Dokument ten służy wyłącznie do celów dokumentacyjnych i instytucje nie ponoszą żadnej odpowiedzialności za jego zawartość

►B **DYREKTYWA 2001/83/WE PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY**

z dnia 6 listopada 2001 r.

w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi

(Dz.U. L 311 z 28.11.2001, str. 67)

zmieniona przez:

		Dziennik Urzędowy		
		nr	strona	data
►M1	Dyrektywa 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 stycznia 2003 r.	L 33	30	8.2.2003
►M2	Dyrektywa Komisji 2003/63/WE z dnia 25 czerwca 2003 r.	L 159	46	27.6.2003
►M3	Dyrektywa 2004/24/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r.	L 136	85	30.4.2004
►M4	Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r.	L 136	34	30.4.2004
►M5	Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r.	L 378	1	27.12.2006
►M6	Rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r.	L 324	121	10.12.2007
►M7	Dyrektywa 2008/29/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 11 marca 2008 r.	L 81	51	20.3.2008
►M8	Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/53/WE z dnia 18 czerwca 2009 r.	L 168	33	30.6.2009

sprostowana przez:

►C1 Sprostowanie, Dz.U. L 230 z 24.8.2006, str. 12 (2002/98/WE)

►C2 Sprostowanie, Dz.U. L 87 z 31.3.2009, str. 174 (1394/2007)

▼B

DYREKTYWA 2001/83/WE PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY

z dnia 6 listopada 2001 r.

w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi

PARLAMENT EUROPEJSKI I RADA UNII EUROPEJSKIEJ,

uwzględniając Traktat ustanawiający Wspólnotę Europejską, w szczególności jego art. 95,

uwzględniając wniosek Komisji,

uwzględniając opinię Komitetu Ekonomiczno-Społecznego ([1]),

stanowiąc zgodnie z procedurą ustanowioną w art. 251 Traktatu ([2]),

a także mając na uwadze, co następuje:

(1) Dyrektywa Rady 65/65/EWG z dnia 26 stycznia 1965 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych lub działań administracyjnych odnoszących się do leków gotowych ([3]), dyrektywa Rady 75/318/EWG z dnia 20 maja 1975 r. w sprawie zbliżenia ustawodawstw Państw Członkowskich odnoszących się do norm i protokołów analitycznych, farmako-toksykologicznych i klinicznych w zakresie kontroli leków gotowych ([4]), dyrektywa Rady 75/319/EWG z dnia 20 maja 1975 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do leków gotowych ([5]), dyrektywa Rady 89/342/EWG z dnia 3 maja 1989 r. rozszerzająca zakres dyrektyw 65/65/EWG i 75/319/EWG i ustanawiająca dodatkowe przepisy w zakresie immunologicznych produktów leczniczych obejmujących szczepionki, toksyny lub surowice i alergeny ([6]), dyrektywa Rady 89/343/EWG z dnia 3 maja 1989 r. rozszerzająca zakres dyrektyw 65/65/EWG i 75/319/EWG i ustanawiająca dodatkowe przepisy dotyczące preparatów promieniotwórczych ([7]), dyrektywa Rady 89/381/EWG z dnia 14 czerwca 1989 r. rozszerzająca zakres dyrektyw 65/65/EWG i 75/319/EWG w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do leków gotowych oraz ustanawiająca przepisy szczególne dotyczące produktów uzyskanych z krwi ludzkiej lub osocza ludzkiego ([8]), dyrektywa Rady 92/25/EWG z dnia 31 marca 1992 r. w sprawie hurtowej dystrybucji produktów leczniczych stosowanych u ludzi ([9]), dyrektywa Rady 92/26/EWG z dnia 31 marca 1992 r. dotycząca klasyfikacji dostaw produktów leczniczych stosowanych u ludzi ([10]), dyrektywa Rady 92/27/EWG z dnia 31 marca 1992 r. w sprawie etykietowania

([1]) Dz.U. C 368 z 20.12.1999, str. 3.
([2]) Opinia Parlamentu Europejskiego z dnia 3 lipca 2001 r. (dotychczas nieopublikowana w Dzienniku Urzędowym) i decyzja Rady z dnia 27 września 2001 r.
([3]) Dz.U. 22 z 9.2.1965, str. 369/65. Dyrektywa ostatnio zmieniona dyrektywą 93/39/EWG (Dz.U. L 214 z 24.8.1993, str. 22).
([4]) Dz.U. L 147 z 9.6.1975, str. 1. Dyrektywa ostatnio zmieniona dyrektywą Komisji 1999/83/WE (Dz.U. L 243 z 15.9.1999, str. 9).
([5]) Dz.U. L 147 z 9.6.1975, str. 13. Dyrektywa ostatnio zmieniona dyrektywą Komisji 2000/38/WE (Dz.U. L 139 z 10.6.2000, str. 28).
([6]) Dz.U. L 142 z 25.5.1989, str. 14.
([7]) Dz.U. L 142 z 25.5.1989, str. 16.
([8]) Dz.U. L 181 z 28.6.1989, str. 44.
([9]) Dz.U. L 113 z 30.4.1992, str. 1.
([10]) Dz.U. L 113 z 30.4.1992, str. 5.

▼B

i instrukcji produktów leczniczych stosowanych u ludzi ([1]), dyrektywa Rady 92/28/EWG z dnia 31 marca 1992 r. w sprawie reklamowania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi ([2]), dyrektywa Rady 92/73/EWG z dnia 22 września 1992 r. rozszerzająca zakres zastosowania dyrektyw 65/65/EWG i 75/319/EWG w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych lub działań administracyjnych dotyczących produktów leczniczych i ustanawiająca dodatkowe przepisy w odniesieniu do homeopatycznych produktów leczniczych ([3]) były często i w znacznym stopniu zmieniane. W związku z tym w interesie przejrzystości i racjonalności należy przeprowadzić kodyfikację wspomnianych dyrektyw poprzez zebranie ich w jednolitym tekście.

(2) Ochrona zdrowia publicznego musi być podstawowym celem wszelkich zasad regulujących produkcję, dystrybucję i stosowanie produktów leczniczych.

(3) Jednakże cel ten musi zostać osiągnięty za pomocą środków, które nie będą utrudniać rozwoju przemysłu farmaceutycznego lub handlu produktami leczniczymi we Wspólnocie.

(4) Handel produktami leczniczymi we Wspólnocie jest utrudniony w wyniku różnic między niektórymi przepisami krajowymi, w szczególności odnoszącymi się do produktów leczniczych (wyłączającymi substancje lub połączenia substancji, takie jak środki spożywcze, pasze dla zwierząt lub preparaty toaletowe), a takie różnice wpływają bezpośrednio na funkcjonowanie rynku wewnętrznego.

(5) Takie przeszkody muszą zostać, odpowiednio, usunięte; pociąga to za sobą zbliżanie odpowiednich przepisów.

(6) W celu zmniejszenia pozostałych różnic należy ustanowić zasady dotyczące kontroli produktów leczniczych i wyszczególnić obowiązki spoczywające na właściwych władzach Państw Członkowskich w celu zapewnienia zgodności z wymogami prawa.

(7) Może być zbadane jedynie we wzajemnym odniesieniu i ma tylko relatywne znaczenie, zależne od postępu wiedzy naukowej i użytku, do którego produkt leczniczy jest przeznaczony. Szczegółowe dane i dokumentacja, która musi być obowiązkowo dołączona do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wykazują, że terapeutyczna skuteczność produktu ma większe znaczenie niż potencjalne ryzyko.

(8) Normy i protokoły dotyczące wyników prób i badań produktów leczniczych są skutecznymi metodami kontroli tych produktów, służącymi w związku z tym ochronie zdrowia publicznego i mogącymi ułatwić obroty tymi produktami przez ustanowienie jednolitych zasad mających zastosowanie do badań i prób, przygotowywania akt odnośnych spraw i rozpatrywania składanych wniosków.

(9) Wiadomo z doświadczenia, że jest wskazane dokładniejsze określenie przypadków, w których nie ma konieczności dostarczania wyników badań toksykologicznych i farmakologicznych czy też prób klinicznych w celu uzyskania pozwolenia dla produktu leczniczego będącego zasadniczo takim samym jak produkt, na który otrzymano pozwolenie, z zapewnieniem, że innowacyjne firmy nie są dyskryminowane.

(10) Jednakże istnieją powody wynikające z porządku publicznego przemawiające za nieprzeprowadzaniem powtarzających się badań na ludziach lub zwierzętach, bez nadrzędnego powodu.

([1]) Dz.U. L 113 z 30.4.1992, str. 8.
([2]) Dz.U. L 113 z 30.4.1992, str. 13.
([3]) Dz.U. L 297 z 13.10.1992, str. 8.

▼B

(11) Przyjęcie takich samych norm i protokołów przez wszystkie Państwa Członkowskie umożliwi właściwym władzom podejmowanie decyzji na podstawie jednolitych badań i przez odniesienie do jednolitych kryteriów, w związku z tym pomoże uniknąć różnic w ocenie.

(12) Z wyjątkiem produktów leczniczych objętych scentralizowaną wspólnotową procedurą wydawania pozwoleń utworzoną rozporządzeniem Rady (EWG) nr 2309/93 z dnia 22 lipca 1993 r. ustanawiającym wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiającym Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych ([1]), wprowadzenie danego produktu leczniczego do obrotu przyznane przez właściwe władze w jednym Państwie Członkowskim powinno być uznawane przez właściwe władze innych Państw Członkowskich, o ile nie ma poważnych podstaw do domniemania, że wprowadzenie danego produktu leczniczego do obrotu może przedstawiać ryzyko dla zdrowia publicznego. W przypadku różnicy zdań między Państwami Członkowskimi odnośnie do jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności produktu leczniczego, należy przeprowadzić naukową ocenę zagadnienia zgodnie z normą wspólnotową, w wyniku której zapadnie w tej sprawie jedna decyzja wiążąca zainteresowane Państwa Członkowskie. Decyzja ta powinna być przyjęta w drodze szybkiej procedury zapewniającej ścisłą współpracę między Komisją a Państwami Członkowskimi.

(13) W tym celu należy utworzyć Komitet ds. Leków Gotowych przy EMEA — Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Leczniczych ustanowionej na mocy wspomnianego powyżej rozporządzenia (EWG) nr 2309/93.

(14) Niniejsza dyrektywa jest ważnym krokiem w kierunku osiągnięcia swobodnego przepływu produktów leczniczych. Dalsze środki mogą przyczynić się do zniesienia pozostałych barier dla swobodnego przepływu leków gotowych i będą konieczne w świetle dotychczasowych doświadczeń, szczególnie w wyżej wymienionym Komitecie ds. Leków Gotowych.

(15) W celu lepszej ochrony zdrowia zwierząt i ludzi i aby uniknąć niepotrzebnego dublowania wysiłków podczas rozpatrywania wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, Państwa Członkowskie powinny systematycznie sporządzać sprawozdania w odniesieniu do każdego produktu leczniczego, który uzyskuje od nich pozwolenie, oraz na wniosek wymieniać te sprawozdania. Ponadto Państwo Członkowskie powinno być zdolne do zawieszenia rozpatrywania wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, który jest w danej chwili rozważany w innym Państwie Członkowskim z zamiarem uznania decyzji podjętej przez to ostatnie Państwo Członkowskie.

