveřejněné v Úředním věstníku) a rozhodnutí Rady ze dne 27. září 2001.
([3]) Úř. věst. 22, 9.2.1965, s. 369/65. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí 93/39/EHS (Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 22).
([4]) Úř. věst. L 147, 9.6.1975, s. 1. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí Komise 1999/83/ES (Úř. věst. L 243, 15.9.1999, s. 9).
([5]) Úř. věst. L 147, 9.6.1975, s. 13. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí Komise 2000/38/ES (Úř. věst. L 139, 10.6.2000, s. 28).
([6]) Úř. věst. L 142, 25.5.1989, s. 14.
([7]) Úř. věst. L 142, 25.5.1989, s. 16.
([8]) Úř. věst. L 181, 28.6.1989, s. 44.
([9]) Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 1.
([10]) Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 5.
([11]) Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 8.
([12]) Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 13.

▼B

nosti směrnic 65/65/EHS a 75/319/EHS o sbližování právních a správních předpisů týkajících se léčivých přípravků a kterou se stanoví doplňující ustanovení pro homeopatické léčivé přípravky ([1]), byly často a podstatným způsobem měněny. V zájmu srozumitelnosti a přehlednosti by proto uvedené směrnice měly být kodifikovány jejich sloučením do jediného textu.

(2) Hlavním cílem jakýchkoliv pravidel pro výrobu, distribuci a používání léčivých přípravků musí být ochrana veřejného zdraví.

(3) Tohoto cíle však musí být dosaženo prostředky, které nebudou bránit rozvoji farmaceutického průmyslu nebo obchodu s léčivými přípravky ve Společenství.

(4) Obchodu s léčivými přípravky ve Společenství brání rozdíly mezi určitými vnitrostátními předpisy, zejména mezi předpisy týkajícími se léčivých přípravků (nepočítaje v to látky nebo kombinace látek, které jsou potravinami, krmivy nebo hygienickými přípravky), a takové rozdíly přímo ovlivňují fungování vnitřního trhu.

(5) Takové překážky musí být proto odstraněny; za tímto účelem je nezbytné sbližovat dané předpisy.

(6) Aby se zmenšily zbývající rozdíly, měla by být stanovena pravidla pro kontrolu léčivých přípravků a měly by být upřesněny povinnosti kladené na příslušné orgány členských států za účelem zajištění dodržování právních předpisů.

(7) Pojmy škodlivost a léčebná účinnost mohou být hodnoceny pouze ve vzájemném vztahu a mají jen relativní význam podle pokroku vědeckých znalostí a použití, pro které je léčivý přípravek určen. Údaje a dokumentace, které musí být přiloženy k žádosti o registraci léčivého přípravku, musí prokazovat, že léčebná účinnost přípravku převažuje nad potenciálními riziky.

(8) Standardy a protokoly k provádění zkoušek a hodnocení léčivých přípravků, které jsou účinným prostředkem pro jejich kontrolu, a tím i ochranu veřejného zdraví, mohou usnadnit pohyb těchto přípravků tím, že stanoví jednotná pravidla pro zkoušky a hodnocení, pro sestavení registrační dokumentace a hodnocení žádostí.

(9) Zkušenost ukázala, že je vhodné přesněji vymezit případy, ve kterých nemusí být k získání registrace léčivého přípravku, který je v zásadě podobný přípravku již registrovanému, předloženy výsledky farmakologických a toxikologických zkoušek nebo klinických hodnocení, přičemž je třeba zajistit, aby inovační podniky nebyly znevýhodněny.

(10) Je však veřejným zájmem neprovádět opakovaně zkoušky na lidech a zvířatech, pokud to není naléhavě potřebné.

(11) Přijetí stejných standardů a protokolů všemi členskými státy umožní příslušným orgánům rozhodovat na základě jednotných zkoušek a podle jednotných kritérií a pomůže tak odstranit rozdíly v hodnocení.

(12) S výjimkou léčivých přípravků, jejichž registrace probíhá centralizovaným postupem Společenství zavedeným nařízením Rady (EHS) č. 2309/93 ze dne 22. července 1993, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci a dozor nad humánními a veterinárními léčivými přípravky zřizuje se Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků ([2]), by měla být registrace léčivého přípravku udělená příslušným orgánem v jednom členském

([1]) Úř. věst. L 297, 13.10.1992, s. 8.
([2]) Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 1. Nařízení ve znění nařízení Komise (ES) 649/98 (Úř. věst. L 88, 24.3.1998, s. 7).

▼B

státě uznávána příslušnými orgány jiných členských států, pokud nejsou závažné důvody se domnívat, že registrace daného léčivého přípravku může představovat riziko pro veřejné zdraví. V případě neshody mezi členskými státy o jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti léčivého přípravku by mělo být provedeno vědecké hodnocení záležitosti podle standardů Společenství, které povede k jednotnému rozhodnutí o sporném bodu, závaznému pro dotčené členské státy. Toto rozhodnutí by mělo být přijato rychlým postupem zajišťujícím úzkou spolupráci Komise a členských států.

(13) Za tímto účelem by měl být zřízen Výbor pro hromadně vyráběné léčivé přípravky připojený k Evropské agentuře pro hodnocení léčivých přípravků zřízené výše uvedeným nařízením Rady (EHS) č. 2309/93.

(14) Tato směrnice představuje důležitý krok k dosažení cíle, kterým je volný pohyb léčivých přípravků. Avšak na základě zkušeností získaných zejména ve výše uvedeném Výboru pro hromadně vyráběné léčivé přípravky se mohou ukázat jako nutná další opatření k odstranění ještě zbývajících překážek volného pohybu hromadně vyráběných léčivých přípravků.

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

(16) Po vytvoření vnitřního trhu může být upuštěno od zvláštních kontrol zaručujících jakost léčivých přípravků dovážených ze třetích zemí pouze v případě, že byla Společenstvím učiněna taková opatření, kterými je zajištěno, že se ve vyvážející zemi provádějí nezbytné kontroly.

(17) Je nezbytné přijmout zvláštní ustanovení pro imunologické léčivé přípravky, homeopatické léčivé přípravky, radiofarmaka a léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo lidské plazmy.

(18) Jakákoliv pravidla pro radiofarmaka musí brát v úvahu ustanovení směrnice Rady 84/466/Euratom ze dne 3. září 1984, kterou se stanoví základní opatření pro radiační ochranu osob podrobujících se lékařskému vyšetření nebo léčbě ([1]). Přihlédnout by se mělo rovněž ke směrnici Rady 80/836/Euratom ze dne 15. července 1980, kterou se mění směrnice stanovující základní standardy na ochranu zdraví pracovníků a obyvatelstva před riziky vyplývajícími z ionizujícího záření ([2]), jejímž cílem je předcházet vystavení pracovníků nebo pacientů nadměrným nebo zbytečně vysokým hladinám ionizujícího záření, a zejména k článku 5c uvedené směrnice, který vyžaduje předchozí povolení pro přidávání radioaktivních látek do léčivých přípravků stejně jako pro dovoz takových léčivých přípravků.

(19) Společenství zcela podporuje úsilí Rady Evropy rozvíjet dobrovolné neplacené dárcovství krve a plazmy, aby bylo dosaženo soběstačnosti v zásobování přípravky z krve v rámci Společenství, a zajistit dodržování etických zásad při obchodování s léčivými látkami lidského původu.

(20) Předpisy pro zajištění jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo lidské plazmy musí

([1]) Úř. věst. L 265, 5.10.1984, s. 1. Směrnice zrušena s účinkem od 13. května 2000 směrnicí 97/43/Euratom (Úř. věst. L 180, 9.7.1997, s. 22).

([2]) Úř. věst. L 246, 17.9.1980, s. 1. Směrnice ve znění směrnice 84/467/Euratom (Úř. věst. L 265, 5.10.1984, s. 4) zrušena s účinkem od 13. května 2000 směrnicí 96/29/Euratom (Úř. věst. L 314, 4.12.1996, s. 20).

▼B

být používány stejným způsobem jak pro veřejná, tak pro soukromá zařízení a pro krev a plazmu, které jsou dováženy ze třetích zemí.

(21) S ohledem na zvláštní vlastnosti homeopatických léčivých přípravků, jako je velmi nízký obsah účinných složek a obtížnost použití konvenčních statistických metod při klinickém hodnocení, je žádoucí stanovit zvláštní zjednodušený registrační postup pro ty homeopatické léčivé přípravky, které jsou uváděny na trh bez léčebných indikací a v lékové formě a v dávkování, které pro pacienta nepředstavují riziko.

(22) S antroposofickými léčivými přípravky popsanými v úředním lékopise a připravenými homeopatickou metodou se má zacházet, pokud se týká povolování a registrace, stejně jako s homeopatickými léčivými přípravky.

(23) V první řadě je nutné uživatelům těchto homeopatických léčivých přípravků poskytnout zcela jasné označení jejich homeopatického charakteru a dostatečné záruky jejich jakosti a bezpečnosti.

(24) Pravidla týkající se výroby, kontroly a inspekce homeopatických léčivých přípravků musí být harmonizována, aby se v celém Společenství zajistil oběh bezpečných a jakostních léčivých přípravků.

(25) Na homeopatické léčivé přípravky uváděné na trh s léčebnými indikacemi nebo ve formě, která může představovat riziko, jež však musí být vyváženo předpokládaným léčebným účinkem, by se měla vztahovat obvyklá pravidla pro registraci léčivých přípravků. Zejména ty členské státy, které mají homeopatickou tradici, by měly mít možnost použít zvláštní pravidla pro hodnocení výsledků zkoušek a studií určených ke zjištění bezpečnosti a účinnosti těchto léčivých přípravků za předpokladu, že je oznámí Komisi.

(26) Za účelem usnadnění pohybu léčivých přípravků a zamezení opakování kontrol provedených v jednom členském státě jiným státem by měly být stanoveny minimální požadavky na výrobu a dovoz ze třetích zemí a na udělování příslušného povolení.

(27) Mělo by být zajištěno, aby byly v členských státech dozor a kontrola výroby léčivých přípravků prováděny osobou, která splňuje minimální podmínky kvalifikace.

(28) Před udělením registrace imunologickému léčivému přípravku nebo léčivému přípravku pocházejícímu z lidské krve nebo lidské plazmy musí výrobce prokázat schopnost dosahovat shody mezi jednotlivými šaržemi. Před udělením registrace léčivému přípravku pocházejícímu z lidské krve nebo lidské plazmy musí výrobce rovněž prokázat nepřítomnost zvláštní virové kontaminace v rozsahu, který umožňuje vývojový stav technologie.

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

(30) V této souvislosti mají osoby pohybující se ve Společenství právo s sebou převážet přiměřené množství léčivých přípravků zákonně získaných pro svou osobní potřebu. Pro osobu usazenou v jednom členském státě musí být rovněž možné dostávat z jiného členského státu přiměřené množství léčivých přípravků určených pro její osobní potřebu.

(31) Na základě nařízení (ES) č. 2309/93 jsou některé léčivé přípravky navíc předmětem rozhodnutí o registraci Společenství. V této souvislosti je třeba stanovit klasifikaci léčivých přípravků podléhajících rozhodnutí o registraci Společenství pro výdej. Je proto důležité stanovit kritéria, na jejichž základě budou přijímána rozhodnutí Společenství.

▼B

(32) Je proto vhodné jako počáteční krok harmonizovat základní zásady použitelné pro klasifikaci léčivých přípravků pro výdej ve Společenství nebo v daném členském státě a vyjít přitom ze zásad již vytvořených pro tuto oblast Radou Evropy a také z harmonizace provedené v rámci Organizace spojených národů, týkající se omamných a psychotropních látek.

(33) Ustanovení týkající se klasifikace léčivých přípravků pro účely výdeje nezasahují do vnitrostátních systémů sociálního zabezpečení týkajících se úhrady nebo placení léčivých přípravků na předpis.

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

(35) Je nezbytné provádět kontrolu celého distribučního řetězce léčivých přípravků od jejich výroby nebo dovozu do Společenství až k výdeji veřejnosti tak, aby bylo zaručeno, že takové přípravky jsou skladovány, přepravovány a zachází se s nimi za vhodných podmínek. Opatření, která musí být za tímto účelem přijata, významně zjednoduší stahování vadných přípravků z trhu a umožní účinnější boj proti padělkům.

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

(37) Povolení musí podléhat určitým zásadním podmínkám a je odpovědností daných členských států zajistit, aby byly takové podmínky splněny. Každý členský stát musí uznávat povolení udělená jinými členskými státy.

(38) Některé členské státy ukládají distributorům, kteří dodávají léčivé přípravky lékárníkům a osobám oprávněným vydávat léčivé přípravky veřejnosti, některé povinnosti veřejné služby. Dané členské státy musí mít možnost pokračovat v ukládání uvedených povinností distributorům usazeným na jejich území. Musí mít také možnost uložit je distributorům v ostatních členských státech, pokud neukládají přísnější povinnosti, než jsou ty, které ukládají vlastním distributorům, a pokud tyto povinnosti mohou být považovány za oprávněné z důvodů ochrany veřejného zdraví a přiměřené ve vztahu k cíli takové ochrany.

(39) Měla by být stanovena pravidla pro označování a uvádění příbalových informací.

(40) Ustanovení upravující informace podávané uživatelům by měla zaručovat vysoký stupeň ochrany spotřebitele, aby bylo možné léčivé přípravky správně používat na základě úplných a srozumitelných informací.

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

▼B

(42) Touto směrnicí nejsou dotčena opatření přijatá podle směrnice Rady 84/450/EHS ze dne 10. září 1984 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se klamavé reklamy ([1]).

(43) Všechny členské státy přijaly další zvláštní opatření týkající se reklamy na léčivé přípravky. Tato opatření se liší. Tyto odlišnosti mohou mít vliv na fungování vnitřního trhu, protože reklama rozšiřovaná v jednom členském státě může působit i v jiných členských státech.

(44) Směrnice Rady 89/552/EHS ze dne 3. října 1989 o koordinaci některých právních a správních předpisů členských států upravujících provozování televizního vysílání ([2]) zakazuje televizní reklamu na léčivé přípravky, které jsou v členských státech, do jejichž pravomoci spadá subjekt televizního vysílání, dostupné pouze na lékařský předpis. Obecné uplatnění této zásady by se mělo rozšířit i na ostatní média.

(45) Reklama určená široké veřejnosti, a to i na léčivé přípravky vydávané bez předpisu, by mohla mít vliv na veřejné zdraví, pokud by byla přehnaná nebo neuvážená. Proto by měla reklama na léčivé přípravky určená široké veřejnosti, pokud je povolena, splňovat určitá základní kritéria, která by měla být definována.

(46) Kromě toho musí být zakázána distribuce bezplatných vzorků široké veřejnosti za účelem reklamy.

(47) Reklama na léčivé přípravky určená osobám, které jsou způsobilé je předepisovat nebo vydávat, přispívá k informovanosti takových osob. Přesto by však tato reklama měla podléhat přísným podmínkám a účinnému sledování, zejména s ohledem na práci prováděnou v rámci Rady Evropy.

(48) Reklama na léčivé přípravky by měla podléhat účinnému a přiměřenému sledování. V tomto ohledu by se mělo odkázat na kontrolní mechanismus stanovený směrnicí 84/450/EHS.

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

(50) Osoby způsobilé předepisovat léčivé přípravky musí být schopné vykonávat tuto funkci objektivně, aniž by byly ovlivňovány přímými nebo nepřímými finančními pobídkami.

(51) V rámci určitých omezujících podmínek by mělo být možné poskytovat bezplatné vzorky léčivých přípravků osobám způsobilým přípravky předepisovat nebo vydávat, aby se mohly s novými přípravky seznámit a získat zkušenosti při zacházení s nimi.

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

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

(54) K zajištění stálé bezpečnosti používaných léčivých přípravků je nezbytné zajistit, aby byly farmakovigilanční

([1]) Úř. věst. L 250, 19.9.1984, s. 17. Směrnice ve znění směrnice 97/55/ES (Úř. věst. L 290, 23.10.1997, s. 18).

([2]) Úř. věst. L 298, 17.10.1989, s. 23. Směrnice ve znění směrnice 97/36/ES (Úř. věst. L 202, 30.7.1997, s. 60).

▼B

systémy ve Společenství průběžně přizpůsobovány vědeckému a technickému pokroku.

(55) Je nezbytné přihlédnout ke změnám, k nimž dochází v důsledku mezinárodní harmonizace definic, terminologie a technického vývoje v oblasti farmakovigilance.

(56) Informace o nežádoucích účincích léčivých přípravků, které jsou na trhu ve Společenství, by měly být v hojnější míře zprostředkovávány prostřednictvím elektronických sítí, aby měly příslušné orgány možnost sdílet informace ve stejný okamžik.

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

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

(59) Opatření nezbytná pro provedení této směrnice by měla být přijata v souladu s rozhodnutím Rady 1999/468/EHS ze dne 28. června 1999 o postupech pro výkon prováděcích pravomocí svěřených Komisi ([1]).

(60) Komise by měla být zmocněna přijímat nezbytné změny přílohy I tak, aby bylo přihlédnuto k vědeckému a technickému pokroku.

(61) Touto směrnicí by neměly být dotčeny povinnosti členských států týkající se lhůt pro provedení směrnic uvedených v části B přílohy II,

PŘIJALY TUTO SMĚRNICI:

HLAVA I

DEFINICE

Článek 1

Pro účely této směrnice se rozumí:

▼M4

_____

2. *Léčivým přípravkem:*

a) jakákoliv látka nebo kombinace látek představená s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí; nebo

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

▼B

3. *Látkou:*

Jakákoliv látka bez ohledu na její původ, který může být

— lidský, např.

lidská krev a přípravky z lidské krve,

— zvířecí, např.

([1]) Úř. věst. L 184, 17.7.1999, s. 23.

▼B

mikroorganismy, celí živočichové, části orgánů, živočišné sekrety, toxiny, extrakty, přípravky z krve,

— rostlinný, např.

mikroorganismy, rostliny, části rostlin, rostlinné sekrety, extrakty,

— chemický, např.

prvky, přírodní chemické látky a chemické sloučeniny získané chemickou přeměnou nebo syntézou.

4. *Imunologickým léčivým přípravkem:*

Jakýkoliv léčivý přípravek sestávající z vakcín, toxinů, sér nebo alergenových přípravků:

a) vakcíny, toxiny a séra zahrnují zejména:

i) *agens* používaná k aktivní imunizaci, jako vakcína proti choleře, vakcína proti tuberkulóze (BCG), vakcína proti poliomyelitidě, vakcína proti neštovicím;

ii) *agens* používaná k diagnostikování stavu imunity, zejména včetně tuberkulinu a tuberkulinu PPD, toxinů pro Schickův test a Dickův test, brucellinu;

iii) *agens* používaná k pasivní imunizaci, jako difterický antitoxin, globulin proti neštovicím, antilymfocytární globulin;

b) „alergenovým přípravkem“ se rozumí jakýkoliv léčivý přípravek, který je určen ke zjištění nebo vyvolání zvláštní získané změny imunitní odpovědi na alergizující *agens*.

▼M6

4a. *Léčivý přípravek pro moderní terapii:*

Přípravek definovaný v článku 2 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii ([1]).

▼M4

5. *Homeopatickým léčivým přípravkem:*

Jakýkoliv léčivý přípravek zhotovený z látek nazývaných základní homeopatické látky podle homeopatického výrobního postupu popsaného Evropským lékopisem, nebo není-li v něm uveden, lékopisy úředně používanými v současné době v členských státech. Homeopatický léčivý přípravek může obsahovat více složek.

▼B

6. *Radiofarmakem:*

Jakýkoliv léčivý přípravek, který, je-li připraven k použití, obsahuje jeden nebo více radionuklidů (radioaktivních izotopů) včleněných za lékařským účelem.

7. *Radionuklidovým generátorem:*

Jakýkoliv systém obsahující vázaný mateřský radionuklid, z něhož vzniká dceřinný radionuklid, který se odděluje elucí nebo jiným způsobem a používá se v radiofarmaku.

8. ►M4 *Kitem* ◄*:*

Jakýkoliv přípravek určený k rekonstituci nebo spojení s radionuklidem do konečného radiofarmaka, obvykle před jeho podáním.

9. *Radionuklidovým prekurzorem:*

Jakýkoliv jiný radionuklid vyrobený pro radioaktivní značení jiné látky před podáním.

([1]) Úř. věst. L 324, 10.12.2007, s. 121.

▼B

10. *Léčivými přípravky pocházejícími z lidské krve nebo lidské plazmy:*

Léčivé přípravky založené na krevních složkách, průmyslově vyráběné veřejnými nebo soukromými zařízeními; takové léčivé přípravky zahrnují zejména albumin, koagulační faktory a imunoglobuliny lidského původu.

11. *Nežádoucím účinkem:*

Odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená a která se dostaví po dávkách běžně užívaných u člověka k profylaxi, stanovení diagnózy nebo léčbě onemocnění či k obnovení, úpravě nebo ovlivnění fyziologických funkcí.

12. *Závažným nežádoucím účinkem:*

Nežádoucí účinek, který má za následek smrt, ohrožuje život, vyžaduje hospitalizaci či prodloužení probíhající hospitalizace, vede k trvalému nebo významnému poškození zdraví či k pracovní neschopnosti nebo jde o vrozenou anomálii u potomků.

13. *Neočekávaným nežádoucím účinkem:*

Nežádoucí účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek nejsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku.

14. *Pravidelně aktualizovanými zprávami o bezpečnosti:*

Pravidelné zprávy obsahující záznamy podle článku 104.

15. *Poregistrační studii bezpečnosti:*

Farmakoepidemiologická studie nebo klinické hodnocení prováděné v souladu s rozhodnutím o registraci a za účelem stanovení nebo kvantifikace bezpečnostního rizika ve vztahu k registrovanému léčivému přípravku.

16. *Zneužitím léčivých přípravků:*

Trvalé nebo příležitostné úmyslné nadměrné užívání léčivých přípravků, doprovázené škodlivými účinky na organismus, včetně psychologických.

17. *Distribucí léčivých přípravků:*

Veškeré činnosti zahrnující opatřování, skladování, dodávání nebo vývoz léčivých přípravků, kromě výdeje léčivých přípravků veřejnosti. Takové činnosti jsou prováděny výrobci nebo jejich sklady, dovozci, jinými distributory nebo lékárníky a osobami oprávněnými nebo zmocněnými vydávat léčivé přípravky veřejnosti v daném členském státě.

18. *Povinností veřejné služby:*

Povinnostuložená distributorům trvale zaručit odpovídající rozsah léčivých přípravků, aby byly splněny požadavky určité zeměpisné oblasti, a doručovat požadované dodávky ve velmi krátké době po celém daném území.

▼M4

18a. *Zástupcem držitele rozhodnutí o registraci:*

Osoba obecně označovaná jako místní zástupce, určená držitelem rozhodnutí o registraci, aby jej zastupovala v dotyčném členském státě.

▼B

19. *Lékařským předpisem:*

Jakýkoliv předpis na léčivé přípravky vydaný odborníkem kvalifikovaným je předepisovat.

▼M4

20. *Názvem léčivého přípravku:*

Název, kterým může být buď vymyšleným názvem nezaměnitelným s běžným názvem, nebo běžným či vědeckým názvem

▼M4

doprovázeným obchodní značkou nebo jménem držitele rozhodnutí o registraci.

▼B

21. *Běžným názvem:*

Mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací nebo, v případě že neexistuje, obvyklý běžný název.

22. *Silou léčivého přípravku:*

Obsah účinných látek vyjádřený kvantitativně vzhledem k jednotce dávky, objemu nebo hmotnosti podle lékové formy.

23. *Vnitřním obalem:*

Kontejner či jiná forma obalu, který je v bezprostředním kontaktu s léčivým přípravkem.

24. *Vnějším obalem:*

Obal, do kterého se vkládá vnitřní obal.

25. *Označením na obalu:*

Informace uvedená na vnitřním nebo vnějším obalu.

26. *Příbalovou informací:*

Přiložená písemná informace pro uživatele, která je přiložena k léčivému přípravku.

▼M4

27. *Agenturou:*

Evropská agentura pro léčivé přípravky zřízená nařízením (ES) č. 726/2004 ([1]).

28. *Riziky souvisejícími s použitím léčivého přípravku:*

— Jakékoliv riziko pro zdraví pacientů nebo veřejné zdraví související s jakostí, bezpečností nebo účinností léčivého přípravku,

— jakékoliv riziko nežádoucích vlivů na životní prostředí.

28a. *Poměrem rizika a prospěšnosti:*

Hodnocení kladných terapeutických účinků léčivého přípravku ve vztahu k rizikům definovaným v bodě 28 první odrážce.

▼M3

29. *Tradičním rostlinným léčivým přípravkem:*

Rostlinný léčivý přípravek, který splňuje podmínky stanovené v čl. 16a odst. 1.

30. *Rostlinným léčivým přípravkem:*

Jakýkoliv léčivý přípravek obsahující jako účinné složky výhradně jednu či více rostlinných látek nebo jeden či více rostlinných přípravků, nebo jednu či více takových rostlinných látek v kombinaci s jedním či více takovými rostlinnými přípravky.

31. *Rostlinnými látkami:*

Veškeré převážně celé, rozdrobené nebo nařezané rostliny, části rostlin, řasy, houby, lišejníky v nezpracované, obvykle sušené formě, ale někdy i čerstvé. Některé rostlinné exsudáty, které nebyly podrobeny žádnému zvláštnímu zpracování, se rovněž považují za rostlinné látky. Rostlinné látky jsou přesně vymezeny použitou částí rostliny a botanickým názvem podle binomického systému (rod, druh, odrůda a autor).

32. *Rostlinnými přípravky:*

Přípravky získané zpracováním rostlinných látek způsobem jako je extrakce, destilace, lisování, frakcionace, purifikace, zahušťování

([1]) Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1.

▼M3

nebo fermentace. Rostlinné přípravky zahrnují rozdrcené nebo práškované rostlinné látky, tinktury, extrakty, silice, vylisované šťávy a zpracované exsudáty.

▼B

HLAVA II

OBLAST PŮSOBNOSTI

▼M4

Článek 2

1. Tato směrnice se vztahuje na humánní léčivé přípravky určené k uvedení na trh v členských státech, které jsou buď zhotoveny průmyslově, nebo vyrobeny metodou zahrnující průmyslový proces.

2. V případě pochybnosti, jestliže může výrobek s přihlédnutím ke všem svým vlastnostem odpovídat současně definici „léčivého přípravku“ i definici výrobku podléhajícího jiným právním předpisům Společenství, se použije tato směrnice.

3. Bez ohledu na odstavec 1 a čl. 3 bod 4 se hlava IV této směrnice vztahuje na léčivé přípravky určené pouze pro vývoz a na meziprodukty.

▼B

Článek 3

Tato směrnice se nevztahuje na

1. léčivé přípravky připravené v lékárně podle lékařského předpisu pro jednotlivého pacienta (běžně známý jako individuálně připravený léčivý přípravek);

2. léčivé přípravky připravené v lékárně v souladu s lékopisnými předpisy, které jsou určené k přímému výdeji pacientům v dané lékárně (běžně známý jako hromadně připravený léčivý přípravek);

▼M4

3. léčivé přípravky určené pro výzkumné a vývojové studie, aniž však je dotčena směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků ([1]);

▼B

4. meziprodukty určené k dalšímu zpracování výrobcem, jemuž bylo uděleno povolení výroby;

5. radionuklidy ve formě uzavřených zářičů;

▼M4

6. plnou krev, plazmu nebo krevní buňky lidského původu s výjimkou plazmy vyrobené metodou zahrnující průmyslový postup.

▼M6

7. jakýkoli léčivý přípravek pro moderní terapii podle nařízení (ES) č. 1394/2007, který je vyroben nestandardně a v souladu se zvláštními standardy jakosti a který je používán v tomtéž členském státě v nemocnici na výlučnou odbornou odpovědnost lékaře s cílem dodržet individuální lékařský požadavek pro daného pacienta.

Výrobu těchto přípravků schvaluje příslušný orgán daného členského státu. Členské státy zajistí, že vnitrostátní požadavky na sledovatelnost a farmakovigilanci a zvláštní standardy jakosti uvedené v tomto bodě jsou rovnocenné požadavkům platným na úrovni Společenství pro léčivé přípravky pro moderní terapii, které musí být registrovány

([1]) Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34.

▼M6

v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky ([1]).

▼B

Článek 4

1. Nic z této směrnice nemění žádným způsobem pravidla Společenství pro radiační ochranu osob podrobujících se lékařskému vyšetření či léčbě nebo pravidla Společenství stanovující základní bezpečnostní normy pro ochranu veřejného zdraví a zdraví pracovníků proti nebezpečí ionizujícího záření.

2. Touto směrnicí není dotčeno rozhodnutí Rady 86/346/EHS ze dne 25. června 1986, kterým se jménem Společenství přijímá Evropská dohoda o výměně léčivých látek lidského původu ([2]).

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

4. Tato směrnice neovlivňuje uplatňování vnitrostátních právních předpisů zakazujících nebo omezujících prodej, výdej nebo použití léčivých přípravků proti početí nebo k vyvolání potratu. Členské státy sdělí Komisi dané vnitrostátní právní předpisy.

▼M6

5. Touto směrnicí a všemi nařízeními, na které se v ní odkazuje, není dotčeno uplatňování vnitrostátních právních předpisů zakazujících nebo omezujících použití jakéhokoli specifického typu lidských nebo zvířecích buněk či prodej, dodání nebo použití léčivých přípravků obsahujících tyto buňky, složených z těchto buněk nebo odvozených z těchto buněk, pokud jsou uplatňovány na základě důvodů, jimiž se nezabývají výše uvedené právní předpisy Společenství. Členské státy oznámí Komisi znění dotyčných vnitrostátních právních předpisů. Komise zveřejní tyto informace v registru.

▼M4

Článek 5

1. Členský stát může v souladu s platnými právními předpisy a v případě zvláštní potřeby vyjmout z působnosti této směrnice léčivé přípravky dodané na nevyžádanou objednávku učiněnou v dobré víře, zhotovené v souladu se zadáním schváleného zdravotnického pracovníka a určené pro použití jeho vlastními pacienty na přímou osobní odpovědnost tohoto zdravotnického pracovníka.

2. Členské státy mohou dočasně povolit distribuci neregistrovaného léčivého přípravku jako reakci na předpokládané nebo potvrzené šíření patogenních agens, toxinů, chemických látek nebo jaderného záření, které by mohly způsobit újmu.

3. Aniž je dotčen odstavec 1, přijmou členské státy předpisy, kterými zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci, výrobci a zdravotničtí pracovníci nepodléhali občanskoprávní nebo správní odpovědnosti za jakékoliv důsledky vyplývající z použití léčivého přípravku v jiných než registrovaných indikacích nebo z použití neregistrovaného léčivého přípravku, je-li takové použití doporučeno nebo požadováno příslušným orgánem jako reakce na podezření nebo potvrzení šíření patogenních agens, toxinů, chemických látek nebo jaderného záření, které by

([1]) Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1. Nařízení ve znění nařízení (ES) č. 1901/2006 (Úř. věst. L 378, 27.12.2006, s. 1).

([2]) Úř. věst. L 207, 30.7.1986, s. 1.

▼M4

mohly způsobit újmu. Tyto předpisy se použijí bez ohledu na to, zda byla udělena vnitrostátní registrace nebo registrace Společenství.

4. Odpovědnost za vadné přípravky, kterou stanoví směrnice Rady 85/374/EHS ze dne 25. července 1985 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se odpovědnosti za vadné výrobky ([1]), není odstavcem 3 dotčena.

▼B

HLAVA III

UVÁDĚNÍ NA TRH

KAPITOLA I

Registrace

Článek 6

▼M5

1. ►M6 ►C1 Žádný léčivý přípravek nesmí být uveden na trh v členském státě, aniž by příslušný orgán daného členského státu vydal v souladu s touto směrnicí rozhodnutí o registraci tohoto přípravku nebo aniž by byla udělena registrace v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004 ve spojení s nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití ([2]) a nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

Byla-li léčivému přípravku udělena první registrace podle prvního pododstavce, musí být pro jakékoliv další síly, lékové formy, cesty podání a další varianty a pro jakékoliv změny a rozšíření udělena registrace v souladu s prvním pododstavcem nebo musí být zahrnuta do první registrace. Všechny tyto registrace se, zejména pro účely použití čl. 10 odst. 1, považují za součásti téže souhrnné registrace.

1a Držitel rozhodnutí o registraci odpovídá za uvádění léčivého přípravku na trh. Určení zástupce nezprošťuje držitele rozhodnutí o registraci jeho právní odpovědnosti.

▼B

2. Registrace podle odstavce 1 se požaduje i pro radionuklidové generátory, ►M4 kity ◄, radionuklidové prekurzory radiofarmak a průmyslově vyráběná radiofarmaka.

Článek 7

Registrace se nepožaduje pro radiofarmakum připravené v čase použití osobou nebo zařízením, které jsou podle vnitrostátních právních předpisů oprávněny používat takové léčivé přípravky ve schváleném zdravotnickém zařízení, výhradně z registrovaných radionuklidových generátorů, ►M4 kitů ◄ nebo radionuklidových prekurzorů v souladu s pokyny výrobce.

Článek 8

1. Pro získání registrace léčivého přípravku, která nepodléhá postupu stanovenému nařízením (EHS) č. 2309/93, se příslušnému orgánu daného členského státu předloží žádost.

([1]) Úř. věst. L 210, 7.8.1985, s. 29. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí Evropského parlamentu a Rady 1999/34/ES (Úř. věst. L 141, 4.6.1999, s. 20).
([2]) Úř. věst. L 378, 27.12.2006, s. 1.

▼B

2. Registrace může být udělena pouze žadateli usazenému ve Společenství.

3. K žádosti se přiloží následující údaje a dokumenty v souladu s přílohou I:

a) jméno nebo firma a adresa nebo sídlo žadatele a případně výrobce;

▼M4

b) název léčivého přípravku;

c) kvalitativní a kvantitativní údaje o všech složkách léčivého přípravku s uvedením jeho mezinárodního nechráněného názvu (INN) doporučeného Světovou zdravotnickou organizací, pokud INN pro léčivý přípravek existuje, nebo s uvedením chemického názvu;

ca) hodnocení potenciálního rizika, které léčivý přípravek představuje pro životní prostředí. Tento vliv se posoudí a v jednotlivých případech se k jeho omezení navrhnou specifická opatření;

▼B

d) popis způsobu výroby;

e) léčebné indikace, kontraindikace a nežádoucí účinky;

f) dávkování, léková forma, způsob a cesta podání a předpokládaná doba použitelnosti;

▼M4

g) důvody pro jakákoliv preventivní a bezpečnostní opatření, která je třeba přijmout při uchovávání léčivého přípravku, jeho podávání pacientům a při likvidaci odpadu, společně s uvedením možných rizik, která léčivý přípravek představuje pro životní prostředí;

h) popis kontrolních metod použitých výrobcem;

i) výsledky:

— farmaceutických zkoušek (fyzikálně-chemické, biologické či mikrobiologické),

— předklinických zkoušek (toxikologické a farmakologické),

— klinických hodnocení;

ia) podrobný popis farmakovigilance a případně systému řízení rizik, který žadatel zavede;

ib) prohlášení potvrzující, že klinická hodnocení provedená mimo Evropskou unii splňují etické požadavky směrnice 2001/20/ES;

j) souhrn údajů o přípravku podle článku 11, vzor vnějšího obalu obsahujícího údaje stanovené v článku 54 a vnitřního obalu léčivého přípravku obsahujícího údaje stanovené v článku 55 a příbalovou informaci podle článku 59;

▼B

k) doklad o tom, že výrobce má ve své vlastní zemi povolení k výrobě léčivých přípravků;

l) kopie všech rozhodnutí o registraci příslušného léčivého přípravku získaných v jiném členském státě nebo ve třetí zemi společně se seznamem těch členských států, v nichž je žádost o registraci, předložená v souladu s touto směrnicí, hodnocena. Kopie souhrnu údajů o přípravku navrženého žadatelem v souladu s článkem 11 nebo schváleného příslušnými orgány členského státu v souladu s článkem 21. Kopie příbalové informace navržené v souladu s článkem 59 nebo schválené příslušnými orgány členského státu v souladu s článkem 61. Podrobnosti o jakémkoliv rozhodnutí o zamítnutí registrace ve Společenství nebo ve třetí zemi a důvody pro takové rozhodnutí.

▼B

Tyto informace musejí být pravidelně aktualizovány;

▼M4

m) kopie všech stanovení léčivého přípravku jako léčivého přípravku pro vzácná onemocnění podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 141/2000 ze dne 16. prosince 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění ([1]), společně s kopií odpovídajícího stanoviska agentury;

n) důkaz, že žadatel má k dispozici služby kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci a má nezbytné prostředky pro hlášení každého nežádoucího účinku, na jehož výskyt vznikne podezření ve Společenství nebo ve třetí zemi.

K dokumentům a údajům, které se týkají výsledků farmaceutických a předklinických zkoušek a klinických hodnocení uvedených v prvním pododstavci písm. i), se přiloží podrobné souhrny v souladu s článkem 12.

▼B

Článek 9

Kromě požadavků uvedených v článcích 8 a 10 odst. 1 musí žádost o registraci radionuklidového generátoru také obsahovat následující informace a údaje:

— obecný popis systému společně s podrobným popisem složek systému, které mohou ovlivnit složení nebo jakost přípravku s dceřinným radionuklidem,

— kvalitativní a kvantitativní údaje o eluátu nebo sublimátu.

▼M4

Článek 10

1. Odchylně od čl. 8 odst. 3 písm. i) a aniž je dotčena právní ochrana průmyslového a obchodního vlastnictví, není žadatel povinen předložit výsledky předklinických zkoušek a klinických hodnocení, pokud může prokázat, že léčivý přípravek je generikem referenčního léčivého přípravku, který je nebo byl registrován podle článku 6 v členském státě nebo ve Společenství po dobu nejméně osmi let.

Generikum registrované podle tohoto ustanovení nesmí být uvedeno na trh, dokud neuplyne deset let od první registrace referenčního přípravku.

První pododstavec se také použije, jestliže referenční léčivý přípravek nebyl registrován v členském státě, ve kterém je žádost týkající se generika podána. V tom případě uvede žadatel ve formuláři žádosti jméno členského státu, ve kterém je nebo byl referenční léčivý přípravek registrován. Na vyžádání příslušného orgánu členského státu, ve kterém je žádost podána, předá příslušný orgán jiného členského státu ve lhůtě jednoho měsíce potvrzení, že referenční léčivý přípravek je nebo byl registrován, společně s úplným složením referenčního přípravku a v případě potřeby veškerou další významnou dokumentací.

Desetiletá lhůta uvedená v druhém pododstavci se prodlouží nejvýše na jedenáct let, jestliže držitel rozhodnutí o registraci získá během prvních osmi let z těchto deseti let registraci pro jednu nebo více nových léčebných indikací, které jsou při vědeckém hodnocení před jejich registrací považovány za významný klinický přínos ve srovnání se stávajícími léčebnými postupy.

2. Pro účely tohoto článku se rozumí:

([1]) Úř. věst. L 18, 22.1.2000, s. 1.

▼M4

a) „referenčním léčivým přípravkem“ léčivý přípravek registrovaný podle článku 6 v souladu s článkem 8;

b) „generikem“ léčivý přípravek, který má shodné kvalitativní a kvantitativní složení, pokud jde o účinné látky, a shodnou lékovou formu s referenčním léčivým přípravkem a jehož bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem byla prokázána odpovídajícími studiemi biologické dostupnosti. Různé soli, estery, ethery, izomery, směsi izomerů, komplexy nebo deriváty účinné látky se považují za tutéž účinnou látku, pokud se významně neodlišují vlastnostmi týkajícími se bezpečnosti nebo účinnosti. V takových případech musí žadatel předložit doplňující informace poskytující důkaz o bezpečnosti nebo účinnosti různých solí, esterů nebo derivátů registrované účinné látky. Různé perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním se považují za jednu a tutéž lékovou formu. Studie biologické dostupnosti se od žadatele nemusí vyžadovat, může-li prokázat, že generikum splňuje související kritéria stanovená odpovídajícími podrobnými pokyny.