(16) W związku z ustanawianiem rynku wewnętrznego rezygnacja z określonych kontroli dla zagwarantowania jakości produktów leczniczych przywożonych z państw trzecich może mieć miejsce tylko wtedy, gdy Wspólnota dokonała odpowiednich uzgodnień, aby zapewnić, że wymagane kontrole przeprowadzane są przez kraj wywozu.

(17) Konieczne jest przyjęcie szczególnych przepisów dotyczących produktów leczniczych immunologicznych, homeopatycznych, radiofarmakologicznych i produktów leczniczych produkowanych na bazie krwi ludzkiej lub ludzkiego osocza.

([1]) Dz.U. L 214 z 24.8.1993, str. 1. Rozporządzenie zmienione rozporządzeniem Komisji (WE) nr 649/98 (Dz.U. L 88 z 24.3.1998, str. 7).

▼B

(18) Wszelkie reguły dotyczące preparatów promieniotwórczych muszą uwzględniać przepisy dyrektywy Rady 84/466/Euratom z dnia 3 września 1984 r. ustanawiającej podstawowe środki dla ochrony przed promieniowaniem osób przechodzących badania lekarskie lub leczenie ([1]). Należy również uwzględnić dyrektywę Rady 80/836/Euratom z dnia 15 lipca 1980 r. zmieniającą dyrektywy ustanawiające podstawowe standardy bezpieczeństwa ochrony zdrowia ogółu społeczeństwa i pracownikówprzed niebezpieczeństwem promieniowania jonizującego ([2]), której celem jest zapobieganie narażania pracowników lub pacjentów na zagrożenie wynikające z podwyższonych lub niepotrzebnie wysokich poziomów promieniowania jonizującego, w szczególności jej art. 5c, stanowiący o konieczności uprzedniego pozwolenia na dodawanie substancji promieniotwórczych do produktów leczniczych, jak też na przywóz takich produktów leczniczych.

(19) Wspólnota popiera w pełni wysiłki Rady Europy w kierunku wspierania dobrowolnego bezpłatnego oddawania krwi i osocza w celu uzyskania w całej Wspólnocie samowystarczalności w zakresie produktów z krwi i dla zapewnienia poszanowania zasad etycznych w handlu substancjami leczniczymi pochodzenia ludzkiego.

(20) Zasady mające zagwarantować jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktów leczniczych przygotowanych na bazie ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza muszą obowiązywać w tym samym stopniu zarówno w zakresie publicznych, jak i prywatnych zakładów służby zdrowia, jak też jeśli chodzi o ludzką krew i ludzkie osocze przywożone z państw trzecich.

(21) Uwzględniając szczegółowe charakterystyki tych homeopatycznych produktów leczniczych, takie jak bardzo niski poziom czynnych cząstek, które zawierają, oraz trudność zastosowania do nich konwencjonalnych metod statystycznych odnoszących się do badań klinicznych, pożądane jest zapewnienie specjalnej, uproszczonej procedury rejestracji dla tych homeopatycznych produktów leczniczych, które są wprowadzane do obrotu bez wskazań terapeutycznych w postaci farmaceutycznej, i w dawce, która nie powoduje ryzyka dla pacjenta.

(22) Antropozoficzne produkty lecznicze przedstawione w oficjalnej farmakopei i przygotowane metodą homeopatyczną należy traktować, jeśli chodzi o ich rejestrację i pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ten sam sposób, jak homeopatyczne produkty lecznicze.

(23) Przede wszystkim pożądane jest zaopatrzenie użytkowników homeopatycznych produktów leczniczych w bardzo jasne wskazówki o ich charakterze homeopatycznym oraz w wystarczające gwarancje dotyczące ich jakości i bezpieczeństwa.

(24) Zasady dotyczące wytwarzania, kontroli i inspekcji homeopatycznych produktów leczniczych muszą być zharmonizowane w celu umożliwienia w całej Wspólnocie obiegu bezpiecznych i dobrej jakości produktów leczniczych.

(25) W zakresie homeopatycznych produktów leczniczych wprowadzonych do obrotu ze wskazaniami terapeutycznymi lub też w formie prezentującej rodzaje ryzyka, które muszą być brane pod uwagę w stosunku do pożądanych efektów terapeutycznych, należy stosować zwykłe zasady regulujące wprowadzanie do

([1]) Dz.U. L 265 z 5.10.1984, str. 1. Dyrektywa uchylona z mocą od dnia 13 maja 2000 r. dyrektywą 97/43/Euratom (Dz.U. L 180 z 9.7.1997, str. 22).
([2]) Dz.U. L 246 z 17.9.1980, str. 1. Dyrektywa zmieniona dyrektywą 84/467/Euratom (Dz.U. L 265 z 5.10.1984, str. 4), uchylona z mocą od dnia 13 maja 2000 r. dyrektywą 96/29/Euratom (Dz.U. L 314 z 4.12.1996, str. 20).

▼B

obrotu produktów leczniczych. W szczególności Państwa Członkowskie z tradycjami leczenia homeopatycznego powinny móc zastosować określone zasady dla oceny wyników badań i prób mających na celu ustanowienie poziomów bezpieczeństwa i skuteczności tych produktów leczniczych, pod warunkiem powiadomienia o nich Komisji.

(26) W celu ułatwienia przepływu produktów leczniczych i zapobieżenia powtarzania w Państwie Członkowskim kontroli już przeprowadzonych w innym z tych państw należy ustanowić minimalne wymagania dotyczące produkcji i przywozu z państw trzecich, jak też udzielania pozwoleń w tym zakresie.

(27) Należy zapewnić prowadzenie nadzoru i kontroli produkcji produktów leczniczych w Państwach Członkowskich przez osoby spełniające minimum wymogów kwalifikacyjnych.

(28) Przed wprowadzeniem do obrotu immunologicznego produktu leczniczego lub też sporządzonego na bazie ludzkiej krwi, czy też ludzkiego osocza, producent musi wykazać zdolność do osiągnięcia homogeniczności każdej partii produktu, jak również w stopniu, na jaki pozwala obecny poziom technologii, nieobecność określonych zanieczyszczeń wirusowych.

(29) Należy zharmonizować zasady regulujące zaopatrzenie ludności w produkty lecznicze.

(30) W związku z powyższym osoby przemieszczające się we Wspólnocie mają prawo do posiadania przy sobie odpowiednich ilości produktów leczniczych uzyskanych zgodnie z prawem dla ich osobistego użytku. Osoba prowadząca działalność w jednym z Państw Członkowskich musi mieć również możliwość otrzymania z innego Państwa Członkowskiego odpowiednich, przeznaczonych dla osobistego użytku ilości produktów leczniczych.

(31) Ponadto na mocy rozporządzenia (WE) nr 2309/93 niektóre z produktów leczniczych są objęte warunkiem uzyskania wspólnotowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W tym kontekście staje się więc konieczne ustanowienie klasyfikacji dla dostaw produktów leczniczych objętych takim pozwoleniem. W związku z powyższym ważne jest ustalenie kryteriów podejmowania decyzji w tym zakresie przez Wspólnotę.

(32) Dlatego właściwe jest zharmonizowanie na początku podstawowych zasad mających zastosowanie do klasyfikacji dostaw produktów leczniczych we Wspólnocie lub zainteresowanym Państwie Członkowskim, przyjmując jako punkt wyjścia zasady już ustanowione w tym zakresie przez Radę Europy, jak też prac harmonizacji zakończonych w ramach Narodów Zjednoczonych dotyczących substancji narkotycznych i psychotropowych.

(33) Przepisy dotyczące klasyfikacji produktów leczniczych do celów zaopatrzenia nie naruszają krajowych uzgodnień w dziedzinie zabezpieczenia społecznego, dotyczących zwrotu lub płatności za produkty lecznicze wydawane na receptę.

(34) Wiele działań związanych z hurtową dystrybucją produktów leczniczych stosowanych u ludzi może obejmować jednocześnie kilka Państw Członkowskich.

(35) Konieczne jest sprawowanie kontroli nad całym łańcuchem dystrybucji produktów leczniczych, od ich wyprodukowania lub przywozu do Wspólnoty aż do zaopatrzenia ludności, dla zagwarantowania odpowiednich warunków składowania, transportu i obrotu tymi produktami. Warunki, które muszą być w tym celu przyjęte, ułatwią w znacznym stopniu wycofanie wadliwych produktów z rynku i pozwolą na bardziej skuteczną walkę z podrabianymi produktami.

▼B

(36) Każda osoba zaangażowana w hurtową dystrybucję produktów leczniczych powinna posiadać specjalne pozwolenie. Farmaceuci i osoby uprawnione do prowadzenia dostaw produktów leczniczych dla ludności, które ograniczają się jedynie do takiej działalności, powinny być zwolnione z obowiązku uzyskania tego specjalnego pozwolenia. Dla sprawowania kontroli nad całym łańcuchem dystrybucji produktów leczniczych jest jednakże konieczne, aby farmaceuci i osoby uprawnione do prowadzenia zaopatrzenia ludności w zakresie produktów leczniczych prowadzili rejestry transakcji dotyczących otrzymanych produktów.

(37) Pozwolenie musi być objęte pewnymi podstawowymi warunkami, a zainteresowane Państwo Członkowskie ponosi odpowiedzialność za spełnienie tych warunków. Każde Państwo Członkowskie musi uznać pozwolenia wydane przez inne Państwa Członkowskie.

(38) Niektóre Państwa Członkowskie nakładają na hurtowników prowadzących dostawy produktów leczniczych do farmaceutów i osób uprawnionych do dostawy produktów leczniczych dla ludności pewne zobowiązania z tytułu świadczenia usług publicznych. Te Państwa Członkowskie muszą mieć możliwość nakładania takich obowiązków na hurtowników prowadzących działalność na ich terytorium. Państwa te muszą mieć również możliwość nakładania ich na hurtowników w innych Państwach Członkowskich, pod warunkiem że te wymogi nie są bardziej rygorystyczne niż nakładane na ich własnych hurtowników oraz że mogą być traktowane jako uzasadnione z tytułu ochrony zdrowia publicznego i pozostają w odpowiedniej proporcji do jej celów.

(39) Należy ustanowić zasady dotyczące prezentacji etykietowania opakowań i dołączanych do nich ulotek.

(40) Przepisy regulujące informacje dla użytkowników powinny obejmować szeroki zakres ochrony konsumentów, dla zapewnienia prawidłowego stosowania produktów leczniczych na podstawie pełnych i zrozumiałych informacji.

(41) Nie należy zabraniać ani też utrudniać z powodów związanych z etykietowaniem lub ulotkami dołączonymi do opakowań, obrotu produktami leczniczymi odpowiadającymi w tym zakresie wymogom niniejszej dyrektywy.

(42) Niniejsza dyrektywa pozostaje bez uszczerbku dla stosowania środków przyjętych na podstawie dyrektywy Rady 84/450/EWG z dnia 10 września 1984 r. dotyczącej zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich dotyczących reklamy wprowadzającej w błąd [1].

(43) Wszystkie Państwa Członkowskie przyjęły dalsze, szczególne środki dotyczące reklamy produktów leczniczych, jednakże istnieją rozbieżności między tym środkami. Takie różnice wywrą prawdopodobnie wpływ na funkcjonowanie rynku wewnętrznego, gdyż można spodziewać się, że reklama rozpowszechniana w jednym Państwie Członkowskim będzie miała efekty w innych Państwach Członkowskich.

(44) Dyrektywa Rady 89/552/EWG z dnia 3 października 1989 r. w sprawie koordynacji niektórych przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich dotyczących wykonywania telewizyjnej działalności transmisyjnej [2] zabrania reklamy telewizyjnej produktów leczniczych dostępnych jedynie na receptę w Państwie Członkowskim, w którego jurysdykcji znajduje się nadawca telewizyjny. Ta zasada powinna

[1] Dz.U. L 250 z 19.9.1984, str. 17. Dyrektywa zmieniona dyrektywą 97/55/WE (Dz.U. L 290 z 23.10.1997, str. 18).

[2] Dz.U. L 298 z 17.10.1989, str. 23. Dyrektywa zmieniona dyrektywą 97/36/WE (Dz.U. L 202 z 30.7.1997, str. 60).

▼B

mieć powszechne zastosowanie poprzez jej rozszerzenie na inne środki przekazu.

(45) Reklama adresowana do ogółu społeczeństwa, nawet dotycząca jedynie produktów leczniczych nabywanych bez recepty, może mieć niekorzystny wpływ na zdrowie publiczne, o ile jest nadużywana lub niewłaściwie przygotowana. Publiczne reklamowanie produktów leczniczych, tam gdzie jest dozwolone, powinno spełniać niektóre podstawowe kryteria wymagające w związku z tym zdefiniowania.

(46) Ponadto należy zabronić publicznej dystrybucji nieodpłatnych próbek do celów promocyjnych.

(47) Reklama produktów leczniczych adresowana do osób uprawnionych do przepisywania takich środków lub też do osób zajmujących się ich dostawami stanowi wkład do ogółu informacji dostępnych dla takich osób. Jednakże ten rodzaj reklamy powinien podlegać ściśle określonym warunkom i skutecznemu monitoringowi, szczególnie jeśli chodzi o prace prowadzone w ramach Rady Europy.

(48) Reklamowanie produktów leczniczych powinno być objęte odpowiednio skutecznym monitorowaniem. W tym zakresie należy odnieść się do mechanizmu monitoringu ustanowionego przez dyrektywę 84/450/EWG.

(49) Przedstawiciele ds. sprzedaży produktów leczniczych spełniają ważną rolę w promocji produktów leczniczych. W związku z tym powinni mieć pewne obowiązki, w szczególności obowiązek dostarczania odwiedzanej osobie streszczenia cech charakterystycznych danego produktu.

(50) Osoby uprawnione do przepisywania produktów leczniczych muszą posiadać cechy umożliwiające obiektywne wykonywanie swoich funkcji bez ulegania wpływom bezpośrednich lub pośrednich zachęt finansowych.

(51) W ramach niektórych warunków ograniczających powinna istnieć możliwość dostarczania nieodpłatnych próbek produktów leczniczych osobom uprawnionym do ich przepisywania lub prowadzenia zaopatrzenia na takie produkty w celu ich zaznajomienia z nowymi produktami i umożliwienia nabycia doświadczenia.

(52) Osoby uprawnione do przepisywania lub prowadzenia dostaw produktów leczniczych muszą mieć dostęp do neutralnego, obiektywnego źródła informacji o dostępnych na rynku produktach. Niemniej jednak decyzja zastosowania wszelkich niezbędnych w tym względzie środków spoczywa na Państwach Członkowskich w zależności od ich indywidualnej sytuacji w tym zakresie.

(53) Każde przedsiębiorstwo produkujące lub dokonujące przywozu produktów leczniczych powinno ustanowić odpowiednie mechanizmy zapewniające, że wszelkie dostarczane informacje o produktach leczniczych są zgodne z zatwierdzonymi warunkami dla stosowania tych produktów.

(54) Aby zapewnić stałe bezpieczeństwo używanych produktów leczniczych, konieczne jest zapewnienie ciągłego uwzględniania przez systemy nadzoru farmakologicznego postępu naukowo-technicznego w tej dziedzinie.

(55) Należy wziąć pod uwagę zmiany powstające w wyniku międzynarodowego uzgodnienia definicji, terminologii oraz rozwoju technologicznego w obszarze nadzoru farmakologicznego.

(56) Coraz większa rola sieci elektronicznych w przekazywaniu informacji dotyczących niepożądanych działań produktów leczniczych, będących przedmiotem obrotu we Wspólnocie, wiąże się z chęcią umożliwienia właściwym władzom dzielenia się informacjami w tym samym czasie.

▼B

(57) W interesie Wspólnoty leży zapewnienie zgodności systemów nadzoru farmakologicznego dla produktów leczniczych, na które centralnie wydano pozwolenia i na które wydano pozwolenia poprzez inne procedury.

(58) Posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu powinni być odpowiedzialni za bieżący nadzór farmakologiczny produktów leczniczych wprowadzanych przez nich do obrotu.

(59) Środki konieczne w celu wykonania niniejszej dyrektywy powinny zostać przyjęte zgodnie z decyzją Rady 1999/468/WE z dnia 28 czerwca 1999 r. ustanawiającą warunki wykonywania uprawnień wykonawczych przyznanych Komisji ([1]).

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

(61) Niniejsza dyrektywa nie wpływa na zobowiązania Państw Członkowskich dotyczące terminów transpozycji dyrektyw określonych w części B załącznika II,

PRZYJMUJĄ NINIEJSZĄ DYREKTYWĘ:

TYTUŁ I

DEFINICJE

Artykuł 1

Do celów niniejszej dyrektywy poniższe terminy mają następujące znaczenie:

▼M4

———————

2. *Produkt leczniczy:*

a) jakakolwiek substancja lub połączenie substancji prezentowana jako posiadająca właściwości lecznicze lub zapobiegające chorobom u ludzi; lub

b) jakakolwiek substancja lub połączenie substancji, które mogą być stosowane lub podawane ludziom w celu odzyskania, poprawy lub zmiany funkcji fizjologicznych poprzez powodowanie działania farmakologicznego, immunologicznego lub metabolicznego albo w celu stawiania diagnozy leczniczej.

▼B

3) *„Substancja”:*

jakakolwiek materia, niezależnie od pochodzenia, która może być:

— ludzka,

np. krew ludzka i produkty z krwi ludzkiej,

— zwierzęca,

np. mikroorganizmy, całe zwierzęta, części organów, wydzieliny zwierzęce, toksyny, wyciągi, produkty z krwi,

— roślinna,

np. mikroorganizmy, rośliny, części roślin, wydzieliny warzyw, wyciągi,

— chemiczna,

([1]) Dz.U. L 184 z 17.7.1999, str. 23.

▼B

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

4) *„Immunologiczne produkty lecznicze”:*

Jakiekolwiek produkty lecznicze, w których skład wchodzą szczepionki, toksyny, surowice lub alergeny.

a) szczepionki, toksyny, surowice i alergeny obejmują w szczególności:

i) produkty używane do wytworzenia czynnej odporności, takie jak: szczepionka przeciwko cholerze, BCG, szczepionka przeciwko polio, szczepionka przeciwko ospie;

ii) produkty używane w diagnostyce stanu odporności, w tym w szczególności tuberkulina i tuberkulina PPD (oczyszczona), toksyny dla testów Schicka i Dicka, brucelina;

iii) produkty używane do wytworzenia biernej odporności, takie jak: surowica przeciwbłonicza, globulina przeciw ospie, globulina przeciwlimfocytowa;

b) „czynnik uczulający” oznacza wszelki produkt leczniczy przeznaczony do zidentyfikowania lub spowodowania szczególnej nabytej zmiany w reakcji immunologicznej na środek alergizujący.

▼M6

4a. *Produkt leczniczy terapii zaawansowanej:*

Produkt zgodnie z definicją w art. 2 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej ([1]).

▼M4

5. *Homeopatyczny produkt leczniczy:*

Jakikolwiek produkt leczniczy przygotowany z substancji zwanych surowcami homeopatycznymi zgodnie z homeopatyczną procedurą wytwarzania opisaną w Farmakopei Europejskiej lub, w razie jej braku, przez farmakopee aktualnie oficjalnie używane w Państwach Członkowskich. Homeopatyczny produkt leczniczy może także zawierać pewną liczbę reguł.

▼B

6) *„Farmaceutyczny preparat promieniotwórczy”:*

Jakikolwiek produkt leczniczy, który gdy jest gotowy do użycia, zawiera co najmniej jeden nuklid promieniotwórczy (izotop promieniotwórczy) wprowadzony do celów terapeutycznych.

7) *„Generator izotopów promieniotwórczych”:*

Jakikolwiek układ mający w swoim składzie stały macierzysty nuklid promieniotwórczy, z którego wytwarzany jest pochodny nuklid promieniotwórczy, uzyskiwany poprzez elucję lub też inną metodą i stosowany w preparacie promieniotwórczym.

8) ►M4 *Zestaw* ◄ *:*

Jakikolwiek preparat mający być rekonstruowany lub połączony z nuklidami promieniotwórczymi w finalnym preparacie promieniotwórczym, na ogół przed jego podaniem.

9) *„Nuklid promieniotwórczy (prekursor)”:*

Jakikolwiek inny nuklid promieniotwórczy wytworzony dla znakowania izotopem promieniotwórczym innej substancji, przed jej podaniem.

10) *„Produkty lecznicze na bazie ludzkiej krwi i ludzkiego osocza”:*

([1]) Dz.U. L 324 z 10.12.2007, str. 121.

▼B

Produkty lecznicze oparte na składnikach krwi przygotowywanych metodami przemysłowymi przez przedsiębiorstwa państwowe lub prywatne, wśród nich produkty lecznicze zawierające w szczególności albuminę, czynniki układu krzepnięcia krwi i immunoglobuliny pochodzenia ludzkiego.

11) *„Działanie niepożądane”:*

Reakcja na produkt leczniczy, szkodliwa i niezamierzona, występująca po podaniu dawek zazwyczaj stosowanych dla pacjentów w celach profilaktycznych, diagnostycznych, terapeutycznych lub dla przywrócenia, poprawy, bądź modyfikacji funkcji fizjologicznych.

12) *„Poważne działanie niepożądane”:*

Działanie niepożądane, powodujące zgon, zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji, której wynikiem jest trwałe bądź znaczne inwalidztwo lub niesprawność, lub wada wrodzona/wada okołoporodowa.

13) *„Nieoczekiwane działanie niepożądane”:*

Działanie niepożądane, którego rodzaj, powaga lub wynik nie jest zgodny ze streszczeniem charakterystyki produktu.

14) *„Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa”:*

Sprawozdania okresowe zawierające zapisy określone w art. 104.

15) *„Badanie dotyczące bezpieczeństwa, przeprowadzane po udzieleniu pozwolenia”:*

Badanie farmako-epidemiologiczne lub próba kliniczna przeprowadzona zgodnie z warunkami wprowadzenia do obrotu, dokonana w celu zidentyfikowania lub ilościowego określenia ryzyka związanego z wprowadzonym do obrotu produktem leczniczym.

16) *„Nadużywanie produktów leczniczych”:*

Stałe lub sporadyczne, zamierzone, nadmierne używanie produktów leczniczych, któremu towarzyszą szkodliwe skutki fizyczne bądź psychiczne.

17) *„Dystrybucja hurtowa produktów leczniczych”:*

Jakakolwiek działalność obejmująca zaopatrzenie, przechowywanie, dostawę lub wywóz produktów leczniczych, oprócz dostaw dla ludności. Obszar takiej działalności obejmuje producentów lub ich składnice hurtowe, importerów, innych hurtowników czy też farmaceutów i osoby uprawnione do dostaw produktów leczniczych dla ludności w danym Państwie Członkowskim.