3. Jestliže léčivý přípravek neodpovídá definici generika podle odst. 2 písm. b) nebo jeho bioekvivalenci nelze prokázat studiemi biologické dostupnosti nebo v případě změn účinné látky či účinných látek, léčebných indikací, síly, lékové formy nebo cesty podání ve srovnání s referenčním léčivým přípravkem, předloží se výsledky náležitých předklinických zkoušek a klinických hodnocení.

4. Pokud biologický léčivý přípravek, který je podobný referenčnímu biologickému přípravku, nesplňuje podmínky definice generik, zejména kvůli rozdílům v surovinách nebo rozdílům v postupech výroby biologického léčivého přípravku a referenčního biologického léčivého přípravku, musí být předloženy výsledky náležitých předklinických zkoušek a klinických hodnocení týkající se těchto podmínek. Druh a množství doplňujících údajů, které je třeba předložit, musí být v souladu s odpovídajícími kritérii stanovenými v příloze I a souvisejících podrobných pokynech. Výsledky jiných zkoušek a hodnocení z registrační dokumentace referenčního léčivého přípravku není třeba předkládat.

5. Vedle použití odstavce 1 se v případě žádosti o novou indikaci pro dobře zavedenou látku poskytne nekumulativní doba jednoho roku exkluzivity údajů za předpokladu, že byly provedeny významné předklinické a klinické studie ve vztahu k nové indikaci.

6. Provádění studií a hodnocení nezbytných pro použití odstavců 1, 2, 3 a 4 a z toho vyplývající praktické požadavky se nepovažují za porušení patentových práv nebo práv z dodatkových ochranných osvědčení pro léčivé přípravky.

Článek 10a

Odchylně od čl. 8 odst. 3 písm. i) a aniž je dotčena právní ochrana průmyslového a obchodního vlastnictví, není žadatel povinen předložit výsledky předklinických zkoušek nebo klinických hodnocení, pokud může prokázat, že účinné látky léčivého přípravku mají dobře zavedené léčebné použití ve Společenství po dobu alespoň deset let s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti podle podmínek uvedených v příloze I. V tom případě se výsledky zkoušek a hodnocení nahradí vhodnou vědeckou literaturou.

Článek 10b

V případě léčivých přípravků obsahujících účinné látky, které jsou složkami registrovaných léčivých přípravků, ale které dosud nebyly v dané kombinaci použity pro léčebné účely, musí být předloženy v souladu s čl. 8 odst. 3 písm. i) výsledky nových předklinických zkoušek nebo nových klinických hodnocení týkajících se této kombinace, ale není

▼M4

nezbytné předkládat vědecké podklady týkající se každé jednotlivé účinné látky.

Článek 10c

Držitel rozhodnutí o registraci může po udělení registrace souhlasit s využitím farmaceutických, předklinických a klinických podkladů obsažených v registrační dokumentaci léčivého přípravku pro účely posouzení následných žádostí týkajících se jiných léčivých přípravků, které mají stejné kvalitativní a kvantitativní složení, pokud jde o účinné látky, a stejnou lékovou formu.

Článek 11

Souhrn údajů o přípravku obsahuje následující informace v tomto pořadí:

1. název léčivého přípravku následovaný silou a lékovou formou;

2. kvalitativní a kvantitativní složení, pokud jde o účinné látky a složky pomocných látek, jejichž znalost je podstatná pro správné podání léčivého přípravku. Použije se běžný název nebo chemický název;

3. lékovou formu;

4. klinické údaje:

4.1 léčebné indikace,

4.2 dávkování a způsob podání u dospělých a v případě potřeby u dětí,

4.3 kontraindikace,

4.4 zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití a v případě imunologických léčivých přípravků veškerá zvláštní opatření, která musí učinit osoby zacházející s těmito přípravky a podávající je pacientům, společně se všemi opatřeními, která musí učinit pacient,

4.5 interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce,

4.6 použití při těhotenství a kojení,

4.7 účinky na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje,

4.8 nežádoucí účinky,

4.9 předávkování (příznaky, postupy v naléhavých případech, antidota);

5. farmakologické vlastnosti:

5.1 farmakodynamické vlastnosti,

5.2 farmakokinetické vlastnosti,

5.3 předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti;

6. farmaceutické údaje:

6.1 seznam pomocných látek,

6.2 hlavní inkompatibility,

6.3 dobu použitelnosti, v případě potřeby po rekonstituci léčivého přípravku nebo po prvním otevření vnitřního obalu,

6.4 zvláštní opatření pro uchovávání,

6.5 druh a obsah vnitřního obalu,

6.6 v případě potřeby zvláštní opatření pro likvidaci použitého léčivého přípravku nebo odpadu pocházejícího z takového léčivého přípravku;

▼M4

7. držitele rozhodnutí o registraci;

8. číslo nebo čísla registrace;

9. datum první registrace nebo prodloužení registrace;

10. datum aktualizace textu;

11. u radiofarmak veškeré podrobnosti o vnitřní radiační dozimetrii;

12. u radiofarmak doplňující podrobný návod pro přípravu v čase potřeby a kontrolu jakosti takové přípravy a případně maximální dobu uchovávání, po kterou bude každý meziprodukt jako eluát nebo radiofarmakum připravené k použití odpovídat svým specifikacím.

Pro registrace podle článku 10 nemusí být zahrnuty ty části souhrnu údajů o přípravku referenčního léčivého přípravku týkající se indikací nebo lékových forem, které byly v době uvedení generika na trh ještě chráněny patentovým právem.

Článek 12

1. Žadatel zajistí, aby byly podrobné souhrny podle čl. 8 odst. 3 posledního pododstavce před předložením příslušným orgánům sestaveny a podepsány odborníky s nezbytnými technickými nebo odbornými kvalifikacemi, které se uvedou ve stručném životopisu.

2. Osoby mající technické a odborné kvalifikace podle odstavce 1 odůvodní každé použití vědecké literatury podle článku 10a v souladu s podmínkami stanovenými v příloze I.

3. Podrobné souhrny jsou součástí dokumentace, kterou žadatel předkládá příslušným orgánům.

▼B

KAPITOLA 2

Zvláštní ustanovení použitelná pro homeopatické léčivé přípravky

▼M4

Článek 13

1. Členské státy zajistí, aby byly homeopatické léčivé přípravky vyrobené a uváděné na trh ve Společenství povoleny nebo registrovány v souladu s články 14, 15 a 16, s výjimkou případů, kdy byly tyto léčivé přípravky povoleny nebo registrovány podle vnitrostátních právních předpisů před 1. lednem 1994. V případě registrace se použije článek 28 a čl. 29 odst. 1 až 3.

2. Členské státy zavedou zvláštní zjednodušený registrační postup pro homeopatické léčivé přípravky podle článku 14.

▼B

Článek 14

1. Zvláštní zjednodušený registrační postup lze použít pouze na homeopatické léčivé přípravky splňující všechny následující podmínky:

— jsou podávány ústy nebo zevně,

— v označení na obalu léčivého přípravku ani v žádné informaci, která se ho týká, není uvedena žádná zvláštní léčebná indikace,

— dostatečný stupeň ředění zaručuje bezpečnost léčivého přípravku; zejména nesmí léčivý přípravek obsahovat více než jeden díl matečné tinktury v 10 000 dílech nebo více než jednu setinu nejnižší dávky používané při alopatii s ohledem na účinné látky, jejichž

▼B

přítomnost v alopatickém léčivém přípravku má za následek povinnost předložit lékařský předpis.

▼M7

Na základě nových vědeckých poznatků může Komise změnit třetí odrážku prvního pododstavce. Toto opatření, jež má za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijme regulativním postupem s kontrolou podle čl. 121 odst. 2a.

▼B

Současně s povolením členské státy určí klasifikaci pro výdej léčivého přípravku.

2. Kritéria a pravidla pro postup stanovená v čl. 4 odst. 4, čl. 17 odst. 1 a v článcích 22 až 26, 112, 116 a 125 se použijí obdobně na zvláštní zjednodušený postup pro registrování homeopatických léčivých přípravků, s výjimkou důkazu léčebné účinnosti.

▼M4

_____

▼B

Článek 15

Žádost o zvláštní zjednodušený registrační postup se může týkat řady léčivých přípravků odvozených od téže základní homeopatické látky nebo látek. S žádostí se předkládají následující dokumenty, aby se doložila zejména farmaceutická jakost a shoda mezi jednotlivými šaržemi daného přípravku:

— vědecký název nebo jiný název základní homeopatické látky nebo látek uvedený v lékopise, společně s uvedením různých cest podání, lékových forem a stupňů ředění, jež mají být povoleny,

▼M4

— dokumentace popisující získání a kontrolu základní homeopatické látky nebo základních homeopatických látek a odůvodňující jejich homeopatické použití na základě vhodných bibliografických podkladů,

▼B

— výrobní a kontrolní dokumentace pro každou lékovou formu a popis způsobu ředění a potenciace,

— povolení výroby pro daný léčivý přípravek,

— kopie všech povolení nebo rozhodnutí o registraci získaných pro tentýž léčivý přípravek v jiných členských státech,

▼M4

— jeden nebo více vzorů vnějšího a vnitřního obalu léčivých přípravků, které mají být povoleny,

▼B

— údaje týkající se stability léčivého přípravku.

Článek 16

1. Homeopatické léčivé přípravky jiné než ty, které jsou uvedeny v čl. 14 odst. 1, se registrují a označují v souladu ►M4 s články 8, 10, 10a, 10b, 10c a 11 ◄.

2. Členský stát může na svém území v souladu se zásadami a charakteristikami homeopatie, jak je v daném členském státě prováděna, zavést nebo zachovat zvláštní pravidla pro ►M4 předklinické zkoušky ◄ a klinická hodnocení pro homeopatické léčivé přípravky, na něž se nevztahuje čl. 14 odst. 1.

▼B

V tomto případě daný členský stát oznámí platná zvláštní pravidla Komisi.

3. Ustanovení hlavy IX jsou použitelná pro homeopatické léčivé přípravky jiné než ty, které jsou uvedeny v čl. 14 odst. 1.

▼M3

KAPITOLA 2A

Zvláštní ustanovení použitelná pro tradiční rostlinné léčivé přípravky

Článek 16a

1. Zřizuje se zjednodušený registrační postup (dále jen „registrace tradičního léčivého přípravku“) pro rostlinné léčivé přípravky, které splňují všechna tato kritéria:

a) jejich indikace odpovídají výhradně indikacím tradičních rostlinných léčivých přípravků, které jsou na základě svého složení a účelu použití určeny a navrženy pro použití bez dohledu lékaře pro diagnostické účely, předepsání nebo pro monitorování léčby;

b) podávají se výhradně v určité síle a dávkování;

c) jsou přípravky určenými k orálnímu, zevnímu nebo inhalačnímu podání;

d) uplynula doba tradičního použití stanovená v čl. 16c odst. 1 písm. c);

e) údaje o tradičním použití léčivého přípravku jsou dostatečné; zejména je prokázáno, že přípravek za daných podmínek použití není škodlivý a že farmakologické účinky nebo účinnost léčivého přípravku jsou věrohodné na základě dlouhodobého používání a zkušeností.

2. Bez ohledu na čl. 1 bod 30 nebrání přítomnost vitamínů nebo minerálů v rostlinném léčivém přípravku registraci podle odstavce 1, je-li bezpečnost vitamínů a minerálů dostatečně prokázána a jejich účinek je doplňující k účinku rostlinných účinných složek s ohledem na uvedené indikace.

3. Pokud však příslušné orgány usoudí, že tradiční rostlinný léčivý přípravek splňuje kritéria pro registraci podle článku 6 nebo registraci podle článku 14, ustanovení této kapitoly se nepoužijí.

Článek 16b

1. Žadatel a držitel rozhodnutí o registraci musí být usazen ve Společenství.

2. Aby žadatel získal registraci tradičního léčivého přípravku, musí podat žádost příslušnému orgánu daného členského státu.

Článek 16c

1. K žádosti se přiloží:

a) údaje a dokumentace:

i) uvedené v čl. 8 odst. 3 písm. a) až h), j) a k);

ii) výsledky farmaceutických zkoušek uvedených ve druhé odrážce čl. 8 odst. 3 písm. i);

iii) souhrn vlastností přípravku bez údajů uvedených v čl. 11 odst. 4;

iv) v případě kombinací uvedených v čl. 1 bodě 30 nebo čl. 16a odst. 2 údaje uvedené v čl. 16a odst. 1 písm. e) a vztahující se ke

▼M3

kombinaci jako takové; údaje se musí vztahovat také k jednotlivým účinným složkám, jestliže nejsou dostatečně známé;

b) každá registrace nebo povolení získané žadatelem v jiném členském státě či ve třetí zemi pro uvedení léčivého přípravku na trh a podrobnosti o jakémkoliv rozhodnutí o zamítnutí udělení registrace nebo povolení ve Společenství či třetí zemi a důvody takového rozhodnutí;

c) bibliografické údaje nebo odborná zpráva, z nichž vyplývá, že daný léčivý přípravek nebo odpovídající přípravek byl ke dni podání žádosti používán pro léčbu po dobu alespoň 30 let, z toho nejméně 15 let ve Společenství. Na žádost členského státu, v němž byla žádost o registraci tradičního léčivého přípravku podána, vypracuje Výbor pro rostlinné léčivé přípravky stanovisko, je-li prokázání dlouhodobého používání přípravku nebo odpovídajícího přípravku dostatečné. Členský stát předloží související dokumentaci dokládající jeho žádost;

d) bibliografický přehled údajů o bezpečnosti společně s odbornou zprávou, a pokud si je příslušný orgán dodatečně vyžádá, údaje nezbytné pro posouzení bezpečnosti léčivého přípravku.

Příloha I se použije obdobně pro údaje a dokumentaci uvedené v písmenu a).

2. Odpovídající přípravek ve smyslu odst. 1 písm. c) musí mít shodné účinné složky bez ohledu na použité pomocné látky, shodný nebo podobný účel použití, rovnocennou sílu a dávkování a shodnou nebo podobnou cestu podání jako léčivý přípravek, pro který je podána žádost.

3. Požadavek na prokázání léčebného použití po dobu 30 let, uvedený v odst. 1 písm. c), je splněn, i když uvedení přípravku na trh nebylo založeno na zvláštní registraci. Obdobně je splněn, jestliže byly počet nebo množství složek v průběhu této doby sníženy.

4. Pokud byl přípravek používán ve Společenství méně než 15 let, ale jinak je způsobilý pro zjednodušenou registraci, předloží jej členský stát, v němž byla žádost o registraci tradičního léčivého přípravku podána, Výboru pro rostlinné léčivé přípravky. Členský stát předloží související dokumentaci dokládající jeho žádost.

Výbor posoudí, zda jsou ostatní kritéria pro zjednodušenou registraci podle článku 16a splněna v celém rozsahu. Jestliže to výbor považuje za možné, vytvoří monografii léčivých rostlin ve Společenství podle čl. 16h odst. 3, ke které řádně přihlédne členský stát, když přijímá konečné rozhodnutí.

Článek 16d

1. Aniž je dotčen čl. 16h odst. 1, použije se kapitola 4 hlavy III obdobně pro registrace udělené podle článku 16a za předpokladu, že

a) monografie léčivých rostlin ve Společenství byla vytvořena podle čl. 16h odst. 3 nebo

b) rostlinný léčivý přípravek sestává z rostlinných látek, rostlinných přípravků nebo jejich kombinací, které jsou obsaženy v seznamu uvedeném v článku 16f.

2. U jiných rostlinných léčivých přípravků uvedených v článku 16a vezme každý členský stát při hodnocení žádosti o registraci tradičního léčivého přípravku v úvahu registrace udělené jiným členským státem v souladu s touto kapitolou.

▼M3

Článek 16e

1. Registrace tradičního léčivého přípravku se zamítne, jestliže žádost není v souladu s články 16a, 16b nebo 16c nebo je splněna alespoň jedna z těchto podmínek:

a) kvalitativní nebo kvantitativní složení neodpovídá deklarovanému,

b) indikace nejsou v souladu s podmínkami stanovenými v článku 16a,

c) přípravek může být za běžných podmínek použití škodlivý,

d) údaje o tradičním použití nejsou dostatečné, zejména pokud nejsou farmakologické účinky nebo účinnost věrohodné na základě dlouhodobého používání a zkušeností,

e) farmaceutická jakost není dostatečně doložena.

2. Příslušné orgány členských států oznámí žadateli, Komisi a každému příslušnému orgánu, jenž to požaduje, každé rozhodnutí o zamítnutí registrace tradičního léčivého přípravku a důvody pro toto zamítnutí.

Článek 16f

1. Seznam rostlinných látek, rostlinných přípravků a jejich kombinací pro použití v tradičních léčivých přípravcích bude vytvořen v souladu s postupem podle čl. 121 odst. 2. Seznam musí pro každou rostlinnou látku obsahovat indikaci, upřesněnou sílu a dávkování, cestu podání a jakékoliv další informace nezbytné pro bezpečné použití rostlinné látky jako tradičního léčivého přípravku.

2. Jestliže se žádost o registraci tradičního léčivého přípravku týká rostlinné látky, rostlinného přípravku nebo jejich kombinace, které jsou obsaženy v seznamu podle odstavce 1, není třeba předkládat údaje uvedené v čl. 16c odst. 1 písm. b), c) a d). Ustanovení čl. 16e odst. 1 písm. c) a d) se nepoužijí.

3. Jestliže rostlinná látka, rostlinný přípravek nebo jejich kombinace jsou ze seznamu uvedeného v odstavci 1 vyškrtnuty, registrace vydané podle odstavce 2 pro rostlinný léčivý přípravek obsahující tuto látku se zruší, pokud nejsou do tří měsíců předloženy údaje a dokumentace podle čl. 16c odst. 1.

Článek 16g

1. Ustanovení čl. 3 odst. 1 a 2, čl. 4 odst. 4, čl. 6 odst. 1, článku 12, čl. 17 odst. 1, článků 19, 20, 23, 24, 25, 40 až 52, 70 až 85, 101 až 108, čl. 111 odst. 1 a 3, článků 112, 116 až 118, 122, 123, 125, čl. 126 druhého pododstavce a článku 127 této směrnice a směrnice Komise 91/356/EHS ([1]) se použijí obdobně pro registraci tradičního léčivého přípravku udělenou podle této kapitoly.

2. Kromě požadavků článků 54 až 65 musí každé označení na obalu a příbalová informace obsahovat údaj, že

a) přípravek je tradiční rostlinný léčivý přípravek pro použití v uvedené indikaci (uvedených indikacích) založený výlučně na dlouhodobém použití a

b) uživatel by se měl poradit s lékařem nebo kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem, pokud při používání léčivého přípravku přetrvávají příznaky nebo pokud se objeví nežádoucí účinky neuvedené v příbalové informaci.

([1]) Úř. věst. L 193, 17.7.1991, s. 30.

▼M3

Členský stát může požadovat, aby v označení na obalu nebo příbalové informaci byla rovněž uvedena povaha dané tradice.

3. Kromě požadavků článků 86 až 99 musí každá reklama na léčivý přípravek registrovaný podle této kapitoly obsahovat toto prohlášení: Tradiční rostlinný přípravek pro použití v uvedené indikaci (uvedených indikacích) založený výlučně na dlouhodobém použití.

Článek 16h

1. Zřizuje se Výbor pro rostlinné léčivé přípravky. Tento výbor je součástí agentury a má tuto působnost:

a) s ohledem na zjednodušené registrace

— plnit úkoly vyplývající z čl. 16c odst. 1 a 4,

— plnit úkoly vyplývající z článku 16d,

— připravovat návrh seznamu rostlinných látek, rostlinných přípravků a jejich kombinací podle čl. 16f odst. 1 a

— vytvářet monografie Společenství pro tradiční rostlinné léčivé přípravky podle odstavce 3 tohoto článku;

b) s ohledem na registrace rostlinných léčivých přípravků vytvářet monografie Společenství pro rostlinné léčivé přípravky podle odstavce 3 tohoto článku;

c) pokud jde o předložení agentuře podle kapitoly 4 hlavy III v souvislosti s rostlinnými léčivými přípravky, podle článku 16a plnit úkoly stanovené v článku 32;

d) jsou-li jiné léčivé přípravky obsahující rostlinné látky předloženy agentuře podle kapitoly 4 hlavy III, vydat případně stanovisko k rostlinné látce.

Výbor pro rostlinné léčivé přípravky plní konečně veškeré další úkoly, které mu uloží právní předpisy Společenství.

Musí být zajištěna odpovídající součinnost s Výborem pro humánní léčivé přípravky, a to postupem, který stanoví výkonný ředitel agentury v souladu s čl. 57 odst. 2 nařízení (EHS) č. 2309/93.

2. Každý členský stát jmenuje do Výboru pro rostlinné léčivé přípravky jednoho člena a jednoho náhradníka na období tří let, které může být obnoveno.

Náhradníci členy zastupují a hlasují za ně v jejich nepřítomnosti. Členové a náhradníci jsou vybíráni na základě svých úloh a zkušeností při hodnocení rostlinných léčivých přípravků a zastupují příslušné vnitrostátní orgány.

Uvedený výbor může kooptovat nejvýše pět doplňujících členů vybraných na základě jejich zvláštní vědecké způsobilosti. Tito členové jsou jmenováni na období tří let, které může být obnoveno, a nemají náhradníky.

Se zřetelem ke kooptaci takových členů stanoví uvedený výbor zvláštní doplňující vědeckou způsobilost dodatečného člena (dodatečných členů). Kooptovaní členové jsou vybíráni z odborníků navržených členskými státy nebo agenturou.

Členové uvedeného výboru mohou být doprovázeni odborníky pro zvláštní vědecké a technické oblasti.

3. Výbor pro rostlinné léčivé přípravky vytvoří monografie léčivých rostlin ve Společenství pro rostlinné léčivé přípravky s ohledem na použití čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu ii) a také pro tradiční rostlinné léčivé přípravky. Uvedený výbor nese veškerou další odpovědnost, která je mu uložena podle této kapitoly a dalších právních předpisů Společenství.

▼M3

Pokud jsou vytvořeny monografie léčivých rostlin ve Společenství ve smyslu tohoto odstavce, musí je členské státy brát v úvahu při hodnocení žádosti. Pokud ještě takové monografie léčivých rostlin ve Společenství nebyly vytvořeny, je možné odkázat na jiné vhodné monografie, publikace nebo údaje.

Pokud jsou vytvořeny nové monografie léčivých rostlin ve Společenství, musí držitel rozhodnutí o registraci zvážit, zda je nezbytné odpovídajícím způsobem změnit registrační dokumentaci. Držitel rozhodnutí o registraci oznámí každou takovou změnu příslušnému orgánu dotčeného členského státu.

Monografie léčivých rostlin se zveřejňují.

4. Obecná ustanovení nařízení (EHS) č. 2309/93 týkající se Výboru pro humánní léčivé přípravky se použijí obdobně pro Výbor pro rostlinné léčivé přípravky.

Článek 16i

Komise předloží Evropskému parlamentu a Radě do 30. dubna 2007 zprávu o uplatňování této kapitoly.

Zpráva musí zahrnovat posouzení možného rozšíření registrace tradičního léčivého přípravku na jiné kategorie léčivých přípravků.

▼B

KAPITOLA 3

Postupy týkající se registrace

▼M4

Článek 17

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření pro zajištění toho, aby bylo řízení o registraci léčivých přípravků uzavřeno v maximální lhůtě 210 dnů ode dne podání platné žádosti.

Žádosti o registrace téhož léčivého přípravku ve dvou a více členských státech se podávají podle článků 27 až 39.

2. Pokud členský stát zjistí, že je jiná žádost o registraci téhož léčivého přípravku již posuzována v jiném členském státě, odmítne daný členský stát posouzení žádosti a informuje žadatele, že se použijí články 27 až 39.

Článek 18

Je-li členský stát v souladu s čl. 8 odst. 3 písm. l) informován, že jiný členský stát zaregistroval léčivý přípravek, jenž je předmětem žádosti o registraci v daném členském státě, zamítne tuto žádost, pokud nebyla podána v souladu s články 27 až 39.

▼B

Článek 19

Při hodnocení žádosti předložené ►M4 podle článků 8, 10, 10a, 10b a 10c ◄ příslušné orgány členského státu

1. ověří, zda jsou podklady předložené na podporu žádosti v souladu ►M4 s článkem 8, 10, 10a, 10b a 10c ◄, a přezkoumá, zda jsou splněny podmínky pro vydání rozhodnutí o registraci léčivých přípravků;

▼B

2. mohou předložit léčivý přípravek, jeho výchozí suroviny a případně jeho meziprodukty nebo jiné složky ke zkoušení ►M4 Úřední laboratoří pro kontrolu léčivých přípravků nebo laboratoří, kterou členský stát určil k takovému účelu ◄, aby se ujistily, že jsou kontrolní metody použité výrobcem a popsané v údajích přiložených k žádosti podle čl. 8 odst. 3 písm. h) dostatečné;

3. případně mohou požadovat, aby žadatel doplnil údaje přiložené k žádosti s ohledem na body uvedené ►M4 v čl. 8 odst. 3 a v článcích 10, 10a, 10b a 10c ◄. Pokud příslušné orgány využijí této možnosti, lhůty stanovené v článku 17 se pozastaví, dokud nejsou předloženy požadované doplňující informace. Obdobně se tyto lhůty pozastaví na dobu povolenou případně žadateli pro poskytnutí ústního nebo písemného vysvětlení.

Článek 20

Členské státy provedou veškerá vhodná opatření, aby

a) příslušné orgány ověřily, že výrobci a dovozci léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí jsou schopni je vyrábět v souladu s údaji předloženými podle čl. 8 odst. 3 písm. d) a/nebo provádět kontroly podle metod popsaných v údajích přiložených k žádosti podle čl. 8 odst. 3 písm. h);

b) příslušné orgány mohly povolit výrobcům a dovozcům léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí, aby ►M4 v odůvodněných případech ◄ zadali provedení určitých stupňů výroby a/nebo některé z kontrol uvedených v písmenu a) třetí straně; v takových případech příslušné orgány ověří rovněž dotčené zařízení.

Článek 21

1. Při vydání rozhodnutí o registraci příslušné orgány daného členského státu informují držitele rozhodnutí o registraci o jimi schváleném souhrnu údajů o přípravku.

2. Příslušné orgány přijmou veškerá potřebná opatření, aby byly informace uvedené v souhrnu v souladu s informacemi přijatými při vydání rozhodnutí o registraci nebo následně.

▼M4

3. Příslušné orgány bez odkladu zpřístupní veřejnosti rozhodnutí o registraci společně se souhrnem údajů o přípravku pro každý léčivý přípravek, který registrovaly.

4. Příslušné orgány vypracují zprávu o hodnocení a poznámky k registrační dokumentaci s ohledem na výsledky farmaceutických a předklinických zkoušek a klinických hodnocení daného léčivého přípravku. Zpráva o hodnocení se aktualizuje, kdykoliv se stanou dostupnými nové informace důležité pro hodnocení jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti daného léčivého přípravku.

Příslušné orgány neprodleně zpřístupní veřejnosti zprávu o hodnocení společně s odůvodněním svého stanoviska po odstranění veškerých důvěrných informací obchodní povahy. Odůvodnění musí být poskytnuto odděleně pro každou požadovanou indikaci.

Článek 22

Za výjimečných okolností a po konzultaci se žadatelem může být rozhodnutí o registraci vydáno za podmínky závazku žadatele, že splní určité podmínky, týkající se zejména bezpečnosti léčivého přípravku, oznamování jakékoliv události v souvislosti s jeho používáním příslušným orgánům a opatření, která mají být přijata. Tato regis-

▼M4

trace může být udělena pouze z objektivních a ověřitelných důvodů a musí být podložena jedním z důvodů uvedených v příloze I. Zachování registrace je spojeno s každoročním novým posouzením těchto podmínek. Seznam těchto podmínek musí být neprodleně zpřístupněn veřejnosti společně se lhůtami a termíny plnění.

▼B

Článek 23

Po vydání rozhodnutí o registraci přihlíží držitel rozhodnutí o registraci s ohledem na metody výroby a kontroly uvedené v čl. 8 odst. 3 písm. d) a h) k technickému a vědeckému pokroku a zavádí veškeré změny, které mohou být požadovány, aby bylo možné léčivý přípravek vyrábět a kontrolovat obecně uznávanými vědeckými metodami.

Tyto změny podléhají schválení příslušným orgánem daného členského státu.

▼M4

Držitel rozhodnutí o registraci neprodleně oznámí příslušnému orgánu jakoukoliv novou informaci, která by mohla mít za následek změnu údajů nebo dokumentů uvedených v čl. 8 odst. 3, článcích 10, 10a, 10b a 11, čl. 32 odst. 5 nebo příloze I.

Zejména neprodleně informuje příslušný orgán o každém zákazu nebo omezení uloženém příslušnými orgány kterékoliv země, ve které je humánní léčivý přípravek uveden na trh, a o každé jiné nové informaci, která by mohla ovlivnit hodnocení prospěšnosti a rizik daného humánního léčivého přípravku.

Aby bylo možné průběžně posuzovat poměr rizika a prospěšnosti, může příslušný orgán kdykoliv požádat držitele rozhodnutí o registraci o zaslání údajů prokazujících, že poměr rizika a prospěšnosti zůstává příznivý.

Článek 23a

Po udělení registrace oznámí držitel rozhodnutí o registraci příslušnému orgánu registrujícího členského státu datum skutečného uvedení humánního léčivého přípravku na trh v dotyčném členském státě s ohledem na různé registrované varianty.

Držitel rovněž uvědomí příslušný orgán, jestliže přípravek přestane být uváděn na trh členského státu, ať již dočasně, nebo trvale. Pokud nejde o výjimečné okolnosti, musí být takové oznámení učiněno nejméně dva měsíce před přerušením uvádění přípravku na trh.

Na žádost příslušného orgánu, zejména v souvislosti s farmakovigilancí, poskytne držitel rozhodnutí o registraci příslušnému orgánu veškeré údaje týkající se objemu prodeje léčivého přípravku a veškeré údaje, které má k dispozici, týkající se objemu předepisování.

▼M8

Článek 23b

1. Komise přijme vhodná opatření pro posuzování změn registrací udělených v souladu s touto směrnicí.

2. Komise přijme opatření uvedená v odstavci 1 formou prováděcího nařízení. Toto opatření, jež má za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice jejím doplněním, se přijme regulativním postupem s kontrolou podle čl. 121 odst. 2a.

3. Komise bude při přijímání opatření uvedených v odstavci 1 usilovat o to, aby byla rozšířena možnost podat jedinou žádost o jednu nebo více stejných změn podmínek týkajících se několika registrací.

▼M8

4. Členské státy mohou i nadále uplatňovat vnitrostátní ustanovení o změnách, která jsou použitelná v okamžiku vstupu uvedeného prováděcího nařízení v platnost, na registrace udělené před 1. lednem 1998 pro lékařské přípravky povolené pouze v daném členském státě. Pokud je lékařskému přípravku, který podléhá vnitrostátním ustanovením podle tohoto článku, následně udělena registrace v jiném členském státě, od příslušného data se na tento lékařský přípravek vztahuje toto prováděcí nařízení.

5. Pokud se členský stát rozhodne i nadále uplatňovat vnitrostátní ustanovení podle odstavce 4, oznámí to Komisi. Pokud to Komisi neoznámí do 20. ledna 2011, použije se prováděcí nařízení.

▼M4

Článek 24

1. Aniž jsou dotčeny odstavce 4 a 5, platí registrace pět let.

2. Registrace může být prodloužena po pěti letech na základě přehodnocení poměru rizika a prospěšnosti příslušným orgánem registrujícího členského státu.

K tomuto účelu poskytne držitel rozhodnutí o registraci příslušnému orgánu nejméně šest měsíců před uplynutím platnosti registrace podle odstavce 1 konsolidovanou verzi dokumentace vztahující se k jakosti, bezpečnosti a účinnosti, včetně veškerých změn zavedených od udělení registrace.

3. Jakmile je registrace jednou prodloužena, platí po neomezenou dobu, pokud příslušný orgán nerozhodne na základě oprávněných důvodů týkajících se farmakovigilance o dodatečném pětiletém prodloužení podle odstavce 2.

4. Každá registrace, po jejímž udělení nenásleduje do tří let skutečné uvedení humánního léčivého přípravku na trh v registrujícím členském státě, pozbývá platnosti.

5. Pokud registrovaný přípravek, který byl uveden na trh v registrujícím členském státě, není nadále skutečně přítomen na trhu po dobu tří po sobě jdoucích let, pozbývá registrace tohoto přípravku platnosti.

6. Příslušný orgán může za výjimečných okolností a z důvodů ochrany veřejného zdraví udělit výjimky z odstavců 4 a 5. Tyto výjimky musí být řádně odůvodněné.

▼B

Článek 25

Registrace nemá vliv na občanskoprávní a trestněprávní odpovědnost výrobce a případně držitele rozhodnutí o registraci.

▼M4

Článek 26

1. Registrace se zamítne, jestliže je po ověření údajů a dokumentů uvedených v článcích 8, 10, 10a, 10b a 10c zřejmé, že

a) poměr rizika a prospěšnosti není považován za příznivý nebo

b) léčebná účinnost léčivého přípravku není žadatelem dostatečně doložena nebo

c) kvalitativní a kvantitativní složení léčivého přípravku neodpovídá deklarovanému.

2. Registrace se rovněž zamítne, jestliže nejsou údaje nebo dokumenty předložené na podporu žádosti v souladu s články 8, 10, 10a, 10b a 10c.

▼M4

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

KAPITOLA 4

Postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup

Článek 27

1. Zřizuje se koordinační skupina pro posouzení jakékoliv otázky týkající se registrace léčivého přípravku ve dvou nebo více členských státech v souladu s postupy stanovenými v této kapitole. Agentura zajišťuje sekretariát této koordinační skupiny.

2. Koordinační skupina se skládá z jednoho zástupce z každého členského státu jmenovaného na období tří let, které může být prodlouženo. Členové koordinační skupiny mohou být doprovázeni odborníky.

3. Koordinační skupina přijme svůj jednací řád, který vstoupí v platnost po vydání příznivého stanoviska Komise. Tento jednací řád se zveřejní.

Článek 28

1. K udělení registrace léčivého přípravku ve více než jednom členském státě podá žadatel v těchto členských státech žádost založenou na totožné registrační dokumentaci. Registrační dokumentace obsahuje informace a dokumenty uvedené v článcích 8, 10, 10a, 10b, 10c a 11. Předložené dokumenty obsahují seznam členských států, kterých se žádost týká.

Žadatel požádá jeden členský stát, aby jednal jako „referenční členský stát“ a aby připravil zprávu o hodnocení léčivého přípravku podle odstavce 2 nebo 3.

2. Pokud léčivý přípravek již byl v okamžiku podání žádosti registrován, uzná daný členský stát registraci udělenou referenčním členským státem. Za tímto účelem požádá držitel rozhodnutí o registraci referenční členský stát, aby buď připravil zprávu o hodnocení léčivého přípravku, nebo aby v případě potřeby aktualizoval stávající zprávu o hodnocení. Referenční členský stát připraví nebo aktualizuje zprávu o hodnocení do 90 dnů od obdržení platné žádosti. Zpráva o hodnocení společně se schváleným souhrnem údajů o přípravku, označením na obalech a příbalovou informací se zašle danému členskému státu a žadateli.

3. V případě, že léčivý přípravek v okamžiku podání žádosti registrován nebyl, požádá žadatel referenční členský stát, aby připravil návrh zprávy o hodnocení, návrh souhrnu údajů o přípravku a návrhy označení na obalech a příbalové informace. Referenční členský stát připraví návrhy těchto dokumentů do 120 dnů od obdržení platné žádosti a zašle je daným členským státům a žadateli.

4. Do 90 dnů od obdržení dokumentů uvedených v odstavcích 2 a 3 schválí dotyčné členské státy zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na obalech a příbalovou informaci a uvědomí o tom referenční členský stát. Referenční členský stát zaznamená dohodu všech stran, uzavře postup a vyrozumí o tom žadatele.

5. Každý členský stát, ve kterém byla podána žádost podle odstavce 1, přijme do 30 dnů od potvrzení shody rozhodnutí v souladu se schválenou zprávou o hodnocení a souhrnem údajů o přípravku, označením na obalech a příbalovou informací v podobě, v jaké byly schváleny.

Článek 29

1. Jestliže v době stanovené v čl. 28 odst. 4 nemůže členský stát schválit zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na

▼M4

obalech a příbalovou informaci z důvodů potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví, předá podrobné odůvodnění svého postoje referenčnímu členskému státu, ostatním dotčeným členským státům a žadateli. Body, na něž je rozdílný názor, se neprodleně předloží koordinační skupině.

2. Komise přijme pokyny, které definují potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví.

3. V rámci koordinační skupiny všechny členské státy uvedené v odstavci 1 maximálně usilují o dosažení dohody o opatřeních, která je třeba přijmout. Poskytnou žadateli příležitost vyjádřit své stanovisko ústně nebo písemně. Pokud během 60 dní od oznámení bodů, na něž je rozdílný názor, dosáhnou členské státy dohody, zaznamená referenční členský stát dohodu, uzavře postup a vyrozumí o tom žadatele. Použije se čl. 28 odst. 5.

4. Pokud členské státy nedosáhnou dohody ve lhůtě 60 dnů stanovené v odstavci 3, je neprodleně uvědomena agentura s ohledem na uplatnění postupu podle článků 32, 33 a 34. Agentuře se předloží podrobný popis otázek, u nichž členské státy nemohly dosáhnout dohody, a důvody jejich rozdílných názorů. Kopie se zašle žadateli.

5. Jakmile je žadatel informován, že byla záležitost předložena agentuře, neprodleně předá agentuře kopii informací a dokumentů podle čl. 28 odst. 1 prvního pododstavce.

6. Za okolností uvedených v odstavci 4 mohou členské státy, které schválily zprávu o hodnocení, návrh souhrnu údajů o přípravku, označení na obalech a příbalové informace referenčního členského státu, na žádost žadatele zaregistrovat léčivý přípravek, aniž by vyčkaly výsledku postupu podle článku 32. V takovém případě není vydanou registrací dotčen výsledek postupu.

Článek 30

1. Jestliže byly v souladu s články 8, 10, 10a, 10b, 10c a 11 podány dvě nebo více žádostí o registraci určitého léčivého přípravku a členské státy přijaly rozdílná rozhodnutí o registraci léčivého přípravku či o jejím pozastavení nebo zrušení, mohou členský stát, Komise, žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci předložit záležitost Výboru pro humánní léčivé přípravky (dále jen „výbor“) k uplatnění postupu stanoveného v článcích 32, 33 a 34.

2. Na podporu harmonizace léčivých přípravků registrovaných ve Společenství předají členské státy každý rok koordinační skupině seznam léčivých přípravků, pro které by měl být vypracován harmonizovaný souhrn údajů o přípravku.

Koordinační skupina sestaví seznam s přihlédnutím k návrhům všech členských států a předá jej Komisi.

Komise nebo členský stát, ve shodě s agenturou a s přihlédnutím k názorům zúčastněných stran, mohou tyto přípravky předložit výboru v souladu s odstavcem 1.