18) *„Zobowiązania z tytułu świadczenia usług publicznych”:*

Spoczywające na hurtownikach zobowiązanie stałego gwarantowania odpowiedniego zakresu produktów leczniczych dla spełnienia wymogów określonego obszaru geograficznego i zabezpieczenia wymaganych dostaw w bardzo krótkim terminie na całym tym obszarze.

▼M4

18a *Przedstawiciel posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu::*

Osoba, zwykle znana jako lokalny przedstawiciel, wyznaczona przez posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu do celów reprezentowania w określonym Państwie Członkowskim.

▼B

19) *„Recepty lekarskie”:*

Jakakolwiek recepta lekarska wystawiona przez osobę mającą do tego zawodowe kwalifikacje i uprawnienia.

▼M4

20. *Nazwa produktu leczniczego::*

Nazwa, która może być nazwą wymyśloną niepowodującą pomyłki z nazwą zwyczajową, lub nazwa zwyczajowa lub naukowa, wraz ze znakiem towarowym lub nazwą (nazwiskiem) posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

▼B

21) *„Nazwa zwyczajowa”:*

Międzynarodowa niezastrzeżona prawnie nazwa zalecana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) albo, jeśli nie istnieje, powszechna nazwa zwyczajowa.

22) *„Siła produktu leczniczego”:*

Zawartość substancji czynnej wyrażona ilościowo na jednostkę dawkowania, na jednostkę objętości bądź wagi zgodnie z postacią dawkowania.

23) *„Opakowanie zbiorcze bezpośrednie”:*

Pojemnik lub inna forma opakowania zbiorczego mająca bezpośredni kontakt z produktem leczniczym.

24) *„Opakowanie zbiorcze zewnętrzne”:*

Opakowanie zbiorcze, w którym umieszczono opakowanie zbiorcze bezpośrednie.

25) *„Etykietowanie”:*

Informacja na opakowaniu zbiorczym bezpośrednim lub zewnętrznym.

26) *„Ulotka dołączona do opakowania”:*

Dołączona do produktu leczniczego informacja dla użytkownika.

▼M4

27. *Agencja:*

Europejska Agencja Leków ustanowiona na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 ([1]);

28. *Ryzyko odnoszące się do stosowania produktu leczniczego::*

— jakiekolwiek ryzyko odnoszące się do jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności produktu leczniczego ze względu na zdrowie pacjentów lub zdrowie publiczne,

— jakiekolwiek ryzyko niepożądanego wpływu na środowisko naturalne;

28a. *Równowaga ryzyko – korzyść::*

Ocena pozytywnych skutków terapeutycznych działania produktu leczniczego w związku z ryzykiem określonym w pkt 28 tiret pierwsze.

▼M3

29. *Tradycyjny ziołowy produkt leczniczy:*

każdy ziołowy produkt leczniczy, który spełnia warunki ustanowione w art. 16a ust. 1;

30. *Ziołowy produkt leczniczy:*

każdy produkt leczniczy, wyłącznie zawierający jako składnik aktywny jedną lub więcej substancji ziołowych lub jeden lub więcej preparatów ziołowych, lub też jedną lub więcej takich substancji ziołowych połączonych z jednym lub więcej takich preparatów ziołowych;

31. *Substancje ziołowe:*

wszelkie, głównie w całości, podzielone lub pocięte rośliny, części roślin, glony, grzyby, porosty w postacie nieprzetworzonej,

([1]) Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 1.

▼M3

zwykle suszone, czasem świeże. Niektóre wyciągi, które nie zostały poddane szczególnej obróbce są również uważane za substancje ziołowe. Substancje ziołowe są precyzyjnie określone przez zastosowaną część rośliny oraz nazwę botaniczną zgodnie z systemem dwumianowym (rodzaj, gatunek, odmiana i autor);

32. *Preparaty ziołowe:*

preparaty uzyskane poprzez poddanie substancji ziołowych obróbce, takiej jak ekstrakcja, destylacja, tłoczenie, frakcjonowanie, oczyszczanie, koncentracja lub fermentacja. Obejmują one rozdrobnione lub sproszkowane substancje ziołowe, nalewki, ekstrakty, olejki, wyciskane soki i przetworzone wyciągi.

▼B

TYTUŁ II

ZAKRES

▼M4

Artykuł 2

1. Niniejszą dyrektywę stosuje się w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi przeznaczonych do wprowadzenia do obrotu w Państwach Członkowskich oraz wyprodukowanych przemysłowo albo wytworzonych w zastosowaniu metody, w której wykorzystuje się proces przemysłowy.

2. Przepisy niniejszej dyrektywy stosuje się w przypadku wątpliwości, gdy uwzględniając wszelkie cechy charakterystyczne produktu leczniczego, produkt ten może być objęty zakresem definicji pojęcia „produkt leczniczy”; oraz zakresem definicji produktu podlegającego innym przepisom prawa wspólnotowego.

3. Bez względu na ust. 1 i art. 3 ust. 4 tytuł IV niniejszej dyrektywy stosuje się do produktów leczniczych przeznaczonych wyłącznie do wywozu oraz do produktów gotowych.

▼B

Artykuł 3

Niniejszej dyrektywy nie stosuje się do:

1) jakichkolwiek produktów leczniczych przygotowywanych w aptece na podstawie recepty dla indywidualnego pacjenta (powszechnie znane jako formuła recepturowa);

2) jakichkolwiek produktów leczniczych przygotowanych w aptece na podstawie recepty z farmakopei i który jest przeznaczony do bezpośredniej dostawy do pacjentów obsługiwanych przez daną aptekę (powszechnie znanych jako formuła objęta lekospisem);

▼M4

3) Produktów leczniczych przeznaczonych do prób badawczo – rozwojowych, ale bez uszczerbku dla przepisów dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi ([1]);

▼B

4) produktów pośrednich przeznaczonych do dalszego przetwarzania przez uprawnionego producenta;

([1]) Dz.U. L 121 z 1.5.2001, str. 34.

▼B

5) jakichkolwiek nuklidów promieniotwórczych w postaci źródeł;

▼M4

6) Pełnej krwi, osocza lub krwinek pochodzenia ludzkiego, z wyjątkiem osocza przygotowywanego w zastosowaniu metody wykorzystującej proces przemysłowy.

▼M6

7) Każdy produkt leczniczy terapii zaawansowanej, zgodnie z definicją w rozporządzeniu (WE) nr 1394/2007, który jest przygotowywany w sposób niesystematyczny zgodnie ze szczegółowymi normami jakości i wykorzystywany w tym samym państwie członkowskim w szpitalu, na wyłączną odpowiedzialność zawodową praktykującego lekarza, w celu realizacji indywidualnego przepisu lekarskiego na produkt wykonany na zamówienie dla konkretnego pacjenta.

Wytwarzanie tych produktów jest zatwierdzane przez właściwy organ państwa członkowskiego. Państwa członkowskie zapewniają równorzędność krajowych wymogów dotyczących monitorowania i nadzoru farmaceutycznego oraz specyficznych wymogów jakości, o których mowa w niniejszym ustępie, z wymogami przewidzianymi na poziomie Wspólnoty w odniesieniu do produktów leczniczych terapii zaawansowanej, dla których zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającym wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiającym Europejską Agencję Leków ([1]) wymagane jest pozwolenie na wprowadzenie do obrotu.

▼B

Artykuł 4

1. Żadne przepisy niniejszej dyrektywy nie odstępują w jakimkolwiek stopniu od reguł wspólnotowych dotyczących ochrony przed promieniowaniem osób poddawanych badaniu lekarskiemu lub leczeniu, ani też od reguł wspólnotowych ustanawiających podstawowe normy i standardy bezpieczeństwa w zakresie ochrony zdrowia ogółu społeczeństwa i pracowników przed niebezpieczeństwem promieniowania jonizującego.

2. Niniejsza dyrektywa pozostaje bez uszczerbku dla decyzji Rady 86/346/EWG z dnia 25 czerwca 1986 r. w sprawie przyjęcia w imieniu Wspólnoty Europejskiego Porozumienia w sprawie wymiany substancji leczniczych pochodzenia ludzkiego ([2]).

3. Przepisy niniejszej dyrektywy nie mają wpływu na zakres kompetencji władz Państw Członkowskich w zakresie ustalania cen produktów leczniczych bądź też włączania tych produktów do krajowych programów ubezpieczeń zdrowotnych na podstawie warunków zdrowotnych, gospodarczych i socjalnych.

4. Niniejsza dyrektywa nie wpływa na stosowanie ustawodawstwa krajowego zabraniającego lub ograniczającego sprzedaż bądź stosowanie produktów leczniczych jako środków antykoncepcyjnych lub poronnych. Państwa Członkowskie przedstawią Komisji dane przepisy ustawodawstwa krajowego.

▼M6

5. Niniejsza dyrektywa ani żadne rozporządzenia w niej przywoływane nie mają wpływu na stosowanie przepisów krajowych zakazujących lub ograniczających stosowanie określonych typów komórek ludzkich lub zwierzęcych lub sprzedaż, dostarczanie lub stosowanie produktów leczniczych zawierających takie komórki, składających się

([1]) Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 1. Rozporządzenie zmienione rozporządzeniem (WE) nr 1901/2006 (Dz.U. L 378 z 27.12.2006, str. 1).

([2]) Dz.U. L 207 z 30.7.1986, str. 1.

▼M6

z nich lub sporządzonych na ich bazie, z powodów innych niż przedstawione w wyżej wymienionym prawodawstwie wspólnotowym. Państwa członkowskie przedstawiają Komisji odpowiednie przepisy krajowe. Komisja umożliwia publiczny dostęp do tych informacji, zamieszczając je w rejestrze.

▼M4

Artykuł 5

1. Państwo Członkowskie może, zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa oraz w celu zaspokojenia szczególnych potrzeb, wyłączyć z zakresu przepisów niniejszej dyrektywy produkty lecznicze dostarczane na złożone w dobrej wierze zamówienie, sporządzone zgodnie ze specyfikacją upoważnionej osoby wykonującej zawód związany z ochroną zdrowia oraz do celów stosowania przez indywidualnego pacjenta na jej bezpośrednią osobistą odpowiedzialność.

2. Państwa Członkowskie mogą tymczasowo zezwolić na dystrybucję nie objętego pozwoleniem produktu leczniczego działając w reakcji na podejrzane lub potwierdzone rozprzestrzenianie się czynników chorobotwórczych, toksyn, czynników chemicznych lub promieniowania jądrowego, z których każdy może powodować szkodę.

3. Bez uszczerbku dla ust. 1, Państwa Członkowskie ustanawiają przepisy w celu zapewnienia, że posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, producenci i osoby wykonujące zawody związane z ochroną zdrowia nie podlegają odpowiedzialności cywilnej lub administracyjnej z tytułu skutków stosowania produktu leczniczego w sposób inny niż w zakresie dopuszczonych wskazań lub z tytułu skutków stosowania produktu leczniczego, który nie został dopuszczony, w przypadku gdy takie zostosowanie jest zalecane lub wymagane przez właściwe władze w reakcji na podejrzane lub potwierdzone rozprzestrzenianie się czynników chorobotwórczych, toksyn, czynników chemicznych lub promieniowania jądrowego, z których każdy może powodować szkodę. Takie przepisy stosuje się bez względu na to czy pozwolenie krajowe czy wspólnotowe zostało przyznane.

4. Przepisy o odpowiedzialności za produkty wadliwe określone w dyrektywie Rady 85/374/EWG z dnia 25 lipca 1985 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich dotyczących odpowiedzialności za produkty wadliwe ([1]) stosuje się niezależnie od przepisów ust. 3.

▼B

TYTUŁ III

WPROWADZANIE DO OBROTU

ROZDZIAŁ 1

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Artykuł 6

▼M5

1. ►M6 ►C2 Żaden produkt leczniczy nie może być wprowadzony do obrotu w państwie członkowskim bez pozwolenia na wprowadzenie do obrotu wydanego przez właściwe organy tego państwa członkowskiego zgodnie z niniejszą dyrektywą lub pozwolenia udzielonego zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 w związku z rozporządzeniem (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych

([1]) Dz.U L 210 z 7.8.1985, str. 29. Dyrektywa ostatnio zmieniona dyrektywą 1999/34/WE Parlamentu Europejskiego i Rady (Dz.U. L 141 z 4.6.1999, str. 20).

▼M5

stosowanych w pediatrii [1] oraz rozporządzeniem (WE) nr 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

W przypadku gdy w odniesieniu do produktu leczniczego zostało przyznane pierwotne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z akapitem pierwszym, wszelkim dodatkowym mocom produktu leczniczego, postaciom farmaceutycznym, drogom podawania, prezentacjom, jak również wszelkim zmianom oraz przedłużeniom linii produktu przyznaje się pozwolenia zgodnie z akapitem pierwszym albo włącza się do pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Wszelkie takie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uznaje się za należące do tego samego ogólnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w szczególności do celów stosowania art. 10 ust. 1.

1a Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest odpowiedzialny za obrót produktem leczniczym. Wyznaczenie przedstawiciela nie zwalnia posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu od odpowiedzialności prawnej.

▼B

2. Pozwolenie określone w ust. 1 wymagane jest również dla generatorów, zestawów i prekursorów ►M4 zestawów ◄, preparatów promieniotwórczych i preparatów promieniotwórczych produkowanych przemysłowo.

Artykuł 7

Nie wymaga się pozwolenia w przypadku preparatów promieniotwórczych przygotowanych w czasie stosowania przez osobę lub uprawniony zakład, zgodnie z przepisami ustawodawstwa krajowego do stosowania takich produktów leczniczych w uprawnionym zakładzie opieki zdrowotnej wyłącznie z dopuszczonych do wytwarzania takich preparatów urządzeń, jak generatory izotopów promieniotwórczych, ►M4 zestawy ◄ lub prekursory nuklidów promieniotwórczych, zgodnie z instrukcjami producenta.

Artykuł 8

1. W celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu, niezależnie od trybu określonego rozporządzeniem (EWG) nr 2309/93, należy złożyć wniosek o wydanie takiego pozwolenia do właściwych władz zainteresowanego Państwa Członkowskiego.

2. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać udzielone tylko składającemu wniosek prowadzącemu działalność gospodarczą na terytorium Wspólnoty.

3. Do wniosku należy dołączyć następujące dane szczegółowe i dokumenty, przedłożone zgodnie z załącznikiem I:

a) nazwisko lub nazwa firmy, stały adres składającego wniosek, oraz jeśli potrzebne, producenta;

▼M4

b) Nazwa produktu leczniczego.

c) Jakościowe i ilościowe dane szczegółowe dotyczące wszystkich składników produktu leczniczego, włącznie z odniesieniem do międzynarodowej niezastrzeżonej prawem nazwy (INN) zalecanej przez WHO, w przypadku istnienia INN dla produktu leczniczego, lub odniesieniem do odpowiedniej nazwy chemicznej;

(ca) Ocena potencjalnego ryzyka jakie dany produkt leczniczy stanowi dla środowiska naturalnego. Wpływ na środowisko naturalne

[1] Dz.U. L 378 z 27.12.2006, s. 1

▼M4

poddaje się ocenie oraz,w odniesieniu do każdego przypadku, przewiduje się swoiste środki w celu ograniczenia tego wpływu;

▼B

d) opis metody wytwarzania;

e) wskazania terapeutyczne, przeciwwskazania oraz działania niepożądane;

f) dawkowanie, postać farmaceutyczna, metoda i sposób podawania, spodziewany okres trwałości;

▼M4

g) Powody dla podjęcia jakichkolwiek środków ostrożności lub środków bezpieczeństwa w zakresie składowania produktu leczniczego, jego podawania pacjentom oraz w zakresie usuwania odpadów, wraz ze wskazaniem potencjalnego ryzyka, jakie dany produkt leczniczy stanowi dla środowiska naturalnego.

h) Opis metod kontroli stosowanych przez producenta.

i) Wyniki:

— badań farmaceutycznych (fizykochemicznych, biologicznych lub mikrobiologicznych),

— badań przedklinicznych (toksykologicznych i farmakologicznych),

— badań klinicznych.

(ia) Szczegółowy opis nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz, gdzie stosowne, systemu zarządzania ryzykiem, które wnioskodawca wprowadzi.

(ib) Oświadczenie, w którym twierdzi się, że badania kliniczne przeprowadzone poza terytorium Unii Europejskiej spełniają wymogi etyczne dyrektywy 2001/20/WE.

j) Charakterystyka produktu, zgodnie z art. 11, próbka zewnętrznego opakowania zbiorczego, zawierająca dane szczegółowe określone w art. 54, oraz próbka bezpośredniego opakowania zbiorczego produktu leczniczego, zawierającego dane szczegółowe określone w art. 55, wraz z ulotką dołączaną do opakowania zgodnie z art. 59;

▼B

k) dokument wskazujący na to, że wytwórca posiada pozwolenie swego własnego państwa na produkcję produktów leczniczych;

l) kopie wszelkich pozwoleń uzyskanych w innym Państwie Członkowskim lub w państwie trzecim na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu, wraz z wykazem tych Państw Członkowskich w których badany jest wniosek o pozwolenie przedstawiony zgodnie z niniejszą dyrektywą. Kopie streszczenia cech charakterystycznych produktu proponowanego przez składającego wniosek zgodnie z art. 11 lub zatwierdzonego przez właściwe władze Państwa Członkowskiego zgodnie z art. 21. Kopie ulotki proponowanej zgodnie z art. 59 lub zatwierdzonej przez właściwe władze Państwa Członkowskiego zgodnie z art. 61. Szczegóły jakiejkolwiek odmownej decyzji wydania pozwolenia zarówno we Wspólnocie, jak i w państwie trzecim, wraz z powodami takiej decyzji.

Informacje te uaktualniane są na bieżąco;

▼M4

m) Kopię oznaczenia produktu leczniczego jako sierocy produkt leczniczy na podstawie rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych ([1]), wraz z dołączoną kopią opinii odpowiedniej Agencji.

n) Dowód, że wnioskodawca dysponuje usługami osoby kwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz, że wnioskodawca posiada niezbędne środki dla powiadomienia o jakimkolwiek działaniu niepożądanym podejrzanym którego wystąpienia można się spodziewać we Wspólnocie albo w państwie trzecim.

Do dokumentów i informacji dotyczących wyników farmaceutycznych i przedklinicznych badań oraz badań klinicznych określonych w lit. i) akapit pierwszy dołącza się szczegółowe streszczenia zgodnie z art. 12.

▼B

Artykuł 9

Oprócz wymogów określonych w art. 8 i art. 10 ust. 1 wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu generatora izotopów promieniotwórczych ma zawierać również następujące informacje i dane szczegółowe:

— ogólny opis systemu wraz ze szczegółowym opisem tych jego składników, które mogą oddziaływać na skład lub jakość preparatu z rozpadu promieniotwórczego,

— jakościowe i ilościowe szczegółowe dane dotyczące eluatu lub produktu sublimacji.

▼M4

Artykuł 10

1. W drodze odstępstwa od art. 8 ust. 3 lit. i) oraz bez uszczerbku dla praw ochrony własności przemysłowej i handlowej, wnioskodawca nie jest zobowiązany do przedstawienia wyników badań przedklinicznych i badań klinicznych jeżeli może wykazać, że produkt leczniczy jest generycznym produktem leczniczym w stosunku do referencyjnego produktu leczniczego, który jest lub był dopuszczony do obrotu na mocy art..6 w Państwie Członkowskim lub we Wspólnocie na mocy art. 6 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przez okres nie krótszy niż osiem lat.

Generyczny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu zgodnie z niniejszym przepisem nie może zostać wprowadzony do obrotu przed upływem dziesięciu lat od pierwszrgo dopuszczenia do obrotu produktu referencyjnego.

Przepis akapitu pierwszego stosuje się również gdy referencyjny produkt leczniczy nie został dopuszczony do obrotu w Państwie Członkowskim w którym złożono wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu generycznego. W takim przypadku wnioskodawca wskazuje w formularzu wniosku nazwę Państwa Członkowskiego, w którym produkt referencyjny jest lub był dopuszczony do obrotu. Na żądanie właściwych władz państwa członkowskiego, w którym złożono wniosek, uprawnione władze innego Państwa Członkowskiego przekażą w terminie jednego miesiąca potwierdzenie, że referencyjny produkt leczniczy jest lub był dopuszczony łącznie z pełnym składem produktu referencyjnego oraz, jeśli konieczne, inną właściwą dokumentację.

Okres dziesięciu lat, określony w akapicie drugim, wydłuża się maksymalnie do okresu jedenastu lat jeżeli, w ciągu pierwszych ośmiu lat okresu dziesięcioletniego, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do

([1]) Dz.U. L 18 z 22.1.2000, str. 1.

▼M4

obrotu otrzyma pozwolenie na jedno lub więcej wskazań terapeutycznych, w odniesieniu do których w ocenie naukowej przewiduje się znaczące korzyści kliniczne w porównaniu z istniejącymi terapiami.

2. Do celów niniejszego artykułu:

a) „referencyjny produkt leczniczy”; oznacza produkt leczniczy, w stosunku do którego przyznano pozwolenie na mocy art. 6, zgodnie z przepisami art. 8;

b) „generyczny produkt leczniczy”; oznacza produkt leczniczy posiadający ten sam jakościowy i ilościowy skład w substancjach czynnych oraz tę samą postać farmaceutyczną jak referencyjny produkt leczniczy, oraz którego biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego została udowodniona w drodze przeprowadzenia odpowiednich badań biodostępności. Różne sole, estry, etery, izomery, mieszaniny izomerów, kompleksy lub pochodne substancji czynnych uznaje się za taką samą substancję czynną, o ile nie różnią się znacząco właściwościami odnośnie do bezpieczeństwa i skuteczności. W takich przypadkach, wnioskodawca przedstawia dodatkowe informacje stanowiące dowód potwierdzający bezpieczeństwo lub skuteczność różnych soli, estrów lub pochodnych dopuszczonej substancji czynnej. Różne postacie farmaceutyczne doustne natychmiastowego uwalniania uznaje się za jedną i tę samą postać farmaceutyczną. Nie wymaga się badań biodostępności jeżeli wnioskodawca przedstawi dowody, że generyczny produkt leczniczy spełnia odpowiednie kryteria określone w odpowiednich szczegółowych wytycznych.

3. W przypadku gdy produkt leczniczy nie podpada pod zakres definicji generycznego produktu leczniczego jaką przewidziano w ust. 2 lit.b lub gdy biorównoważność nie może zostać wykazana w drodze badań biodostępności lub w przypadku zmian w substancji czynnej lub substancjach czynnych, wskazań terapeutycznych, mocy, postaci farmaceutycznej lub drogi podania w porównaniu do referencyjnego produktu leczniczego, należy przedstawić wyniki odpowiednich badań przed-klinicznych lub badań klinicznych.