Článek 31

1. Členské státy, Komise, žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci mohou ve zvláštních případech, které se týkají zájmů Společenství, předložit záležitost výboru k uplatnění postupu stanoveného v článcích 32, 33 a 34 před tím, než je přijato jakékoliv rozhodnutí o žádosti o registraci nebo o pozastavení či zrušení registrace nebo o jakékoliv jiné změně registrace, která se jeví nutná zejména pro zohlednění informací shromážděných podle hlavy IX.

▼M4

Daný členský stát nebo Komise jasně vymezí otázku, která se předkládá výboru k přezkoumání, a vyrozumí žadatele nebo držitele rozhodnutí o registraci.

Členské státy a žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci předají výboru veškeré dostupné informace týkající se dané záležitosti.

2. Jestliže se přezkoumání výborem týká série léčivých přípravků nebo terapeutické skupiny, může agentura omezit postup na určité specifické části registrace.

V tom případě se pro tyto léčivé přípravky použije článek 35, pouze pokud se na ně vztahují registrační postupy uvedené v této kapitole.

Článek 32

1. Odkazuje-li se na postup stanovený v tomto článku, přezkoumá výbor danou záležitost a vydá odůvodněné stanovisko do 60 dnů ode dne, kdy mu záležitost byla předložena.

V případech předložených výboru v souladu s články 30 a 31 může však výbor s přihlédnutím k názorům žadatelů nebo držitelů rozhodnutí o registraci tuto lhůtu prodloužit o dodatečnou dobu až 90 dnů.

V naléhavých případech může výbor na návrh svého předsedy stanovit kratší lhůtu.

2. K přezkoumání záležitosti jmenuje výbor jednoho ze svých členů zpravodajem. Výbor může také určit jednotlivé odborníky k poradám o zvláštních otázkách. Při jmenování odborníků vymezí výbor jejich úkoly a určí lhůtu pro jejich splnění.

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

Ke stanovisku výboru musí být přiložen návrh souhrnu údajů o přípravku pro daný přípravek a návrhy označení na obalech a příbalové informace.

Výbor může v případě potřeby vyzvat jakoukoliv jinou osobu, aby mu poskytla informace o projednávané záležitosti.

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

4. Agentura neprodleně vyrozumí žadatele nebo držitele rozhodnutí o registraci, pokud výbor dojde ke stanovisku, že

a) žádost nesplňuje kritéria pro registraci, nebo

b) souhrn údajů o přípravku navržený žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci podle článku 11 by měl být změněn, nebo

c) registrace by měla být udělena podmíněně s ohledem na podmínky, které jsou považovány za podstatné pro bezpečné a účinné použití léčivého přípravku včetně farmakovigilance, nebo

d) registrace by měla být pozastavena, změněna nebo zrušena.

Do 15 dnů od obdržení stanoviska může žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci písemně oznámit agentuře svůj úmysl požádat o přehodnocení stanoviska. V takovém případě předá agentuře podrobné odůvodnění této žádosti do 60 dnů od obdržení stanoviska.

Do 60 dnů od obdržení odůvodnění žádosti přezkoumá výbor své stanovisko v souladu s čl. 62 odst. 1 čtvrtým pododstavcem nařízení (ES) č. 726/2004. Důvody pro dosažené závěry se připojí ke zprávě o hodnocení uvedené v odstavci 5 tohoto článku.

5. Do 15 dnů od přijetí konečného stanoviska výboru předá agentura toto stanovisko členským státům, Komisi a žadateli nebo držiteli

▼M4

rozhodnutí o registraci společně se zprávou popisující hodnocení léčivého přípravku a uvádějící důvody pro závěry výboru.

V případě stanoviska ve prospěch udělení nebo zachování registrace daného léčivého přípravku a jeho uvedení na trh se ke stanovisku přiloží následující dokumenty:

a) návrh souhrnu údajů o přípravku podle článku 11,

b) veškeré podmínky ovlivňující registraci ve smyslu odst. 4 písm. c),

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

d) návrhy označení na obalech a příbalové informace.

▼B

Článek 33

Do ►M4 15 dnů ◄ od obdržení stanoviska připraví Komise s přihlédnutím k právním předpisům Společenství návrh rozhodnutí k dané žádosti.

V případě návrhu rozhodnutí, který předpokládá udělení registrace, se přiloží dokumenty uvedené ►M4 v čl. 32 odst. 5 druhém pododstavci ◄.

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

Návrh rozhodnutí se předá členským státům a žadateli ►M4 nebo držiteli rozhodnutí o registraci ◄.

▼M4

Článek 34

1. Komise přijme konečné rozhodnutí postupem podle čl. 121 odst. 3 do 15 dnů od ukončení tohoto postupu.

2. Jednací řád stálého výboru zřízeného podle čl. 121 odst. 1 se upraví tak, aby bylo přihlédnuto k úkolům, které mu jsou přiděleny podle této kapitoly.

Tyto úpravy zahrnují:

a) s výjimkou případů uvedených v čl. 33 třetím pododstavci se stanovisko stálého výboru vydává písemně;

b) členské státy mají 22 dnů na podání svých písemných připomínek k návrhu rozhodnutí Komisi. Má-li však být rozhodnutí přijato neodkladně, může předseda stanovit kratší lhůtu podle stupně naléhavosti. Tato lhůta nesmí být kratší než pět dnů, pokud nejde o výjimečné okolnosti;

c) členské státy mají možnost písemně požádat, aby byl návrh rozhodnutí projednán na plenární schůzi stálého výboru.

Pokud podle názoru Komise vyvolávají písemné připomínky členského státu důležité nové otázky vědecké nebo technické povahy, kterými se stanovisko vydané agenturou nezabývalo, pozastaví předseda postup a postoupí žádost zpět agentuře k dalšímu zvážení.

Ustanovení nezbytná pro provedení tohoto odstavce přijme Komise postupem podle čl. 121 odst. 2.

3. Rozhodnutí podle odstavce 1 je určeno všem členským státům a sdělí se pro informaci držiteli rozhodnutí o registraci nebo žadateli. Dotčené členské státy a referenční členský stát do 30 dnů od oznámení rozhodnutí buď udělí, nebo zruší registraci či provedou veškeré změny registrace nezbytné pro dosažení souladu s rozhodnutím, a přitom na rozhodnutí odkáží. Informují o tom Komisi a agenturu.

▼B

Článek 35

1. Jakákoliv žádost držitele rozhodnutí o registraci o změnu registrace, která byla udělena podle ustanovení této kapitoly, se předloží všem členským státům, které daný léčivý přípravek dříve zaregistrovaly.

▼M8 _____

▼M4 _____

▼M8 _____

▼B

2. Postup uvedený v článcích 32, 33 a 34 se použije obdobně pro změny registrace v případě arbitráže předložené Komisi.

Článek 36

1. Pokud se členský stát domnívá, že pro ochranu veřejného zdraví je nutná změna registrace udělené v souladu s ustanoveními této kapitoly, nebo že je nutné pozastavení či zrušení registrace, předloží tento členský stát neprodleně záležitost agentuře k uplatnění postupů stanovených v článcích 32, 33 a 34.

2. Aniž jsou dotčena ustanovení článku 31, může členský stát ve výjimečných případech, kdy je pro ochranu veřejného zdraví nezbytné rychlé opatření, až do přijetí konečného rozhodnutí pozastavit uvádění na trh a používání daného léčivého přípravku na svém území. Nejpozději následující pracovní den informuje Komisi a ostatní členské státy o důvodech svého opatření.

Článek 37

Články 35 a 36 se použijí obdobně na léčivé přípravky zaregistrované členskými státy před 1. lednem 1995 na základě stanoviska výboru vydaného podle článku 4 směrnice 87/22/EHS.

Článek 38

1. Agentura zveřejní výroční zprávu o uplatňování postupů uvedených v této kapitole a předá tuto zprávu pro informaci Evropskému parlamentu a Radě.

▼M4

2. Nejméně každých deset let zveřejní Komise zprávu o zkušenostech získaných na základě postupů popsaných v této kapitole a navrhne veškeré změny, které mohou být potřebné pro zdokonalení těchto postupů. Komise předloží tuto zprávu Evropskému parlamentu a Radě.

Článek 39

Ustanovení čl. 29 odst. 4, 5 a 6 a články 30 až 34 se nevztahují na homeopatické léčivé přípravky uvedené v článku 14.

Články 28 až 34 se nevztahují na homeopatické léčivé přípravky uvedené v čl. 16 odst. 2.

▼B

HLAVA IV

VÝROBA A DOVOZ

Článek 40

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby výroba léčivých přípravků na jejich území podléhala povolení. Toto povolení výroby se vyžaduje i pro léčivé přípravky určené pro vývoz.

2. Povolení uvedené v odstavci 1 se vyžaduje jak pro úplnou, tak pro dílčí výrobu a pro různé postupy přebalování, balení nebo úpravy balení.

Toto povolení se však nepožaduje pro přípravu, přebalování, změny v balení nebo pro úpravu balení, pokud jsou tyto postupy prováděny pouze za účelem výdeje lékárníky v lékárnách nebo osobami, kterým bylo v členských státech právními předpisy povoleno takové postupy provádět.

3. Povolení uvedené v odstavci 1 se rovněž požaduje pro dovoz do členského státu ze třetích zemí; tato hlava a článek 118 se na takový dovoz použijí stejně jako na výrobu.

▼M4

4. Členské státy předají agentuře kopii povolení podle odstavce 1. Agentura vloží tuto informaci do databáze Společenství uvedené v čl. 111 odst. 6.

▼B

Článek 41

Aby žadatel získal povolení výroby, musí splnit alespoň tyto požadavky:

a) specifikovat léčivé přípravky a lékové formy, které mají být vyráběny nebo dováženy, a také místo, kde mají být vyráběny a/nebo kontrolovány;

b) mít k dispozici pro výrobu nebo dovoz výše uvedených léčivých přípravků vhodné a dostatečné prostory, technické vybavení a kontrolní zařízení vyhovující požadavkům právních předpisů, které daný členský stát stanoví jak pro výrobu a kontrolu, tak pro skladování přípravků v souladu s článkem 20;

c) mít k dispozici služby alespoň jedné kvalifikované osoby ve smyslu článku 48.

Žadatel ve své žádosti uvede údaje dokládající splnění výše uvedených požadavků.

Článek 42

1. Příslušný orgán členského státu nevydá povolení výroby, dokud se prostřednictvím šetření provedeného svými zástupci nepřesvědčí o správnosti údajů poskytnutých podle článku 41.

2. Za účelem zajištění souladu s požadavky uvedenými v článku 41 může být povolení podmíněno splněním určitých závazků uložených buď při udělení povolení, nebo později.

3. Povolení platí pouze pro prostory uvedené v žádosti a pro léčivé přípravky a lékové formy uvedené v téže žádosti.

▼B

Článek 43

Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby doba potřebná k udělení povolení výroby nepřekročila 90 dnů ode dne, kdy příslušný orgán obdržel žádost.

Článek 44

Jestliže držitel povolení výroby žádá o změnu kteréhokoliv z údajů uvedených v čl. 41 odst. 1 písm. a) a b), doba potřebná pro vyřízení tohoto požadavku nesmí překročit 30 dnů. Ve výjimečných případech může být tato lhůta prodloužena na 90 dnů.

Článek 45

Příslušný orgán členského státu může vyžadovat od žadatele další informace týkající se údajů předložených podle článku 41 a kvalifikované osoby uvedené v článku 48; pokud příslušný orgán využije tohoto práva, lhůty uvedené v článcích 43 a 44 se pozastaví, dokud nejsou dodány požadované doplňující údaje.

Článek 46

Držitel povolení výroby je povinen alespoň

a) mít k dispozici pracovníky, kteří splňují požadavky právních předpisů platných v daném členském státě týkajících se výroby a kontrol;

b) zacházet s registrovanými léčivými přípravky jen v souladu s právními předpisy daných členských států;

c) předem oznámit příslušnému orgánu jakékoliv zamýšlené změny kteréhokoliv z údajů předložených podle článku 41; příslušný orgán musí být v každém případě okamžitě informován, pokud je kvalifikovaná osoba uvedená v článku 48 neočekávaně nahrazena;

d) umožnit zástupcům příslušného orgánu daného členského státu kdykoli přístup do svých prostor;

e) umožnit kvalifikované osobě uvedené v článku 48 vykonávat své povinnosti, například jí dát k dispozici veškerá potřebná zařízení;

▼M4

f) dodržovat zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro léčivé přípravky a používat jako výchozí suroviny jen účinné látky, které byly vyrobeny v souladu s podrobnými pokyny pro správnou výrobní praxi pro výchozí suroviny.

▼M7

Toto písmeno se použije také pro určité pomocné látky, jejichž seznam i zvláštní podmínky použití stanoví směrnice přijatá Komisí. Toto opatření, jež má za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice jejím doplněním, se přijme regulativním postupem s kontrolou podle čl. 121 odst. 2a.

▼M4

Článek 46a

1. Pro účely této směrnice zahrnuje výroba účinných látek použitých jako výchozí suroviny jak úplnou, tak dílčí výrobu nebo dovoz účinné látky použité jako výchozí surovina ve smyslu části I bodu 3.2.1.1 písm. b) přílohy I a různé procesy rozdělování, balení nebo úpravy balení před jejím použitím v léčivém přípravku, včetně přebalování a přeznačování, které provádí distributor výchozích surovin.

▼M7

2. Komise může upravit odstavec 1 za účelem přizpůsobení vědeckému a technickému pokroku. Toto opatření, jež má za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijme regulativním postupem s kontrolou podle čl. 121 odst. 2a.

▼B

Článek 47

▼M7

Zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro léčivé přípravky podle čl. 46 písm. f) se přijmou formou směrnice. Toto opatření, jež má za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice jejím doplněním, se přijme regulativním postupem s kontrolou podle čl. 121 odst. 2a.

▼B

Podrobné pokyny v souladu s uvedenými zásadami Komise zveřejní a v případě potřeby pozmění tak, aby bylo přihlédnuto k technickému a vědeckému pokroku.

▼M4

Zásady správné výrobní praxe pro účinné látky použité jako výchozí suroviny podle čl. 46 písm. f) se přijmou ve formě podrobných pokynů.

Komise také zveřejní pokyny pro formu a obsah povolení uvedeného v čl. 40 odst. 1, pro zprávy uvedené v čl. 111 odst. 3 a pro formu a obsah osvědčení správné výrobní praxe uvedeného v čl. 111 odst. 5.

▼B

Článek 48

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby měl držitel povolení výroby trvale a nepřetržitě k dispozici služby nejméně jedné kvalifikované osoby, která splňuje podmínky stanovené v článku 49 a která je odpovědná zejména za plnění povinností vymezených v článku 51.

2. Jestliže držitel povolení splňuje osobně podmínky stanovené v článku 49, může převzít odpovědnost podle odstavce 1 sám.

Článek 49

1. Členské státy zajistí, aby kvalifikovaná osoba uvedená v článku 48 splňovala ►M4 ——————— ◄ podmínky kvalifikace stanovené v odstavcích 2 a 3.

2. Kvalifikovaná osoba musí být držitelem diplomu, osvědčení nebo jiného dokladu o dosažené kvalifikaci udělovaného při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného daným členským státem za rovnocenné, zahrnujícího alespoň čtyři roky teoretické a praktické výuky v jednom z následujících vědních oborů: farmacie, lékařství, veterinární lékařství, chemie, farmaceutická chemie a technologie, biologie.

Minimální doba trvání vysokoškolského studia může však být tři a půl roku, pokud po studiu následuje období teoretického a praktického výcviku trvajícího alespoň jeden rok a zahrnujícího výcvikové období alespoň šesti měsíců v lékárně otevřené pro veřejnost, ukončeného zkouškou na vysokoškolské úrovni.

Pokud v členském státě existují současně dvě vysokoškolská studia nebo dvě studia státem uznaná za rovnocenná a pokud jedno z nich trvá čtyři roky a druhé tři roky, splňuje podmínku trvání uvedenou ve druhém pododstavci i tříleté studium vedoucí k diplomu, osvědčení nebo jinému dokladu o dosažení kvalifikace udělovanému při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného za rovnocenné, pokud jsou diplomy, osvědčení nebo jiné doklady o dosažení kvalifi-

▼B

kace udělované při ukončení obou studií uznávány daným státem za rovnocenné.

Studium musí zahrnovat teoretickou a praktickou výuku alespoň těchto základních předmětů:

— aplikovaná fyzika,

— obecná a anorganická chemie,

— organická chemie,

— analytická chemie,

— farmaceutická chemie včetně analýzy léčivých přípravků,

— obecná a aplikovaná biochemie (lékařská),

— fyziologie,

— mikrobiologie,

— farmakologie,

— farmaceutická technologie,

— toxikologie,

— farmakognosie (výuka složení a účinků přírodních účinných látek rostlinného a živočišného původu).

Výuka těchto předmětů by měla být natolik vyvážená, aby umožnila dané osobě plnit povinnosti uvedené v článku 51.

Pokud některé diplomy, osvědčení nebo jiné doklady o dosažení kvalifikace uvedené v prvním pododstavci nesplňují kritéria stanovená v tomto odstavci, příslušný orgán členského státu se ujistí, že daná osoba prokazuje dostatečné znalosti zmíněných předmětů.

3. Kvalifikovaná osoba musí mít alespoň dvouletou praktickou zkušenost v jednom nebo více podnicích, které mají povolení výroby léčivých přípravků, v oboru kvalitativní analýzy léčivých přípravků, kvantitativní analýzy účinných látek a zkoušení a kontrol nezbytných k zajištění jakosti léčivých přípravků.

Délka praktické zkušenosti může být zkrácena o jeden rok, pokud vysokoškolské studium trvá alespoň pět let, a o rok a půl, pokud studium trvá alespoň šest let.

Článek 50

1. Osoba vykonávající v členském státě činnosti osoby uvedené v článku 48 v době, kdy začala být používána směrnice 75/319/EHS, je oprávněna pokračovat ►**M4** ve Společenství ◄ ve vykonávání těchto činností, aniž by splňovala ustanovení článku 49.

2. Držitel diplomu, osvědčení nebo jiného dokladu o dosažení kvalifikace udělovaného při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného daným členským státem za rovnocenné ve vědním oboru, který mu umožňuje vykonávat činnost osoby uvedené v článku 48 v souladu s právními předpisy daného státu, může, jestliže zahájil studium před 21. květnem 1975, být považován za způsobilého vykonávat v daném státě povinnosti osoby uvedené v článku 48 za předpokladu, že před 21. květnem 1985 vykonával alespoň po dobu dvou let v jednom nebo více podnicích, kterým bylo uděleno povolení výroby, následující činnosti: dozor při výrobě a/nebo kvalitativní a kvantitativní analýzy účinných látek a zkoušení a kontroly nezbytné k zajištění jakosti léčivých přípravků, a to pod přímým dohledem osoby uvedené v článku 48.

Jestliže daná osoba získala praktické zkušenosti uvedené v prvním pododstavci před 21. květnem 1965, požaduje se, aby bezprostředně

▼B

před vykonáváním těchto činností ukončila další jednoletou praktickou zkušenost v souladu s podmínkami uvedenými v prvním pododstavci.

Článek 51

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby kvalifikovaná osoba uvedená v článku 48, aniž je dotčen její vztah k držiteli povolení výroby, byla v souvislosti s postupy uvedenými v článku 52 odpovědná za zabezpečení toho, aby:

a) v případě léčivých přípravků vyráběných v daném členském státě byla každá šarže léčivých přípravků vyrobena a kontrolována v souladu s právními předpisy platnými v daném členském státě a v souladu s požadavky registrace;

▼M4

b) v případě léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí, bez ohledu na to, zda byl přípravek vyroben ve Společenství, byla každá výrobní šarže podrobena v členském státě úplné kvalitativní analýze, kvantitativní analýze alespoň všech účinných látek a všem dalším zkouškám nebo kontrolám nezbytným k zajištění jakosti léčivých přípravků v souladu s požadavky registrace.

▼B

Šarže léčivých přípravků, které byly podrobeny takovýmto kontrolám v členském státě, jsou při uvedení na trh v jiném členském státě osvobozeny od kontrol, pokud jsou k nim připojeny protokoly o kontrole podepsané kvalifikovanou osobou.

2. Pokud byla v případě léčivých přípravků dovážených ze třetí země Společenstvím učiněna s vyvážející zemí příslušná ujednání zaručující, že výrobce léčivého přípravku uplatňuje standardy správné výrobní praxe, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům stanoveným Společenstvím, a že kontroly uvedené v odstavci 1 písmenu b) jsou prováděny ve vyvážející zemi, může být kvalifikovaná osoba zproštěna odpovědnosti za provedení takových kontrol.

3. Ve všech případech, a zejména jsou-li léčivé přípravky propouštěny k prodeji, osvědčí kvalifikovaná osoba v registru nebo v rovnocenném dokumentu stanoveném k tomuto účelu, že každá výrobní šarže odpovídá ustanovením tohoto článku; uvedený registr nebo rovnocenný dokument se průběžně aktualizuje podle prováděných činností a je k dispozici zástupcům příslušného orgánu po dobu stanovenou předpisy daného členského státu, v každém případě nejméně po dobu pěti let.

Článek 52

Členské státy zajistí plnění povinností kvalifikovaných osob uvedených v článku 48 buď prostřednictvím odpovídajících správních opatření nebo tím, že takové osoby podřídí profesnímu kodexu.

Členské státy mohou stanovit, že se funkce takové osoby v případě zahájení správního nebo disciplinárního řízení proti ní pro zanedbání jejích povinností pozastavuje.

Článek 53

Ustanovení této hlavy jsou použitelná také pro homeopatické léčivé přípravky.

▼B

HLAVA V

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Článek 54

1. Následující údaje musejí být uvedeny na vnějším obalu léčivých přípravků nebo na vnitřním obalu, pokud vnější obal neexistuje:

▼M4

a) název léčivého přípravku, za kterým následuje jeho síla a léková forma a případně údaj, zda je určen k použití pro kojence, děti, nebo dospělé; jestliže přípravek obsahuje až tři účinné látky, připojí se mezinárodní nechráněný název (INN), nebo pokud neexistuje, běžný název;

▼B

b) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah účinných látek v jednotce dávky nebo podle podávané formy v daném objemu či hmotnosti, za použití jejich běžných názvů;

c) léková forma a obsah udaný jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku;

d) seznam těch pomocných látek, které mají známé účinky a jsou zahrnuty ►M4 v podrobných pokynech ◄ zveřejněných podle článku 65. Jestliže se však jedná o injekční, topické či oční přípravky, musí být uvedeny všechny pomocné látky;

▼M4

e) způsob a v případě potřeby cesta podání. Vyhradí se místo pro údaj o předepsaném dávkování;

f) zvláštní upozornění, že léčivý přípravek musí být uchováván mimo dosah a dohled dětí;

▼B

g) zvláštní upozornění, jestliže je to u daného léčivého přípravku nutné;

h) srozumitelně uvedené datum ukončení použitelnosti (měsíc/rok);

i) v případě potřeby zvláštní opatření pro skladování;

▼M4

j) v případě potřeby zvláštní opatření týkající se odstraňování nepoužitých léčivých přípravků nebo odpadu pocházejícího z léčivých přípravků stejně jako odkaz na vhodný zavedený systém sběru;

k) jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci a případně jméno jím jmenovaného zástupce;

▼B

l) číslo registrace;

m) číslo výrobní šarže;

▼M4

n) návod k použití v případě léčivých přípravků vydávaných bez předpisu.

▼B

Článek 55

1. Údaje stanovené ►M4 v článku 54 ◄ se uvádějí na vnitřních obalech, pokud nejde o vnitřní obaly podle odstavců 2 a 3.

2. Jedná-li se o vnitřní obaly ve formě blistrů umístěné ve vnějších obalech, které jsou v souladu s požadavky stanovenými v článcích 54 a 62, uvedou se na vnitřních obalech alespoň následující údaje:

▼M4

— název léčivého přípravku podle čl. 54 písm. a),

▼B

— jméno držitele rozhodnutí o registraci přípravku,

— datum ukončení použitelnosti,

— číslo šarže.

3. Na malých vnitřních obalech, na kterých není možné uvést údaje stanovené v článcích 54 a 62, musí být uvedeny alespoň následující údaje:

▼M4

— název léčivého přípravku podle čl. 54 písm. a) a v případě potřeby cesta podání,

▼B

— způsob podání,

— datum ukončení použitelnosti,

— číslo šarže,

— obsah udaný jako hmotnost, objem nebo počet dávek.

Článek 56

Údaje uvedené v článcích 54, 55 a 62 musí být snadno čitelné, jasně srozumitelné a nesmazatelné.

▼M4

Článek 56a

Název léčivého přípravku podle čl. 54 písm. a) musí být uveden na obalu také Braillovým písmem. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby byla příbalová informace na žádost organizací pacientů dostupná ve formátech pro nevidomé a slabozraké.

▼B

Článek 57

Odchylně od článku 60 mohou členské státy požadovat použití takového způsobu označení na obalu, aby bylo možné uvádět:

— cenu léčivého přípravku,

— podmínky úhrady organizacemi odpovědnými za sociální a zdravotní pojištění,

— stanovený způsob výdeje pacientovi podle VI,

— údaje pro identifikaci a ověření autenticity.

▼M4

Při použití tohoto článku pro přípravky registrované podle nařízení (ES) č. 726/2004 se členské státy řídí podrobnými pokyny podle článku 65 této směrnice.

▼B

Článek 58

Pokud nejsou všechny informace požadované v článcích 59 a 62 uvedeny přímo na vnějším nebo vnitřním obalu, musí balení každého léčivého přípravku povinně obsahovat příbalovou informaci.

▼M4

Článek 59

1. Příbalová informace musí být vypracována v souladu se souhrnem údajů o přípravku; musí obsahovat následující údaje v uvedeném pořadí:

a) pro identifikaci léčivého přípravku:

   i) název léčivého přípravku, za kterým následuje jeho síla a léková forma a případně údaj, zda je určen k použití pro kojence, děti, nebo dospělé. Běžný název musí být uveden, jestliže přípravek obsahuje pouze jednu účinnou látku a jeho název je vymyšlený,

   ii) farmakoterapeutická skupina nebo způsob účinku v pojmech snadno srozumitelných pro pacienta;

b) léčebné indikace;

c) výčet informací, které je nezbytné znát před užitím léčivého přípravku:

   i) kontraindikace,

   ii) vhodná bezpečnostní opatření při použití,

   iii) formy interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce (například alkohol, tabák, potraviny), které mohou ovlivnit účinek léčivého přípravku,

   iv) zvláštní upozornění;

d) potřebné a obvyklé pokyny pro správné použití, zejména:

   i) dávkování,

   ii) způsob a v případě potřeby i cesta podání,

   iii) frekvence podávání, v případě potřeby s uvedením časového údaje, kdy se může nebo musí léčivý přípravek podat,

   a případně podle povahy přípravku

   iv) trvání léčby, pokud by mělo být omezeno,

   v) opatření v případě předávkování (například příznaky, postupy v naléhavých případech),

   vi) jak postupovat, jestliže nebyla užita jedna nebo více dávek,

   vii) v případě potřeby poukaz na riziko dopadů přerušení podávání,

   viii) zvláštní doporučení, aby byl v případě potřeby vyjasnění použití přípravku konzultován lékař nebo lékárník;

e) popis nežádoucích účinků, které se mohou objevit při běžném používání léčivého přípravku, a v případě nutnosti opatření, jež je třeba v takovém případě přijmout; pacient by měl být výslovně vyzván, aby oznámil svému lékaři nebo lékárníkovi každý nežádoucí účinek, který není uveden v příbalové informaci;

f) odkaz na datum ukončení použitelnosti uvedené na obalu s:

   i) varováním před používáním přípravku po tomto datu,

   ii) případnými zvláštními opatřeními pro uchovávání,

   iii) v případě potřeby upozorněním na určité viditelné známky snížené jakosti přípravku,

   iv) úplným kvalitativním složením (účinné látky a pomocné látky) a kvantitativním složením, pokud jde o účinné látky, za použití běžných názvů, a to pro každou variantu léčivého přípravku,

   v) lékovou formou a obsahem udaným jako hmotnost, objem nebo jednotky dávek pro každou variantu přípravku,

   vi) jménem a adresou držitele rozhodnutí o registraci a případně jménem jím jmenovaných zástupců v členských státech,

▼M4

vii) jménem a adresou výrobce;

g) pokud je léčivý přípravek registrován podle článků 28 až 39 v dotčených členských státech pod různými názvy, seznam názvů registrovaných jednotlivými členskými státy;

h) datum, kdy byla příbalová informace naposledy revidována.

2. Ve výčtu uvedeném v odst. 1 písm. c) se:

a) zohlední zvláštní podmínky pro určité kategorie uživatelů (děti, těhotné nebo kojící ženy, starší osoby, osoby se zvláštními patologickými stavy),

b) v případě potřeby uvedou možné účinky na schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje,

c) uvedou ty pomocné látky, jejichž znalost je důležitá pro bezpečné a účinné použití léčivého přípravku a které jsou zahrnuty v podrobných pokynech zveřejněných podle článku 65.

3. Příbalová informace musí odrážet výsledky konzultací s cílovými skupinami pacientů, aby se zajistilo, že je čitelná, jasná a jednoduše použitelná.

▼B

Článek 60

Členské státy nesmí zakázat nebo bránit uvedení léčivých přípravků na trh na svém území z důvodů souvisejících s označením na obalu nebo s příbalovou informací, pokud je takové označení nebo příbalová informace v souladu s požadavky této hlavy.

Článek 61

▼M4

1. Se žádostí o registraci léčivého přípravku se orgánům příslušným k udělení registrace předkládá jeden či více vzorů vnějšího a vnitřního obalu léčivého přípravku společně s návrhem příbalové informace. Příslušnému orgánu se rovněž předkládají výsledky posouzení provedených ve spolupráci s cílovými skupinami pacientů.

▼B

2. Příslušný orgán registraci zamítne, jestliže označení na obalu nebo příbalová informace neodpovídají ustanovením této hlavy nebo nejsou v souladu s údaji uvedenými v souhrnu údajů o přípravku.

3. Všechny navrhované změny údajů v označení na obalu nebo v příbalové informaci, na které se vztahuje tato hlava a které nesouvisejí se souhrnem údajů o přípravku, se předkládají orgánům příslušným k udělení registrace. Jestliže příslušné orgány nevznesou námitky proti navrhované změně do 90 dnů od předložení žádosti, žadatel smí tuto změnu provést.

4. Skutečnost, že příslušné orgány nezamítnou registraci podle odstavce 2 nebo změnu označení na obalu či příbalové informace podle odstavce 3, nemá žádný vliv na obecnou právní odpovědnost výrobce ►M4 a ◄ držitele rozhodnutí o registraci.

Článek 62

Na vnějším obalu nebo v příbalové informaci mohou být symboly nebo piktogramy navržené k objasnění některých informací uvedených v článku 54 a čl. 59 odst. 1 a dalších informací v souladu se souhrnem údajů o přípravku, které jsou užitečné ►M4 pro pacienta ◄; nepřípustné jsou jakékoliv prvky propagačního charakteru.

▼B

Článek 63

1. Údaje v označení na obalu uvedené v článcích 54, 59 a 62 musí být uvedeny v úředním jazyce nebo úředních jazycích členského státu, ve kterém je přípravek uváděn na trh.

Ustanovení prvního pododstavce nebrání uvedení těchto údajů v několika jazycích, pokud jsou ve všech použitých jazycích uvedeny stejné údaje.

▼M4

V případě určitých léčivých přípravků pro vzácná onemocnění se mohou na základě odůvodněného požadavku uvést údaje vyjmenované v článku 54 jen v jednom z úředních jazyků Společenství.

2. Příbalová informace musí být formulována a sestavena tak, aby byla jasná a srozumitelná a aby umožňovala uživatelům počínat si náležitě, v případě potřeby za pomoci zdravotnických pracovníků. Příbalová informace musí být snadno čitelná v úředním jazyce nebo úředních jazycích členského státu, ve kterém je léčivý přípravek uváděn na trh.

První pododstavec nebrání tomu, aby byla příbalová informace vytištěna v několika jazycích, pokud jsou ve všech použitých jazycích uvedeny stejné informace.

3. Není-li přípravek určen k poskytnutí přímo pacientovi, mohou příslušné orgány upustit od požadavku, aby byly v označení na obalu a v příbalové informaci uvedeny určité údaje a aby byla příbalová informace v úředním jazyce či úředních jazycích členského státu, ve kterém je přípravek uváděn na trh.

▼B

Článek 64

Pokud nejsou ustanovení této hlavy dodržována a výzva doručená dotčené osobě zůstane bez účinku, mohou příslušné orgány členských států pozastavit registraci, dokud nebudou označení na obalu a příbalová informace daného léčivého přípravku uvedeny do souladu s požadavky této hlavy.

▼M4

Článek 65

Po konzultaci s členskými státy a zúčastněnými stranami Komise vypracuje a zveřejní podrobné pokyny týkající se zejména:

a) formulace určitých zvláštních upozornění pro určité kategorie léčivých přípravků,

b) potřeby zvláštních informací týkajících se léčivých přípravků vydávaných bez předpisu,

c) čitelnosti údajů v označení na obalech a v příbalové informaci,

d) způsobů identifikace a ověření autentičnosti léčivých přípravků,

e) seznamu pomocných látek, které musí být uvedeny v označení na obalech léčivých přípravků, a požadovaného způsobu jejich uvedení,

f) harmonizovaných prováděcích pravidel k článku 57.

▼B

Článek 66

1. Vnější a vnitřní obal léčivých přípravků obsahujících radionuklidy musí být označen v souladu s předpisy pro bezpečnou přepravu radioaktivních materiálů stanovenými Mezinárodní agenturou pro atomovou

▼B

energii. Kromě toho musí být označení na obalu v souladu s ustanoveními uvedenými v odstavcích 2 a 3.

2. Označení na stínícím obalu musí obsahovat údaje uvedené v článku 54. Kromě toho musí označení na stínícím obalu plně vysvětlovat kódování použité na lahvičce a musí uvádět tam, kde je to nezbytné, k danému času a datu množství radioaktivity na dávku nebo na lahvičku a počet tobolek nebo u kapalin počet mililitrů ve vnitřním obalu.

3. Lahvička musí být označena těmito informacemi:

— názvem nebo kódem léčivého přípravku včetně názvu nebo chemické značky radionuklidu,

— identifikací šarže a datem ukončení použitelnosti,

— mezinárodním symbolem pro radioaktivitu,

▼M4

— jménem a adresou výrobce,

▼B

— množstvím radioaktivity podle odstavce 2.

Článek 67

Příslušný orgán zajistí, aby k balení radiofarmak, radionuklidových generátorů, kitů pro radionuklidy nebo radionuklidových prekurzorů byla přiložena podrobná příbalová informace. Text této informace musí být vytvořen v souladu s článkem 59. Kromě toho musí informace zahrnovat všechna opatření, která má uživatel a pacient učinit během přípravy a podání léčivého přípravku, a zvláštní opatření pro zneškodnění vnitřního obalu a jeho nepoužitého obsahu.

Článek 68

Aniž je dotčen článek 69, musí být označení na obalu homeopatických léčivých přípravků v souladu s ustanoveními této hlavy a musí v něm být jasně a čitelně vyznačena jejich homeopatická povaha.

Článek 69

1. Kromě zřetelného uvedení slov „homeopatický léčivý přípravek“ se v označení na obalu a případně v příbalové informaci léčivých přípravků podle čl. 14 odst. 1 uvedou následující, a žádné další, informace:

▼M4

— vědecký název základní látky či základních látek, za kterým následuje stupeň ředění s užitím symbolů lékopisu použitého podle čl. 1 odst. 5; je-li homeopatický léčivý přípravek složen ze dvou nebo více základních látek, mohou být vědecké názvy základních látek v označení na obalech doplněny vymyšleným názvem,

▼B

— jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci a případně výrobce,

— způsob podání a v případě nutnosti cesta podání,

— jasně uvedené datum ukončení použitelnosti (měsíc, rok),

— léková forma,

— obsah balení určeného k výdeji,

— v případě potřeby zvláštní opatření pro skladování,

— zvláštní upozornění, pokud je pro léčivý přípravek nezbytné,

▼B

— číslo výrobní šarže,

— číslo registrace,

— „homeopatický léčivý přípravek bez schválených léčebných indikací“,

▼M4

— upozornění pro uživatele, aby se poradil s lékařem, jestliže příznaky přetrvávají.

▼B

2. Odchylně od odstavce 1 mohou členské státy požadovat použití určitých typů označení na obalu pro vyznačení:

— ceny léčivého přípravku,

— podmínek úhrady ze strany orgánů zdravotního a sociálního pojištění.

HLAVA VI

KLASIFIKACE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Článek 70

1. Při udělení registrace určí příslušné orgány klasifikaci léčivého přípravku jako

— léčivý přípravek podléhající omezení výdeje na lékařský předpis,

— léčivý přípravek nepodléhající omezení výdeje na lékařský předpis.

Za tímto účelem se použijí kritéria stanovená v čl. 71 odst. 1.

2. Příslušné orgány mohou stanovit podkategorie pro léčivé přípravky, které lze vydat pouze na lékařský předpis. V takovém případě se odvolají na následující klasifikaci:

▼M4

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

▼B

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

▼M4

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

▼B

Článek 71

1. Léčivé přípravky podléhají omezení výdeje na lékařský předpis, pokud

— mohou i při správném používání představovat přímé nebo nepřímé nebezpečí, jsou-li používány bez lékařského dohledu, nebo

— jsou často a ve velmi širokém rozsahu používány nesprávně, a v důsledku toho mohou představovat přímé nebo nepřímé nebezpečí pro lidské zdraví, nebo

— obsahují látky nebo přípravky z látek, jejichž účinnost a/nebo nežádoucí účinky vyžadují další výzkum, nebo

— jsou běžně předepisovány lékařem k parenterálnímu podání.

▼B

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

— léčivý přípravek obsahuje v množství neumožňujícím výdej bez lékařského předpisu látku klasifikovanou jako omamnou nebo psychotropní ve smyslu platných mezinárodních smluv, jako jsou úmluvy Organizace spojených národů z let 1961 a 1971, nebo

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

— léčivý přípravek obsahuje látku, která na základě toho, že je nová, nebo na základě svých vlastností může být v rámci preventivních opatření považována za příslušnou ke skupině uvedené v druhé odrážce.

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

— léčivý přípravek je pro své farmakologické vlastnosti nebo proto, že je nový, nebo v zájmu veřejného zdraví vyhrazen pro léčbu, která může být prováděna pouze ve zdravotnických zařízeních ústavní péče,

— léčivý přípravek se používá k léčbě onemocnění, která musí být diagnostikována ve zdravotnických zařízeních ústavní péče nebo v zařízeních s odpovídajícím diagnostickým vybavením, třebaže podávání a následné sledování může být prováděno jinde, nebo

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

4. Příslušný orgán může upustit od uplatnění odstavců 1, 2 a 3 s ohledem na

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

b) jiné okolnosti použití, které stanovil.

5. I když příslušný orgán nestanoví podkategorie léčivých přípravků podle čl. 70 odst. 2, vezme nicméně v úvahu kritéria uvedená v odstavcích 2 a 3 tohoto článku při rozhodování, zda bude léčivý přípravek klasifikován jako přípravek, jehož výdej je vázán pouze na lékařský předpis.

Článek 72

Léčivé přípravky nepodléhající omezení výdeje na lékařský předpis jsou ty, které nesplňují kritéria uvedená v článku 71.

Článek 73

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

▼M4

Článek 74

Jsou-li příslušným orgánům oznámeny nové skutečnosti, přezkoumají je a v případě potřeby změní klasifikaci léčivého přípravku za použití kritérií uvedených v článku 71.