4. Należy przedstawić wyniki właściwych badań przedklinicznych i badań klinicznych w przypadku gdy biologiczny produkt leczniczy, podobny do odpowiednika produktu biologicznego, nie spełnia warunków określonych w definicji oryginalnego produktu leczniczego ze względu na, w szczególności, różnice odnoszące się surowców lub różnice w procesach wytwarzania biologicznego produktu leczniczego oraz referencyjnego produktu biologicznego. Rodzaj i liczba danych dodatkowych jakie należy przedstawić musi być zgodna z odpowiednimi kryteriami ustanowionymi w załączniku I oraz z odpowiednimi szczegółowymi wytycznymi. Nie jest wymagane przedstawienie wyników pozostałych badań i prób wynikających z dokumentacji dotyczącej referencyjnego produktu leczniczego.

5. W uzupełnieniu przepisów ustanowionych w ust. 1, w przypadku wniosku o nowe wskazanie terapeutyczne dla substancji o ugruntowanym zastosowaniu, przyznaje się niepodlegający kumulacji okres jednego roku wyłączności danych, o ile w odniesieniu do nowego wskazania zostały przeprowadzone istotne badania przedkliniczne lub badania kliniczne.

6. Przeprowadzenia niezbędnych badań i prób w związku z zastosowaniem ust. 1, 2, 3 i 4 oraz wynikających z nich wymogów praktycznych nie uznaje się za sprzeczne z prawami z patentu lub z dodatkowymi świadectwami ochronnymi na produkty lecznicze.

Artykuł 10a

W drodze odstępstwa od przepisów art. 8 ust. 3 lit. i) oraz bez uszczerbku dla prawa ochrony własności przemysłowej i handlowej, wnioskodawca nie jest zobowiązany do przedstawienia wyników

▼M4

badań przedklinicznych i badań klinicznych, jeżeli wykaże, że substancje czynne produktu leczniczego posiadają ugruntowane zastosowanie lecznicze we Wspólnocie od co najmniej dziesięciu lat z potwierdzoną skutecznością oraz akceptowalnym poziomem bezpieczeństwa w rozumieniu warunków określonych w załączniku I. W takim przypadku wyniki badań i prób zastępuje się odpowiednią literaturą naukową.

Artykuł 10b

W odniesieniu do produktów leczniczych zawierających substancje czynne stosowane w składzie dopuszczonych produktów leczniczych, jednakże dotychczas nie stosowane do celów leczniczych w połączeniu, przedstawia się zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. i),wyniki nowych badań przedklinicznych i badań klinicznych odnoszących się do takiego połączenia, przy czym nie wymaga się przedstawienia odniesień naukowych w stosunku do poszczególnej indywidualnej substancji czynnej.

Artykuł 10c

W następstwie przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, posiadający pozwolenie może zezwolić na wykorzystanie dokumentacji farmaceutycznej, przedklinicznej i klinicznej zawartej w dokumentacji produktu leczniczego, do celów rozpatrywania kolejnych wniosków odnoszących się do innych produktów leczniczych posiadających ten sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych oraz taką samą postać farmaceutyczną.

Artykuł 11

Charakterystyka produktu leczniczego zawiera, według wskazanej poniżej kolejności, następujące informacje:

1. nazwę produktu leczniczego wraz z określeniem mocy produktu leczniczego i postaci farmaceutycznej.

2. informacja o jakościowym i ilościowym składzie w substancji czynnej oraz składnikach substancji pomocniczych, istotna dla właściwego podawania danego produktu leczniczego. Stosuje się powszechne nazwy zwyczajowe oraz opis chemiczny.

3. postać farmaceutyczna.

4. szczegółowe dane kliniczne:

4.1. wskazania terapeutyczne,

4.2. dawkowanie i metoda podawania dorosłym oraz, w miarę potrzeb, dzieciom,

4.3. przeciwwskazania,

4.4. szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności przy stosowaniu, oraz w przypadku immunologicznych produktów leczniczych, wszelkie specjalne środki ostrożności podejmowane przez osobę stosującą taki produkt oraz środki ostrożności przy podawaniu pacjentom, wraz ze środkami ostrożności stosowanymi przez pacjenta,

4.5. interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne formy interakcji,

4.6. stosowanie w czasie ciąży i laktacji,

4.7. wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu,

4.8. działania niepożądane,

▼M4

4.9. przedawkowanie (objawy, działania natychmiastowej pomocy, odtrutki).

5. właściwości farmakologiczne:

5.1. właściwości farmakodynamiczne,

5.2. właściwości farmakokinetyczne,

5.3. dane bezpieczeństwa przedklinicznego.

6. Szczegółowe dane farmaceutyczne:

6.1. wykaz substancji pomocniczych,

6.2. główne niezgodności,

6.3. okres ważności, gdy konieczne okres przydatności po rekonstytucji produktu leczniczego lub po pierwszym otworzeniu opakowania bezpośredniego produktu leczniczego lub gdy pojemnik został otwarty po raz pierwszy,

6.4. specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu,

6.5. rodzaj i skład pojemnika,

6.6. specjalne środki ostrożności przy zbycie wykorzystanego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z takiego produktu leczniczego, jeśli właściwe.

7. posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

8. numer (numery) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

9. data przyznania pierwszego pozwolenia lub odnowienia pozwolenia.

10. data przeglądu tekstu.

11. w odniesieniu do produktów radiofarmaceutycznych, kompletne dane szczegółowe dozymterii promieniowania wewnętrznego.

12. w odniesieniu do produktów radiofarmaceutycznych, dodatkowe szczegółowe instrukcje dla przygotowania ekstemporalnego oraz kontroli jakości takiego przygotowania, oraz w miarę potrzeb, maksymalna długość okresu przechowywania, podczas którego jakiekolwiek pośrednie przygotowanie takie jak eluat lub środek farmaceutyczny gotowy do zastosowania będą zgodne z ich specyfikacjami.

W odniesieniu do pozwoleń przyznanych na mocy art. 10, nie jest konieczne dołączanie tych części charakterystyki produktu referencyjnego produktu leczniczego odnoszących się do wskazań lub form podania, które są chronione prawami z patentu w chwili wprowadzania na rynek produktu generycznego.

Artykuł 12

1. Przed przedłożeniem właściwym władzom szczegółowych streszczeń, określonych w art. 8 ust. 3 akapit ostatni, wnioskodawca zapewnia, że zostały one sporządzone oraz podpisane przez ekspertów posiadających niezbędne kwalifikacje techniczne lub kwalifikacje zawodowe, które przedstawia się w skróconym curriculum vitae (cv).

2. Osoby posiadające kwalifikacje techniczne i kwalifikacje zawodowe określone w ust. 1 uzasadniają korzystanie na mocy art. 10a z literatury naukowej zgodnie z warunkami określonymi w załączniku I.

3. Szczegółowe streszczenia stanowią część dokumentacji, którą wnioskodawca przedkłada właściwym władzom.

▼B

ROZDZIAŁ 2

Przepisy szczególne stosowane do homeopatycznych produktów leczniczych

▼M4

Artykuł 13

1. Państwa Członkowskie zapewniają, że homeopatyczne produkty lecznicze wytwarzane i wprowadzane do obrotu we Wspólnocie są rejestrowane albo dopuszczane zgodnie z art. 14, 15 i 16, z wyjątkiem przypadków, gdy takie produkty lecznicze podlegają wpisowi do rejestru albo przyznaje się w stosunku do takich produktów pozwolenia zgodnie z przepisami prawa krajowego w dniu lub przed dniem 31 grudnia 1993 r. W przypadku rejestracji, stosuje się art. 28 i art. 29 ust. 1–3.

2. Państwa Członkowskie ustanawiają szczególną uproszczoną procedurę rejestracji odnośnie do homeopatycznych produktów leczniczych określonych w art. 14.

▼B

Artykuł 14

1. Specjalna, uproszczona procedura rejestracji obejmuje jedynie te homeopatyczne produkty lecznicze, które spełniają wszystkie poniższe warunki:

— są stosowane doustnie lub do użytku zewnętrznego,

— na etykietach produktu leczniczego nie są podane określone wskazania terapeutyczne lub jakiekolwiek informacje odnoszące się do nich,

— odpowiedni stopień rozcieńczenia gwarantuje bezpieczeństwo produktu leczniczego. W szczególności produkt leczniczy nie może zawierać więcej niż jednej części na 10 000 nalewki macierzystej lub więcej niż 1/100 najmniejszej dawki stosowanej w alopatii w odniesieniu do substancji czynnych, których obecność w alopatycznym produkcie leczniczym skutkuje zobowiązaniem do przedłożenia recepty.

▼M7

Jeżeli jest to uzasadnione w świetle nowej wiedzy naukowej, Komisja może zmienić akapit pierwszy tiret trzecie. Środek ten, mający na celu zmianę elementów innych niż istotne niniejszej dyrektywy, przyjmowany jest zgodnie z procedurą regulacyjną połączoną z kontrolą, o której mowa w art. 121 ust. 2a.

▼B

W czasie rejestracji Państwa Członkowskie ustalają klasyfikację dotyczącą wydawania produktu leczniczego.

2. Kryteria i regulamin przewidziane w art. 4 ust. 4, art. 17 ust. 1 i art. 22-26, 112, 116 i 125 stosuje się analogicznie do specjalnej, uproszczonej procedury rejestracji dla homeopatycznych produktów leczniczych, z wyjątkiem dowodu skuteczności leczniczej.

▼M4

———————

▼B

Artykuł 15

Specjalny, uproszczony wniosek o rejestrację może dotyczyć serii produktów leczniczych pochodzących z tej samej homeopatycznej

▼B

grupy lub grup. Do wniosku dołączane są następujące dokumenty przedstawiające, w szczególności, farmaceutyczną jakość oraz jednorodność każdej serii produktu, o którym mowa:

— podlegająca rejestracji nazwa naukowa lub inna nazwa podana w farmakopei homeopatycznej grupy lub grup produktów, łącznie z podaniem różnych sposobów podawania, postaci farmaceutycznych oraz stopnia rozcieńczenia,

▼M4

— dossier opisujące sposób otrzymywania i kontrolowania surowca lub surowców homeopatycznych uzasadniające ich homeopatyczne zastosowanie na podstawie odpowiedniej bibliografii,

▼B

— dokumentacja wytwarzania i kontroli dla każdej formy farmaceutycznej oraz opis metod rozcieńczania i wzmagania działania,

— pozwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych, o których mowa,

— kopie wszelkich rejestracji lub pozwoleń uzyskanych dla tego samego produktu leczniczego w innych Państwach Członkowskich,

▼M4

— jedna lub więcej próbek lub przykładów opakowania zbiorczego zewnętrznego oraz bezpośredniego opakowania zbiorczego produktu leczniczego podlegającego rejestracji,

▼B

— dane dotyczące stabilności produktu leczniczego.

Artykuł 16

1. Homeopatyczne produkty lecznicze, inne niż określone w art. 14 ust. 1 są wprowadzane do obrotu i etykietowane zgodnie z ►M4 art. 8, 10, 10a, 10b, 10c i 11 ◄.

2. Państwo Członkowskie może wprowadzić lub utrzymać na swoim terytorium szczególne przepisy dotyczące ►M4 badań przedklinicznych ◄ oraz prób klinicznych dotyczących homeopatycznych produktów leczniczych innych niż określone w art. 14 ust. 1 zgodnie z zasadami i właściwościami homeopatii praktykowanej w tym Państwie Członkowskim.