Článek 74a

Jestliže byla povolena změna klasifikace léčivého přípravku na základě významných předklinických zkoušek nebo klinických hodnocení, nesmí vzít příslušný orgán v úvahu výsledky těchto zkoušek nebo hodnocení při posuzování žádosti o změnu klasifikace stejné látky podané jiným žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci po dobu jednoho roku od povolení první změny.

▼B

Článek 75

Každý rok sdělí členské státy Komisi a ostatním členským státům změny provedené v seznamu podle článku 73.

HLAVA VII

DISTRIBUCE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Článek 76

►M4 1. ◄ Aniž je dotčen článek 6, přijmou členské státy veškerá vhodná opatření, aby na jejich území byly distribuovány pouze ty léčivé přípravky, kterým byla udělena registrace v souladu s právem Společenství.

▼M4

2. Pro účely distribuce a skladování musí být léčivým přípravkům udělena registrace podle nařízení (ES) č. 726/2004 nebo příslušnými orgány členského státu podle této směrnice.

3. Každý distributor, který není držitelem rozhodnutí o registraci a dováží přípravek z jiného členského státu, oznámí držiteli rozhodnutí o registraci a příslušnému orgánu členského státu, do kterého bude přípravek dovážen, svůj úmysl jej dovážet. V případě přípravků, kterým nebyla udělena registrace podle nařízení (ES) č. 726/2004, nejsou oznámením příslušnému orgánu dotčeny doplňkové postupy stanovené právními předpisy daného členského státu.

▼B

Článek 77

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby distribuce léčivých přípravků podléhala držení povolení provozovat činnost distributora léčivých přípravků, v němž je uvedeno místo, pro které platí.

2. Pokud osoby oprávněné nebo zmocněné vydávat léčivé přípravky veřejnosti mohou podle vnitrostátních právních předpisů také provozovat distribuci, podléhají takové osoby povolení uvedenému v odstavci 1.

3. Držení povolení výroby zahrnuje povolení distribuovat léčivé přípravky, na které se dané povolení vztahuje. Držení povolení provozovat činnost distributora léčivých přípravků nezbavuje povinnosti mít povolení výroby a dodržovat podmínky stanovené v tomto ohledu, a to i v případě, kdy jsou výroba nebo dovoz druhotné.

▼B

4. Na žádost Komise nebo kteréhokoli členského státu dodají členské státy veškeré příslušné informace týkající se jednotlivých povolení, která udělily podle odstavce 1.

5. Provádění kontrol osob oprávněných provozovat činnost distributora léčivých přípravků a inspekcí jejich prostor je odpovědností členského státu, který udělil povolení.

6. Členský stát, který udělil povolení uvedené v odstavci 1, pozastaví nebo zruší dané povolení, jestliže již nejsou podmínky povolení plněny. Neprodleně o tom uvědomí ostatní členské státy a Komisi.

7. Pokud má členský stát za to, že držitel povolení uděleného jiným členským státem podle odstavce 1 neplní nebo již neplní podmínky povolení, uvědomí o tom neprodleně Komisi a další členský stát, kterého se to týká. Tento další členský stát přijme nezbytná opatření a uvědomí Komisi a první členský stát o přijatých rozhodnutích a důvodech pro tato rozhodnutí.

Článek 78

Členské státy zajistí, aby posouzení žádosti o povolení distribuce netrvalo déle než 90 dnů ode dne, kdy příslušný orgán daného členského státu žádost obdržel.

Příslušný orgán může podle potřeby požadovat, aby žadatel dodal všechny nezbytné informace týkající se podmínek povolení. Pokud orgán využije této možnosti, pozastaví se lhůta uvedená v prvním odstavci, dokud nejsou dodány požadované dodatečné údaje.

Článek 79

Pro získání povolení distribuce musí žadatelé splnit alespoň tyto požadavky:

a) musí mít vhodné a odpovídající prostory, zařízení a vybavení, aby zajistili řádné skladování a distribuci léčivých přípravků;

b) musí mít pracovníky, a zejména kvalifikovanou osobu určenou jako odpovědnou, kteří splňují podmínky stanovené právními předpisy daného členského státu;

c) musí zaručit, že splní povinnosti, které jim ukládá článek 80.

Článek 80

Držitelé povolení distribuce musí splnit alespoň tyto požadavky:

a) musí kdykoliv zpřístupnit prostory, zařízení a vybavení uvedené v čl. 79 písm. a) osobám odpovědným za jejich inspekce;

b) musí získávat své dodávky léčivých přípravků pouze od osob, které samy mají povolení distribuce nebo které jsou zproštěny povinnosti získat takové povolení podle čl. 77 odst. 3;

c) musí dodávat léčivé přípravky pouze osobám, které samy mají povolení distribuce nebo jsou oprávněny či zmocněny vydávat léčivé přípravky veřejnosti v daném členském státě;

d) musí mít nouzový plán, který zajišťuje účinné provedení jakéhokoli stažení z trhu nařízeného příslušnými orgány nebo prováděného ve spolupráci s výrobcem nebo držitelem rozhodnutí o registraci daného léčivého přípravku;

e) musí uchovávat záznamy buď ve formě nákupních/prodejních faktur, nebo na počítači či v jakékoliv jiné formě, jež poskytují o každé operaci s obdrženými nebo odeslanými léčivými přípravky alespoň tyto informace:

▼B

— datum,

— název léčivého přípravku,

— obdržené nebo odeslané množství,

— jméno a adresu dodavatele, případně příjemce;

f) musí uchovávat záznamy uvedené v písmenu e) k dispozici příslušným orgánům pro účely inspekce po dobu pěti let;

g) musí dodržovat zásady a pokyny správné distribuční praxe pro léčivé přípravky uvedené v článku 84.

▼M4

Článek 81

S ohledem na dodávání léčivých přípravků lékárníkům a osobám oprávněným nebo zmocněným vydávat léčivé přípravky veřejnosti neuloží členské státy držiteli povolení distribuce, které bylo uděleno jiným členským státem, žádné povinnosti, zejména povinnosti veřejné služby, přísnější než ty, jež ukládají osobám, kterým samy povolily provádět odpovídající činnosti.

Držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku a distributoři daného léčivého přípravku skutečně uváděného na trh členského státu musí v rámci svých odpovědností zajistit odpovídající a stálé dodávky daného léčivého přípravku lékárnám a osobám zmocněným vydávat léčivé přípravky tak, aby byly pokryty potřeby pacientů v daném členském státě.

Opatření k provedení tohoto článku by měla být navíc odůvodněna na základě ochrany veřejného zdraví a být úměrná cílům takové ochrany v souladu s pravidly Smlouvy, zejména s těmi, která se týkají volného pohybu zboží a hospodářské soutěže.

▼B

Článek 82

Ke všem dodávkám léčivých přípravků osobám oprávněným nebo zmocněným vydávat léčivé přípravky veřejnosti v daném členském státě musí oprávněný distributor přiložit dokument, který umožňuje zjistit:

— datum,

— název a lékovou formu léčivého přípravku,

— dodané množství,

— jméno a adresu dodavatele a odesílatele.

Členské státy učiní veškerá vhodná opatření, aby osoby oprávněné nebo zmocněné vydávat léčivé přípravky veřejnosti mohly poskytovat informace umožňující sledovat cestu distribuce každého léčivého přípravku.

Článek 83

Ustanovení této hlavy nebrání použití přísnějších požadavků stanovených členskými státy s ohledem na distribuci

— omamných nebo psychotropních látek na jejich území,

— léčivých přípravků pocházejících z krve,

— imunologických léčivých přípravků,

— radiofarmak.

▼M4

Článek 84

Komise zveřejní pokyny pro správnou distribuční praxi. Za tím účelem projedná věc s Výborem pro humánní léčivé přípravky a s Farmaceutickým výborem zřízeným rozhodnutím Rady 75/320/EHS ([1]).

Článek 85

Tato hlava se použije pro homeopatické léčivé přípravky.

▼B

HLAVA VIII

REKLAMA

Článek 86

1. Pro účely této hlavy se „reklamou na léčivé přípravky“ rozumí všechny formy informování, průzkumu nebo pobídek, které mají za účel podpořit předepisování, výdej, prodej nebo spotřebu léčivých přípravků; zahrnuje zejména:

— reklamu na léčivé přípravky určenou široké veřejnosti,

— reklamu na léčivé přípravky určenou osobám způsobilým je předepisovat nebo vydávat,

— návštěvy obchodních zástupců pro léčivé přípravky u osob způsobilých předepisovat léčivé přípravky,

— dodávání vzorků,

— poskytování pobídek pro předepisování nebo vydávání léčivých přípravků formou daru, nabídky nebo příslibu jakéhokoliv prospěchu nebo finanční či věcné odměny s výjimkou těch, jejichž skutečná hodnota je zanedbatelná,

— sponzorování propagačních setkání, jichž se účastní osoby způsobilé předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky,

— sponzorování vědeckých kongresů, jichž se účastní osoby způsobilé předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky, a zejména úhrada jejich cestovních výdajů a výdajů na ubytování vzniklých v této souvislosti.

2. Tato hlava se nevztahuje na

— označení na obalu a přikládané příbalové informace, které podléhají ustanovením hlavy V,

— korespondenci, popřípadě s přiloženými podklady, které nemají propagační povahu, nezbytnou k zodpovězení zvláštních dotazů ohledně konkrétního léčivého přípravku,

— věcná informativní oznámení a podklady týkající se např. změn balení, upozornění na nežádoucí účinky jako součástí obecných bezpečnostních opatření ohledně léčivých přípravků, prodejních katalogů a ceníků, a to za předpokladu, že neobsahují žádné tvrzení o přípravku,

▼M4

— informace o lidském zdraví nebo o onemocněních lidí za předpokladu, že neobsahují žádný, ani nepřímý odkaz na léčivý přípravek.

([1]) Úř. věst. L 147, 9.6.1975, s. 23.

▼B

Článek 87

1. Členské státy zakážou jakoukoliv reklamu na léčivý přípravek, pro který nebyla udělena registrace v souladu s právními předpisy Společenství.

2. Všechny prvky reklamy na léčivý přípravek musí být v souladu s údaji uvedenými v souhrnu údajů o přípravku.

3. Reklama na léčivý přípravek

— musí podporovat účelné používání léčivého přípravku tím, že ho představuje objektivně a bez přehánění jeho vlastností,

— nesmí být klamavá.

▼M4

Článek 88

1. Členské státy zakáží reklamu určenou široké veřejnosti na léčivé přípravky, které:

a) mohou být vydány pouze na lékařský předpis v souladu s hlavou VI,

b) obsahují látky, které jsou definovány mezinárodní úmluvou, jako jsou úmluvy Organizace spojených národů z let 1961 a 1971, jako psychotropní nebo omamné.

2. Předmětem reklamy určené široké veřejnosti mohou být léčivé přípravky, které jsou s ohledem na své složení nebo účel určeny a uzpůsobeny k použití bez zásahu lékaře pro stanovení diagnózy, předepsání nebo sledování léčby, případně po poradě s lékárníkem.

3. Členské státy jsou oprávněny zakázat na svém území reklamu určenou široké veřejnosti na léčivé přípravky, které mohou být hrazeny.

4. Zákaz obsažený v odstavci 1 se nevztahuje na vakcinační akce prováděné průmyslem a schválené příslušnými orgány členských států.

5. Zákaz uvedený v odstavci 1 se použije, aniž je dotčen článek 14 směrnice 89/552/EHS.

6. Členské státy zakáží přímou distribuci léčivých přípravků veřejnosti průmyslem za účelem propagace.

HLAVA VIIIa

INFORMACE A REKLAMA

Článek 88a

Do tří let ode dne vstupu směrnice 2004/726/ES v platnost předloží Komise po konzultacích s organizacemi pacientů a spotřebitelů, organizacemi lékařů a lékárníků, členskými státy a ostatními zúčastněnými stranami Evropskému parlamentu a Radě zprávu o současné praxi při poskytování informací – zejména internetem – a rizicích a prospěšnosti této praxe pro pacienty.

Po analýze výše uvedených údajů vypracuje Komise v případě potřeby návrhy informační strategie pro zajištění vysoce kvalitních, objektivních a spolehlivých informací o léčivých přípravcích a jiných léčebných postupech nereklamní povahy a zaměří se při tom také na otázku odpovědnosti informačního zdroje.

▼B

Článek 89

1. Aniž je dotčen článek 88, veškerá reklama na léčivé přípravky určená široké veřejnosti musí

a) být vytvořena tak, aby bylo zřejmé, že jde o reklamu a že výrobek je jasně vymezen jako léčivý přípravek;

b) obsahovat alespoň následující údaje:

— název léčivého přípravku i jeho běžný název, jestliže léčivý přípravek obsahuje jen jednu účinnou látku,

— informace nezbytné pro správné používání léčivého přípravku,

— výslovnou, čitelnou výzvu k pečlivému pročtení pokynů v příbalové informaci, případně na vnějším obalu.

▼M4

2. Členské státy mohou rozhodnout, že reklama na léčivý přípravek určená široké veřejnosti může odchylně od odstavce 1 obsahovat pouze název léčivého přípravku nebo jeho mezinárodní nechráněný název, pokud existuje, nebo obchodní značku, je-li zamýšlena výhradně jako připomenutí.

▼B

Článek 90

Reklama na léčivý přípravek určená široké veřejnosti nesmí obsahovat žádný prvek, který

a) vyvolává dojem, že není nutné lékařské vyšetření nebo chirurgický zákrok, zejména tím, že nabízí stanovení diagnózy nebo navrhuje léčbu korespondenční cestou;

b) naznačuje, že účinky používání léčivého přípravku jsou zaručeny, nejsou provázeny nežádoucími účinky nebo jsou lepší než nebo stejné jako účinky jiné léčby nebo léčivého přípravku;

c) naznačuje, že používáním léčivého přípravku se může zlepšit zdraví subjektu;

d) naznačuje, že nepoužívání léčivého přípravku může mít vliv na zdraví subjektu; tento zákaz se nevztahuje na vakcinační akce uvedené v čl. 88 odst. 4;

e) je zaměřen výhradně nebo hlavně na děti;

f) se odvolává na doporučení vědců, zdravotnických pracovníků nebo osob, které sice nepatří do žádné z těchto skupin, ale které by díky své proslulosti mohly podpořit spotřebu léčivých přípravků;

g) naznačuje, že léčivý přípravek je potravinou, kosmetickým prostředkem nebo jiným spotřebním zbožím;

h) naznačuje, že bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku je vyvozena ze skutečnosti, že je přírodní;

i) by prostřednictvím popisu nebo podrobného vylíčení průběhu určitého případu mohl vést k chybnému stanovení vlastní diagnózy;

j) nepatřičným, odpuzujícím nebo klamavým způsobem poukazuje na tvrzení o uzdravení;

k) nepatřičným, odpuzujícím nebo klamavým způsobem používá vyobrazení změn na lidském těle způsobených nemocí nebo úrazem nebo účinků léčivého přípravku na lidské tělo nebo jeho části.

▼M4

———————

▼B

Článek 91

1. Jakákoliv reklama na léčivý přípravek určená osobám způsobilým předepisovat nebo vydávat takové přípravky musí obsahovat

— základní informace v souladu se souhrnem údajů o přípravku,

— klasifikaci léčivého přípravku pro výdej.

Členské státy mohou rovněž vyžadovat, aby taková reklama obsahovala prodejní nebo doporučenou cenu různých variant přípravku a podmínky úhrady orgány sociálního zabezpečení.

▼M4

2. Členské státy mohou rozhodnout, že reklama na léčivé přípravky určená osobám způsobilým předepisovat nebo vydávat takové přípravky může odchylně od odstavce 1 obsahovat pouze název léčivého přípravku nebo jeho mezinárodní nechráněný název, pokud existuje, nebo obchodní značku, je-li zamýšlena výhradně jako připomenutí.

▼B

Článek 92

1. Jakákoliv dokumentace týkající se léčivého přípravku, která se předává osobám způsobilým předepisovat nebo vydávat tento přípravek jako součást propagace přípravku, musí obsahovat alespoň údaje uvedené v čl. 91 odst. 1 a datum, ke kterému byla vypracována nebo naposledy přepracována.

2. Veškeré údaje obsažené v dokumentaci podle odstavce 1 musí být přesné, aktuální, ověřitelné a dostatečně úplné, aby si příjemce mohl vytvořit vlastní názor na léčebnou hodnotu daného léčivého přípravku.

3. Citace, tabulky i jiná vyobrazení převzatá z lékařských časopisů nebo jiných vědeckých prací pro použití v dokumentaci podle odstavce 1 musí být věrně reprodukovány a musí být přesně uveden jejich zdroj.

Článek 93

1. Obchodní zástupci pro léčivé přípravky musí být svým zaměstnavatelem řádně vyškoleni a musí mít dostatečné odborné znalosti, aby mohli poskytovat přesné a co nejúplnější informace o léčivých přípravcích, které propagují.

2. Při každé návštěvě musí obchodní zástupci pro léčivé přípravky dát nebo zpřístupnit navštíveným osobám souhrny údajů o přípravku pro každý léčivý přípravek, který nabízejí, společně s údajem o ceně a podmínkách úhrady podle čl. 91 odst. 1, pokud to dovolují právní předpisy členského státu.

3. Obchodní zástupci pro léčivé přípravky musí předat odborné službě podle čl. 98 odst. 1 jakoukoliv informaci o použití léčivých přípravků, které propagují, zejména o všech nežádoucích účincích, které jim ohlásily navštívené osoby.

Článek 94

1. V rámci propagace léčivých přípravků určené osobám způsobilým je předepisovat nebo vydávat smí být dodány, nabídnuty nebo přislíbeny takovým osobám dary, peněžité výhody nebo věcný prospěch pouze tehdy, mají-li zanedbatelnou hodnotu a význam pro lékařskou či lékárenskou praxi.

▼M4

2. Náklady na pohostinnost vzniklé v souvislosti s akcemi na podporu prodeje se musí vždy přísně omezovat na svůj hlavní účel a nesmějí se vztahovat na jiné osoby než zdravotnické pracovníky.

▼B

3. Osoby způsobilé předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky nesmějí vyžadovat nebo přijímat žádné výhody, které jsou podle odstavce 1 zakázány nebo jsou v rozporu s odstavcem 2.

4. Stávající opatření nebo obchodní zvyklosti v členských státech týkající se cen, ziskových rozpětí a slev nejsou odstavci 1, 2 a 3 dotčeny.

▼M4

Článek 95

Ustanovení čl. 94 odst. 1 nebrání tomu, aby byla pohostinnost přímo či nepřímo nabízena při čistě profesních či vědeckých akcích; taková pohostinnost se musí vždy přísně omezovat na hlavní vědecký účel akce; nesmí se vztahovat na jiné osoby než zdravotnické pracovníky.

▼B

Článek 96

1. Bezplatné vzorky se poskytují pouze osobám způsobilým předepisovat léčivé přípravky, a to výjimečně a za těchto podmínek:

a) počet vzorků pro každý léčivý přípravek za rok a pro předepisující osobu musí být omezen;

b) každá dodávka vzorků musí být podložena písemnou žádostí předepisující osoby, opatřenou datem a podpisem;

c) osoby dodávající vzorky musí udržovat odpovídající systém kontroly a odpovědností;

▼M4

d) vzorek nesmí být větší než nejmenší balení na trhu;

▼B

e) každý vzorek musí být označen slovy „bezplatný lékařský vzorek – neprodejné“ nebo jinými slovy stejného významu;

f) ke každému vzorku musí být přiložen výtisk souhrnu údajů o přípravku;

g) nesmějí být dodávány žádné vzorky léčivých přípravků obsahujících psychotropní nebo omamné látky ve smyslu mezinárodních smluv, jako jsou úmluvy Organizace spojených národů z let 1961 a 1971.

2. Členské státy mohou rovněž stanovit další omezení pro distribuci vzorků určitých léčivých přípravků.

Článek 97

1. Členské státy zajistí existenci vhodných a účinných způsobů sledování reklamy na léčivé přípravky. Tyto způsoby, které mohou být založeny na systému předběžného prověřování, musí v každém případě zahrnovat právní předpisy, na základě kterých mohou osoby nebo organizace, považované podle vnitrostátních právních předpisů za subjekty s oprávněným zájmem na zákazu reklamy neslučitelné s touto hlavou, podat proti takové reklamě žalobu k soudu nebo ji předložit správnímu orgánu, který má pravomoc rozhodovat o stížnostech nebo dávat podnět k zahájení příslušného soudního řízení.

2. Na základě právních předpisů uvedených v odstavci 1 udělí členské státy soudům nebo správním orgánům pravomoci, které jim

▼B

v případech, kdy považují taková opatření za nezbytná s ohledem na všechny dotčené zájmy, a zejména veřejný zájem, umožní

— nařídit zastavení klamavé reklamy nebo učinit příslušné právní kroky k nařízení zastavit klamavou reklamu, nebo

— nařídit zákaz nebo učinit příslušné právní kroky k nařízení zákazu v případě, že klamavá reklama dosud nebyla zveřejněna, avšak je zřejmé, že k jejímu zveřejnění má dojít,

a to i bez důkazu prokazujícího skutečnou ztrátu nebo škodu nebo úmysl či nedbalost na straně zadavatele reklamy.

3. Členské státy stanoví, že opatření uvedená ve druhém pododstavci se přijmou v urychleném řízení buď s předběžnou, nebo konečnou platností.

Každý členský stát sám rozhodne, kterou ze dvou možností uvedených v prvním pododstavci zvolí.

4. Členské státy mohou udělit soudům nebo správním orgánům pravomoci, které jim s ohledem na vyloučení pokračujícího vlivu klamavé reklamy, jejíž zastavení bylo nařízeno konečným rozhodnutím, umožní

— požadovat zveřejnění tohoto rozhodnutí v úplném nebo zkráceném znění a v takové formě, kterou pokládají za vhodnou,

— požadovat kromě toho zveřejnění opravného prohlášení.

5. Odstavce 1 až 4 nevylučují dobrovolnou kontrolu reklamy na léčivé přípravky prováděnou samoregulačními orgány a možnost odvolat se k nim, jestliže jsou řízení před těmito orgány vedle soudních nebo správních řízení uvedených v odstavci 1 přípustná.

Článek 98

1. Držitel rozhodnutí o registraci zřídí ve svém podniku odbornou službu odpovědnou za poskytování informací o léčivých přípravcích, které uvádí na trh.

2. Držitel rozhodnutí o registraci musí

— uchovávat vzorky všech reklamních textů pocházejících z jeho podniku společně s přehledem o tom, kterým osobám je reklama určena, jakým způsobem je reklama šířena a ke kterému dni byla poprvé šířena, k dispozici orgánům odpovědným za sledování reklamy na léčivé přípravky nebo jim je předávat,

— zajistit, aby reklama na léčivé přípravky prováděná jeho podnikem splňovala požadavky této hlavy,

— ověřovat, zda obchodní zástupci pro léčivé přípravky zaměstnaní v jeho podniku byli odpovídajícím způsobem školeni a zda plní povinnosti, které jim ukládá čl. 93 odst. 2 a 3,

— poskytovat orgánům odpovědným za sledování reklamy na léčivé přípravky informace a pomoc, kterou požadují pro výkon svých povinností,

— zajistit, aby rozhodnutí přijatá orgány odpovědnými za sledování reklamy na léčivé přípravky byla bezodkladně a plně dodržována.

▼M4

3. Členské státy nezakáží společnou propagaci léčivého přípravku držitelem rozhodnutí o registraci a jednou nebo více jím jmenovanými společnostmi.

▼B

Článek 99

Členské státy přijmou vhodná opatření, aby byla uplatňována ustanovení této hlavy, a zejména určí, jaké sankce budou uloženy při porušení ustanovení přijatých k provedení této hlavy.

▼M4

Článek 100

Na reklamu na homeopatické léčivé přípravky podle čl. 14 odst. 1 se vztahují ustanovení této hlavy s výjimkou čl. 87 odst. 1.

Pro reklamu takových léčivých přípravků však smějí být použity pouze informace uvedené v čl. 69 odst. 1.

▼B

HLAVA IX

FARMAKOVIGILANCE

Článek 101

Členské státy učiní veškerá vhodná opatření k povzbuzení lékařů a dalších zdravotnických pracovníků, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky příslušným orgánům.

▼M4

Členské státy mohou uložit lékařům a dalším zdravotnickým pracovníkům zvláštní povinnosti týkající se hlášení podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky.

Článek 102

Aby členské státy zajistily přijímání vhodných a harmonizovaných regulačních rozhodnutí týkajících se léčivých přípravků registrovaných ve Společenství s ohledem na informace získané o nežádoucích účincích léčivých přípravků za běžných podmínek používání, musí provozovat systém farmakovigilance. Tento systém se využije ke shromažďování informací užitečných pro dozor nad léčivými přípravky se zvláštním zřetelem k nežádoucím účinkům u lidí a k vědeckému vyhodnocování takových informací.

Členské státy zajistí, aby byly vhodné informace shromážděné pomocí tohoto systému předávány ostatním členským státům a agentuře. Informace se zaznamenávají v databázi uvedené v čl. 57 odst. 1 druhém pododstavci písm. l) nařízení (ES) č. 726/2004 a musí být trvale přístupné všem členským státům a bez prodlení veřejnosti.

V rámci tohoto systému se také vezmou v úvahu veškeré dostupné informace o nesprávném používání a zneužívání léčivých přípravků, které mohou mít vliv na hodnocení jejich prospěšnosti a rizik.

Článek 102a

Správa fondů určených na činnosti spojené s farmakovigilancí, provoz komunikačních sítí a dozor nad trhem musí být pod trvalou kontrolou příslušných orgánů, aby byla zaručena jejich nezávislost.

▼B

Článek 103

Držitel rozhodnutí o registraci musí mít trvale a nepřetržitě k dispozici příslušně kvalifikovanou osobu odpovědnou za farmakovigilanci.

▼M4

Tato kvalifikovaná osoba musí mít bydliště ve Společenství a je odpovědná za:

▼B

a) vytvoření a udržování systému, který zajistí, aby informace o všech podezřeních na nežádoucí účinky hlášené zaměstnancům společnosti a obchodním zástupcům byly shromažďovány a porovnávány tak, aby byly dostupné alespoň na jednom místě ve Společenství;

b) vypracování zpráv podle článku 104 pro příslušné orgány v takové formě, která může být stanovena těmito orgány v souladu s pokynem uvedeným v čl. 106 odst. 1;

c) zajištění toho, aby byla úplně a rychle zodpovězena každá žádost příslušných orgánů o poskytnutí doplňujících informací nezbytných pro hodnocení prospěšnosti a rizik léčivého přípravku, včetně poskytnutí informace o objemu prodeje nebo předepisování daného léčivého přípravku;

d) poskytování jakýchkoli dalších informací významných pro hodnocení prospěšnosti a rizik léčivého přípravku příslušným orgánům, včetně příslušných informací o poregistračních studiích bezpečnosti.

▼M4

Článek 104

1. Držitel rozhodnutí o registraci musí vést podrobné záznamy o všech podezřeních na nežádoucí účinky, které se vyskytnou ve Společenství nebo ve třetí zemi.

Kromě výjimečných okolností se tyto účinky sdělují elektronicky formou zprávy v souladu s pokyny uvedenými v čl. 106 odst. 1.

2. Držitel rozhodnutí o registraci musí zaznamenávat veškerá podezření na závažné nežádoucí účinky, na která je upozorněn zdravotnickými pracovníky, a neprodleně je hlásit příslušnému orgánu členského státu, na jehož území případ nastal, a to do 15 dnů od obdržení informace.

3. Držitel rozhodnutí o registraci musí zaznamenávat a neprodleně hlásit veškerá ostatní podezření na závažné nežádoucí účinky, které splňují kritéria pro hlášení podle pokynů uvedených v čl. 106 odst. 1 a o kterých lze důvodně předpokládat, že mu jsou známy, příslušnému orgánu členského státu, na jehož území případ nastal, a to do 15 dnů od obdržení informace.

4. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby jakákoli podezření na závažné a neočekávané nežádoucí účinky a jakákoli podezření na přenos infekčního agens léčivým přípravkem, která se vyskytnou na území třetí země, byla okamžitě hlášena podle pokynů uvedených v čl. 106 odst. 1 tak, aby byla dostupná agentuře a příslušným orgánům členských států, ve kterých je léčivý přípravek registrován, a to do 15 dnů od obdržení informace.

5. Odchylně od odstavců 2, 3 a 4 držitel rozhodnutí o registraci také zajistí v případě léčivých přípravků, které byly registrovány podle směrnice 87/22/EHS nebo v rámci postupů podle článků 28 a 29 této směrnice nebo které byly předmětem postupů podle článků 32, 33 a 34 této směrnice, aby veškerá podezření na závažné nežádoucí účinky vyskytující se ve Společenství byla hlášena takovým způsobem, aby byla dostupná referenčnímu členskému státu nebo příslušnému orgánu působícímu jako referenční členský stát. Referenční členský stát přebírá odpovědnost za analýzu a monitorování takových nežádoucích účinků.

6. Pokud nebyly jako podmínka udělení registrace nebo následně, jak je uvedeno v pokynech podle čl. 106 odst. 1, stanoveny jiné požadavky, předkládají se zprávy o všech nežádoucích účincích příslušným orgánům ve formě pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti neprodleně na vyžádání nebo alespoň každých šest měsíců od udělení registrace až do uvedení na trh. Pravidelné aktualizované zprávy

▼M4

o bezpečnosti se také předkládají neprodleně na vyžádání nebo alespoň každých šest měsíců vždy po šesti měsících v prvních dvou letech po prvním uvedení na trh a jednou ročně v následujících dvou letech. Poté se zprávy předkládají každé tři roky nebo neprodleně na vyžádání.

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti obsahují vědecké vyhodnocení poměru rizika a prospěšnosti léčivého přípravku.

▼M7

7. Komise může přijmout předpisy, kterými se změní odstavec 6 s ohledem na zkušenosti získané při jeho uplatňování. Toto opatření, jež má za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijme regulativním postupem s kontrolou podle čl. 121 odst. 2a.

▼M4

8. Po udělení registrace může držitel rozhodnutí o registraci požadovat změnu lhůt uvedených v odstavci 6 postupem stanoveným nařízením Komise (ES) č. 1084/2003 ([1]).

9. Držitel rozhodnutí o registraci nesmí sdělovat široké veřejnosti informace týkající se farmakovigilance v souvislosti se svým registrovaným léčivým přípravkem, aniž by předem nebo současně informoval příslušný orgán.

V každém případě musí držitel rozhodnutí o registraci zajistit, aby takové informace byly poskytovány objektivně a nebyly zavádějící.

Členské státy přijmou nezbytná opatření, kterými zajistí, aby se na držitele rozhodnutí o registraci, který neplní tyto povinnosti, vztahovaly účinné, přiměřené a odrazující sankce.

Článek 105

1. Agentura ve spolupráci s členskými státy a Komisí zřídí síť pro zpracování údajů k usnadnění výměny farmakovigilančních informací týkajících se léčivých přípravků uváděných na trh ve Společenství, aby se umožnilo všem příslušným orgánům sdílet informace ve stejný okamžik.

2. S využitím sítě uvedené v odstavci 1 členské státy zajistí, aby byly zprávy o podezřeních na závažné nežádoucí účinky, které se vyskytly na jejich území, neprodleně předány agentuře a ostatním členským státům, a to nejpozději do 15 dnů od jejich oznámení.

3. Členské státy zajistí, aby byly zprávy o podezřeních na závažné nežádoucí účinky, které se vyskytly na jejich území, neprodleně předány držiteli rozhodnutí o registraci, a to do 15 dnů od jejich oznámení.

Článek 106

1. Pro usnadnění výměny informací o farmakovigilanci v rámci Společenství vypracuje Komise po konzultaci s agenturou, členskými státy a zúčastněnými stranami pokyny o shromažďování, ověřování a předkládání zpráv o nežádoucích účincích, včetně technických požadavků na elektronickou výměnu farmakovigilančních informací v souladu s mezinárodně uznanými formáty, a zveřejní odkaz na mezinárodně uznanou lékařskou terminologii.

V souladu s pokyny používají držitelé rozhodnutí o registraci pro oznamování nežádoucích účinků mezinárodně uznanou lékařskou terminologii.

Tyto pokyny se zveřejní ve svazku 9 Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství a zohlední mezinárodní harmonizaci provedenou v oblasti farmakovigilance.

([1]) Úř. věst. L 159, 27.6.2003, s. 1.

▼M4

2. Držitel rozhodnutí o registraci a příslušné orgány se při výkladu definic uvedených v čl. 1 bodech 11 až 16 a zásad uvedených v této hlavě řídí pokyny uvedenými v odstavci 1.

Článek 107

1. Považuje-li členský stát v důsledku vyhodnocení farmakovigilančních údajů za potřebné pozastavit, zrušit či změnit registraci v souladu s pokyny uvedenými v čl. 106 odst. 1, neprodleně uvědomí agenturu, ostatní členské státy a držitele rozhodnutí o registraci.

2. Pokud je pro ochranu veřejného zdraví potřebné neodkladné opatření, může daný členský stát pozastavit registraci léčivého přípravku za podmínky, že agentura, Komise a ostatní členské státy jsou o tom uvědomeny nejpozději následující pracovní den.

Je-li agentura uvědomena podle odstavce 1 o pozastaveních nebo zrušení nebo podle prvního pododstavce tohoto odstavce, připraví výbor stanovisko ve lhůtě stanovené podle naléhavosti záležitosti. V případě změn může výbor na žádost členského státu připravit stanovisko.

Na základě tohoto stanoviska může Komise požadovat, aby všechny členské státy, ve kterých byl přípravek uveden na trh, přijaly neprodleně dočasná opatření.

▼M7

Rozhodnutí o konečných opatřeních týkajících se výrobku se přijme řídícím postupem podle čl. 121 odst. 3.

Článek 108

Komise přijme jakékoliv změny, které mohou být nezbytné k aktualizaci článků 101 až 107, s cílem zohlednit vědecký a technický pokrok. Tato opatření, jež mají za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijímají regulativním postupem s kontrolou podle čl. 121 odst. 2a.

▼B

HLAVA X

ZVLÁŠTNÍ USTANOVENÍ O LÉČIVÝCH PŘÍPRAVCÍCH POCHÁZEJÍCÍCH Z LIDSKÉ KRVE A PLAZMY

▼M1

Článek 109

Pro odběr a vyšetření lidské krve a lidské plazmy se použije směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES ze dne 27. ledna 2003, kterou se stanoví standardy jakosti a bezpečnosti pro odběr, vyšetření, zpracování, skladování a distribuci lidské krve a krevních složek a kterou se mění směrnice 2001/83/ES ([1]).

▼B

Článek 110

Členské státy přijmou nezbytná opatření na podporu soběstačnosti Společenství v oblasti zásobování lidskou krví nebo lidskou plazmou. Za tímto účelem budou podporovat dobrovolné neplacené dárcovství krve a plazmy a přijmou nezbytná opatření pro rozvoj výroby a použití přípravků pocházejících z lidské krve a lidské plazmy od dobrovolných neplacených dárců. Opatření oznámí Komisi.

([1]) Úř. věst. L 33, 8.2.2003, s. 30.

▼B

HLAVA XI

DOZOR A SANKCE

Článek 111

▼M4

1. Příslušný orgán daného členského státu zajistí, aby byly dodržovány právní předpisy pro léčivé přípravky, a to opakovanými inspekcemi, v případě potřeby i neohlášenými, případně i tím, že si vyžádá, aby Úřední kontrolní laboratoř pro léčivé přípravky nebo laboratoř určená k tomuto účelu provedla zkoušky vzorků.

Příslušný orgán může též provádět neohlášené inspekce v prostorách výrobců účinných látek používaných jako výchozí suroviny nebo v prostorách držitelů rozhodnutí o registraci, kdykoliv má za to, že existují důvody pro podezření na nedodržování zásad a pokynů správné výrobní praxe podle článku 47. Tyto inspekce mohou být prováděny také na žádost členského státu, Komise nebo agentury.

K ověření toho, zda údaje předložené za účelem získání osvědčení shody vyhovují monografiím Evropského lékopisu, se může orgán pro standardizaci názvosloví a standardy jakosti ve smyslu Úmluvy týkající se vypracování Evropského lékopisu ([1]) (Evropské ředitelství pro jakost léčivých přípravků) obrátit na Komisi nebo agenturu a vyžádat si takovou inspekci, pokud je daná výchozí surovina předmětem monografie Evropského lékopisu.

Příslušný orgán daného členského státu může provádět inspekce u výrobců výchozích surovin na výslovnou žádost samotného výrobce.

Takové inspekce provádějí pověření zástupci příslušného orgánu, kteří jsou zmocněni:

a) provádět inspekce výrobních nebo obchodních zařízení výrobců léčivých přípravků nebo účinných látek používaných jako výchozí suroviny a jakýchkoliv laboratoří používaných držitelem povolení výroby k provádění kontroly podle článku 20;

b) odebírat vzorky i za účelem provedení nezávislých zkoušek Úřední kontrolní laboratoří pro léčivé přípravky nebo laboratoří určenou k tomuto účelu členským státem;

c) prověřovat veškeré dokumenty týkající se předmětu inspekce, s výhradou ustanovení platných v členských státech k 21. květnu 1975, která omezují toto zmocnění s ohledem na popis způsobu výroby;

d) provádět inspekce prostor, záznamů a dokumentů držitelů rozhodnutí o registraci nebo jakýchkoliv podniků používaných držitelem rozhodnutí o registraci k vykonávání činností popsaných v hlavě IX, a zejména v článcích 103 a 104.

▼B

2. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby výrobní postupy používané při výrobě imunologických přípravků byly řádně validovány a aby bylo dosaženo shody mezi jednotlivými šaržemi.

▼M4

3. Po každé inspekci podle odstavce 1 podají úředníci zastupující příslušný orgán zprávu, zda výrobce dodržuje zásady a pokyny správné výrobní praxe stanovené v článku 47 nebo případně požadavky stanovené v článcích 101 až 108. Obsah takových zpráv se sdělí výrobci nebo držiteli rozhodnutí o registraci, u kterého inspekce proběhla.

4. Aniž jsou dotčena jakákoliv případná ujednání mezi Společenstvím a třetími zeměmi, může členský stát, Komise nebo agentura poža-

([1]) Úř. věst. L 158, 25.6.1994, s. 19.

▼M4

dovat, aby se výrobce usazený ve třetí zemi podrobil inspekci podle odstavce 1.

5. Do 90 dnů od inspekce podle odstavce 1 bude výrobci vydáno osvědčení správné výrobní praxe, pokud výsledek inspekce prokáže, že výrobce dodržuje zásady a pokyny správné výrobní praxe stanovené právními předpisy Společenství.

Pokud jsou inspekce prováděny jako součást postupu osvědčování pro monografie Evropského lékopisu, vystaví se osvědčení.

6. Členské státy zapíší jimi vydaná osvědčení správné výrobní praxe do databáze Společenství, kterou vede jménem Společenství agentura.

7. Jestliže inspekce podle odstavce 1 vede k závěru, že výrobce nedodržuje zásady a pokyny správné výrobní praxe stanovené právními předpisy Společenství, zapíše se tato informace do databáze Společenství podle odstavce 6.

▼B

Článek 112

Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby držitel rozhodnutí o registraci, a případně držitel povolení výroby, podali důkaz o kontrolách provedených u léčivého přípravku a/nebo jeho složek a o kontrolách provedených při výrobě ve stadiu meziproduktu v souladu s metodami uvedenými v čl. 8 odst. 3 písm. h).

Článek 113

Za účelem provedení článku 112 mohou členské státy požadovat, aby výrobci imunologických přípravků nebo přípravků pocházejících z lidské krve a lidské plazmy předložili příslušnému orgánu kopie všech protokolů o kontrole podepsaných kvalifikovanou osobou podle článku 51.

Článek 114

1. Členský stát může požadovat, pokud to považuje za nezbytné v zájmu veřejného zdraví, aby držitel rozhodnutí o registraci

— živých vakcín,

— imunologických léčivých přípravků používaných k primární imunizaci malých dětí nebo jiných rizikových skupin,

— imunologických léčivých přípravků používaných při veřejných zdravotních imunizačních programech,

— nových imunologických léčivých přípravků nebo imunologických léčivých přípravků vyrobených novými nebo upravenými technologiemi či technologiemi novými pro určitého výrobce během přechodného období, které se obvykle uvede v rozhodnutí o registraci,

předkládal před jejich uvedením do oběhu vzorky z šarží nerozplněných přípravků a/nebo léčivých přípravků ke zkoušení ►M4 Úřední kontrolní laboratoří pro léčivé přípravky nebo laboratoří určenou členským státem k tomuto účelu ◄, pokud, v případě šarže vyrobené v jiném členském státě, příslušný orgán tohoto členského státu již dříve nepřezkoušel danou šarži a nepotvrdil, že je v souladu se schválenými specifikacemi. Členské státy zajistí, aby bylo každé takové přezkoušení dokončeno do 60 dnů od obdržení vzorků.

2. Pokud tak v zájmu veřejného zdraví stanoví právní předpisy členského státu, mohou příslušné orgány požadovat, aby držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo lidské

▼B

plazmy předkládal vzorky každé šarže nerozplněného a/nebo konečného přípravku ke zkoušení ►M4 Úřední kontrolní laboratoří pro léčivé přípravky nebo laboratoří určenou členským státem k tomuto účelu ◄ před tím, než jsou propuštěny do volného oběhu, pokud příslušné orgány jiného členského státu danou šarži již dříve nepřezkoušely a nepotvrdily, že je v souladu se schválenými specifikacemi. Členské státy zajistí, aby bylo každé takové přezkoušení dokončeno do 60 dnů od obdržení vzorků.

Článek 115

Členské státy přijmou veškerá nezbytná opatření, aby byly výrobní a purifikační postupy použité při výrobě léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo lidské plazmy řádně validovány, dosahovaly shody mezi jednotlivými šaržemi a zaručovaly, jak to umožňuje stav vývoje technologie, nepřítomnost zvláštní virové kontaminace. Za tímto účelem oznámí výrobci příslušným orgánům použitý způsob omezování nebo odstraňování patogenních virů, které mohou být přenášeny léčivými přípravky pocházejícími z lidské krve nebo lidské plazmy. Příslušný orgán může předložit vzorky nerozplněného a/nebo konečného přípravku ke zkoušení státní laboratoří nebo laboratoří určenou k takovému účelu buď během posuzování žádosti podle článku 19, nebo po udělení registrace.

▼M4

Článek 116

Příslušné orgány pozastaví, zruší, odejmou nebo změní registraci, pokud dojdou k názoru, že přípravek je za běžných podmínek použití škodlivý nebo že nemá léčebnou účinnost nebo že poměr prospěšnosti a rizika není za běžných podmínek použití pozitivní či jeho kvalitativní a kvantitativní složení neodpovídá deklarovanému. Léčivý přípravek nemá léčebnou účinnost, jestliže se dojde k závěru, že s ním nelze dosáhnout léčebných výsledků.

Registrace se také pozastaví, zruší, odejme nebo změní, jestliže údaje předložené se žádostí podle článku 8 nebo článků 10, 10a, 10b, 10c a 11 jsou nesprávné nebo nebyly změněny v souladu s článkem 23 anebo nebyly provedeny kontroly podle článku 112.

▼B

Článek 117

▼M4

1. Aniž jsou dotčena opatření uvedená v článku 116, přijmou členské státy veškerá vhodná opatření k zajištění toho, aby byl zakázán výdej léčivého přípravku a léčivý přípravek byl stažen z trhu, jestliže dojdou k názoru, že:

a) léčivý přípravek je za běžných podmínek použití škodlivý nebo

b) nemá léčebnou účinnost nebo

c) poměr rizika a prospěšnosti je při registrovaných podmínkách použití nepříznivý nebo

d) jeho kvalitativní a kvantitativní složení neodpovídá deklarovanému nebo

e) nebyly provedeny kontroly léčivého přípravku nebo složek a kontroly ve stadiu meziproduktu výrobního procesu nebo nebyl splněn některý další požadavek nebo povinnost týkající se udělení povolení výroby.

▼B

2. Příslušný orgán může omezit zákaz výdeje přípravku nebo jeho stažení z trhu na ty šarže, které jsou předmětem sporu.

Článek 118

1. Příslušný orgán členského státu pozastaví nebo zruší povolení výroby pro kategorii přípravků nebo všechny přípravky, jestliže některý z požadavků stanovených v článku 41 již není nadále plněn.

2. Kromě opatření uvedených v článku 117 může příslušný orgán pozastavit výrobu nebo dovoz léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí nebo pozastavit či zrušit povolení výroby pro kategorii přípravků nebo všechny přípravky, pokud nejsou dodrženy články 42, 46, 51 a 112.

▼M4

Článek 119

Tato hlava se vztahuje na homeopatické léčivé přípravky.

▼B

HLAVA XII

STÁLÝ VÝBOR

▼M7

Článek 120

Komise může provést jakékoliv změny nezbytné k přizpůsobení přílohy I vědeckému a technickému pokroku. Tato opatření, jež mají za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijímají regulativním postupem s kontrolou podle čl. 121 odst. 2a.

▼M4

Článek 121

1. Při přizpůsobování směrnic, které se týkají odstraňování technických překážek obchodu v odvětví léčivých přípravků, technickému pokroku je Komisi nápomocen Stálý výbor pro humánní léčivé přípravky (dále jen „stálý výbor“).

2. Odkazuje-li se na tento odstavec, použijí se články 5 a 7 rozhodnutí 1999/468/ES s ohledem na článek 8 zmíněného rozhodnutí.

Doba uvedená v čl. 5 odst. 6 rozhodnutí 1999/468/ES je tři měsíce.

▼M7

2a. Odkazuje-li se na tento odstavec, použijí se čl. 5a odst. 1 až 4 a článek 7 rozhodnutí 1999/468/ES s ohledem na článek 8 zmíněného rozhodnutí.;

▼M4

3. Odkazuje-li se na tento odstavec, použijí se články 4 a 7 rozhodnutí 1999/468/ES s ohledem na článek 8 zmíněného rozhodnutí.

Doba uvedená v čl. 4 odst. 3 rozhodnutí 1999/468/ES je jeden měsíc.

▼M7

4. Jednací řád stálého výboru bude zveřejněn.

▼B

HLAVA XIII

OBECNÁ USTANOVENÍ

▼M4

Článek 122

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, kterými zajistí, aby si dotyčné příslušné orgány navzájem sdělily takové informace, které jsou potřebné k zaručení toho, že jsou splněny požadavky pro vydání povolení podle článků 40 a 77, osvědčení podle čl. 111 odst. 5 nebo registrací.

2. Na základě odůvodněné žádosti členské státy předají neprodleně příslušnému orgánu jiného členského státu zprávy uvedené v čl. 111 odst. 3.

3. Závěry přijaté v souladu s čl. 111 odst. 1 jsou platné v celém Společenství.

Jestliže však ve výjimečných případech nemůže členský stát z důvodů ochrany veřejného zdraví přijmout dosažené závěry inspekce podle čl. 111 odst. 1, informuje o tom neprodleně Komisi a agenturu. Agentura informuje dotyčné členské státy.

Pokud je Komise informována o těchto rozdílných názorech, může po konzultaci s dotyčnými členskými státy požádat inspektora, který provedl původní inspekci, o provedení nové inspekce; inspektora mohou doprovázet další dva inspektoři z členských států, které nejsou zúčastněny na sporném případě.

▼B

Článek 123

1. Každý členský stát učiní veškerá vhodná opatření, aby byla rozhodnutí o registraci, zamítnutí nebo zrušení registrace, zrušení rozhodnutí o zamítnutí nebo zrušení registrace, zákazu výdeje nebo stažení přípravku z trhu, společně s důvody, na nichž jsou taková rozhodnutí založena, neprodleně oznámena agentuře.

2. Držitel rozhodnutí o registraci je povinen neprodleně oznámit daným členským státům každé opatření, které přijal, aby pozastavil uvádění léčivého přípravku na trh nebo stáhl léčivý přípravek z trhu, společně s důvody pro toto opatření, pokud se týká účinnosti léčivého přípravku nebo ochrany veřejného zdraví. Členské státy zajistí, aby byla tato informace oznámena agentuře.

3. Členské státy zajistí, aby byly příslušné informace o opatření přijatém podle odstavců 1 a 2, které se může dotýkat ochrany veřejného zdraví ve třetích zemích, neprodleně oznámeny Světové zdravotnické organizaci a kopie zaslána agentuře.

4. Každý rok Komise zveřejní seznam léčivých přípravků, které jsou ve Společenství zakázány.

Článek 124

Členské státy si navzájem sdělí veškeré informace nezbytné pro zaručení jakosti a bezpečnosti homeopatických léčivých přípravků vyráběných a uváděných na trh v rámci Společenství, a zejména informace uvedené v článcích 122 a 123.

▼B

Článek 125

Ve všech rozhodnutích uvedených v této směrnici, která jsou přijata příslušným orgánem členského státu, se uvedou podrobně důvody, na nichž jsou rozhodnutí založena.

Takové rozhodnutí se oznámí dotyčné straně společně s informacemi o opravných prostředcích, které má k dispozici podle platných právních předpisů, a o lhůtě k použití takových prostředků.

▼M4

Rozhodnutí o udělení nebo zrušení registrace musí být veřejně přístupná.

▼B

Článek 126

Registrace léčivého přípravku nesmí být zamítnuta, pozastavena nebo zrušena z důvodů jiných, než které stanoví tato směrnice.

Žádné rozhodnutí týkající se pozastavení výroby nebo dovozu léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí, zákazu výdeje nebo stažení léčivého přípravku z trhu nesmí být přijato z důvodů jiných, než které stanoví články 117 a 118.

▼M4

Článek 126a

1. Není-li v členském státě udělena registrace léčivému přípravku registrovanému v jiném členském státě v souladu s touto směrnicí, ani není podána příslušná žádost, může členský stát z důvodů ochrany veřejného zdraví daný přípravek zaregistrovat.

2. Jestliže členský stát využije této možnosti, přijme nezbytná opatření, kterými zajistí, aby byly splněny požadavky této směrnice, a to zejména požadavky uvedené v hlavách V, VI, VIII, IX a XI.

3. Před udělením takové registrace musí členský stát:

a) oznámit držiteli rozhodnutí o registraci v tom členském státě, kde je daný léčivý přípravek registrován, záměr udělit registraci danému léčivému přípravku podle tohoto článku, a

b) požádat příslušný orgán daného státu o poskytnutí kopie zprávy o hodnocení uvedené v čl. 21 odst. 4 a platného rozhodnutí o registraci daného léčivého přípravku.

4. Komise zřídí veřejně přístupný rejstřík léčivých přípravků registrovaných podle odstavce 1. Je-li jakýkoliv léčivý přípravek registrován podle odstavce 1 nebo skončí-li platnost registrace podle odstavce 1, oznámí to členské státy Komisi a uvedou jméno nebo obchodní firmu a stálou adresu držitele rozhodnutí o registraci. Komise podle toho změní rejstřík léčivých přípravků a zpřístupní jej na své internetové stránce.

5. Nejpozději 30. dubna 2008 předloží Komise Evropskému parlamentu a Radě zprávu o uplatňování tohoto ustanovení za účelem navržení veškerých nezbytných změn.

Článek 126b

Pro zaručení nezávislosti a průhlednosti zajistí členské státy, aby zaměstnanci příslušného orgánu odpovědní za udělování registrací, zpravodajové a odborníci, kteří se podílejí na registraci léčivých přípravků a dozoru nad nimi, neměli žádné finanční ani jiné zájmy ve farmaceutickém průmyslu, které by mohly ovlivnit jejich nestrannost. Tyto osoby musí každoročně předkládat prohlášení o svých finančních zájmech.

▼M4

Kromě toho členské státy zajistí, aby příslušný orgán zpřístupnil svůj jednací řád a jednací řády svých výborů, pořady jednání a zápisy z jednání společně s přijatými rozhodnutími, údaji o hlasování a vysvětlením hlasování, včetně menšinových stanovisek.

▼B

Článek 127

1. Na žádost výrobce, vývozce nebo orgánů dovážející třetí země členské státy osvědčí, že výrobce léčivých přípravků je držitelem povolení výroby. Při vydávání takových osvědčení dodrží členské státy následující podmínky:

a) přihlédnou k obvyklým správním opatřením Světové zdravotnické organizace;

b) pro léčivé přípravky registrované na jejich území, které jsou určené pro vývoz, dodají souhrn údajů o přípravku schválený podle článku 21.

2. Není-li výrobce držitelem rozhodnutí o registraci, předloží orgánům odpovědným za vydání osvědčení uvedeného v odstavci 1 prohlášení s vysvětlením, proč není rozhodnutí o registraci k dispozici.

▼M4

Článek 127a

Jestliže má být léčivý přípravek registrován podle nařízení (ES) č. 726/2004 a vědecký výbor ve svém stanovisku odkazuje na doporučené podmínky nebo omezení týkající se bezpečného a účinného používání léčivého přípravku ve smyslu čl. 9 odst. 4 písm. c) uvedeného nařízení, přijme se rozhodnutí určené členským státům postupem stanoveným v článcích 33 a 34 této směrnice za účelem zavedení těchto podmínek nebo omezení.

Článek 127b

Členské státy zajistí zavedení vhodných systémů sběru nepoužitých léčivých přípravků nebo léčivých přípravků s ukončenou dobou použitelnosti.

▼B

HLAVA XIV

ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

Článek 128

Směrnice 65/65/EHS, 75/318/EHS, 75/319/EHS, 89/342/EHS, 89/343/EHS, 89/381/EHS, 92/25/EHS, 92/26/EHS, 92/27/EHS, 92/28/EHS a 92/73/EHS, ve znění směrnic uvedených v části A přílohy II, se zrušují, aniž jsou dotčeny závazky členských států týkající se lhůt pro provedení stanovených v příloze II části B.

Odkazy na zrušené směrnice se považují za odkazy na tuto směrnici v souladu se srovnávací tabulkou v příloze III.

Článek 129

Tato směrnice vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropských společenství*.

▼B

Článek 130

Tato směrnice je určena členským státům.

▼M2

PŘÍLOHA I

ANALYTICKÉ, FARMAKOLOGICKO-TOXIKOLOGICKÉ A KLINICKÉ STANDARDY A PROTOKOLY V OBLASTI ZKOUŠENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

OBSAH

Úvod a obecné zásady . . . . .

Část I: Standardizované požadavky na registrační dokumentaci . . . . .

1. Modul 1: Správní informace . . . . .

1.1 Obsah . . . . .

1.2 Formulář žádosti . . . . .

1.3 Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace . . . . .

1.3.1 Souhrn údajů o přípravku . . . . .

1.3.2 Označení na obalu a příbalová informace . . . . .

1.3.3 Návrhy obalů a vzorky . . . . .

1.3.4 Souhrny údajů o přípravku již schválené v členských státech . . . . .

1.4 Informace o odbornících . . . . .

1.5 Zvláštní požadavky pro různé typy žádostí . . . . .

1.6 Hodnocení rizik pro životní prostředí . . . . .

2. Modul 2: Souhrny . . . . .

2.1 Celkový obsah . . . . .

2.2 Úvod . . . . .

2.3 Celkový souhrn o jakosti . . . . .

2.4 Neklinický přehled . . . . .

2.5 Klinický přehled . . . . .

2.6 Neklinický souhrn . . . . .

2.7 Klinický souhrn . . . . .

3. Modul 3: Chemické, farmaceutické a biologické informace o léčivých přípravcích obsahujících chemické a/nebo biologické účinné látky . . . . .

3.1 Formát a úprava . . . . .

3.2 Obsah: základní zásady a požadavky . . . . .

3.2.1 Účinná látka či účinné látky . . . . .

3.2.1.1 Obecné informace a informace týkající se výchozích materiálů a surovin . . . . .

3.2.1.2 Výrobní proces účinné látky či účinných látek . . . . .

3.2.1.3 Charakterizace účinné látky či účinných látek . . . . .

3.2.1.4 Kontrola účinné látky či účinných látek . . . . .

3.2.1.5 Referenční standardy nebo materiály . . . . .

3.2.1.6 Vnitřní obal účinné látky a systém jeho uzavření . . . . .

3.2.1.7 Stabilita účinné látky či účinných látek . . . . .

3.2.2 Konečný léčivý přípravek . . . . .

3.2.2.1 Popis a složení konečného léčivého přípravku . . . . .

3.2.2.2 Farmaceutický vývoj . . . . .

3.2.2.3 Výrobní proces konečného léčivého přípravku . . . . .

3.2.2.4 Kontrola pomocných látek . . . . .

3.2.2.5 Kontrola konečného léčivého přípravku . . . . .

3.2.2.6 Referenční standardy nebo materiály . . . . .

3.2.2.7 Vnitřní obal konečného léčivého přípravku a systém jeho uzavření . . . . .

3.2.2.8 Stabilita konečného léčivého přípravku . . . . .

4. Modul 4: Neklinické zprávy . . . . .

4.1 Formát a úprava . . . . .

4.2 Obsah: základní zásady a požadavky . . . . .

4.2.1 Farmakologie . . . . .

▼M2

4.2.2 Farmakokinetika . . . .

4.2.3 Toxikologie . . . .

5. Modul 5: Zprávy o klinických studiích . . . .

5.1 Formát a úprava . . . .

5.2 Obsah: základní zásady a požadavky . . . .

5.2.1 Zprávy o biofarmaceutických studiích . . . .

5.2.2 Zprávy o studiích týkajících se farmakokinetiky využívajících lidské biomateriály . . . .

5.2.3 Zprávy o farmakokinetických studiích u lidí . . . .

5.2.4 Zprávy o farmakodynamických studiích u lidí . . . .

5.2.5 Zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti . . . .

5.2.5.1 Zprávy o kontrolovaných klinických studiích týkajících se deklarované indikace . . . .

5.2.5.2 Zprávy o nekontrolovaných klinických studiích, zprávy o analýzách údajů z více než jedné studie a další zprávy o klinických studiích . . . .

5.2.6 Zprávy o poregistrační zkušenosti . . . .

5.2.7 Formuláře záznamů a výčty údajů o jednotlivých pacientech . . . .

Část II: Zvláštní registrační dokumentace a požadavky . . . .

1. Dobře zavedené léčebné použití . . . .

2. V zásadě podobné léčivé přípravky . . . .

3. Doplňující údaje požadované ve zvláštních situacích . . . .

4. Podobné biologické léčivé přípravky . . . .

5. Léčivé přípravky s fixní kombinací . . . .

6. Dokumentace předkládaná s žádostmi za výjimečných okolností . . . .

7. Kombinované žádosti o registraci . . . .

Část III: Zvláštní léčivé přípravky . . . .

1. Biologické léčivé přípravky . . . .

1.1 Léčivé přípravky pocházející z plazmy . . . .

1.2 Vakcíny . . . .

2. Radiofarmaka a prekurzory . . . .

2.1 Radiofarmaka . . . .

2.2 Prekurzory radiofarmak pro účely radioaktivního značení . . . .

3. Homeopatické léčivé přípravky . . . .

4. Rostlinné léčivé přípravky . . . .

5. Léčivé přípravky pro vzácná onemocnění . . . .

Část IV: Léčivé přípravky pro moderní terapii . . . .

1. Léčivé přípravky pro genovou terapii (lidské a xenogenní) . . . .

1.1 Rozmanitost léčivých přípravků pro genovou terapii . . . .

1.2 Zvláštní požadavky týkající se modulu 3 . . . .

2. Léčivé přípravky pro somato-buněčnou terapii (lidské a xenogenní) . . . .

3. Zvláštní požadavky pro léčivé přípravky pro genovou terapii a somato-buněčnou terapii (lidské a xenogenní) týkající se modulu 4 a 5 . . . .

3.1 Modul 4 . . . .

3.2 Modul 5 . . . .

3.2.1 Studie farmakologie a účinnosti u lidí . . . .

3.2.2 Bezpečnost . . . .

4. Zvláštní prohlášení k léčivým přípravkům pro xenotransplantace . . . .

▼M2

Úvod a obecné zásady

(1) Údaje a dokumentace přiložené k žádosti o registraci podle článku 8 a čl. 10 odst. 1 se předkládají v souladu s požadavky stanovenými v této příloze a sledují pokyny zveřejněné Komisí v Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropském společenství, svazku 2B, Rady žadatelům, Humánní léčivé přípravky, Úprava a obsah registrační dokumentace, Společný technický dokument (CTD).

(2) Údaje a dokumentace se předkládají formou pěti modulů. Modul 1 obsahuje správní údaje zvláštní pro Evropské společenství, modul 2 obsahuje souhrn o jakosti, neklinický a klinický souhrn, modul 3 obsahuje chemické, farmaceutické a biologické informace, modul 4 obsahuje neklinické zprávy a modul 5 obsahuje zprávy o klinických studiích. Tato úprava zavádí formát společný pro všechny oblasti ICH ([1]) (Evropské společenství, Spojené státy americké, Japonsko). Těchto pět modulů se předloží přesně podle formátu a v souladu s obsahem a systémem číslování, které jsou podrobně stanoveny ve výše uvedeném svazku 2B Rad žadatelům.

(3) Úprava CTD Evropského společenství je použitelná pro všechny typy žádostí o registraci bez ohledu na postup, který má být použit (tj. centralizovaný, postup vzájemného uznávání nebo vnitrostátní), a bez ohledu na to, zda je předložena úplná nebo zkrácená žádost. Je také použitelná pro všechny typy přípravků včetně nových chemických látek (NCE), radiofarmak, derivátů plazmy, vakcín, rostlinných léčivých přípravků atd.

(4) Při sestavování dokumentace k žádosti o registraci musí vzít žadatelé v úvahu vědecké pokyny týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti humánních léčivých přípravků, které přijal Výbor pro hromadně vyráběné léčivé přípravky (CPMP) a zveřejnila Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků (EMEA), a ostatní farmaceutické pokyny Společenství zveřejněné Komisí v jednotlivých svazcích Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství.

(5) Pokud jde o část dokumentace týkající se jakosti (chemické, farmaceutické a biologické informace), jsou použitelné všechny monografie, včetně obecných monografií a obecných statí Evropského lékopisu.

(6) Výrobní proces musí být v souladu s požadavky směrnice Komise 91/356/EHS, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky ([2]), a se zásadami a pokyny pro GMP, které zveřejňuje Komise ve svazku 4 Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství.

(7) Žádost musí obsahovat veškeré informace týkající se hodnocení daného léčivého přípravku, ať jsou pro přípravek příznivé, nebo nepříznivé. Zejména musí být uvedeny všechny důležité podrobnosti o jakékoliv neúplné nebo přerušené farmakologicko-toxikologické zkoušce nebo klinickém hodnocení, které se týkají léčivého přípravku, a/nebo o dokončeném klinickém hodnocení, které se týká léčebných indikací neuvedených v žádosti.

(8) Všechna klinická hodnocení prováděná v Evropském společenství musí být v souladu s požadavky směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se zavedení správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků ([3]). Při hodnocení žádosti je třeba vzít v úvahu, že klinická hodnocení prováděná mimo Evropské společenství, která se vztahují k léčivým přípravkům určeným k použití v Evropském společenství, musí být navržena, prováděna a zaznamenávána, pokud jde o správnou klinickou praxi a etické zásady, na základě zásad rovnocenných ustanovením směrnice 2001/20/ES. Musí být prováděna v souladu s etickými zásadami, které odrážejí např. Helsinskou deklaraci.

(9) Neklinické (farmakologicko-toxikologické) studie musí být prováděny ve shodě s ustanoveními týkajícími se správné laboratorní praxe uvedenými ve směrnicích Rady 87/18/EHS o harmonizaci právních

([1]) Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registrace humánních léčivých přípravků.
([2]) Úř. věst. L 193, 17.7.1991, s. 30.
([3]) Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34.

▼M2

a správních předpisů týkajících se používání zásad správné laboratorní praxe a ověřování jejich použití pro zkoušky chemických látek ([1]) a 88/320/EHS o inspekci a ověřování správné laboratorní praxe (GLP) ([2]).

(10) Členské státy také zajistí, aby byly všechny zkoušky na zvířatech prováděny v souladu se směrnicí Rady 86/609/EHS ze dne 24. listopadu 1986 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se ochrany zvířat používaných pro pokusné a jiné vědecké účely.

(11) Za účelem sledování vyhodnocování poměru prospěšnost/riziko musí být příslušnému orgánu předložena jakákoliv nová informace neuvedená v původní žádosti a všechny informace o farmakovigilanci. Po udělení registrace musí být příslušným orgánům předložena jakákoliv změna údajů v registrační dokumentaci v souladu s požadavky nařízení Komise (ES) č. 1084/2003 ([3]) a (ES) č. 1085/2003 ([4]) nebo případně v souladu s vnitrostátními ustanoveními, stejně jako s požadavky, které Komise zveřejnila ve svazku 9 Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství.

Tato příloha je rozdělena do čtyř částí:

— Část I popisuje formát žádosti, souhrn údajů o přípravku, označení na obalu, příbalovou informaci a požadavky na úpravu pro standardní žádosti (moduly 1 až 5).

— Část II uvádí odchylky pro „zvláštní žádosti“, tj. dobře zavedené léčebné použití, v zásadě podobné přípravky, fixní kombinace, podobné biologické přípravky, výjimečné okolnosti a kombinované žádosti (část bibliografická a část s vlastními studiemi).

— Část III pojednává o „zvláštních požadavcích na žádosti“ pro biologické léčivé přípravky (základní dokument o plazmě, základní dokument o antigenu vakcíny), radiofarmaka, homeopatické léčivé přípravky, rostlinné léčivé přípravky a léčivé přípravky pro vzácná onemocnění.

— Část IV pojednává o „léčivých přípravcích pro moderní terapii“ a týká se zvláštních požadavků na léčivé přípravky pro genovou terapii (s použitím lidského autologního či allogenního sytému nebo xenogenního systému), léčivé přípravky pro buněčnou terapii jak lidského, tak živočišného původu a léčivé přípravky pro xenogenní transplantace.

ČÁST I

STANDARDIZOVANÉ POŽADAVKY NA REGISTRAČNÍ DOKUMENTACI

1. MODUL 1: SPRÁVNÍ INFORMACE

1.1 Obsah

Předloží se úplný obsah modulů 1 až 5 dokumentace předložené s žádostí o registraci.

1.2 Formulář žádosti

Léčivý přípravek, který je předmětem žádosti, je identifikován svým názvem a názvem účinné látky či účinných látek společně s lékovou formou, cestou podání, silou a konečnou úpravou včetně balení.

Musí být uvedeno jméno a adresa žadatele společně se jménem a adresou výrobců a míst, která jsou zapojena v různých stupních výroby (včetně výrobce konečného přípravku a výrobce či výrobců účinné látky či účinných látek), a případně jméno a adresa dovozce.

Žadatel uvede typ žádosti, a pokud jsou poskytovány i vzorky, vyznačí jaké.

K správním údajům se připojí kopie povolení výroby podle článku 40 společně se seznamem zemí, ve kterých byla udělena registrace,

([1]) Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 29.
([2]) Úř. věst. L 145, 11.6.1988, s. 35.
([3]) Úř. věst. L 159, 27.6.2003, s. 1.
([4]) Úř. věst. L 159, 27.6.2003, s. 24.

▼M2

kopiemi všech souhrnů údajů o přípravku podle článku 11, jak byly schváleny členskými státy, a seznamem zemí, ve kterých byla žádost předložena.

Jak je vyznačeno ve formuláři žádosti, žadatel uvede mimo jiné podrobnosti o léčivém přípravku, který je předmětem žádosti, právní základ žádosti, navrženého držitele rozhodnutí o registraci a výrobce, informace o statutu léčivého přípravku pro vzácná onemocnění, o vědecké poradě a o pediatrickém vývojovém programu.

1.3 **Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace**

1.3.1 *Souhrn údajů o přípravku*

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku podle článku 11.

1.3.2 *Označení na obalu a příbalová informace*

Předloží se návrh textu pro označení vnitřního a vnějšího obalu, stejně jako příbalové informace. Musí být v souladu se všemi povinnými položkami uvedenými v hlavě V pro označení na obalech humánních léčivých přípravků (článek 63) a pro příbalovou informaci (článek 59).

1.3.3 *Navrhy obalů a vzorky*

Žadatel poskytne vzorky a/nebo návrhy vnitřního a vnějšího obalu, označení na obalu a příbalové informace pro daný léčivý přípravek.

1.3.4 *Souhrny údajů o přípravku již schválené v členských státech*

K správním údajům formuláře žádosti se případně připojí kopie všech souhrnů údajů o přípravku podle článku 11 a 21, jak byly schváleny členskými státy, a seznam zemí, ve kterých byla žádost předložena.

1.4 **Informace o odbornících**

Podle čl. 12 odst. 2 musí odborníci předložit v podrobných zprávách své komentáře k dokumentům a údajům, které tvoří registrační dokumentaci, a zejména k modulům 3, 4 a 5 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentace, neklinická dokumentace a klinická dokumentace). Požaduje se, aby odborníci kriticky zhodnotili jakost léčivého přípravku a šetření provedená na zvířatech a lidech a poukázali na veškeré údaje důležité pro hodnocení.

Tyto požadavky se splní předložením celkového souhrnu o jakosti, neklinického přehledu (údaje ze studií prováděných na zvířatech) a klinického přehledu, které jsou obsaženy v modulu 2 registrační dokumentace. V modulu 1 se předloží prohlášení podepsané odborníky společně se stručnou informací o jejich vzdělání, výcviku a profesní zkušenosti. Odborníci musí mít vhodnou technickou nebo profesní kvalifikaci. Uvede se profesní vztah odborníka k žadateli.

1.5 **Zvláštní požadavky pro různé typy žádostí**

Zvláštní požadavky pro různé typy žádostí jsou uvedeny v části II této přílohy.

1.6 **Hodnocení rizik pro životní prostředí**

Žádosti o registraci obsahují případně přehled hodnocení rizik, v němž jsou posouzena možná rizika pro životní prostředí vyplývající z použití a/nebo likvidace léčivého přípravku a je navrženo vhodné označení. Uvede se riziko pro životní prostředí spojené s uvolněním léčivých přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy (GMO) nebo z nich sestávajících ve smyslu článku 2 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES ze dne 12. března 2001 o záměrném uvolnění geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí, která zrušuje směrnici Rady 90/220/EHS ([1]).

Informace týkající se rizika pro životní prostředí se uvedou jako příloha k modulu 1.

Informace se předloží v souladu s ustanoveními směrnice 2001/18/ES, přičemž se vezmou v úvahu všechny pokyny zveřejněné Komisí v souvislosti s provedením uvedené směrnice.

Informace zahrnují:

([1]) Úř. věst. L 106, 17.4.2001, s. 1.

▼M2

— úvod,

— kopii písemného souhlasu nebo souhlasů se záměrným uvolněním GMO do životního prostředí pro účely výzkumu a vývoje podle části B směrnice 2001/18/ES,

— informace požadované přílohami II až IV směrnice 2001/18/ES, včetně metod pro detekci a identifikaci, stejně jako jedinečný kód GMO a jakékoliv další informace o GMO nebo přípravku týkající se posouzení rizika pro životní prostředí,

— zpráva o hodnocení rizika pro životní prostředí (ERA) připravená na základě informací uvedených v příloze III a IV směrnice 2001/18/ES a v souladu s přílohou II uvedené směrnice,

— závěr vypracovaný s přihlédnutím k výše uvedeným informacím a k ERA, v němž je navržena vhodná strategie řízení rizik; tato strategie zahrnuje s ohledem na daný GMO a přípravek plán poregistračního sledování a identifikaci zvláštních údajů, které je třeba uvést v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalech a příbalové informaci,

— vhodná opatření pro informování veřejnosti.

Uvede se datum a podpis autora, informace o jeho vzdělání, výcviku a profesní zkušenosti a prohlášení o vztahu autora k žadateli.

2. MODUL 2: SOUHRNY

Cílem tohoto modulu je shrnout chemické, farmaceutické a biologické údaje, neklinické údaje a klinické údaje předložené v modulech 3, 4 a 5 registrační dokumentace a poskytnout zprávy/přehledy popsané v článku 12 této směrnice.

Pojednají a zanalyzují se kritické body. Předloží se věcné souhrny, včetně tabulkového zpracování. Tyto zprávy musí obsahovat křížové odkazy na tabulky nebo na informace obsažené v hlavní dokumentaci předložené v modulu 3 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentace), v modulu 4 (neklinická dokumentace) a v modulu 5 (klinická dokumentace).

Informace obsažené v modulu 2 se předloží podle formátu, obsahu a systému číslování, které jsou uvedeny ve svazku 2 Rad žadatelům. Přehledy a souhrny musí být v souladu se základními zásadami a požadavky stanovenými níže:

2.1 **Celkový obsah**

Modul 2 obsahuje obsah vědecké dokumentace předložené v modulech 2 až 5.

2.2 **Úvod**

Poskytnou se informace o farmakologické skupině, způsobu účinku a navrženém klinickém použití léčivého přípravku, o jehož registraci se žádá.

2.3 **Celkový souhrn o jakosti**

Formou celkového souhrnu o jakosti se předloží přehled informací týkajících se chemických, farmaceutických a biologických údajů.

Zdůrazní se klíčové kritické parametry a otázky týkající se aspektů jakosti, stejně jako odůvodnění v případech, kdy nejsou sledovány příslušné pokyny. Tento dokument sleduje rozsah a strukturu odpovídajících podrobných údajů předložených v modulu 3.

2.4 **Neklinický přehled**

Požaduje se úplné a kritické posouzení neklinického hodnocení léčivého přípravku na zvířatech nebo *in vitro*. Tento přehled obsahuje diskusi a odůvodnění testovací strategie a jakýchkoliv odchylek od příslušných pokynů.

S výjimkou biologických léčivých přípravků se zahrne posouzení nečistot a rozkladných produktů spolu s jejich potenciálními farmakologickými a toxikologickými účinky. Prodiskutují se důsledky jakýchkoliv rozdílů v chiralitě, chemické formě a profilu nečistot mezi sloučeninou použitou v neklinických studiích a přípravkem, který má být uveden na trh.

▼M2

U biologických léčivých přípravků se vyhodnotí srovnatelnost materiálu použitého v neklinických studiích a klinických studiích a léčivého přípravku, který má být uveden na trh.

Jakákoliv nová pomocná látka podléhá zvláštnímu hodnocení bezpečnosti.

Definují se vlastnosti léčivého přípravku doložené neklinickými studiemi a prodiskutují se důsledky nálezů pro bezpečnost léčivého přípravku při zamýšleném klinickém použití u lidí.

2.5 **Klinický přehled**

Klinický přehled má poskytnout kritickou analýzu klinických údajů obsažených v klinickém souhrnu a modulu 5. Uvede se přístup ke klinickému vývoji léčivého přípravku, včetně plánu zásadních studií a rozhodnutí týkající se studií a jejich provedení.

Předloží se stručný přehled klinických nálezů, včetně důležitých omezení, stejně jako hodnocení prospěšnosti a rizik založené na závěrech klinických studií. Požaduje se výklad způsobu, jakým poznatky o účinnosti a bezpečnosti podporují navržené dávky a cílové indikace, a hodnocení, jak souhrn údajů o přípravku a další postupy optimalizují prospěšnost a řídí rizika.

Vysvětlí se otázky účinnosti a bezpečnosti, které vyvstaly při vývoji, a nevyřešené otázky.

2.6 **Neklinický souhrn**

Formou věcných písemných a tabulkových souhrnů se předloží výsledky farmakologických, farmakokinetických a toxikologických studií provedených na zvířatech nebo *in vitro*, které se uvedou v tomto pořadí:

— úvod,

— farmakologie: písemný souhrn,

— farmakologie: tabulkový souhrn,

— farmakokinetika: písemný souhrn,

— farmakokinetika: tabulkový souhrn,

— toxikologie: písemný souhrn,

— toxikologie: tabulkový souhrn.

2.7 **Klinický souhrn**

Předloží se podrobný věcný souhrn klinických informací o léčivém přípravku obsažených v modulu 5. Musí zahrnovat výsledky biofarmaceutických studií, studií klinické farmakologie a studií klinické účinnosti a bezpečnosti. Je požadován přehled jednotlivých studií.

Souhrn klinických informací se předloží v tomto pořadí:

— souhrn biofarmaceutických studií a použitých analytických metod,

— souhrn studií klinické farmakologie,

— souhrn klinické účinnosti,

— souhrn klinické bezpečnosti,

— přehledy k jednotlivým studiím.

3. MODUL 3: CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ INFORMACE O LÉČIVÝCH PŘÍPRAVCÍCH OBSAHUJÍCÍCH CHEMICKÉ A/NEBO BIOLOGICKÉ ÚČINNÉ LÁTKY

3.1 **Formát a úprava**

Modul 3 má tuto obecnou strukturu:

— obsah

— soubor údajů

— *účinná látka*

obecné informace

▼M2

— názvosloví

— struktura

— obecné vlastnosti

výroba

— výrobce či výrobci

— popis výrobního procesu a jeho kontrol

— kontrola materiálů

— kontrola kritických kroků a meziproduktů

— validace a/nebo hodnocení procesu

— vývoj výrobního procesu

charakterizace

— objasnění struktury a dalších vlastností

— nečistoty

kontrola účinné látky

— specifikace

— analytické postupy

— validace analytických postupů

— analýzy šarží

— odůvodnění specifikace

referenční standardy nebo materiály

systém uzavření vnitřního obalu

stabilita

— souhrn a závěry o stabilitě

— protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability v poregistračním období

— údaje o stabilitě

— *konečný léčivý přípravek*

popis a složení léčivého přípravku

farmaceutický vývoj

— složky léčivého přípravku

  — účinná látka

  — pomocné látky

— léčivý přípravek

  — vývoj složení

  — nadsazení

  — fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti

— vývoj výrobního procesu

— systém uzavření vnitřního obalu

— mikrobiologické vlastnosti

— kompatibilita

výroba

— výrobce či výrobci

— složení šarže

— popis výrobního procesu a jeho kontrol

— kontrola kritických kroků a meziproduktů

▼M2

— validace a/nebo hodnocení procesu

kontrola pomocných látek

— specifikace

— analytické postupy

— validace analytických postupů

— odůvodnění specifikace

— pomocné látky lidského nebo živočišného původu

— nové pomocné látky

kontrola konečného léčivého přípravku

— specifikace

— analytické postupy

— validace analytických postupů

— analýzy šarží

— charakterizace nečistot

— odůvodnění specifikace či specifikací

referenční standardy nebo materiály

systém uzavření vnitřního obalu

stabilita

— souhrn a závěry o stabilitě

— protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability v poregistračním období

— údaje o stabilitě

— *přílohy*

— výrobní zařízení a vybavení (pouze pro biologické léčivé přípravky)

— hodnocení bezpečnosti cizích agens

— pomocné látky

— *doplňující informace v Evropském společenství*

— schéma validace procesu pro léčivý přípravek

— zdravotnický prostředek

— certifikát či certifikáty shody

— léčivé přípravky obsahující nebo využívající ve výrobním procesu materiály živočišného a/nebo lidského původu (TSE postup)

— odkazy na literaturu

3.2 **Obsah: základní zásady a požadavky**

(1) Předložené chemické, farmaceutické a biologické údaje musí obsahovat veškeré důležité informace o účinné látce či účinných látkách a o konečném léčivém přípravku, tj. vývoj, výrobní proces, charakterizace a vlastnosti, postupy a požadavky pro kontrolu jakosti, stabilita a popis složení a balení konečného léčivého přípravku.