W tym przypadku dane Państwo Członkowskie powiadamia Komisję o obowiązujących przepisach szczególnych.

3. Tytuł IX stosuje się do homeopatycznych produktów leczniczych, z wyjątkiem określonych w art. 14 ust. 1.

▼M3

ROZDZIAŁ 2a

Przepisy szczególne,* mające zastosowanie do tradycyjnych ziołowych *produktów leczniczych

Artykuł 16a

1. Ustanawia się niniejszym uproszczoną procedurę rejestracji (zwaną dalej „wpisem do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania") dla ziołowych produktów leczniczych, które spełniają wszystkie następujące kryteria:

a) posiadają oznaczenia właściwe wyłącznie dla tradycyjnych ziołowych produktów leczniczych, które, z uwagi na ich skład i cel, są przeznaczone i przygotowane do stosowania bez kontroli lekarza w celach diagnostycznych lub na podstawie przepisu, lub też monitorowania leczenia;

▼M3

b) są przeznaczone wyłącznie do podawania zgodnie z określonym stężeniem i dawkowaniem;

c) są preparatami do stosowania doustnego, zewnętrznego i/lub inhalacji;

d) okres tradycyjnego stosowania, ustanowiony w art. 16c ust. 1 lit. c) upłynął;

e) dane dotyczące tradycyjnego stosowania produktu leczniczego są wystarczające; w szczególności produkt okazał się nieszkodliwy w określonych warunkach stosowania, a efekty farmakologiczne lub skuteczność produktu leczniczego są wiarygodne na podstawie długotrwałego stosowania i doświadczeń.

2. Nie naruszając przepisów art. 1 ust. 30, zawartość w ziołowym produkcie leczniczym witamin lub minerałów, których bezpieczeństwo potwierdzone jest właściwie udokumentowanymi dowodami, nie stanowi przeszkody w zakwalifikowaniu produktu do wpisu do rejestru zgodnie z ust. 1, pod warunkiem że działanie witamin lub minerałów jest uzupełniające w stosunku do działania aktywnych składników ziołowych w odniesieniu do konkretnych wskazań.

3. Jednakże w przypadkach, gdy właściwe organy uznają, że tradycyjny ziołowy produkt leczniczy spełnia kryteria dopuszczenia zgodnie z art. 6 lub wpisu do rejestru na podstawie art. 14, przepisy niniejszego rozdziału nie mają zastosowania.

Artykuł 16b

1. Wnioskodawca i posiadacz wpisu do rejestru są podmiotami prowadzącymi działalność gospodarczą na terytorium Wspólnoty.

2. W celu uzyskania wpisu do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania, wnioskodawca składa wniosek do właściwego organu właściwego Państwa Członkowskiego.

Artykuł 16c

1. Do wniosku dołączane są:

a) dane szczegółowe i dokumenty:

   i) określone w art. 8 ust. 3 lit. a) - h), j) i k);

   ii) wyniki badań farmaceutycznych, określonych w art. 8 ust. 3 lit. i) tiret drugie;

   iii) skrócony opis właściwości produktu, z pominięciem danych, określonych w art. 11 ust. 4;

   iv) w przypadku połączeń, o których mowa w art. 1 pkt 30 lub w art. 16a ust. 2, informacje określone w art. 16a ust. 1 lit. e), odnoszące się do połączeń jako takich; jeżeli poszczególne składniki nie są w wystarczającym stopniu znane, dane te odnoszą się również do poszczególnych składników aktywnych;

b) wszelkie zezwolenia lub wpis do rejestru, uzyskane przez wnioskodawcę w innym Państwie Członkowskim lub w państwie trzecim, dotyczące wprowadzenia produktu leczniczego na rynek oraz dane szczegółowe dotyczące decyzji odmownej w sprawie wydania zezwolenia lub zgody na wpis do rejestru, we Wspólnocie lub w państwie trzecim, jak również uzasadnienie takiej decyzji;

c) dowody oparte na pozycjach bibliograficznych lub opiniach ekspertów, stwierdzające, że przedmiotowy produkt leczniczy lub produkt mu odpowiadający był stosowany do celów leczniczych przez co najmniej 30 lat poprzedzających termin złożenia wniosku, w tym co najmniej 15 lat na terenie Wspólnoty. Na żądanie Państwa

▼M3

Członkowskiego, w którym złożono wniosek o wpis do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania, Komitet ds. Ziołowych Produktów Leczniczych opracowuje opinię w sprawie adekwatności dowodów na długotrwałe stosowanie produktu lub produktu mu odpowiadającego. Państwo Członkowskie składa odnośną dokumentację w związku z tym;

d) przegląd bibliograficzny danych dotyczących bezpieczeństwa wraz ze sprawozdaniem sporządzonym przez eksperta oraz, w przypadku gdy wymaga tego właściwy organ, na podstawie dodatkowego wniosku, dane niezbędne do dokonania oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego.

Załącznik I stosuje się analogicznie do szczegółowych danych i dokumentów o których mowa w lit. a).

2. Odpowiadający produkt, określony w ust. 1 lit. c), charakteryzuje się posiadaniem tych samych składników aktywnych, bez względu na zastosowane substancje pomocnicze, tego samego lub podobnego celu, równoważnego stężenia i dawkowania oraz takiej samej lub podobnej drogi podawania jak produkt leczniczy, będący przedmiotem wniosku.

3. Wymóg przedstawienia zastosowania leczniczego przez okres 30 lat, określony w ust. 1 lit. c), jest spełniony nawet w przypadku gdy obrót produktu nie był oparty na konkretnym zezwoleniu. Podobnie jest on spełniony, jeżeli liczba lub ilość składników produktu leczniczego została zmniejszona w trakcie tego okresu.

4. W przypadku gdy produkt był stosowany we Wspólnocie przez mniej niż 15 lat, ale z uwagi na inne fakty kwalifikuje się do uproszczonego wpisu do rejestru, Państwo Członkowskie, w którym wniosek o wpis do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania został złożony, kieruje produkt do Komitetu ds. Ziołowych Produktów Leczniczych. Państwo Członkowskie składa odpowiednie dokumenty uzupełniające skierowanie produktu.

Komitet bada, czy pozostałe kryteria uproszczonego wpisu do rejestru, określonego w art. 16a, są w pełni spełnione. Jeżeli Komitet uzna, że jest to możliwe, ustanawia on wspólnotową monografię ziół, określoną w art. 16h ust. 3, która jest uwzględniana przez Państwo Członkowskie przy podejmowaniu ostatecznej decyzji.

Artykuł 16d

1. Bez uszczerbku dla przepisów art. 16h ust. 1, tytuł III rozdziału 4 stosuje się analogicznie do wpisów do rejestru przyznanych zgodnie z art. 16a, pod warunkiem że:

a) wspólnotowa monografia ziół została ustanowiona zgodnie z art. 16h ust. 3 lub

b) ziołowy produkt leczniczy składa się z substancji ziołowych, preparatów lub ich połączeń, zawartych w wykazie, określonym w art. 16f.

2. W odniesieniu do innych ziołowych produktów leczniczych, określonych w art. 16a, każde Państwo Członkowskie, oceniając wniosek o wpis do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania, należycie rozważa wpisy do rejestru przyznane przez inne Państwo Członkowskie zgodnie z niniejszym rozdziałem.

Artykuł 16e

1. Odmawia się zgody na wpis do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania, jeżeli wniosek nie jest zgodny z art. 16a, 16b lub 16c lub jeżeli co najmniej jeden z następujących warunków jest spełniony:

a) skład jakościowy i/lub ilościowy nie odpowiada temu, który podano;

▼M3

b) wskazania nie są zgodne z warunkami ustanowionymi w art. 16a;

c) produkt mógłby być szkodliwy w normalnych warunkach stosowania;

d) dane dotyczące tradycyjnego stosowania są niewystarczające, w szczególności, jeżeli efekty farmakologiczne lub skuteczność nie są wiarygodne na podstawie długotrwałego stosowania i doświadczeń;

e) jakość farmaceutyczna nie jest przedstawiona w sposób wystarczający.

2. Właściwe władze Państw Członkowskich informują wnioskodawcę, Komisję oraz, na wniosek, właściwe władze o wszelkich decyzjach odmownych w sprawie wpisu do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania wraz z uzasadnieniem odmowy.

Artykuł 16f

1. Wykaz substancji ziołowych, preparatów i ich połączeń do użytku jest ustanawiany zgodnie z procedurą, o której mowa w art. 121 ust. 2 w celu ich użytku w tradycyjnych ziołowych produktach leczniczych. Wykaz zawiera, w odniesieniu do każdej substancji ziołowej, wskazania, określone stężenie i dawkowanie, drogę podawania i wszelkie inne informacje konieczne w celu bezpiecznego stosowania substancji ziołowej jako tradycyjnego produktu leczniczego.

2. Jeżeli wniosek o wpis do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania odnosi się do substancji ziołowej, preparatu ziołowego lub ich połączenia, zawartych w wykazie, określonym w ust. 1, dane określone w art. 16c ust. 1 lit. b), c) i d) nie muszą być podane. art. 16e ust. 1 lit. c) i d) nie stosuje się.

3. Jeżeli substancja ziołowa, preparat ziołowy lub ich połączenie są usunięte z wykazu, o którym mowa w ust. 1, usuwa się wpisy do rejestru na podstawie ust. 2 ziołowych produktów leczniczych zawierających tą substancję, chyba że dane szczegółowe i dokumenty określone w art. 16c ust. 1 zostaną przedstawione w terminie trzech miesięcy.

Artykuł 16g

1. Artykuł 3 ust. 1 i 2, art. 4 ust. 4, art. 6 ust. 1, art. 12, art. 17 ust. 1, art. 19, 20, 23, 24, 25, art.40–52, art.70–85, art. 101–108, art. 111 ust. 1 i 3, art. 112, art. 116–118, art. 122, 123, 125, art. 126, akapit drugi, i art. 127 niniejszej dyrektywy, jak również dyrektywę Komisji 91/356/EWG ([1]) stosuje się, analogicznie, do wpisu do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania, przyznanego na mocy niniejszego rozdziału.

2. Poza wymogami art. 54–65, etykiety i ulotki dla użytkowników dołączone do produktu zawierają informacje, mówiące, że:

a) produkt jest tradycyjnym ziołowym produktem leczniczym do stosowania wyłącznie zgodnie ze wskazaniami, opartymi na długotrwałym zastosowaniu; oraz

b) użytkownik powinien zasięgać opinii lekarza lub wykwalifikowanego przedstawiciela personelu medycznego, jeżeli objawy utrzymują się w trakcie stosowania produktu leczniczego lub jeżeli pojawią się niekorzystne skutki, nie wymienione w ulotce dołączonej do opakowania.

Państwo Członkowskie może zażądać, aby etykiety i ulotki dołączone do opakowania zawierały również informacje dotyczące opisu tradycyjnego stosowania.

([1]) Dz.U. L 193 z 17.7.1991, str. 30.

▼M3

3. Poza wymogami art. 86–99, wszelkie reklamy produktu leczniczego wpisanego do rejestru na podstawie niniejszego rozdziału, zawierają następującą informację: Tradycyjny ziołowy produkt leczniczy do stosowania zgodnie z podanymi) wskazaniem(ami) wyłącznie w oparciu o długotrwałe stosowanie.