(2) Předloží se dvě hlavní sady informací týkajících se účinné látky či účinných látek a konečného léčivého přípravku.

(3) V tomto modulu musí být dále dodány podrobné informace o výchozích materiálech a surovinách použitých při výrobních operacích u účinné látky či účinných látek a o pomocných látkách obsažených v konečném léčivém přípravku.

(4) Všechny postupy a metody použité při výrobě a kontrole účinné látky a konečného léčivého přípravku musí být popsány dosta-

▼M2

tečně podrobně, aby byly reprodukovatelné při kontrolních zkouškách prováděných na žádost příslušného orgánu. Všechny zkušební postupy musí odpovídat současnému stavu vědeckého pokroku a musí být validovány. Předloží se výsledky validačních studií. V případě zkušebních postupů uvedených v Evropském lékopise může být tento popis nahrazen odpovídajícím odkazem na monografii či monografie a obecnou stať či obecné statě.

(5) Monografie Evropského lékopisu se použijí pro všechny látky, přípravky a lékové formy, které jsou v něm uvedené. S ohledem na ostatní látky může každý členský stát požadovat dodržování svého vnitrostátního lékopisu.

Pokud však byl materiál uvedený v Evropském lékopise nebo v lékopise členského státu vyroben způsobem, jenž může zanechat nečistoty nekontrolované v lékopisné monografii, musí být tyto nečistoty a jejich nejvyšší přípustné limity uvedeny a musí být popsán vhodný zkušební postup. V případech, kdy by specifikace uvedená v monografii Evropského lékopisu nebo ve vnitrostátním lékopise členského státu mohla být nedostatečná pro zajištění jakosti látky, mohou příslušné orgány požadovat od držitele rozhodnutí o registraci vhodnější specifikace. Příslušné orgány informují orgány odpovědné za daný lékopis. Držitel rozhodnutí o registraci poskytne orgánům příslušného lékopisu podrobnosti o údajné nedostatečnosti a o použitých doplňujících specifikacích.

V případě analytických postupů uvedených v Evropském lékopise se tento popis nahradí v každém příslušném oddíle odpovídajícím odkazem na monografii či monografie a obecnou stať či obecné statě.

(6) V případech, kdy nejsou výchozí materiál a surovina, účinná látka či účinné látky nebo pomocná látka či pomocné látky popsány ani v Evropském lékopise, ani v lékopise členského státu, může být uznán soulad s monografií lékopisu třetí země. V takových případech musí žadatel předložit kopii monografie společně s validací zkušebních postupů obsažených v monografii a případně s překladem.

(7) Pokud jsou účinná látka a/nebo surovina a výchozí materiál nebo pomocná látka či pomocné látky předmětem monografie Evropského lékopisu, může žadatel požádat o certifikát shody, který, je-li udělen Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv, se předloží v příslušném oddíle tohoto modulu. Uvedené certifikáty shody s monografií Evropského lékopisu platí jako náhrada příslušných údajů odpovídajícího oddílu popsaných v tomto modulu. Výrobce písemně zaručí žadateli, že výrobní proces nebyl od vydání certifikátu shody Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv změněn.

(8) Pro dobře definovanou účinnou látku může výrobce účinné látky nebo žadatel zařídit, aby

(i) podrobný popis výrobního procesu,

(ii) kontroly jakosti během výroby a

(iii) validace procesu

byly dodány v odděleném dokumentu výrobcem účinné látky přímo příslušným orgánům jako základní dokument o účinné látce (active substance master file).

V tomto případě však výrobce poskytne žadateli veškeré údaje, které mohou být pro žadatele nezbytné, aby mohl převzít odpovědnost za léčivý přípravek. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že zajistí soulad mezi jednotlivými šaržemi a nezmění výrobní proces nebo specifikace, aniž by informoval žadatele. Dokumenty a údaje přikládané k žádosti o takovou změnu se dodají příslušným orgánům; tyto dokumenty a údaje se rovněž dodají žadateli, pokud se týkají otevřené části základního dokumentu o účinné látce.

(9) Zvláštní opatření ohledně prevence přenosných zvířecích spongiformních encefalopatií (materiály pocházející z přežvýkavců): v každém kroku výrobního procesu musí žadatel prokázat soulad

▼M2

použitého materiálu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Evropskou komisí v Úředním věstníku Evropské unie. Soulad s uvedeným pokynem může být prokázán buď předložením certifikátu shody s příslušnou monografií Evropského lékopisu uděleným Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv, což je výhodnější, nebo dodáním vědeckých údajů dokazujících tento soulad.

(10) Se zřetelem k cizím agens se předloží informace hodnotící riziko potenciální kontaminace cizími agens, ať nevirovými nebo virovými, jak stanovují příslušné pokyny, stejně jako příslušné obecné monografie a obecné kapitoly Evropského lékopisu.

(11) Jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity v kterémkoliv stádiu výrobního procesu a kontrolních operací u léčivého přípravku, musí být dostatečně podrobně popsány.

(12) Případně, je-li potřeba, se předloží označení CE vyžadované právními předpisy Společenství pro zdravotnické prostředky.

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům.

3.2.1 *Účinná látka či účinné látky*

3.2.1.1 Obecné informace a informace týkající se výchozích materiálů a surovin

a) Poskytne se informace o názvosloví účinné látky, včetně doporučeného mezinárodního nechráněného názvu (INN), případně názvu podle Evropského lékopisu a chemického názvu či názvů.

Předloží se strukturní vzorec, včetně relativní a absolutní stereochemie, sumární vzorec a relativní molekulová hmotnost. U biotechnologických léčivých přípravků se případně předloží schematická sekvence aminokyselin a relativní molekulová hmotnost.

Poskytne se výčet fyzikálně-chemických a dalších důležitých vlastností účinné látky, včetně biologické účinnosti u biologických léčivých přípravků.

b) Pro účely této přílohy se výchozími materiály rozumějí všechny materiály, z nichž je vyrobena nebo extrahována účinná látka.

Pro biologické léčivé přípravky se výchozími materiály rozumějí jakékoliv látky biologického původu, jako jsou mikroorganismy, orgány a tkáně buď rostlinného, nebo živočišného původu, buňky nebo tekutiny (včetně krve nebo plazmy) lidského nebo živočišného původu a biotechnologické buněčné konstrukty (buněčné substráty, ať jsou rekombinantní nebo nikoli, včetně primárních buněk).

Biologický léčivý přípravek je přípravek, jehož účinná látka je biologická látka. Biologická látka je látka, která je vyrobena nebo extrahována z biologického zdroje a k jejíž charakterizaci a stanovení jakosti je nutná kombinace fyzikálních, chemických a biologických zkoušek a údajů o výrobním procesu a jeho kontrole. Za biologické léčivé přípravky jsou považovány imunologické léčivé přípravky a léčivé přípravky pocházející z lidské krve a lidské plazmy podle definic v čl. 1 odst. 4 a 10; léčivé přípravky spadající do oblasti působnosti části A přílohy nařízení (EHS) č. 2309/93; léčivé přípravky pro moderní terapii vymezené v části IV této přílohy.

Jakákoliv jiná látka použitá při výrobě nebo extrakci účinné látky či účinných látek, z níž však účinná látka přímo nepochází, jako jsou činidla, kultivační média, fetální telecí sérum, přísady, pufry použité při chromatografii atd., se označují jako suroviny.

3.2.1.2 Výrobní proces účinné látky či účinných látek

a) Popis výrobního procesu účinné látky představuje závazek žadatele s ohledem na výrobu účinné látky. Pro přiměřený popis výrobního procesu a jeho kontrol se předloží informace stanovené v pokynech zveřejněných agenturou.

b) Uvede se výčet všech materiálů potřebných k výrobě účinné látky či účinných látek s vyznačením, ve kterém stupni procesu se daný materiál použije. Poskytne se informace o jakosti a kontrole těchto

▼M2

materiálů. Doloží se, že materiály splňují standardy vhodné pro jejich zamýšlené použití.

Uvede se výčet surovin a doloží se také jejich jakost a kontroly.

Uvede se jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce, včetně smluvních výrobců, a každé navržené místo výroby nebo zařízení zapojené do výroby a zkoušení.

c) Pro biologické léčivé přípravky se použijí tyto doplňující požadavky.

Musí být popsán a doložen původ a historie výchozích materiálů.

S ohledem na zvláštní opatření pro prevenci přenosných zvířecích spongiformních encefalopatií musí žadatel prokázat soulad účinné látky s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Evropskou komisí v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Jsou-li používány buněčné banky, je nutno prokázat, že vlastnosti buněk v pasáži použité pro výrobu a v pasáži následující zůstaly nezměněny.

Inokula, buněčné banky, směsi séra nebo plazmy a další materiály biologického původu a, je-li to možné, materiály, z nichž pocházejí, musí být zkoušeny na nepřítomnost cizích agens.

Pokud je přítomnost potenciálně patogenních cizích agens nevyhnutelná, lze příslušný materiál použít jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci, což musí být validováno.

Výroba vakcín musí být, je-li to možné, založena na systému jednotné inokulace a na zavedených buněčných bankách. Pro bakteriální a virové vakcíny musí být vlastnosti infekčního agens prokázány v inokulu. Pro živé vakcíny musí být dále prokázána stabilita vlastností infekčního agens v inokulu v oslabení; pokud to není prokázáno dostatečně, musí být vlastnosti v oslabení prokázány též ve stadiu výroby.

U léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo plazmy musí být v souladu s ustanoveními části III této přílohy popsán a doložen původ a kritéria a postupy pro odběr, přepravu a skladování výchozího materiálu.

Musí být popsáno výrobní zařízení a vybavení.

d) Předloží se zkoušky a kritéria přijatelnosti pro každý kritický krok, případně informace o jakosti a kontrole meziproduktů a validace procesu a/nebo hodnotící studie.

e) Pokud je přítomnost potenciálně patogenních cizích agens nevyhnutelná, lze příslušný materiál použít jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci, což musí být validováno v oddíle věnovaném hodnocení virové bezpečnosti.

f) Předloží se popis a vysvětlení významných změn provedených během vývoje ve výrobním procesu a/nebo v místě výroby účinné látky.

3.2.1.3 Charakterizace účinné látky či účinných látek

Předloží se údaje objasňující strukturu a další vlastnosti účinné látky či účinných látek.

Předloží se potvrzení struktury účinné látky či účinných látek založené na fyzikálně-chemických a/nebo imunochemických a/nebo biologických metodách, stejně jako informace o nečistotách.

3.2.1.4 Kontrola účinné látky či účinných látek

Poskytnou se podrobné informace o specifikacích používaných při rutinní kontrole účinné látky či účinných látek, odůvodnění volby těchto specifikací, analytické postupy a jejich validace.

Předloží se výsledky kontrol provedených na jednotlivých šaržích vyrobených v průběhu vývoje.

▼M2

3.2.1.5 Referenční standardy nebo materiály

Uvedou se a podrobně se popíšou referenční přípravky a standardy. Pokud je to vhodné, použijí se chemické a biologické materiály Evropského lékopisu.

3.2.1.6 Vnitřní obal účinné látky a systém jeho uzavření

Předloží se popis vnitřního obalu, systému či systémů jeho uzavření a jejich specifikace.

3.2.1.7 Stabilita účinné látky či účinných látek

a) Shrnou se typy provedených studií, použité protokoly a výsledky studií.

b) Ve vhodném formátu se předloží podrobné výsledky studií stability, včetně informací o analytických postupech použitých k získání údajů a validace těchto postupů.

c) Předloží se protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability v poregistračním období.

3.2.2 *Konečný léčivý přípravek*

3.2.2.1 Popis a složení konečného léčivého přípravku

Uvede se popis konečného léčivého přípravku a jeho složení. Tyto informace musí zahrnovat popis lékové formy a složení se všemi složkami konečného léčivého přípravku, jejich množství v jednotce a funkci složek pro

— účinnou látku či účinné látky,

— pomocnou látku či pomocné látky bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně barviv, konzervačních látek, *adjuvans*, stabilizátorů, zahušťovadel, emulgátorů, látek pro úpravu chuti a vůně atd.,

— složky vnější vrstvy léčivých přípravků určených k požití nebo jinému podání pacientovi (tvrdé tobolky, měkké tobolky, rektální tobolky, obalené tablety, potahované tablety atd.),

— tyto údaje se doplní jakýmikoliv důležitými údaji o vnitřním obalu a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude léčivý přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány.

„Obvyklou terminologií“, která se má používat při popisu složek léčivých přípravků, se bez dotčení ostatních ustanovení čl. 8 odst. 3 písm. c) rozumí

— v případě látek uvedených v Evropském lékopise nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise jednoho z členských států, hlavní název příslušné monografie s odkazem na daný lékopis,

— v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název (INN) doporučený Světovou zdravotnickou organizací nebo, pokud neexistuje, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název ani přesné vědecké označení, jsou popsány údaji o původu a způsobu získávání, s případným doplněním jakýchkoliv jiných důležitých podrobností,

— v případě barviv označení „E“ kódem, který je jim přidělen směrnicí Rady 78/25/EHS ze dne 12. prosince 1977 o sbližování právních předpisů členských států týkajících se barviv, která mohou být přidávána do léčivých přípravků [1], a/nebo směrnice Evropského parlamentu a Rady 94/36/ES ze dne 30. června 1994 o barvivech pro použití v potravinách [2].

Při uvádění „kvantitativních údajů“ o účinné látce či účinných látkách konečných léčivých přípravků je nezbytné udat pro každou účinnou látku podle dané lékové formy hmotnost nebo počet jednotek biologické účinnosti, a to buď v jednotce pro dávkování, nebo v jednotce hmotnosti či objemu.

[1] Úř. věst. L 11, 14.1.1978, s. 18.
[2] Úř. věst. L 237, 10.9.1994, s. 13.

▼M2

Účinné látky přítomné ve formě sloučenin nebo derivátů se kvantitativně popisují jejich celkovou hmotností, a pokud je to nezbytné nebo důležité, hmotností účinné části nebo částí molekuly.

U léčivých přípravků obsahujících účinnou látku, která je v některém členském státě poprvé předmětem žádosti o registraci, se obsah účinné látky, jde-li o sůl nebo hydrát, systematicky vyjadřuje hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly. Kvantitativní složení všech léčivých přípravků následně registrovaných v členských státech musí být pro tutéž účinnou látku uvedeno stejným způsobem.

Jednotky biologické účinnosti se používají pro látky, které nemohou být chemicky definovány. Pokud byla definována Světovou zdravotnickou organizací, používá se mezinárodní jednotka biologické účinnosti. Nebyla-li definována mezinárodní jednotka, vyjádří se jednotky biologické účinnosti tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti látek, případně s využitím jednotek Evropského lékopisu.

3.2.2.2 Farmaceutický vývoj

Tato kapitola je věnována informacím o vývojových studiích prováděných za účelem potvrdit, že léková forma, složení, výrobní proces, systém uzavření vnitřního obalu, mikrobiologické vlastnosti a instrukce k použití jsou vhodné pro zamýšlené použití uvedené v dokumentaci k žádosti o registraci.

Studie popsané v této kapitole jsou odlišné od rutinních kontrolních zkoušek prováděných podle specifikace. Musí být identifikovány a popsány kritické parametry složení a vlastnosti procesu, které mohou ovlivnit reprodukovatelnost šarží, účinky a jakost léčivého přípravku. Při případném uvedení doplňujících podpůrných údajů se provede odkaz na příslušné kapitoly modulu 4 (Zprávy o neklinických studiích) a modulu 5 (Zprávy o klinických studiích) dokumentace k žádosti o registraci.

a) Doloží se kompatibilita účinné látky s pomocnými látkami, stejně jako klíčové fyzikálně-chemické vlastnosti účinné látky, které mohou ovlivnit účinky konečného přípravku, nebo kompatibilita různých účinných látek mezi sebou v případě kombinovaných přípravků.

b) Doloží se volba pomocných látek, zejména ve vztahu k jejich funkci a koncentraci.

c) Popíše se vývoj konečného přípravku s přihlédnutím k navrhované cestě podání a použití.

d) Odůvodní se všechna nadsazení ve složení či složeních.

e) Pokud jde o fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti, pojedná se a doloží každý parametr podstatný pro účinek konečného přípravku.

f) Popíše se výběr a optimalizace výrobního procesu, stejně jako rozdíly mezi výrobním procesem či procesy použitými k výrobě pilotních klinických šarží a procesem použitým k výrobě navrženého konečného léčivého přípravku.

g) Doloží se vhodnost vnitřního obalu a systému uzavření použitého pro skladování, přepravu a používání konečného přípravku. Případně se vezmou v úvahu možné interakce mezi léčivým přípravkem a vnitřním obalem.

h) Ve vztahu k nesterilním a sterilním přípravkům musí být mikrobiologické vlastnosti lékové formy v souladu s Evropským lékopisem a musí být doloženy, jak tento lékopis předepisuje.

i) Pro poskytnutí vhodných a doplňujících informací v označení na obalu musí být doložena kompatibilita konečného přípravku s rozpouštědlem či rozpouštědly k rekonstituci nebo s dávkovacím zařízením.

3.2.2.3 Výrobní proces konečného léčivého přípravku

a) Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci podle čl. 8 odst. 3 písm. d) se uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň

▼M2

— zmínku o různých stupních výroby, včetně kontroly procesu a odpovídajících kritérií přijatelnosti, aby bylo možno posoudit, zda by procesy použité při výrobě lékové formy mohly způsobit nežádoucí změnu složek,

— v případě kontinuální výroby všechny podrobnosti týkající se opatření provedených k zajištění homogenity konečného přípravku,

— experimentální studie validující výrobní proces, pokud se používá nestandardní způsob výroby nebo pokud je způsob výroby pro přípravek kritický,

— u sterilních léčivých přípravků podrobnosti o používaných procesech sterilizace a/nebo aseptických postupech,

— podrobné složení šarže.

Uvede se jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce, včetně smluvních výrobců, a každé navržené místo výroby nebo zařízení zapojené do výroby a zkoušení.

b) Údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které mohou být prováděny ve stadiu meziproduktu výrobního procesu za účelem zajištění konzistence výrobního procesu.

Tyto zkoušky jsou nezbytné pro ověření shody léčivého přípravku se složením, pokud žadatel výjimečně navrhne analytický postup pro zkoušení konečného přípravku, který nezahrnuje stanovení obsahu všech účinných látek (nebo všech pomocných látek, pokud podléhají stejným požadavkům jako účinné látky).

Totéž platí, pokud kontrola jakosti konečného přípravku závisí na kontrolních zkouškách v průběhu výrobního procesu, zejména jestliže je léčivý přípravek v podstatě definován svým způsobem výroby.

c) Předloží se popis, dokumentace a výsledky validačních studií pro kritické kroky nebo kritická stanovení obsahu používaná ve výrobním procesu.

3.2.2.4 Kontrola pomocných látek

a) Uvede se výčet všech materiálů potřebných k výrobě pomocné látky či pomocných látek s vyznačením, ve kterém stupni procesu se daný materiál použije. Poskytne se informace o jakosti a kontrole těchto materiálů. Doloží se, že materiály splňují standardy vhodné pro jejich zamýšlené použití.

Barvivo musí v každém případě splňovat požadavky směrnic 78/25/EHS a/nebo 94/36/ES. Navíc musí barvivo vyhovovat kritériím pro čistotu stanoveným směrnicí 95/45/ES, ve znění pozdějších předpisů.

b) Pro každou pomocnou látku se podrobně uvedou specifikace a jejich odůvodnění. Analytické postupy musí být popsány a řádně validovány.

c) Zvláštní pozornost musí být věnována pomocným látkám lidského nebo živočišného původu.

S ohledem na zvláštní opatření pro prevenci přenosných zvířecích spongiformních encefalopatií musí žadatel prokázat, i pokud jde o pomocné látky, že léčivý přípravek je vyroben v souladu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Evropskou komisí v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Soulad s výše uvedeným pokynem může být prokázán buď předložením certifikátu shody s příslušnou monografií pro přenosné zvířecí spongiformní encefalopatie Evropského lékopisu, což je výhodnější, nebo dodáním vědeckých údajů dokazujících tento soulad.

d) Nové pomocné látky:

Pro pomocnou látku či pomocné látky použité poprvé v léčivém přípravku nebo novou cestou podání musí být předloženy úplné

▼M2

údaje o výrobě, charakterizaci a kontrolách s křížovými odkazy na podpůrné údaje o bezpečnosti, jak neklinické, tak klinické, podle formátu výše popsaného pro účinnou látku.

Předloží se dokument obsahující podrobné chemické, farmaceutické a biologické informace ve stejném pořadí, v jakém jsou v kapitole věnované účinné látce či účinným látkám v modulu 3.

Informace o nové pomocné látce či nových pomocných látkách může být předložena jako samostatný dokument ve formátu podle předcházejících odstavců. Pokud žadatel není totožný s výrobcem nové pomocné látky, uvedený samostatný dokument musí být žadateli k dispozici pro předložení příslušnému úřadu.

Doplňující informace o studiích toxicity s novou pomocnou látkou se předloží v modulu 4 dokumentace.

Klinické studie se předloží v modulu 5.

3.2.2.5 Kontrola konečného léčivého přípravku

Při kontrole konečného léčivého přípravku se šarží léčivého přípravku rozumí souhrn všech jednotek lékové formy, které jsou vyrobeny z téhož počátečního množství materiálu a prošly stejnou řadou výrobních a/nebo sterilizačních operací, nebo v případě kontinuálního výrobního procesu všechny jednotky vyrobené v daném časovém intervalu.

Pokud pro to není dostatečné zdůvodnění, nesmí maximální přijatelná odchylka obsahu účinné látky v konečném přípravku překročit v okamžiku vyrobení ± 5 %.

Předloží se podrobné informace o specifikacích (pro propuštění a během doby použitelnosti), odůvodnění jejich volby, metodách analýzy a jejich validaci.

3.2.2.6 Referenční standardy nebo materiály

Uvedou se a podrobně se popíšou referenční přípravky a standardy použité pro zkoušení konečného léčivého přípravku, pokud již nebyly uvedeny v oddíle týkajícím se účinné látky.

3.2.2.7 Vnitřní obal konečného léčivého přípravku a systém jeho uzavření

Předloží se popis vnitřního obalu a systému či systémů jeho uzavření, včetně totožnosti všech materiálů vnitřního obalu a jejich specifikací. Specifikace musí obsahovat popis a identifikaci. Případně se předloží metody, které nejsou uvedeny v lékopise, včetně validace.

Pro materiály vnějšího obalu, který nemá žádnou funkci, se předloží jen stručný popis. Pro materiály vnějšího obalu, který má nějakou funkci, se předloží doplňující informace.

3.2.2.8 Stabilita konečného léčivého přípravku

a) Shrnou se typy provedených studií, použité protokoly a výsledky studií.

b) Ve vhodném formátu se předloží podrobné výsledky studií stability, včetně informací o analytických postupech použitých k získání údajů a validace těchto postupů; v případě vakcín se případně předloží informace o kumulativní stabilitě.

c) Předloží se protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability v poregistračním období.

4. MODUL 4: NEKLINICKÉ ZPRÁVY

4.1 **Formát a úprava**

Modul 4 má tuto obecnou strukturu:

— obsah

— zprávy o studiích

  — *farmakologie*

    — primární farmakodynamika

    — sekundární farmakodynamika

    — farmakologie vztahující se k bezpečnosti

▼M2

— farmakodynamické interakce

— *farmakokinetika*

— analytické metody a zprávy o validaci

— absorpce

— distribuce

— metabolismus

— vylučování

— farmakokinetické interakce (neklinické)

— jiné farmakokinetické studie

— *toxikologie*

— toxicita po jedné dávce

— toxicita po opakovaných dávkách

— genotoxicita

— *in vitro*

— *in vivo* (včetně podpůrných toxikokinetických hodnocení)

— karcinogenita

— dlouhodobé studie

— krátkodobé nebo střednědobé studie

— jiné studie

— reprodukční a vývojová toxicita

— fertilita a časný embryonální vývoj

— embryonální/fetální vývoj

— prenatální a postnatální vývoj

— studie, v nichž jsou dávky podávány potomstvu (mláďatům) a/nebo je potomstvo dále hodnoceno

— místní snášenlivost

— *jiné studie toxicity*

— antigenicita

— imunotoxicita

— mechanistické studie

— závislost

— metabolity

— nečistoty

— jiné

— odkazy na literaturu

4.2 **Obsah: základní zásady a požadavky**

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům.

(1) Farmakologické a toxikologické zkoušky musí ukázat

a) možnou toxicitu přípravku a jakékoliv nebezpečné nebo nežádoucí toxické účinky, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití u lidí; tyto účinky by měly být hodnoceny ve vztahu k příslušnému patologickému stavu;

b) farmakologické vlastnosti přípravku kvalitativně i kvantitativně vztažené k navrženému použití u lidí. Všechny výsledky musí být věrohodné a obecně použitelné. Kdykoliv je to vhodné, použijí se matematické a statistické postupy při navrhování experimentálních metod a při hodnocení výsledků.

▼M2

Kromě toho je nezbytné, aby byla klinickým lékařům poskytnuta informace o léčebném a toxickém potenciálu přípravku.

(2) Pro biologické léčivé přípravky, jako jsou imunologické léčivé přípravky a léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy, může být nezbytné přizpůsobit požadavky tohoto modulu jednotlivým přípravkům; proto musí být prováděný program zkoušení zdůvodněn žadatelem.

Při vytváření programu zkoušení se vezmou v úvahu následující požadavky:

všechny zkoušky vyžadující opakované podání přípravku musí být navrženy s ohledem na možné vyvolání tvorby protilátek a interferenci s nimi;

musí se zvážit hodnocení reprodukční funkce, embryonální/fetální a perinatální toxicity, mutagenního potenciálu a karcinogenního potenciálu. Jde-li o důsledky působení jiných složek než účinných látek, může validace jejich odstranění nahradit studii.

(3) Musí být hodnoceny toxikologické a farmakokinetické vlastnosti pomocné látky, která je poprvé použita ve farmaceutické oblasti.

(4) Pokud existuje možnost významného rozkladu léčivého přípravku během jeho skladování, musí být zváženy toxikologické vlastnosti rozkladných produktů.

4.2.1 *Farmakologie*

Farmakologické studie sledují dva odlišné směry přístupu.

— Za prvé, musí být dostatečně prostudovány a popsány účinky týkající se navrženého léčebného použití. Pokud je to možné, použijí se uznávané a validované testy, jak *in vivo*, tak *in vitro*. Nové experimentální techniky musí být popsány natolik podrobně, aby je bylo možné opakovat. Výsledky se vyjádří kvantitativně, např. za použití křivek dávka-účinek, čas-účinek atd. Kdykoliv je to možné, uvede se srovnání s údaji týkajícími se látky nebo látek s podobným léčebným účinkem.

— Za druhé, žadatel prostuduje možné nežádoucí farmakodynamické účinky látky na fyziologické funkce. Tato vyšetření se provedou při dávkování v předpokládaném a vyšším léčebném rozsahu. Experimentální techniky, pokud nejde o standardní postupy, musí být popsány natolik podrobně, aby je bylo možné opakovat, a zkoušející musí ověřit jejich platnost. Musí se vyšetřit jakékoliv podezření na změnu odezvy po opakovaném podání.

V případě farmakodynamických interakcí léčivého přípravku mohou být důvodem pro zkoušky kombinací účinných látek buď farmakologické předpoklady, nebo údaje o léčebném účinku. V prvním případě musí farmakodynamická studie prokázat ty interakce, které mohou způsobit, že kombinace má význam v léčebném použití. V druhém případě, pokud se vědecké zdůvodnění kombinace odvozuje z klinického hodnocení, musí zkoušky stanovit, zda mohou být očekávané účinky kombinace prokázány u zvířat, a musí být hodnocena alespoň významnost jakýchkoliv vedlejších účinků.

4.2.2 *Farmakokinetika*

Farmakokinetikou se rozumí studie osudu účinné látky a jejích metabolitů v organismu a zahrnuje studie absorpce, distribuce, metabolismu (biotransformace) a vylučování těchto látek.

Studie těchto různých fází může být provedena zejména pomocí fyzikálních, chemických nebo případně biologických metod a sledováním farmakodynamického působení samotné látky.

Informace o distribuci a eliminaci jsou nezbytné ve všech případech, ve kterých jsou takové údaje nepostradatelné pro stanovení dávkování u lidí, a v případě chemoterapeutických látek (antibiotik atd.) a látek, jejichž použití je založeno na jiných než jejich farmakodynamických účincích (např. četná diagnostika apod.).

Studie *in vitro* mohou být také s výhodou provedeny s využitím lidského materiálu pro srovnání se živočišným (tj. vazba na bílkoviny, metabolismus, interakce mezi léky).

▼M2

Farmakokinetické prostudování všech farmakologicky účinných látek je nezbytné. V případě nových kombinací známých látek, které byly prostudovány v souladu s ustanoveními této směrnice, nemusí být farmakokinetické studie vyžadovány, pokud zkoušky toxicity a klinické hodnocení odůvodní jejich vynechání.

Farmakokinetický program musí být navržen tak, aby umožnil srovnání a extrapolaci mezi zvířetem a člověkem.

4.2.3 *Toxikologie*

a) Toxicita po jedné dávce

Zkouškou toxicity po jedné dávce se rozumí kvalitativní a kvantitativní studie toxických reakcí, které mohou být důsledkem jednorázového podání účinné látky nebo látek obsažených v léčivém přípravku, a to v poměru a fyzikálně-chemickém stavu, v jakém jsou přítomny ve skutečném přípravku.

Zkouška toxicity po jedné dávce musí být provedena v souladu s příslušnými pokyny zveřejněnými agenturou.

b) Toxicita po opakovaných dávkách

Zkoušky toxicity po opakovaných dávkách jsou určeny k odhalení jakýchkoliv fyziologických a/nebo anatomicko-patologických změn vyvolaných opakovaným podáním hodnocené účinné látky nebo kombinace účinných látek a ke stanovení, jak tyto změny souvisí s dávkováním.

Obecně je žádoucí, aby byly provedeny dvě zkoušky: jedna krátkodobá, trvající dva až čtyři týdny, druhá dlouhodobá. Trvání dlouhodobé zkoušky závisí na podmínkách klinického použití. Účelem této zkoušky je popsat potenciální nežádoucí účinky, jimž by měla být věnována pozornost při klinických studiích. Trvání je definováno v příslušných pokynech zveřejněných agenturou.

c) Genotoxicita

Účelem studie mutagenního a klastogenního potenciálu je odhalit změny, které může látka způsobit v genetickém materiálu jedinců nebo buněk. Mutagenní látky mohou představovat ohrožení zdraví, protože vystavení mutagenu přináší riziko vyvolání mutací zárodečných buněk s možností dědičných onemocnění a riziko somatických mutací, včetně takových, které vedou k rakovině. Tyto studie jsou povinné pro jakoukoliv novou látku.

d) Karcinogenita

Obvykle jsou vyžadovány zkoušky k odhalení karcinogenních účinků:

1. Tyto studie se provádějí u každého léčivého přípravku, u něhož se očekává klinické používání po delší období pacientova života, buď kontinuálně, nebo opakovaně s přestávkami.

2. Tyto studie jsou doporučené u některých léčivých přípravků, pokud existuje pochybnost o jejich karcinogenním potenciálu, např. na základě přípravku téže třídy nebo podobné struktury nebo na základě důkazu ze studií toxicity po opakovaných dávkách.

3. Studie s nesporně genotoxickými sloučeninami nejsou nutné, protože se o nich předpokládá, že se jedná u všech druhů o karcinogeny, které znamenají ohrožení pro člověka. Pokud je takový přípravek určen k chronickému podávání člověku, může být nezbytná chronická studie, aby byly detekovány časné tumorigenní účinky.

e) Reprodukční a vývojová toxicita

Prostudování možného poškození samčí nebo samičí reprodukční funkce, stejně jako škodlivých účinků na potomstvo se musí provést vhodnými zkouškami.

Tyto zkoušky zahrnují studie účinku na reprodukční funkci dospělých samců nebo samic, studie toxických a teratogenních účinků ve všech stadiích vývoje od početí po pohlavní zralost, stejně

▼M2

jako latentních účinků, byl-li hodnocený léčivý přípravek podáván březí samici.

Vynechání těchto zkoušek musí být dostatečně odůvodněno.

V závislosti na předpokládaném použití léčivého přípravku mohou být odůvodněny doplňující studie zaměřené na vývoj, v nichž je léčivý přípravek podáván potomkům.

Studie embryonální/fetální toxicity se obvykle provádějí na dvou druzích savců, z nichž by jeden neměl být hlodavec. Peri- a postnatální studie se provedou alespoň na jednom druhu. Pokud je známo, že metabolismus léčivého přípravku je u určitého druhu podobný jako u člověka, je žádoucí zařadit tento druh. Je také žádoucí, aby jeden z druhů byl stejný jako ve studiích toxicity po opakovaných dávkách.

Při stanovování plánu studie se vezme v úvahu stav vědeckého poznání v době předložení žádosti.

f) Místní snášenlivost

Účelem studií místní snášenlivosti je zjistit, zda jsou léčivé přípravky (jak účinné, tak pomocné látky) snášeny na místech těla, která mohou přijít do styku s přípravkem v důsledku jeho podání při klinickém použití. Strategie zkoušení musí být taková, aby jakékoliv mechanické účinky podání nebo čistě fyzikálně-chemické působení přípravku mohly být odlišeny od toxikologických nebo farmakodynamických účinků.

Zkoušení místní snášenlivosti se provádí s přípravkem vyvinutým pro humánní použití, přičemž u kontrolní skupiny či skupin se použije vehikulum a/nebo pomocné látky. Je-li to nezbytné, zahrnou se pozitivní kontroly/referenční látky.

Plán zkoušek místní snášenlivosti (výběr druhu, trvání, četnost a cesta podání, dávky) závisí na problému, který má být prostudován, a na navržených podmínkách podání v klinickém použití. Vyhodnotí se případně reverzibilita místních poškození.

Studie na zvířatech mohou být nahrazeny validovanými zkouškami *in vitro* za předpokladu, že výsledky zkoušek jsou srovnatelné kvality a využitelnosti pro účel hodnocení bezpečnosti.

U chemických látek používaných na kůži (např. dermálně, rektálně, vaginálně) se vyhodnotí senzibilizační potenciál alespoň u jednoho ze současně dostupných testovacích systémů (test na morčatech nebo test na místních lymfatických uzlinách).

5. MODUL 5: ZPRÁVY O KLINICKÝCH STUDIÍCH

5.1 **Formát a úprava**

Modul 5 má tuto obecnou strukturu:

— obsah zpráv o klinických studiích

— tabulkový výčet klinických studií

— zprávy o klinických studiích

  — *zprávy o biofarmaceutických studiích*

    — zprávy o studiích biologické dostupnosti

    — zprávy o studiích srovnávací biodostupnosti a bioekvivalence

    — zprávy o studiích korelace *in vitro – in vivo*

    — zprávy o bioanalytických a analytických metodách

  — *zprávy o studiích týkajících se farmakokinetiky, využívajících lidské biomateriály*

    — zprávy o studiích vazby na plazmatické bílkoviny

    — zprávy o studiích jaterního metabolismu a studiích interakcí

    — zprávy o studiích využívajících jiných lidských biomateriálů

  — *zprávy o farmakokinetických studiích u lidí*

▼M2

— zprávy o studiích farmakokinetiky a studiích počáteční snášenlivosti u zdravých subjektů

— zprávy o studiích farmakokinetiky a studiích počáteční snášenlivosti u pacientů

— zprávy o studiích vlivu vnitřních faktorů na farmakokinetiku

— zprávy o studiích vlivu vnějších faktorů na farmakokinetiku

— zprávy o studiích farmakokinetiky v populaci

— *zprávy o farmakodynamických studiích u lidí*

— zprávy o studiích farmakodymaniky a farmakokinetiky/farmakodymaniky u zdravých subjektů

— zprávy o studiích farmakodymaniky a farmakokinetiky/farmakodymaniky u.pacientů

— *zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti*

— zprávy o kontrolovaných klinických studiích týkajících se deklarované indikace

— zprávy o nekontrolovaných klinických studiích

— zprávy o analýzách údajů z více než jedné studie, včetně jakýchkoliv formálně integrovaných analýz, meta-analýz a překlenovacích analýz

— jiné zprávy o studiích

— *zprávy o poregistrační zkušenosti*

— odkazy na literaturu

5.2 **Obsah: základní zásady a požadavky**

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům.

a) Klinické údaje, které se předkládají podle čl. 8 odst. 3 písm. i) a čl. 10 odst. 1, musí umožnit vytvoření dostatečně odůvodněného a vědecky platného stanoviska o tom, zda léčivý přípravek splňuje kritéria pro udělení registrace. Z toho plyne, že základním požadavkem je předložení výsledků všech klinických hodnocení, jak příznivých, tak nepříznivých.

b) Klinickým hodnocením musí vždy předcházet dostatečné farmakologické a toxikologické zkoušky provedené na zvířatech v souladu s požadavky modulu 4 této přílohy. Zkoušející se musí seznámit se závěry vyplývajícími z farmakologických a toxikologických studií, a proto mu musí žadatel poskytnout alespoň soubor informací pro zkoušejícího, který obsahuje všechny důležité informace známé před zahájením klinického hodnocení, včetně chemických, farmaceutických a biologických údajů, toxikologických, farmakokinetických a farmakodynamických údajů u zvířat a výsledků dřívějších klinických hodnocení s dostatečnými údaji pro odůvodnění povahy, rozsahu a trvání navrženého hodnocení; úplné farmakologické a toxikologické zprávy musí být poskytnuty na vyžádání. Pro materiály lidského nebo živočišného původu se využijí všechny dostupné prostředky k zajištění bezpečnosti s ohledem na přenos infekčních agens před zahájením hodnocení.

c) Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby základní dokumenty ke klinickému hodnocení (včetně formulářů záznamů subjektů hodnocení) kromě lékařské dokumentace subjektů byly uchovávány vlastníky údajů

— po dobu nejméně 15 let po dokončení nebo přerušení hodnocení,

— nebo po dobu nejméně 2 let po udělení poslední registrace v Evropském společenství, pokud nejsou předloženy žádné žádosti o registraci v Evropském společenství nebo toto předložení není plánováno,

— nebo po dobu nejméně 2 let po formálním přerušení klinického vývoje hodnoceného přípravku.

▼M2

Lékařská dokumentace subjektů by se měla uchovávat v souladu s platnými právními předpisy a po nejdelší dobu povolenou nemocnicí, institucí nebo soukromou praxí.

Dokumenty však mohou být uchovávány po delší dobu, jestliže to vyžadují platné právní předpisy nebo dohoda se zadavatelem. Zadavatel je odpovědný za informování nemocnice, instituce nebo praxe o tom, kdy již tyto dokumenty nemusí být uchovávány.

Zadavatel nebo jiný vlastník údajů uchovává veškerou další dokumentaci týkající se hodnocení tak dlouho, dokud je přípravek registrován. Tato dokumentace zahrnuje: protokol včetně zdůvodnění, cílů, statistického plánu a metodologie hodnocení s podmínkami, za kterých je prováděno a řízeno, a podrobností o hodnoceném přípravku, referenčním léčivém přípravku a/nebo použitém placebu; standardní operační postupy; veškerá písemná stanoviska k protokolu a postupům; soubor informací pro zkoušejícího; formuláře záznamů každého subjektu hodnocení; závěrečnou zprávu; osvědčení o auditu, pokud jsou k dispozici. Závěrečnou zprávu uchovává zadavatel nebo následný vlastník po dobu pěti let po skončení platnosti registrace přípravku.

Navíc pro hodnocení prováděná v Evropském společenství, držitel rozhodnutí o registraci musí učinit doplňující opatření pro archivaci dokumentace v souladu s ustanoveními směrnice 2001/20/ES a prováděcími pokyny.

Jakákoliv změna vlastnictví údajů musí být doložena.

Všechny údaje a dokumenty musí být zpřístupněny na žádost příslušných orgánů.

d) Údaje o každém klinickém hodnocení musí být natolik podrobné, aby umožnily vytvoření objektivního úsudku:

— protokol včetně odůvodnění, cílů a statistického plánu a metodologie hodnocení s podmínkami, za kterých je prováděno a řízeno, a podrobností o použitém hodnoceném přípravku,

— osvědčení o auditu, pokud jsou k dispozici,

— seznam zkoušejících, přičemž u každého z nich musí být uvedeno jeho jméno, adresa, pracovní zařazení, kvalifikace a klinické povinnosti, místo, kde bylo hodnocení provedeno, a souhrn informací o každém jednotlivém pacientovi, včetně formulářů záznamů každého subjektu hodnocení,

— závěrečná zpráva podepsaná zkoušejícím a u multicentrických hodnocení všemi zkoušejícími nebo koordinujícím (hlavním) zkoušejícím.

e) Výše uvedené údaje o klinických hodnoceních se předloží příslušným orgánům. Po dohodě s příslušnými orgány však žadatel může část těchto informací vynechat. Úplná dokumentace bude poskytnuta neprodleně na vyžádání.

Zkoušející vyjádří ve svých závěrech k experimentálním výsledkům stanovisko k bezpečnosti přípravku za běžných podmínek použití, jeho snášenlivosti, jeho účinnosti a jakýchkoliv účelných informací týkajících se indikací, kontraindikací, dávkování a průměrného trvání léčby i jakýchkoliv zvláštních opatření, která mají být přijata při léčbě, a klinických příznaků předávkování. Při sdělování výsledků multicentrické studie vyjádří hlavní zkoušející jménem všech zúčastněných pracovišť ve svých závěrech stanovisko k bezpečnosti a účinnosti hodnoceného přípravku.

f) Klinická pozorování se shrnou pro každé hodnocení a uvedou se

1) počet a pohlaví léčených subjektů,

2) výběr a věkové složení skupin hodnocených pacientů a srovnávací testy,

3) počet pacientů vyřazených předčasně z hodnocení a důvody pro takové vyřazení,

4) pokud byla kontrolovaná hodnocení provedena za výše uvedených podmínek, údaje o tom, zda kontrolní skupina

▼M2

— nebyla vůbec léčena,

— dostávala placebo,

— dostávala jiný léčivý přípravek se známým účinkem,

— byla léčena jiným způsobem než pomocí léčivých přípravků,

5) četnost pozorovaných nežádoucích účinků,

6) podrobnosti o pacientech, kteří mohou být vystaveni zvýšenému riziku, např. starší lidé, děti, ženy během těhotenství či menstruace nebo pacienti, jejichž fyziologický či patologický stav vyžaduje zvláštní pozornost,

7) parametry nebo kritéria hodnocení účinnosti a výsledky vztažené k těmto parametrům,

8) statistické hodnocení výsledků, pokud je vyžadováno plánem hodnocení, včetně variability.

g) Zkoušející dále vždy uvede svá pozorování o

1) jakýchkoli příznacích návyku, závislosti nebo obtížného odvykání pacientů léčivému přípravku,

2) jakýchkoli pozorovaných interakcích s jinými současně podávanými léčivými přípravky,

3) kritériích, na jejichž základě se vyloučí určití pacienti z hodnocení,

4) všech úmrtích, která nastala během hodnocení nebo v období následného sledování.

h) Údaje o nové kombinaci léčivých látek musí být totožné s těmi, které jsou požadovány pro nové léčivé přípravky, a musí prokázat bezpečnost a účinnost kombinace.

i) Úplné nebo částečné vynechání údajů musí být vysvětleno. Pokud se v průběhu hodnocení vyskytnou neočekávané výsledky, musí být provedeny a vyhodnoceny další předklinické toxikologické a farmakologické zkoušky.

j) Jestliže je léčivý přípravek určen pro dlouhodobé podávání, předloží se údaje o jakékoliv změně farmakologického účinku po opakovaném podání a také se stanoví dlouhodobé dávkování.

5.2.1 *Zprávy o biofarmaceutických studiích*

Předloží se zprávy o studiích biodostupnosti, zprávy o studiích srovnávací biodostupnosti a bioekvivalence, zprávy o studiích korelace *in vivo* – *in vitro* a bioanalytické a analytické metody.

Navíc je provedeno hodnocení biologické dostupnosti, pokud je nezbytné prokázat bioekvivalenci pro léčivé přípravky uvedené v čl. 10 odst. 1 písm. a).

5.2.2 *Zprávy o studiích týkajících se farmakokinetiky využívajících lidské biomateriály*

Pro účely této přílohy se lidskými biomateriály rozumějí všechny bílkoviny, buňky, tkáně a příbuzné materiály pocházející z lidských zdrojů, které se použijí *in vitro* nebo *ex vivo* k hodnocení farmakokinetických vlastností léčivé látky.

V tomto ohledu se předloží zprávy o studiích vazby na plazmatické bílkoviny, studiích jaterního metabolismu a interakcí účinné látky a studiích využívajících jiné lidské biomateriály.

5.2.3 *Zprávy o farmakokinetických studiích u lidí*

a) Musí být popsány následující farmakokinetické charakteristiky:

— absorpce (rychlost a rozsah),

— distribuce,

— metabolismus,

— vylučování.

▼M2

Musí být popsány klinicky významné charakteristiky, včetně důsledků údajů o kinetice pro schémata dávkování zejména u rizikových pacientů, a rozdíly mezi člověkem a živočišnými druhy použitými v předklinických studiích.

Kromě standardních farmakokinetických studií s mnohonásobnými vzorky se mohou otázkami vlivu vnitřních a vnějších faktorů na variabilitu vztahu mezi dávkou a farmakokinetickou odezvou zabývat také analýzy farmakokinetiky v populaci založené na malém počtu vzorků získaných z klinických studií. Předloží se zprávy o studiích farmakokinetiky a počáteční snášenlivosti u zdravých subjektů a u pacientů, zprávy o studiích farmakokinetiky k hodnocení vlivu vnitřních a vnějších faktorů a zprávy o studiích farmakokinetiky v populaci.

b) Jestliže má být přípravek obvykle podáván současně s dalšími léčivými přípravky, uvedou se údaje o zkouškách s kombinovaným podáním provedených za účelem prokázání možné změny farmakologického účinku.

Musí být prostudovány farmakokinetické interakce mezi účinnou látkou a jinými léčivými přípravky nebo látkami.

5.2.4 *Zprávy o farmakodynamických studiích u lidí*

a) Prokáže se farmakodynamický účinek vztažený k účinnosti, včetně

— vztahu dávky a odpovědi a jeho časového průběhu,

— zdůvodnění dávkování a podmínek podávání,

— způsobu účinku, pokud je to možné.

Popíše se farmakodynamické působení, které se nevztahuje k účinnosti.

Prokázání farmakodynamických účinků u lidí není samo o sobě dostačující ke zdůvodnění závěrů vztahujících se k jakémukoli potenciálnímu léčebnému účinku.

b) Jestliže má být přípravek obvykle podáván současně s dalšími léčivými přípravky, uvedou se údaje o zkouškách s kombinovaným podáním provedených za účelem prokázání možné změny farmakologického účinku.

Musí být prostudovány farmakodynamické interakce mezi účinnou látkou a jinými léčivými přípravky nebo látkami.

5.2.5 *Zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti*

5.2.5.1 Zprávy o kontrolovaných klinických studiích týkajících se deklarované indikace

Obecně se klinická hodnocení provádějí jako „kontrolovaná klinická hodnocení“ a, pokud možno, randomizovaně a případně proti placebu a proti zavedenému léčivému přípravku s prokázanou léčebnou hodnotou; jakékoliv jiné uspořádání musí být zdůvodněno. Kontrolní léčba se při hodnocení bude lišit případ od případu a bude též záviset na etických úvahách a terapeutické oblasti; v některých případech může být tedy vhodnější porovnávat účinnost nového léčivého přípravku s účinností zavedeného léčivého přípravku s prokázanou léčebnou hodnotou spíše než s účinkem placeba.

(1) Pokud je to možné, a zejména při hodnoceních, při kterých nemůže být účinek přípravku objektivně měřen, musí být podniknuty kroky k vyloučení zkreslení, včetně způsobů randomizace a zaslepení.

(2) Protokol hodnocení musí obsahovat důkladný popis použitých statistických metod, počet pacientů a důvody pro jejich zařazení (včetně výpočtů vypovídací síly hodnocení), hladinu významnosti, která má být použita, a popis statistické jednotky. Musí být doložena opatření přijatá k vyloučení zkreslení, zejména způsoby randomizace. Zahrnutí velkého počtu subjektů do hodnocení nesmí být považováno za dostatečnou náhradu řádně kontrolovaného hodnocení.

Údaje o bezpečnosti se přezkoumají s přihlédnutím k pokynům zveřejněným Komisí, se zvláštním zřetelem k příhodám, které vyústí ve změny dávky nebo potřebu současného podávání dalších léčivých

▼M2

přípravků, k závažným nežádoucím příhodám, k příhodám vedoucím k vyloučení subjektu a smrti. Musí být identifikováni všichni pacienti nebo skupiny pacientů, kterým hrozí vyšší riziko, a zvláštní pozornost musí být věnována potenciálně zranitelným pacientům, např. dětem, těhotným ženám, slabým starším lidem, lidem s významnými anomáliemi metabolismu nebo vylučování, kteří mohou být přítomni v malých počtech. Popíše se dopad hodnocení bezpečnosti na možná použití léčivého přípravku.

5.2.5.2 Zprávy o nekontrolovaných klinických studiích, zprávy o analýzách údajů z více než jedné studie a další zprávy o klinických studiích

Předloží se tyto zprávy.

5.2.6 *Zprávy o poregistrační zkušenosti*

Pokud je již léčivý přípravek registrován ve třetích zemích, uvedou se informace týkající se nežádoucích účinků daného léčivého přípravku a léčivých přípravků obsahujících stejnou účinnou látku či účinné látky, pokud možno ve vztahu k výši spotřeby.

5.2.7 *Formuláře záznamů a výčty údajů o jednotlivých pacientech*

Pokud se mají podle příslušných pokynů agentury předložit formuláře záznamů a výčty údajů o jednotlivých pacientech, předloží se ve stejném pořadí jako zprávy o klinických studiích a označené podle studie.

ČÁST II

ZVLÁŠTNÍ REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE A POŽADAVKY

Některé léčivé přípravky vykazují natolik zvláštní vlastnosti, že je třeba veškeré požadavky na dokumentaci k žádosti o registraci stanovené v části I této přílohy přizpůsobit. Aby bylo přihlédnuto k těmto zvláštním situacím, musí žadatelé dodržovat odpovídající přizpůsobenou formu dokumentace.

1. DOBŘE ZAVEDENÉ LÉČEBNÉ POUŽITÍ

Pro léčivé přípravky, jejichž účinná látka či účinné látky mají „dobře zavedené léčebné použití“ s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti podle čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu ii) se použijí tato zvláštní pravidla.

Žadatel předloží moduly 1, 2 a 3 popsané v části I této přílohy.

V modulech 4 a 5 se doloží neklinické a klinické vlastnosti podrobnou vědeckou bibliografií.

Dobře zavedené léčebné použití se doloží následujícími zvláštními pravidly:

a) faktory, které se musí vzít v úvahu při prokázání „dobře zavedeného léčebného použití“ složek léčivých přípravků, jsou:

— doba, po kterou je látka používána,

— kvantitativní aspekty používání látky,

— stupeň vědeckého zájmu o používání látky (s ohlasem ve zveřejněné vědecké literatuře) a

— soulad vědeckých hodnocení.

Proto mohou být pro prokázání „dobře zavedeného léčebného použití“ různých látek nezbytná různá časová období. V každém případě však doba požadovaná pro prokázání „dobře zavedeného léčebného použití“ složky léčivého přípravku nesmí být kratší než deset let od prvního systematického a dokumentovaného použití dané látky jako léčivého přípravku ve Společenství;

b) dokumentace předložená žadatelem by měla pokrýt všechny aspekty hodnocení bezpečnosti a/nebo účinnosti a musí obsahovat přehled příslušné literatury, přičemž se přihlédne ke studiím před uvedením na trh a studiím po uvedení na trh a ke zveřejněné vědecké literatuře týkající se zkušeností ve formě epidemiologických studií, a zejména srovnávacích epidemiologických studií. Předkládá se veškerá dokumentace, jak příznivá, tak nepříznivá. S ohledem na ustanovení o „dobře zavedeném léčebném použití“ je zejména nutné vysvětlit, že jako platný důkaz bezpečnosti

▼M2

a účinnosti přípravku mohou sloužit „bibliografické odkazy“ na jiné zdroje důkazů (studie po uvedení na trh, epidemiologické studie atd.) a ne jen údaje ze zkoušek a hodnocení, pokud je v žádosti uspokojivě vysvětleno a odůvodněno použití těchto zdrojů informací;

c) zvláštní pozornost musí být věnována jakýmkoliv chybějícím informacím a musí být odůvodněno, proč může být uznáno doložení přijatelné úrovně bezpečnosti a/nebo účinnosti, přestože některé studie chybí;

d) v neklinickém a/nebo klinickém přehledu musí být vysvětlena závažnost všech předložených údajů týkajících se přípravku odlišného od přípravku, který má být uveden na trh. Musí být rozhodnuto, zda může být posuzovaný přípravek považován za podobný přípravku, kterému bude udělena registrace i přes existující rozdíly;

e) zkušenosti po uvedení na trh s jinými přípravky, které obsahují stejné složky, jsou zvláště důležité a žadatelé by na ně měli klást zvláštní důraz.

2. V ZÁSADĚ PODOBNÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

a) Žádosti založené na čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu i) (v zásadě podobné přípravky) musí obsahovat údaje popsané v modulech 1, 2 a 3 části I této přílohy za předpokladu, že žadatel obdržel souhlas k odkazu na obsah modulů 4 a 5 od držitele původní registrace.

b) Žádosti založené na čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu iii) (v zásadě podobné přípravky, tj. generika) musí obsahovat údaje popsané v modulech 1, 2 a 3 části I této přílohy společně s údaji prokazujícími biodostupnost a bioekvivalenci s původním léčivým přípravkem za předpokladu, že původní léčivý přípravek není biologickým léčivým přípravkem (viz část II, 4 Podobné biologické léčivé přípravky).

U těchto přípravků jsou neklinické a klinické přehledy a souhrny zaměřeny zejména na tyto prvky:

— opodstatnění zásadní podobnosti,

— souhrn nečistot přítomných v šaržích účinné látky či účinných látek a konečného léčivého přípravku (a případně příslušných rozkladných produktů vznikajících během skladování), jak je navrženo pro přípravek určený na trh, společně s hodnocením těchto nečistot,

— hodnocení studií bioekvivalence nebo odůvodnění, proč nebyly studie provedeny s ohledem na pokyn „Hodnocení biodostupnosti a bioekvivalence“,

— aktualizovaný seznam zveřejněné literatury týkající se látky a předložené žádosti. Pro tento účel je přijatelný odkaz na články publikované v časopisech s odborným posouzením,

— každé tvrzení v souhrnu údajů o přípravku, které není známé nebo odvoditelné z vlastností léčivého přípravku a/nebo jeho terapeutické skupiny, by mělo být probráno v neklinických a klinických přehledech a souhrnech a doloženo zveřejněnou literaturou a/nebo doplňujícími studiemi,

— žadatel by měl případně k prokázání zásadní podobnosti předložit doplňující údaje dokládající ekvivalenci vlastností různých solí, esterů nebo derivátů registrované účinné látky ve vztahu k bezpečnosti a účinnosti.

3. DOPLŇUJÍCÍ ÚDAJE POŽADOVANÉ VE ZVLÁŠTNÍCHSITUACÍCH

Pokud účinná látka v zásadě podobného léčivého přípravku obsahuje stejnou terapeuticky účinnou složku jako původní registrovaný přípravek ve spojení s odlišnou solí/komplexem esterů/derivátem, musí být doloženo, že u složky nedochází k žádné změně farmakokinetiky, famakodynamiky a/nebo toxicity, která by mohla změnit profil bezpečnost/účinnost. Pokud nejde o takový případ, považuje se toto spojení za novou účinnou látku.

Pokud je léčivý přípravek určen pro odlišné léčebné použití nebo je předložen v odlišné lékové formě nebo má být podáván odlišnou cestou, v odlišných dávkách či s odlišným dávkováním, musí být před-

▼M2

loženy výsledky odpovídajících toxikologických a farmakologických zkoušek a/nebo klinických hodnocení.

4. PODOBNÉ BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Ustanovení čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu iii) nejsou v případě biologických léčivých přípravků dostatečná. Pokud údaje požadované v případě přípravků v zásadě podobných (generik) neumožňují důkaz podobné povahy dvou biologických léčivých přípravků, musí být předloženy doplňující údaje, zejména toxikologický a klinický profil.

Pokud nezávislý žadatel předloží po uplynutí období ochrany údajů k registraci biologický léčivý přípravek, jak je definován v části I odst. 3.2 této přílohy, s odkazem na původní léčivý přípravek registrovaný ve Společenství, použije se tento postup:

— údaje, které mají být předloženy, nesmějí být omezeny na moduly 1, 2 a 3 (farmaceutické, chemické a biologické údaje), doplněné údaji o bioekvivalenci a biologické dostupnosti. Druh a množství doplňujících údajů (tj. toxikologických a dalších neklinických a vhodných klinických údajů) se stanoví případ od případu podle příslušných vědeckých pokynů;

— z důvodu rozmanitosti biologických léčivých přípravků musí být příslušnými orgány definována potřeba určitých studií, které jsou předpokládány v modulech 4 a 5, s přihlédnutím ke zvláštním vlastnostem každého jednotlivého léčivého přípravku.

Obecné postupy, které se mají použít, jsou předmětem pokynu zveřejněného agenturou, který zohledňuje vlastnosti daných biologických léčivých přípravků. V případě, že původní registrovaný léčivý přípravek má více než jednu indikaci, musí být účinnost a bezpečnost léčivého přípravku, deklarovaného jako podobný, odůvodněna nebo případně prokázána odděleně pro každou deklarovanou indikaci.

5. LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY S FIXNÍ KOMBINACÍ

Žádosti založené na čl. 10 odst. 1 písm. b) se týkají nových léčivých přípravků, které sestávají alespoň ze dvou účinných látek, jež nebyly dříve registrovány jako léčivý přípravek s fixní kombinací.

Při takových žádostech se předloží úplná dokumentace (moduly 1 až 5) pro léčivý přípravek s fixní kombinací. Případně se předloží informace o místech výroby a hodnocení bezpečnosti vzhledem k cizím agens.

6. DOKUMENTACE PŘEDKLÁDANÁ S ŽÁDOSTMI ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Pokud, jak stanovuje článek 22, může žadatel prokázat, že není schopen poskytnout úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti za běžných podmínek použití, protože

— indikace, pro něž je daný léčivý přípravek určen, se vyskytují tak zřídka, že nelze od žadatele oprávněně očekávat, že poskytne úplný důkaz, nebo

— za současného stavu vědeckého poznání nemohou být úplné informace poskytnuty nebo

— shromažďování takových informací by bylo v rozporu s obecně přijatými zásadami lékařské etiky,

může být registrace udělena s určitými zvláštními podmínkami.

Tyto podmínky mohou zahrnovat následující:

— žadatel ukončí ve lhůtě určené příslušným orgánem vymezený program studií, jehož výsledky vytvoří základ pro přehodnocení profilu prospěšnost/riziko,

— daný léčivý přípravek smí být vydáván pouze na lékařský předpis a může být v určitých případech podáván jen za přísného lékařského dozoru, případně v nemocnici, a u radiofarmak k tomu oprávněnou osobou,

— příbalová informace a jakékoliv lékařské informace upozorní praktického lékaře na skutečnost, že údaje dostupné pro daný léčivý přípravek jsou zatím v určitých vymezených ohledech nedostatečné.

▼M2

7. KOMBINOVANÉ ŽÁDOSTI O REGISTRACI

Kombinovanými žádostmi o registraci se rozumějí žádosti o registraci předkládané s dokumentací, jejíž modul 4 a/nebo 5 sestává z kombinace zpráv o omezených neklinických a/nebo klinických studiích provedených žadatelem a z bibliografických odkazů. Všechny ostatní moduly jsou v souladu se strukturou popsanou v části I této přílohy. Příslušný orgán rozhodne případ od případu, je-li navržený formát předložený žadatelem přijatelný.

ČÁST III

ZVLÁŠTNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

V této části jsou stanoveny zvláštní požadavky ve vztahu k povaze určitých léčivých přípravků.

1. BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

1.1 **Léčivé přípravky pocházející z plazmy**

U léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo plazmy mohou být odchylně od ustanovení modulu 3 požadavky na dokumentaci k výchozím materiálům získaným z lidské krve či plazmy uvedené v „Informacích týkajících se výchozích materiálů a surovin“ nahrazeny základním dokumentem o plazmě (plasma master file), který má certifikát podle této části.

a) Zásady

Pro účely této přílohy:

— základním dokumentem o plazmě se rozumí samostatný dokument oddělený od registrační dokumentace, který poskytuje veškeré podrobné informace o vlastnostech veškeré lidské plazmy použité jako výchozí materiál a/nebo surovina pro výrobu subfrakcí či mezioperačních frakcí, složek pomocných látek a účinné látky či účinných látek, které jsou součástí léčivých přípravků nebo zdravotnických prostředků uvedených ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2000/70/ES ze dne 16. listopadu 2000, kterou se mění směrnice Rady 93/42/EHS s ohledem na zdravotnické prostředky obsahující stabilní deriváty z lidské krve nebo lidské plazmy ([1]);

— každé středisko nebo zařízení pro frakcionaci/zpracování lidské plazmy připraví a udržuje aktualizovaný soubor příslušných podrobných informací uvedených v základním dokumentu o plazmě;

— základní dokument o plazmě předloží žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci agentuře nebo příslušnému orgánu. Není-li žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci totožný s držitelem základního dokumentu o plazmě, musí být základní dokument o plazmě zpřístupněn žadateli nebo držiteli rozhodnutí o registraci, aby jej mohl předložit příslušnému orgánu. V každém případě je odpovědný žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci;

— příslušný orgán, který hodnotí registraci, vyčká s rozhodnutím o žádosti, až agentura vydá certifikát;

— každá registrační dokumentace obsahující složku pocházející z lidské plazmy se musí odkázat na základní dokument o plazmě odpovídající plazmě použité jako výchozí materiál nebo surovina.

b) Obsah

V souladu s ustanoveními článku 109, ve znění směrnice 2002/98/ES, který odkazuje na požadavky pro dárce a zkoušení odběrů, musí základní dokument o plazmě obsahovat informace o plazmě použité jako výchozí materiál nebo surovina, a to zejména:

(1) Původ plazmy

(i) informace o střediscích nebo zařízeních, v nichž se provádí odběr krve/plazmy, včetně inspekcí a schválení a epidemiologických údajů o infekcích přenosných krví;

([1]) Úř. věst. L 313, 13.12.2000, s. 22.

▼M2

(ii) informace o střediscích nebo zařízeních, v nichž se provádí zkoušení odběrů a směsí plazmy, včetně informací o inspekcích a schválení;

(iii) kritéria pro výběr a vyloučení dárců krve/plazmy;

(iv) zavedený systém, který umožňuje sledovat cestu každého odběru od zařízení pro odběr krve/plazmy až ke konečným přípravkům a naopak;

(2) Jakost a bezpečnost plazmy

(i) soulad s monografiemi Evropského lékopisu;

(ii) zkoušení odběrů krve/plazmy a směsí na přítomnost infekčních agens, včetně informací o zkušebních metodách a v případě směsí plazmy údaje o validaci použitých zkoušek;

(iii) technické charakteristiky vaků pro odběr krve a plazmy, včetně informací o použitých antikoagulačních roztocích;

(iv) podmínky skladování a přepravy plazmy;

(v) postupy pro karanténní sklad a/nebo dobu karantény;

(vi) charakterizace směsí plazmy.

(3) Systém zavedený mezi výrobcem léčivého přípravku pocházejícího z plazmy a/nebo jednotkou, která zpracovává či frakcionuje plazmu, na jedné straně a středisky nebo zařízeními, které odebírají a zkoušejí krev/plazmu, na druhé straně, definující podmínky jejich spolupráce a schválené specifikace.

Dále musí základní dokument o plazmě obsahovat seznam léčivých přípravků, pro které platí, ať jsou již registrované nebo jsou v registračním řízení, včetně léčivých přípravků uvedených ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES týkající se zavedení správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků.

c) **Hodnocení a certifikace**

— U dosud neregistrovaných léčivých přípravků předloží žadatel o registraci příslušnému orgánu úplnou dokumentaci s přiloženým odděleným základním dokumentem o plazmě, pokud již takový dokument neexistuje.

— Základní dokument o plazmě je předmětem vědeckého a technického hodnocení, které provede agentura. Výsledkem pozitivního hodnocení je certifikát shody základního dokumentu o plazmě s právními předpisy Společenství, ke kterému je přiložena zpráva o hodnocení. Vydaný certifikát je použitelný v celém Společenství.

— Základní dokument o plazmě musí být vždy po roce aktualizován a nově certifikován.

— Změny následně provedené v základním dokumentu o plazmě musí být hodnoceny postupem stanoveným nařízením Komise (ES) č. 542/95 ([1]) týkajícím se posuzování změn registrace spadající do oblasti působnosti nařízení Rady (EHS) č. 2309/93 ze dne 22. července 1993, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci a dozor nad humánními a veterinárními léčivými přípravky a zřizuje se Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků ([2]). Podmínky pro hodnocení těchto změn jsou stanoveny nařízením (ES) č. 1085/2003.

— Ve druhém stupni k ustanovením uvedeným v první až čtvrté odrážce přihlédne příslušný orgán, který udělí nebo udělil registraci, k certifikátu, obnovenému certifikátu nebo změně základního dokumentu o plazmě pro daný léčivý přípravek nebo dané léčivé přípravky.

— Odchylně od ustanovení druhé odrážky tohoto bodu (hodnocení a certifikace) v případech, kdy se základní dokument o plazmě týká pouze léčivých přípravků pocházejících z krve či plazmy,

([1]) Úř. věst. L 55, 11.3.1995, s. 15.
([2]) Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 1.

▼M2

jejichž registrace je omezena na jeden členský stát, vědecké a technické hodnocení daného základního dokumentu o plazmě provede vnitrostátní příslušný orgán daného členského státu.

1.2 **Vakcíny**

U humánních vakcín, je-li využit systém základního dokumentu o antigenu vakcíny (*vaccine antigen master file*), se odchylně od ustanovení pro účinnou látku či účinné látky v modulu 3 použijí následující požadavky.

Dokumentace k žádosti o registraci vakcíny, kromě vakcíny proti lidské chřipce, musí obsahovat základní dokument o antigenu vakcíny pro každý antigen vakcíny, který je účinnou látkou této vakcíny.

a) **Zásady**

Pro účely této přílohy:

— základním dokumentem o antigenu vakcíny se rozumí samostatná část dokumentace k žádosti o registraci vakcíny, která obsahuje veškeré důležité biologické, farmaceutické a chemické údaje ke každé z účinných látek, jež jsou součástí tohoto léčivého přípravku. Samostatná část může být společná pro jednu nebo více monovalentních a/nebo kombinovaných vakcín předložených tímtéž žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci;

— vakcína může obsahovat jeden nebo více odlišných antigenů vakcíny. Vakcína má tolik účinných látek, kolik je v ní obsažených antigenů vakcíny;

— kombinovaná vakcína obsahuje alespoň dva odlišné antigeny vakcíny, které mají vyvolat ochranu vůči jedné nebo více infekčním nemocem;

— monovalentní vakcína je vakcína, která obsahuje jeden antigen vakcíny, jenž má vyvolat ochranu vůči jedné infekční nemoci.

b) **Obsah**

Základní dokument o antigenu vakcíny musí obsahovat následující informace vyňaté z příslušné části (Účinná látka) modulu 3 pro údaje o jakosti, jak je popsáno v části I této přílohy:

Účinná látka

1. Obecné informace, včetně souladu s příslušnou monografií či monografiemi Evropského lékopisu.
2. Informace o výrobě účinné látky: zde musí být zahrnut výrobní proces, informace o výchozích materiálech a surovinách, zvláštní opatření pro hodnocení bezpečnosti vůči TSE a cizím agens a dále výrobní zařízení a vybavení.
3. Charakterizace účinné látky.
4. Kontrola jakosti účinné látky.
5. Referenční standardy a materiály.
6. Vnitřní obal účinné látky a systém jeho uzavření.
7. Stabilita účinné látky.

c) **Hodnocení a certifikace**

— U nových vakcín, které obsahují nový antigen vakcíny, předloží žadatel příslušnému orgánu úplnou dokumentaci k žádosti o registraci, včetně všech základních dokumentů o antigenu vakcíny odpovídajících každému jednotlivému antigenu vakcíny, který je součástí nové vakcíny, pokud již základní dokument pro jednotlivý antigen vakcíny neexistuje. Vědecké a technické hodnocení každého základního dokumentu o antigenu vakcíny provede agentura. Výsledkem pozitivního hodnocení je certifikát shody s právními předpisy Společenství pro každý základní dokument o antigenu vakcíny, ke kterému je přiložena zpráva o hodnocení. Certifikát je použitelný v celém Společenství.

— Ustanovení první odrážky se použijí i pro každou vakcínu, která sestává z nové kombinace antigenů vakcíny, bez ohledu na to, zda

▼M2

je, nebo není jeden nebo více těchto antigenů vakcíny součástí vakcín již registrovaných ve Společenství.

— Změny obsahu základního dokumentu o antigenu vakcíny registrované ve Společenství podléhají vědeckému a technickému hodnocení prováděnému agenturou podle postupu stanoveného nařízením Komise (ES) č. 1085/2003. V případě pozitivního hodnocení vydá agentura certifikát shody základního dokumentu o antigenu vakcíny s právními předpisy Společenství. Certifikát je použitelný v celém Společenství.

— Odchylně od ustanovení první až třetí odrážky tohoto bodu (hodnocení a certifikace) v případech, kdy se základní dokument o antigenu vakcíny týká pouze vakcíny, jejíž registrace nebyla či nebude udělena postupem Společenství, a za předpokladu, že registrovaná vakcína obsahuje antigeny vakcíny, které nebyly hodnoceny postupem Společenství, provede vědecké a technické hodnocení daného základního dokumentu o antigenu vakcíny a jeho následné změny příslušný vnitrostátní orgán, který udělil registraci.

— Ve druhém stupni k ustanovením uvedeným v první až čtvrté odrážce přihlédne příslušný orgán, který udělí nebo udělil registraci, k certifikátu, obnovenému certifikátu nebo změně základního dokumentu o antigenu vakcíny pro daný léčivý přípravek nebo dané léčivé přípravky.

2. RADIOFARMAKA A PREKURZORY

2.1 **Radiofarmaka**

Pro účely této kapitoly se s žádostmi založenými na čl. 6 odst. 2 a článku 9 předloží úplná dokumentace, která musí obsahovat následující zvláštní podrobnosti:

Modul 3

a) V souvislosti s kitem pro radiofarmaka, který má být značený radioizotopy po dodání výrobcem, se považuje za účinnou látku ta složka, která je určena jako nosič nebo k vazbě radionuklidu. Popis způsobu výroby kitu pro radiofarmaka zahrnuje též podrobnosti o výrobě kitu a podrobnosti o jeho doporučeném konečném zpracování na radioaktivní léčivý přípravek. Nezbytné specifikace radionuklidu se případně popíšou podle obecné nebo zvláštní monografie Evropského lékopisu. Dále se uvedou všechny sloučeniny podstatné pro radioaktivní značení. Popíše se také struktura radioaktivně značené sloučeniny.

   U radionuklidů se vysvětlí příslušné jaderné reakce.

   U generátoru se považují za účinné látky jak mateřský, tak dceřinný radionuklid.

b) Uvedou se podrobnosti o povaze radionuklidu, totožnost izotopu, pravděpodobné nečistoty, nosič, celková a měrná aktivita.

c) Mezi výchozí materiály patří ozařované terče.

d) Uvedou se úvahy o chemické/radiochemické čistotě a jejím vztahu k biodistribuci.

e) Popíše se radionuklidová čistota, radiochemická čistota a měrná aktivita.

f) U generátorů jsou požadovány podrobnosti o zkoušení mateřského a dceřinného radionuklidu. Pro eluáty generátoru musí být předloženy zkoušky pro mateřské radionuklidy a pro další složky generátorového systému.

g) Požadavek, aby byl obsah účinných látek vyjadřován hmotností účinných částí, platí pouze pro kity pro radiofarmaka. Pro radionuklidy se vyjadřuje radioaktivita v jednotkách becquerel k danému údaji a případně času s odkazem na časové pásmo. Uvede se typ záření.

h) U kitů musí specifikace konečného přípravku obsahovat zkoušky účinku přípravků po radioaktivním značení. Musí být zahrnuty vhodné kontroly radiochemické a radionuklidové čistoty radioaktivně značené sloučeniny. Musí být uveden a stanoven obsah jakéhokoliv materiálu podstatného pro radioaktivní značení.

▼M2

i) Uvede se informace o stabilitě u radionuklidových generátorů, kitů pro radionuklidy a radioaktivně značených přípravků. Doloží se stabilita radiofarmak ve vícedávkových lahvičkách během používání.

Modul 4

Vezme se v úvahu, že toxicita může být spojena s radiační dávkou. V diagnostice jde o následek použití radiofarmak; při léčbě jde o žádoucí vlastnost. Hodnocení bezpečnosti a účinnosti radiofarmak proto musí zohlednit požadavky na léčivé přípravky a aspekty radiační dozimetrie. Doloží se orgánová/tkáňová expozice radiaci. Odhady absorbované radiační dávky se vypočtou podle definovaného, mezinárodně uznávaného systému podle příslušné cesty podání.

Modul 5

Předloží se výsledky klinických hodnocení, pokud přicházejí v úvahu, v opačném případě se toto odůvodní v klinických souhrnech.

2.2 **Prekurzory radiofarmak pro účely radioaktivního značení**

Ve zvláštním případě prekurzoru radiofarmak určeného výhradně pro účely radioaktivního značení je primárním cílem předložit informace, které zohlední možné důsledky nízké účinnosti radioaktivního značení nebo *in vivo* rozkladu radioaktivně značeného produktu, tj. otázky týkající se účinku volného radionuklidu u pacienta. Dále je také nezbytné předložit příslušné informace týkající se bezpečnosti při práci, tj. expozice/vystavení radiaci nemocničního personálu a životního prostředí.

Zejména se předloží následující informace, pokud je to možné:

Modul 3

Ustanovení modulu 3 platí, jsou-li uplatnitelná, při registraci prekurzoru radiofarmak tak, jak je definováno výše [písmena a) až i)].

Modul 4

Pokud jde o toxicitu po jedné dávce a po opakovaných dávkách, předloží se výsledky studií provedených v souladu s ustanoveními týkajícími se správné laboratorní praxe stanovenými směrnicemi Rady 87/18/EHS a 88/320/EHS, pokud není odůvodněn jiný postup.

Studie mutagenity radionuklidu nejsou v tomto zvláštním případě považovány za užitečné.

Předloží se informace týkající se chemické toxicity a biodistribuce příslušného „studeného“ nuklidu.

Modul 5

Klinické informace získané ze studií s použitím prekurzoru samotného nejsou považovány ve zvláštním případě prekurzoru radiofarmak určeného výhradně pro účely radioaktivního značení za relevantní.

Předloží se však informace prokazující klinickou prospěšnost prekurzoru radiofarmak po připojení na příslušnou molekulu nosiče.

3. HOMEOPATICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Tento oddíl stanoví zvláštní ustanovení pro použití modulu 3 a 4 pro homeopatické léčivé přípravky, jak jsou definovány v čl. 1 odst. 5.

Modul 3

Ustanovení modulu 3 se použijí pro dokumenty předložené podle článku 15 při zjednodušeném postupu povolování homeopatických léčivých přípravků uvedených v čl. 14 odst. 1, stejně jako na dokumenty pro registraci jiných homeopatických léčivých přípravků uvedených v čl. 16 odst. 1 s následujícími modifikacemi.

a) Názvosloví

Latinský název homeopatické základní látky popsaný v dokumentaci předložené s žádostí o registraci musí být v souladu s latinským názvem Evropského lékopisu nebo, neexistuje-li, úředního lékopisu členského státu. Případně se poskytne tradiční název nebo tradiční názvy používané v každém členském státě.

▼M2

b) Kontrola výchozích materiálů

Údaje a dokumentace k výchozím materiálům, tj. všem použitým materiálům včetně surovin a meziproduktů až do konečného ředění, zpracovaného do konečného léčivého přípravku, které jsou předkládány s žádostí, musí být doplněny dalšími údaji o homeopatické základní látce.

Obecné požadavky na jakost se použijí pro veškeré výchozí materiály a suroviny, stejně jako mezistupně výrobního procesu až do konečného ředění, které je zpracováno do konečného léčivého přípravku. Je-li to možné, požaduje se začlenění stanovení obsahu, pokud jsou přítomné toxické látky a pokud nelze jakost kontrolovat v konečném ředění z důvodu jeho vysokého stupně. Každý krok výrobního procesu od výchozích materiálů po konečné ředění, které je zpracováno do konečného léčivého přípravku, musí být plně popsán.

V případě, že je zahrnuto ředění, musí být tyto kroky ředění provedeny podle homeopatických výrobních postupů stanovených v příslušné monografii Evropského lékopisu nebo, neexistuje-li, úředním lékopisu členského státu.

c) Kontrolní zkoušky konečného léčivého přípravku

Obecné požadavky na jakost se použijí pro homeopatické konečné léčivé přípravky, jakákoliv výjimka musí být žadatelem řádně odůvodněna.

Musí být stanovena totožnost a obsah všech toxikologicky významných složek. Lze-li odůvodnit, že identifikace a/nebo stanovení obsahu všech toxikologicky významných složek nejsou možné, např. z důvodu jejich zředění v konečném léčivém přípravku, prokáže se jakost kompletní validací výrobního procesu a procesu ředění.

d) Zkoušky stability

Musí být doložena stabilita konečného léčivého přípravku. Údaje o stabilitě homeopatických základních látek jsou obecně přenosné pro ředění/triturace z nich získané. Pokud není možná identifikace nebo stanovení obsahu účinné látky pro vysoký stupeň ředění, mohou být vzaty v úvahu údaje o stabilitě lékové formy.

Modul 4

Ustanovení modulu 4 se použijí při zjednodušeném postupu povolování homeopatických léčivých přípravků uvedených v čl. 14 odst. 1 s následujícím upřesněním.

Jakákoliv chybějící informace musí být odůvodněna, např. musí být odůvodněno, proč může být uznáno doložení přijatelné úrovně bezpečnosti, přestože některé studie chybí.

4. ROSTLINNÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Se žádostmi pro rostlinné léčivé přípravky se předloží úplná dokumentace, v níž musí být zahrnuty následující zvláštní podrobnosti.

Modul 3

Při registraci rostlinného léčivého přípravku se použijí ustanovení modulu 3, včetně souladu s monografií či monografiemi Evropského lékopisu. Vezme se v úvahu stav vědeckých znalostí v době, kdy je žádost předložena.

Zváží se následující aspekty zvláštní pro rostlinné léčivé přípravky:

(1) Rostlinné látky a rostlinné přípravky

Pro účely této přílohy se pojmy „rostlinné látky a rostlinné přípravky“ považují za rovnocenné pojmům „rostlinné drogy a přípravky z rostlinných drog“, jak jsou definovány v Evropském lékopise.

S ohledem na názvosloví rostlinné látky se uvede binomický vědecký název rostliny (rod, druh, odrůda a autor) a případně chemotyp, části rostlin, definice rostlinné látky, ostatní názvy (synonyma uvedená v jiných lékopisech) a laboratorní kód.

▼M2

S ohledem na názvosloví rostlinného přípravku se uvede binomický vědecký název rostliny (rod, druh, odrůda a autor) a případně chemotyp, části rostlin, definice rostlinného přípravku, poměr rostlinné látky a rostlinného přípravku, rozpouštědlo či rozpouštědla k extrakci, ostatní názvy (synonyma uvedená v jiných lékopisech) a laboratorní kód.

K dokumentaci oddílu o struktuře rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků se uvede fyzikální forma, popis složek se známou léčebnou účinností nebo markerů (molekulární vzorec, relativní molekulová hmotnost, strukturní vzorec, včetně relativní a absolutní stereochemie), stejně jako dalších složek.

K dokumentaci oddílu o výrobci rostlinné látky se uvede jméno, adresa a odpovědnost každého dodavatele, včetně smluvních, a každé navržené místo výroby nebo zařízení, začleněné do pěstování/sběru a zkoušení rostlinné látky, přichází-li v úvahu.

K dokumentaci oddílu o výrobě rostlinného přípravku se uvede jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce, včetně smluvních, a každé navržené místo výroby nebo zařízení, začleněné do výroby a zkoušení rostlinného přípravku, přichází-li v úvahu.

S ohledem na popis výrobního procesu a jeho kontrol pro rostlinnou látku se předloží informace přiměřeně popisující pěstování a sběr rostliny, včetně geografického zdroje léčivé rostliny a kultivace, sklizně, sušení a skladovacích podmínek.

S ohledem na popis výrobního procesu a jeho kontrol pro rostlinný přípravek se předloží informace přiměřeně popisující výrobní proces rostlinného přípravku, včetně popisu zpracování, rozpouštědel a činidel, purifikačních stupňů a standardizace.

S ohledem na vývoj výrobního procesu se předloží stručný souhrn popisující vývoj rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků s přihlédnutím k navržené cestě podání a navrženému použití. Případně se prodiskutují výsledky srovnání fytochemického složení rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků použitých v podpůrných bibliografických podkladech se složením rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků obsažených jako účinná látka či účinné látky v rostlinném léčivém přípravku, který je předmětem žádosti.

S ohledem na vyjasnění struktury a dalších vlastností rostlinné látky se uvedou informace o botanické, makroskopické, mikroskopické a fytochemické charakterizaci a v případě potřeby o biologické účinnosti.

S ohledem na vyjasnění struktury a dalších vlastností rostlinného přípravku se uvedou informace o fytochemické a fyzikálně-chemické charakterizaci a v případě potřeby o biologické účinnosti.

Předloží se specifikace pro rostlinnou látku či rostlinné látky a případně rostlinný přípravek či rostlinné přípravky.

Předloží se analytické postupy použité pro zkoušení rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků.

S ohledem na validaci analytických postupů se předloží informace o analytické validaci, včetně experimentálních údajů pro analytické postupy použité pro zkoušení rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků.

S ohledem na analýzy šarží se předloží popis šarží a výsledky analýz šarží pro rostlinnou látku či rostlinné látky a případně rostlinný přípravek či rostlinné přípravky, včetně látek uvedených v lékopise.

Uvede se odůvodnění specifikací rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků.

Předloží se informace o referenčních standardech nebo referenčních materiálech použitých pro zkoušení rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků.

▼M2

Pokud je rostlinná látka nebo rostlinný přípravek předmětem monografie, může žadatel požádat o certifikát shody udělovaný Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv.

(2) Rostlinné léčivé přípravky

S ohledem na vývoj složení se předloží stručný souhrn popisující vývoj rostlinného léčivého přípravku, přičemž se přihlédne k navržené cestě podání a navrženému použití. Případně se prodiskutují výsledky srovnání fytochemického složení přípravků použitých v podpůrných bibliografických podkladech se složením rostlinného léčivého přípravku, který je předmětem žádosti.

5. LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PRO VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ

— V případě léčivého přípravku pro vzácná onemocnění ve smyslu nařízení (ES) č. 141/2000 se mohou použít obecná ustanovení části II bodu 6 (výjimečné okolnosti). Žadatel pak musí odůvodnit v neklinických a klinických souhrnech důvody, pro které není možné poskytnout úplné informace, a předložit odůvodnění poměru prospěšnost/riziko daného léčivého přípravku pro vzácná onemocnění.

— Pokud se žadatel o registraci léčivého přípravku pro vzácná onemocnění odvolává na ustanovení čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu ii) a části II bodu 1 této přílohy (dobře zavedené léčebné použití), systematické a dokumentované použití dané látky se může výjimečně odkázat na použití této látky podle ustanovení článku 5 této směrnice.

ČÁST IV

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PRO MODERNÍ TERAPII

Léčivé přípravky pro moderní terapie jsou založeny na výrobních procesech zaměřených na různé biomolekuly, jež jsou výsledkem genových přenosů, a/nebo na buňkách biologicky modifikovaných za terapeutickým účelem, které slouží jako účinné látky nebo jejich složky.

Pro takové léčivé přípravky musí dokumentace předložená s žádostí o registraci splnit požadavky na formát popsané v části I této přílohy.

Použijí se moduly 1 až 5. V případě záměrného uvolnění geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí je třeba věnovat pozornost setrvávání geneticky modifikovaného organismu u příjemce a možnou replikaci a/nebo modifikaci geneticky modifikovaných organismů po jejich uvolnění do životního prostředí. Informace týkající se rizika pro životní prostředí by měly být uvedeny v příloze k modulu 1.

1. **LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PRO GENOVOU TERAPII (LIDSKÉ A XENOGENNÍ)**

Pro účely této přílohy se léčivým přípravkem pro genovou terapii rozumí přípravek získaný souborem výrobních postupů, prováděných buď *in vivo* nebo *ex vivo*, cílených na přenos profylaktického, diagnostického nebo terapeutického genu (tj. úsek nukleové kyseliny) do lidských nebo zvířecích buněk a jeho následná exprese *in vivo*. Genový přenos zahrnuje expresní systém obsažený v přenašeči neboli vektoru, který může být virového stejně jako nevirového původu. Vektor může být také vnesen do lidské nebo zvířecí buňky.

1.1 **Rozmanitost léčivých přípravků pro genovou terapii**

a) Léčivé přípravky pro genovou terapii založené na allogenních nebo xenogenních buňkách

Vektor je předem připravený a skladovaný před svým přenosem do hostitelských buněk.

Buňky jsou získány předem a mohou být zpracovány jako buněčná banka (sbírka bank nebo banky ustavené z primárních buněk) s omezenou životaschopností.

Buňky geneticky modifikované vektorem představují účinnou látku.

Za účelem získat konečný přípravek mohou být provedeny doplňující kroky. Takový léčivý přípravek je v podstatě určen k podání určitému počtu pacientů.

▼M2

b) Léčivé přípravky pro genovou terapii využívající autologní lidské buňky

Účinnou látkou je šarže předem připraveného vektoru, která je skladovaná před svým přenosem do autologních buněk.

Za účelem získat konečný léčivý přípravek mohou být provedeny doplňující kroky.

Uvedené přípravky jsou připraveny z buněk získaných od jednotlivého pacienta. Buňky jsou poté geneticky modifikovány za použití předem připraveného vektoru obsahujícího vhodný gen, který byl připraven v předstihu, a jehož produktem je účinná látka. Přípravek je injekčně podán zpět pacientovi, přičemž je z definice určen právě jednomu pacientovi. Celý výrobní proces od odběru buněk pacientovi až k opětovnému injekčnímu podání pacientovi se považuje za jeden zákrok.

c) Podání předem připravených vektorů s vneseným (profylaktickým, diagnostickým nebo terapeutickým) genetickým materiálem

Účinnou látkou je šarže předem připraveného vektoru.

Za účelem získat konečný léčivý přípravek mohou být provedeny doplňující kroky. Tento typ léčivého přípravku je určen k podání více pacientům.

Přenos genetického materiálu může být proveden přímým injekčním podáním předem připraveného vektoru příjemcům.

1.2 **Zvláštní požadavky týkající se modulu 3**

Léčivé přípravky pro genovou terapii zahrnují

— nahou nukleovou kyselinu,

— komplexní nukleovou kyselinu nebo nevirové vektory,

— virové vektory,

— geneticky modifikované buňky.

Jako u jiných léčivých přípravků lze rozlišit tři hlavní prvky výrobního procesu, tj.

— výchozí materiály: materiály, z nichž je vyrobena účinná látka, jako např. příslušné geny, expresní plasmidy, buněčné banky a virová inokula nebo nevirové vektory,

— účinná látka: rekombinantní vektor, virus, nahé nebo komplexní plasmidy, buňky produkující viry, geneticky modifikované buňky *in vitro*,

— konečný léčivý přípravek: účinná látka ve svém konečném vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití. Podle typu léčivého přípravku pro genovou terapii mohou cesta podání a podmínky použití vyžadovat *ex vivo* ošetření buněk odebraných pacientovi (viz 1.1.b).

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto bodům:

a) Předloží se informace o příslušných charakteristikách léčivého přípravku pro genovou terapii, včetně jeho exprese v cílové buněčné populaci. Uvedou se informace týkající se zdroje, konstrukce, charakterizace a ověření kódující genové sekvence, včetně její integrity a stability. Uvede se kompletní sekvence i jiných genů než terapeutického, regulační prvky a kostra vektoru.

b) Uvedou se informace o charakterizaci vektoru použitého k přenosu a k dopravě genu. Musí být uvedena i jeho fyzikálně-chemická charakterizace a/nebo biologicko-imunologická charakterizace.

U léčivých přípravků, které využívají mikroorganismů jako bakterií nebo virů k usnadnění genového přenosu (biologický genový přenos), se předloží údaje o patogenitě rodičovského kmene a o jeho tropismu pro zvláštní typy tkání a buněk, stejně jako o interakci v závislosti na buněčném cyklu.

U léčivých přípravků, které využívají nebiologické prostředky k usnadnění genového přenosu, se uvedou fyzikálně-chemické vlastnosti složek jednotlivě a v kombinaci.

▼M2

c) Zásady pro vytvoření a charakterizaci systémů buněčné banky a systému jednotné inokulace se případně použijí na léčivé přípravky pro genovou terapii.

d) Uvede se zdroj hostitelských buněk pro rekombinantní vektor.

Doloží se charakterizace lidského zdroje, jako je pohlaví, věk, výsledky mikrobiologického a virového zkoušení, vylučovací kritéria a země původu.

Pro buňky živočišného původu se uvedou podrobné informace k následujícím bodům:

— původ zvířat,

— chovy zvířat a péče o ně,

— transgenní zvířata (metodika tvorby, charakterizace transgenních buněk, povaha vneseného genu),

— opatření k prevenci a sledování infekcí u zvířecích zdrojů/dárců,

— zkoušení na přítomnost infekčních agens,

— zařízení,

— kontrola výchozích materiálů a surovin.

Doloží se popis metod odběru buněk, včetně odběrových míst, typu tkání, operačního procesu, přepravy, skladování a sledovatelnosti, stejně jako kontrol provedených v průběhu procesu odběru.

e) Hodnocení virové bezpečnosti, stejně jako sledovatelnosti přípravků od dárce ke konečnému léčivému přípravku, je zásadní součástí předkládané dokumentace. Např. musí být vyloučena přítomnost virů schopných replikace v zásobách virových vektorů, které nejsou replikace schopné.

2. LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PRO SOMATO-BUNĚČNOU TERAPII (LIDSKÉ A XENOGENNÍ)

Pro účely této přílohy se léčivým přípravkem pro somato-buněčnou terapii rozumí humánní použití autologních (pocházejících od pacienta samotného), allogenních (pocházejících od jiného člověka) nebo xenogenních (pocházejících ze zvířete) somatických živých buněk, jejichž biologické vlastnosti byly významně změněny v důsledku manipulace za účelem docílit terapeutického, diagnostického nebo preventivního účinku metabolickou, farmakologickou a imunologickou cestou. Tato manipulace zahrnuje expanzi nebo aktivaci autologních buněčných populací *ex vivo* (např. adoptivní imunoterapie), použití allogenních a xenogenních buněk ve spojení se zdravotnickými prostředky užívanými *ex vivo* nebo *in vivo* (např. mikrotobolky, nosné struktury vnitřní matrice, jak biologicky odbouratelné tak neodbouratelné).

Zvláštní požadavky pro léčivé přípravky pro buněčnou terapii týkající se modulu 3

Léčivé přípravky pro somato-buněčnou terapii zahrnují:

— buňky manipulované za účelem modifikace jejich imunologických, metabolických anebo jiných funkčních vlastností ať už z kvalitativního nebo kvantitativního hlediska,

— buňky tříděné, vybírané a manipulované a následně podrobené výrobnímu procesu tak, aby byl získán konečný léčivý přípravek,

— buňky manipulované a kombinované s nebuněčnými složkami (např. biologickými nebo inertními matricemi nebo zdravotnickými prostředky) a uplatňující princip zamýšleného působení v konečném přípravku,

— autologní buněčné deriváty exprimované *in vitro* za zvláštních podmínek kultivace,

— buňky geneticky modifikované nebo jinak manipulované za účelem exprese dříve neexprimovaných homologních nebo nehomologních funkčních vlastností.

Celý výrobní proces od odběru buněk pacientovi (autologní situace) až k opětovnému injekčnímu podání pacientovi se považuje za jeden samostatný postup.

▼M2

Jako u jiných léčivých přípravků lze rozlišit tři prvky výrobního procesu:

— výchozí materiály: materiály, z nichž je vyrobena účinná látka, tj. orgány, tkáně, tělní tekutiny nebo buňky,

— účinná látka: manipulované buňky, buněčné lyzáty, proliferující buňky a buňky použité ve spojení s inertními matricemi a zdravotnickými prostředky,

— konečný léčivý přípravek: účinná látka ve svém konečném vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití.

a) Obecné informace o účinné látce či účinných látkách

Účinné látky léčivých přípravků pro buněčnou terapii sestávají z buněk, které v důsledku zpracování *in vitro* vykazují profylaktické, diagnostické nebo terapeutické vlastnosti, odlišné od původních fyziologických a biologických vlastností.

V tomto oddílu se popíše, o jaké typy buněk a kultur se jedná. Doloží se, z jakých tkání, orgánů nebo biologických tekutin buňky pocházejí, stejně jako autologní, allogenní nebo xenogenní povaha odběru a jeho geografický původ. Uvedou se podrobnosti o odběru buněk, vzorkování a skladování před dalším zpracováním. U allogenních buněk se věnuje zvláštní pozornost prvnímu kroku procesu, který pokrývá výběr dárců. Uvede se typ prováděné manipulace a fyziologická funkce buněk, které jsou použity jako účinná látka.

b) Informace týkající se výchozích materiálů pro účinnou látku či účinné látky.

1. Lidské somatické buňky

Humánní léčivé přípravky pro somato-buněčnou terapii se zhotovují z definovaného počtu (směs) životaschopných buněk, které jsou získány ve výrobním procesu počínajícím buď na úrovni orgánů nebo tkání odebraných lidem, nebo na úrovni dobře definovaného systému buněčné banky, kde směs buněk vychází z kontinuálních buněčných linií. Pro účely této kapitoly se účinnou látkou rozumí výchozí směs lidských buněk a konečným léčivým přípravkem se rozumí výchozí směs lidských buněk připravená pro zamýšlené lékařské použití.

Výchozí materiály a každý krok výrobního procesu musí být plně dokumentovaný, včetně aspektů virové bezpečnosti.

(1) Orgány, tkáně, tělní tekutiny a buňky lidského původu

Doloží se charakterizace lidského zdroje, jako je věk, pohlaví, mikrobiologický stav, vylučovací kritéria a země původu.

Doloží se popis vzorkování, včetně míst odběru, typu tkáně, operačního procesu, sběru, přepravy, skladování a sledovatelnosti, stejně jako kontrol provedených v průběhu vzorkování.

(2) Systémy buněčných bank

Pro přípravu a kontrolu jakosti systémů buněčných bank se použijí příslušné požadavky uvedené v části I. Jde o zásadní otázku pro allogenní nebo xenogenní buňky.

(3) Pomocné materiály nebo pomocné zdravotnické prostředky

Předloží se informace o použití jakýchkoliv surovin (např. cytokiny, růstové faktory, kultivační média) nebo o možných pomocných produktech a zdravotnických prostředcích, např. separátory buněk, biokompatibilní polymery, matrice, vlákna, kuličky s ohledem na jejich biokompatibilitu a funkci, stejně jako riziko infekčních agens.

2. Živočišné somatické buňky (xenogenní)

Uvedou se podrobné informace týkající se následujících bodů:

— původ zvířat,

— chovy zvířat a péče o ně,

▼M2

— transgenní zvířata (metodika tvorby, charakterizace transgenních buněk, povaha vneseného nebo vyřazeného (knock out) genu),

— opatření k prevenci a sledování infekcí u zvířecích zdrojů/-dárců,

— zkoušení na přítomnost infekčních agens, včetně vertikálně přenášených mikroorganismů (také endogenních retrovirů),

— zařízení,

— systémy buněčných bank,

— kontrola výchozích materiálů a surovin.

a) Informace o výrobním procesu účinné látky či účinných látek a konečného přípravku

Doloží se různé kroky výrobního procesu, jako je disociace orgánů/tkání, výběr příslušné buněčné populace, *in vitro* buněčná kultura, buněčná transformace ať už fyzikálně-chemickými činidly, nebo genovým přenosem.

b) Charakterizace účinné látky či účinných látek

Uvedou se veškeré podstatné informace k charakterizaci příslušné buněčné populace s ohledem na totožnost (původ kmenů, cytogenetické vyšetření, morfologická analýza), čistotu (cizí mikrobiální agens a buněčná kontaminace), účinnost (definovaná biologická aktivita) a způsobilost pro zamýšlené léčebné použití (testování karyotypu a tumorogenity).

c) Farmaceutický vývoj konečného léčivého přípravku

Kromě informací o použitém zvláštním způsobu podání (intravenózní infuze, injekce *in situ*, transplantační chirurgie) se poskytnou také informace o použití případných pomocných zdravotnických prostředků (biokompatibilní polymery, matrice, vlákna, kuličky) s ohledem na biokompatibilitu a trvání účinku.

d) Sledovatelnost

Předloží se podrobný vývojový diagram zajišťující sledovatelnost produktů od dárce ke konečnému léčivému přípravku.

3. ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PRO GENOVOU TERAPII A SOMATO-BUNĚČNOU TERAPII (LIDSKÉ A XENOGENNÍ) TÝKAJÍCÍ SE MODULU 4 A 5

3.1 **Modul 4**

U léčivých přípravků pro genovou a somato-buněčnou terapii lze připustit, že obvyklé požadavky uvedené v modulu 4 pro neklinické zkoušení léčivých přípravků nemusí být vždy vhodné z důvodu jedinečné a rozmanité struktury a biologických vlastností daných přípravků, včetně vysokého stupně druhové specificity, předmětu specificity, imunologických bariér a rozdílů v pleiotropních reakcích.

V modulu 2 musí být řádně odůvodněn neklinický vývoj a kritéria použitá pro výběr druhů a modelů.

Může být nezbytné určit nebo vyvinout nové zvířecí modely za účelem podpořit extrapolaci zvláštníCH nálezů funkčních ukazatelů a toxicity na *in vivo* působení léčivých přípravků u lidí. Pro doložení bezpečnosti a jako průkaz koncepce o účinnosti se předloží vědecké odůvodnění pro použití těchto modelů onemocnění u zvířat.

3.2 **Modul 5**

Účinnost léčivých přípravků pro moderní terapie musí být doložena tak, jak je popsáno v modulu 5. Pro některé přípravky a pro některé léčebné indikace však nemusí být obvyklá klinická hodnocení proveditelná. Jakákoliv odchylka od stávajících pokynů musí být odůvodněna v modulu 2.

Klinický vývoj léčivých přípravků pro moderní terapie vykazuje některé zvláštní rysy vzhledem ke komplexní a nestabilní povaze účinné látky. To vyžaduje doplňující úvahy o otázkách týkajících se životaschopnosti, proliferace, migrace a diferenciace buněk (somato-

▼M2

buněčná terapie), stejně jako o zvláštních klinických okolnostech, za nichž se přípravky používají, nebo o zvláštním způsobu účinku genovou expresí (somato-genová terapie).

V žádosti o registraci léčivých přípravků pro moderní terapie musí být pojednáno zvláštní riziko, které je s takovými přípravky spojené z důvodu možné kontaminace infekčními agens. Zvláštní důraz musí být kladen jak na časné vývojové stupně, včetně výběru dárců v případě léčivých přípravků pro buněčnou terapii, tak na léčebnou strategii jako celek, včetně řádného zacházení a podání přípravku.

Dále by měl modul 5 žádosti případně obsahovat údaje o opatřeních pro dozor a kontrolu funkcí a vývoje živých buněk u příjemce tak, aby se zabránilo přenosu infekčních agens na příjemce a aby se minimalizovala potenciální rizika pro veřejné zdraví.

3.2.1 *Studie farmakologie a účinnosti u lidí*

Studie farmakologie u lidí by měly obsahovat informace o předpokládaném způsobu účinku, předpokládané účinnosti založené na odůvodněných ukazatelích, biodistribuci, přiměřené dávce, rozvrhu a způsobech podání nebo podmínkách použití vhodných pro studie účinnosti.

Konvenční farmakokinetické studie nemusí být pro některé přípravky pro moderní terapie směrodatné. Studie u zdravých dobrovolníků někdy nejsou uskutečnitelné a stanovení dávky a kinetiky v klinických hodnoceních tak bude obtížné. Je však nezbytné prostudovat distribuci a chování přípravku *in vivo*, včetně buněčné proliferace a dlouhodobé funkce, stejně jako rozsahu, distribuce genového přípravku a trvání žádoucí genové exprese. Použijí se a případně vyvinou vhodné zkoušky pro sledování buněčného produktu nebo buňky, která v lidském těle exprimuje požadovaný gen, a pro sledování funkce buněk, které byly podány nebo transfektovány.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku pro moderní terapii musí zahrnovat pečlivý popis a hodnocení léčebného postupu jako celku, včetně zvláštních cest podání (jako transfekce buněk *ex vivo*, *in vitro* manipulace nebo použití intervenčních technik) a testování s tím spojených možných postupů (včetně imunosupresivní, antivirové, cytotoxické léčby).

Celý postup musí být testován v klinických hodnoceních a popsán v informaci o přípravku.

3.2.2 *Bezpečnost*

Zváží se otázky bezpečnosti vyplývající z imunitní odpovědi na léčivý přípravek nebo na exprimované bílkoviny, z imunologicky podmíněné rejekce, z imunosuprese a ze selhání pomůcek pro imunoizolaci.

Určité přípravky pro moderní genovou terapii a pro somato-buněčnou terapii (např. terapii xenogenními buňkami a určitými přípravky pro genový přenos) mohou obsahovat částice schopné replikace a/nebo infekční agens. Je možné, že pacient bude muset být monitorován s ohledem na rozvoj možných infekcí a/nebo jejich patologické následky během předregistračních a/nebo poregistračních fází; je možné, že tento dozor bude muset být rozšířen na blízké kontakty pacienta, včetně zdravotnických pracovníků.

Riziko kontaminace potenciálně přenosnými agens nemůže být při užití určitých léčivých přípravků pro somato-buněčnou terapii a určitých léčivých přípravků pro genový přenos zcela vyloučeno. Riziko však může být minimalizováno vhodnými opatřeními, jak je popsáno v modulu 3.

Opatření zahrnutá ve výrobním procesu musí být doplněna průvodními zkušebními metodami, postupy kontroly jakosti a vhodnými metodami dozoru, které musí být popsány v modulu 5.

Použití určitých moderních léčivých přípravků somato-buněčné terapie může být omezeno, dočasně nebo trvale, na zdravotnická pracoviště s dokumentovanou zkušeností a zařízením pro zajištění zvláštního sledování bezpečnosti pacientů. Podobný přístup se může uplatnit u určitých léčivých přípravků pro genovou terapii, s nimiž je spojeno potenciální riziko infekčních agens schopných replikace.

▼M2

Také se případně zváží aspekty dlouhodobého sledování s ohledem na vývoj pozdějších komplikací a uvedou se v žádosti.

Žadatel případně předloží podrobný plán řízení rizika zahrnující klinické a laboratorní údaje pacienta, vyvstávající epidemiologické údaje a případně údaje z archivů vzorků tkání dárce a příjemce. Takový systém je potřebný pro zajištění sledovatelnosti léčivého přípravku a rychlou odpověď na podezřelé okolnosti nebo nežádoucí příhody.

4. ZVLÁŠTNÍ PROHLÁŠENÍ K LÉČIVÝM PŘÍPRAVKŮM PRO XENOTRANSPLANTACE

Pro účely této přílohy se xenotransplantací rozumí jakýkoliv postup, který zahrnuje transplantaci, implantaci nebo infuzi buď živých tkání či orgánů odebraných ze zvířat, nebo lidských tělních tekutin, buněk, tkání nebo orgánů, u kterých došlo *ex vivo* ke kontaktu s živými zvířecími buňkami, tkáněmi nebo orgány, lidskému příjemci.

Zvláštní důraz se klade na výchozí materiály.

V tomto ohledu se musí podle zvláštních pokynů předložit podrobné informace o následujících bodech:

— původ zvířat,

— chovy zvířat a péče o ně,

— transgenní zvířata (metodika tvorby, charakterizace transgenních buněk, povaha vneseného nebo vyřazeného (knock out) genu),

— opatření k prevenci a sledování infekcí u zvířecích zdrojů/dárců,

— zkoušení na přítomnost infekčních agens,

— zařízení,

— kontrola výchozích materiálů a surovin

— sledovatelnost.

▼B

PŘÍLOHA II

ČÁST A

Zrušené směrnice s jejich následnými změnami (podle článku 128)

Směrnice Rady 65/65/EHS (Úř. věst. 22, 9.2.1965, s. 369/65)

Směrnice Rady 66/454/EHS (Úř. věst. 144, 5.8.1966, s. 2658/66)

Směrnice Rady 75/319/EHS (Úř. věst. L 147, 9.6.1975, s. 13)

Směrnice Rady 83/570/EHS (Úř. věst. L 332, 28.11.1983, s. 1)

Směrnice Rady 87/21/EHS (Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 36)

Směrnice Rady 89/341/EHS (Úř. věst. L 142, 25.5.1989, s. 11)

Směrnice Rady 92/27/EHS (Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 8)

Směrnice Rady 93/39/EHS (Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 22)

Směrnice Rady 75/318/EHS (Úř. věst. L 147, 9.6.1975, s. 1)

Směrnice Rady 83/570/EHS

Směrnice Rady 87/19/EHS (Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 31)

Směrnice Rady 89/341/EHS

Směrnice Komise 91/507/EHS (Úř. věst. L 270, 26.9.1991, s. 32)

Směrnice Rady 93/39/EHS

Směrnice Komise 1999/82/ES (Úř. věst. L 243, 15.9.1999, s. 7)

Směrnice Komise 1999/83/ES (Úř. věst. L 243, 15.9.1999, s. 9)

Směrnice Rady 75/319/EHS

Směrnice Rady 78/420/EHS (Úř. věst. L 123, 11.5.1978, s. 26)

Směrnice Rady 83/570/EHS

Směrnice Rady 89/341/EHS

Směrnice Rady 92/27/EHS

Směrnice Rady 93/39/EHS

Směrnice Komise 2000/38/ES (Úř. věst. L 139, 10.6.2000, s. 28)

Směrnice Rady 89/342/EHS (Úř. věst. L 142, 25.5.1989, s. 14)

Směrnice Rady 89/343/EHS (Úř. věst. L 142, 25.5.1989, s. 16)

Směrnice Rady 89/381/EHS (Úř. věst. L 181, 28.6.1989, s. 44)

Směrnice Rady 92/25/EHS (Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 1)

Směrnice Rady 92/26/EHS (Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 5)

Směrnice Rady 92/27/EHS

Směrnice Rady 92/28/EHS (Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 13)

Směrnice Rady 92/73/EHS (Úř. věst. L 297, 13.10.1992, s. 8)

▼B

ČÁST B

Lhůty pro provedení do vnitrostátního práva (podle článku 128)

Směrnice	Lhůta pro provedení
Směrnice 65/65/EHS	31. prosinec 1966
Směrnice 66/454/EHS	–
Směrnice 75/318/EHS	21. listopad 1976
Směrnice 75/319/EHS	21. listopad 1976
Směrnice 78/420/EHS	–
Směrnice 83/570/EHS	31. říjen 1985
Směrnice 87/19/EHS	1. červenec 1987
Směrnice 87/21/EHS	1. červenec 1987 1. leden 1992 ([1])
Směrnice 89/341/EHS	1. leden 1992
Směrnice 89/342/EHS	1. leden 1992
Směrnice 89/343/EHS	1. leden 1992
Směrnice 89/381/EHS	1. leden 1992
Směrnice 91/507/EHS	1. leden 1992 ([2]) 1. leden 1995 ([3])
Směrnice 92/25/EHS	1. leden 1993
Směrnice 92/26/EHS	1. leden 1993
Směrnice 92/27/EHS	1. leden 1993
Směrnice 92/28/EHS	1. leden 1993
Směrnice 92/73/EHS	31. prosinec 1993
Směrnice 93/39/EHS	1. leden 1995 ([4]) 1. leden 1998 ([5])
Směrnice 1999/82/ES	1. leden 2000
Směrnice 1999/83/ES	1. březen 2000
Směrnice 2000/38/ES	5. prosinec 2001

([1]) Lhůta pro provedení platná pro Řecko, Španělsko a Portugalsko.
([2]) Kromě oddílu A bodu 3.3 v části II přílohy.
([3]) Lhůta pro provedení platná pro oddíl A bod 3.3 v části II přílohy.
([4]) Kromě čl. 1 odst. 6.
([5]) Lhůta pro provedení platná pro čl. 1 odst. 7.

▼B

PŘÍLOHA III

SROVNÁVACÍ TABULKA

Tato směrnice	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 1 odst. 1 až 3	Čl. 1 odst. 1 až 3										
Čl. 1 odst. 4			Příloha	Čl. 1 odst. 1 a 2							
Čl. 1 odst. 5											Článek 1
Čl. 1 odst. 6 až 9					Čl. 1 odst. 2						
Čl. 1 odst. 10						Čl. 1 odst. 1					
Čl. 1 odst. 11 až 16			Čl. 29b odst. 1								
Čl. 1 odst. 17 a 18							Čl. 1 odst. 2				
Čl. 1 odst. 19								Čl. 1 odst 2 2. věta			
Čl. 1 odst. 20 až 26									Čl. 1 odst. 2		
Čl. 1 odst. 27			Čl. 8 odst. 1								
Čl. 1 odst. 28			Čl. 10 odst. 1								
Článek 2	Čl. 2 odst. 1										
Čl. 3 odst. 1 a 2	Čl. 1 odst. 4 a 5 Čl. 2 odst. 3 1. odrážka										
Čl. 3 odst. 3 a 4	Čl. 2 odst 3 2. a 3. odrážka										
Čl. 3 odst. 5					Čl. 1 odst. 1						

▼B

Tato směrnice	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 3 odst. 6						Čl. 1 odst. 2					
Čl. 4 odst. 1					Čl. 1 odst. 3						
Čl. 4 odst. 2						Čl. 1 odst. 3					
Čl. 4 odst. 3	Čl. 3, 2. pododst.										
Čl. 4 odst. 4	Článek 6										
Článek 5	Čl. 2 odst. 4										
Čl. 6 odst. 1	Čl. 3 odst. 1										
Čl. 6 odst. 2					Čl. 2, 1. věta						
Článek 7					Čl. 2, 2. věta						
Čl. 8 odst. 1 a 2	Čl. 4 odst. 1 a 2										
Čl. 8 odst. 3 písm. a) až e)	Čl. 4 odst. 3 bod 1 až 5	Čl. 1 odst. 1									
Čl. 8 odst. 3 písm. f) až i)	Čl. 4 odst. 3 bod 6 až 8.1										
Čl. 8 odst. 3 písm. j) až l)	Čl. 4 odst. 3 bod 9 až 11										
Článek 9					Článek 3						
Čl. 10 odst. 1	Čl. 4 odst. 3 bod 8.2										
Čl. 10 odst. 2		Čl. 1 odst. 2									
Čl. 11 bod 1 až 5.3	Čl. 4a bod 1 až 5.3										
Čl. 11 bod 5.4	Čl. 4a bod 5.4			Článek 3							
Čl. 11 bod 5.5 až 6.4	Čl. 4a bod 5.5 až 6.4										

▼B

Tato směrnice	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 11, bod 6.5	Čl. 4a bod 6.6										
Čl. 11 bod 7	Čl. 4a bod 6.5										
Čl. 11 bod 8 až 9					Článek 4						
Čl. 12 odst. 1			Článek 1								
Čl. 12 odst. 2 a 3			Článek 2								
Článek 13											Čl. 6 odst. 1 a 2
Čl. 14 odst. 1 a 2											Čl. 7 odst 1 a 4
Čl. 14 odst. 3											Čl. 4 odst. 2
Článek 15											Článek 8
Článek 16											Článek 9
Článek 17	Článek 7										
Článek 18	Článek 7a										
Článek 19			Článek 4								
Článek 20			Článek 5								
Článek 21	Článek 4b										
Článek 22	Čl. 10 odst. 2										
Článek 23	Článek 9a										
Článek 24	Čl. 10 odst. 1										
Článek 25	Článek 9										
Článek 26	Článek 5										

▼B

Tato směrnice	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Článek 27			Článek 8								
Čl. 28 odst. 1			Čl. 9 odst. 3								
Čl. 28 odst. 2			Čl. 9 odst. 1								
Čl. 28 odst. 3			Čl. 9 odst. 2								
Čl. 28 odst. 4			Čl. 9 odst. 4								
Článek 29			Článek 10								
Článek 30			Článek 11								
Článek 31			Článek 12								
Článek 32			Článek 13								
Článek 33			Čl. 14 odst. 1								
Článek 34			Čl. 14 odst. 2 až 4								
Článek 35			Článek 15								
Článek 36			Článek 15a								
Článek 37			Článek 15b								
Článek 38			Článek 15c								
Článek 39			Čl. 14 odst. 5								
Článek 40			Článek 16								
Článek 41			Článek 17								
Článek 42			Článek 18								
Článek 43			Čl. 20 odst. 1								
Článek 44			Čl. 20 odst. 2								

▼B

Tato směrnice	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Článek 45			Čl. 20 odst. 3								
Článek 46			Článek 19								
Článek 47			Článek 19a								
Článek 48			Článek 21								
Článek 49			Článek 23								
Článek 50			Článek 24								
Čl. 51 odst. 1 a 2			Čl. 22 odst. 1								
Čl. 51 odst. 3			Čl. 22 odst. 2								
Článek 52			Článek 25								
Článek 53											Článek 3
Článek 54									Čl. 2 odst. 1		
Článek 55									Článek 3		
Článek 56									Čl. 4 odst. 1		
Článek 57									Čl. 5 odst. 2		
Článek 58									Článek 6		
Článek 59									Čl. 7 odst. 1 a 2		
Článek 60									Čl. 5 odst. 1 a čl. 9		
Článek 61									Čl. 10 odst. 1 až 4		
Článek 62									Čl. 2 odst. 2 a čl. 7 odst. 3		
Čl. 63 odst. 1									Čl. 4 odst. 2		

▼B

Tato směrnice	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 63 odst. 2									Článek 8		
Čl. 63 odst. 3									Čl. 10 odst. 5		
Článek 64									Čl. 11 odst. 1		
Článek 65									Článek 12		
Článek 66					Článek 5						
Článek 67					Čl. 6 odst. 1						
Článek 68											Čl. 2 odst. 2
Článek 69											Čl. 7 odst. 2 a 3
Článek 70								Článek 2			
Článek 71								Článek 3			
Článek 72								Článek 4			
Článek 73								Čl. 5 odst. 1			
Článek 74								Čl. 5 odst. 2			
Článek 75								Čl. 6 odst. 2			
Článek 76							Článek 2				
Článek 77							Článek 3				
Článek 78							Čl. 4 odst. 1				
Článek 79							Článek 5				
Článek 80							Článek 6				
Článek 81							Článek 7				
Článek 82							Článek 8				
Článek 83							Článek 9				
Článek 84							Článek 10				

▼B

Tato směrnice	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Článek 85											Článek 9
Článek 86										Čl. 1 odst. 3 a 4	
Článek 87										Článek 2	
Článek 88										Čl. 3 odst. 1 až 6	
Článek 89										Článek 4	
Článek 90										Článek 5	
Článek 91										Článek 6	
Článek 92										Článek 7	
Článek 93										Článek 8	
Článek 94										Článek 9	
Článek 95										Článek 10	
Článek 96										Článek 11	
Čl. 97 odst. 1 až 4										Čl. 12 odst. 1 a 2	
Čl. 97 odst. 5										Čl. 12 odst. 4	
Článek 98										Článek 13	
Článek 99										Článek 14	
Článek 100											Čl. 6 odst. 3
Článek 101			Článek 29e								
Článek 102			Článek 29a								
Článek 103			Článek 29c								
Článek 104			Článek 29d								
Článek 105			Článek 29f								

▼B

Tato směrnice	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 106 odst. 1			Článek 29g								
Čl. 106 odst. 2			Čl. 29b odst. 2.								
Článek 107			Článek 29h								
Článek 108			Článek 29i								
Článek 109						Čl. 3 odst. 1 až 3					
Článek 110						Čl. 3 odst. 4					
Čl. 111 odst. 1			Čl. 26, 1. a 2. odst.								
Čl. 111 odst. 2				Čl. 4 odst. 1							
Čl. 111 odst. 3			Čl. 26, 3 odst.								
Článek 112	Článek 8		Článek 27								
Článek 113				Čl. 4 odst. 2		Čl. 4 odst. 2					
Čl. 114 odst. 1				Čl. 4 odst. 3							
Čl. 114 odst. 2						Čl. 4 odst. 3					
Článek 115						Čl. 4 odst. 1					
Článek 116	Článek 11										
Článek 117			Článek 28								
Článek 118			Článek 29								
Článek 119											Čl. 4 odst. 1
Článek 120		Čl. 2, odst. 1									
Článek 121		Článek 2b	Článek 37a								
Článek 122			Článek 30								
Článek 123			Článek 33								

▼B

Tato směrnice	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Článek 124											Článek 5
Článek 125	Článek 12		Článek 31				Čl. 4 odst. 2		Čl. 11 odst. 2	Čl. 12 odst. 3	
Čl. 126, 1. odst	Článek 21										
Čl. 126, 2. odst			Článek 32								
Článek 127			Článek 28a								
Článek 128	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Článek 129	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Článek 130	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Příloha I		Příloha									
Příloha II	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Příloha III	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–