Artykuł 16h

1. Niniejszym ustanawia się Komitet ds. Ziołowych Produktów Leczniczych. Komitet ten jest częścią Agencji i ma następujące kompetencje:

a) w kwestii uproszczonych wpisów do rejestru:

   — wykonywanie zadań wynikających z art. 16c ust. 1 i 4,

   — wykonywanie zadań wynikających z art. 16d,

   — przygotowywanie projektu wykazu ziołowych substancji, preparatów i ich połączeń, określonych w art. 16f ust. 1, oraz

   — ustanawianie wspólnotowych monografii tradycyjnych ziołowych produktów leczniczych, o których mowa w ust. 3 niniejszego artykułu;

b) w kwestii zezwoleń na ziołowe produkty lecznicze, ustanawianie wspólnotowych monografii ziołowych produktów leczniczych, o których mowa w ust. 3 niniejszego artykułu;

c) w kwestii kierowania do Agencji na podstawie tytułu III rozdziału 4, w odniesieniu do ziołowych produktów leczniczych, określonych w art. 16a, wykonywanie zadań, określonych w art. 32;

d) w przypadku gdy inne produkty lecznicze, zawierające substancje ziołowe są kierowane do Agencji na podstawie tytułu III rozdziału 4, wydawanie opinii w sprawie substancji ziołowych, gdzie sytuacja tego wymaga.

Wreszcie, Komitet ds. Ziołowych Produktów Leczniczych wykonuje wszelkie inne zadania powierzone jemu na podstawie prawa wspólnotowego.

Właściwa koordynacja z Komitetem ds. Produktów Leczniczych do użytku przez człowieka zapewniona jest zgodnie z procedurą, która ma zostać ustalona przez Dyrektora Zarządzającego Agencji, zgodnie z art. 57 ust. 2 rozporządzenia (EWG) nr 2309/93.

2. Każde Państwo Członkowskie wyznacza na trzyletnią odnawialną kadencję jednego członka i jego zastępcę do Komitetu ds. Ziołowych Produktów Leczniczych.

Zastępcy reprezentują członków i głosują w ich imieniu podczas ich nieobecności. Członkowie i ich zastępcy wybierani są z uwagi na ich rolę i doświadczenie w dokonywaniu oceny ziołowych produktów leczniczych i reprezentują oni właściwe organy krajowe.

Komitet, o którym mowa, może dodatkowo powołać maksymalnie pięciu dodatkowych członków, wybranych na podstawie ich szczególnych kompetencji w dziedzinie nauki. Członkowie ci wyznaczani są na odnawialny okres trzech lat i nie posiadają oni zastępców.

W związku z dodatkowym wyborem takich członków, Komitet ten określa konkretne uzupełniające kompetencje w dziedzinie nauki wymagane od dodatkowych członków. Dodatkowo wybrani członkowie są wyznaczani spośród ekspertów nominowanych przez Państwa Członkowskie lub Agencję.

Członkom Komitetu, o którym mowa, mogą towarzyszyć eksperci w konkretnych dziedzinach naukowych lub technicznych.

3. Komitet ds. Ziołowych Produktów Leczniczych ustanawia wspólnotowe monografie ziołowych produktów leczniczych przy zastoso-

▼M3

waniu art. 10 ust. 1 lit. a) ii), jak również tradycyjnych ziołowych produktów leczniczych. Komitet, o którym mowa, pełni inne obowiązki, powierzone mu na podstawie przepisów niniejszego rozdziału i innych przepisów prawa wspólnotowego.

Po ustanowieniu wspólnotowych monografii ziół w rozumieniu niniejszego akapitu, Państwa Członkowskie biorą je pod uwagę przy przeprowadzaniu analizy wniosków. W przypadku gdy takie wspólnotowe monografie ziół nie zostały jeszcze ustanowione, inne właściwe monografie, publikacje lub dane mogą być stosowane.

Po ustanowieniu wspólnotowych monografii ziół, posiadacz wpisu do rejestru określa, czy niezbędne jest odpowiednie zmodyfikowanie dokumentacji dotyczącej wpisu do rejestru. Posiadacz wpisu do rejestru informuje właściwy organ odnośnego Państwa Członkowskiego o takich modyfikacjach.

Monografie ziół są publikowane.

4. Przepisy ogólne rozporządzenia (EWG) nr 2309/93, odnoszące się do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych Przez Człowieka, stosują się analogicznie do Komitetu ds. Ziołowych Produktów Leczniczych.

Artykuł 16i

Przed dniem 30 kwietnia 2007 r., Komisja składa Parlamentowi Europejskiemu i Radzie sprawozdanie dotyczące stosowania przepisów niniejszego rozdziału.

Sprawozdanie zawiera ocenę ewentualnego rozszerzenia wpisu do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania na inne kategorie produktów leczniczych.

▼B

ROZDZIAŁ 3

Procedura dotycząca pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼M4

Artykuł 17

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki, w celu zapewnienia, że procedura przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych podlega zakończeniu w terminie nie dłuższym niż 210 dni od dnia przedłożenia ważnego wniosku.

Wnioski o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w dwu lub więcej Państwach Członkowskich w odniesieniu do tego samego produktu leczniczego przedkłada się zgodnie z art. 27–39.

2. W przypadku gdy Państwo Członkowskie stwierdzi, że inny wniosek o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tego samego produktu leczniczego jest rozpatrywany w innym Państwie Członkowskim, zainteresowane Państwo Członkowskie nie rozpatruje wniosku oraz informuje wnioskodawcę o zastosowaniu art. 27–39.

Artykuł 18

W przypadku gdy Państwo Członkowskie jest powiadomione zgodnie art. 8 ust. 3 lit. l), że inne Państwo Członkowskie przyznało pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, którego dotyczy wniosek o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu złożony w zainteresowanym Państwie Członkowskim, zainteresowane Państwo

▼M4

Członkowskie odrzuca wniosek o ile nie został złożony zgodnie z art. 27–39.

▼B

Artykuł 19

W celu rozpatrzenia wniosku o pozwolenie, przedstawionego zgodnie z ►M4 art. 8, 10, 10a, 10b i 10c ◄, właściwe władze Państwa Członkowskiego:

1) muszą zweryfikować zgodność szczegółowych danych dołączonych jako wsparcie wniosku o pozwolenie z przepisami wspomnianego ►M4 art. 8, 10, 10a, 10b i 10c ◄ i zbadać dostosowanie do warunków określających wydanie pozwolenia na dopuszczenie produktów leczniczych do obrotu;

2) mogą poddać produkt leczniczy, jego materiał wyjściowy i, w razie potrzeby, produkty pośrednie lub inne materiały wchodzące do jego składu próbom w ►M4 Państwowym Laboratorium Kontroli Środków Leczniczych lub laboratorium wyznaczonym do tego celu przez Państwo Członkowskie ◄, aby uzyskać zapewnienie, że metody kontroli stosowane przez producenta i przedstawione w danych szczegółowych dołączonych do wniosku o pozwolenie zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. h) są zadowalające;

3) mogą, w miarę potrzeby, żądać od składającego wniosek uzupełnienia szczegółowych danych do niego dołączonych, w zakresie pozycji wymienionych w ►M4 art. 8 ust. 3, art. 10, 10a, 10b i 10c ◄. w przypadku gdy właściwe władze skorzystają z tej możliwości, limity czasowe ustanowione w art. 17 zostają zawieszone do czasu dostarczenia wymaganych dodatkowych informacji. Te limity zostają również zawieszone na czas udzielony składającemu wniosek, w miarę potrzeby, dla złożenia ustnych lub pisemnych wyjaśnień.

Artykuł 20

Państwa Członkowskie podejmują odpowiednie środki, aby zapewnić, że:

a) właściwe władze weryfikują, że producenci i importerzy produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich mają możliwości do prowadzenia produkcji zgodnie ze szczegółowymi danymi przedstawionymi zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. d) i przeprowadzania kontroli zgodnie z metodami przedstawionymi w szczegółowych danych dołączonych do wniosku o pozwolenie zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. h);

b) ►M4 W przypadkach uzasadnionych ◄ właściwe władze mogą zezwolić producentom i importerom produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich, aby niektóre etapy produkcji i/lub pewne rodzaje kontroli określone w lit. a) były wyznaczone do prowadzenia przez strony trzecie. W takich przypadkach właściwe władze przeprowadzą również weryfikacje w wyznaczonych do tych celów zakładach.

Artykuł 21

1. Z chwilą wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego posiadacz takiego pozwolenia zostanie poinformowany przez właściwe władze Państwa Członkowskiego o zatwierdzonym przez nie streszczeniu cech charakterystycznych produktu.

2. Właściwe władze podejmują wszelkie niezbędne środki w celu zapewnienia, że informacje podane w streszczeniu są w zgodzie

▼B

z tymi, które zostały przyjęte, gdy wydawano pozwolenie lub w następstwie.

▼M4

3. Właściwe władze bezzwłocznie udostępniają do wiadomości publicznej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wraz z charakterystyką produktu dla każdego produktu leczniczego w odniesieniu do którego przyznane zostało pozwolenie.

4. Właściwe władze sporządzają raport oceniający i uwagi względem dokumentacji odnośnie do wyników badań farmaceutycznych i przedklinicznych oraz badań klinicznych danego produktu leczniczego. Raport oceniający jest aktualizowany jeśli pojawią się nowe informacje istotne dla oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności danego produktu leczniczego.

Właściwe władze bezzwłocznie udostępniają do wiadomości publicznej raport oceniający, wraz z uzasadnieniem opinii, po usunięciu wszelkich informacji o charakterze tajemnicy handlowej. Uzasadnienie przedstawia się odrębnie dla poszczególnego wskazania, którego dotyczy wniosek.

Artykuł 22

W wyjątkowych okolicznościach oraz po konsultacji z wnioskodawcą pozwolenie może zostać przyznane z zastrzeżeniem zachowania wymogu spełnienia przez wnioskodawcę określonych warunków, w szczególności dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego, oraz powiadomienia właściwych władz o jakimkolwiek incydencie odnoszącym się do stosowania tego produktu oraz działaniach jakie mają zostać podjęte. Takie pozwolenie można przyznać wyłącznie z przyczyn uzasadnionych oraz możliwych do zweryfikowania, oraz w oparciu o podstawy wymienione w załączniku I. Dalsze obowiązywanie pozwolenia uzależnione jest od wyniku rocznej ponownej oceny tych warunków. Wykaz takich warunków bezzwłocznie udostępnia się publicznie, wraz z określeniem nieprzekraczalnych terminów oraz terminów dla spełnienia warunków.

▼B

Artykuł 23

Po wydaniu pozwolenia osoba, która je otrzymała, musi uwzględnić w zakresie metod wytwarzania i kontroli przewidzianych w art. 8 ust. 3 lit. d) i h) wymagania postępu naukowo-technicznego i wprowadzić wszelkie zmiany ewentualnie wymagane dla umożliwienia produkcji i kontroli produktu leczniczego przy użyciu powszechnie uznawanych metod naukowych.

Zmiany te są przedmiotem zatwierdzenia przez właściwe władze danego Państwa Członkowskiego.

▼M4

Posiadający pozwolenie niezwłocznie przedstawia właściwym władzom wszelkie nowe informacje, które mogą pociągać za sobą zmianę danych szczegółowych lub zmianę dokumentów określonych w art. 8 ust. 3, art. 10, 10a, 10b i 11, lub art. 32 ust. 5, lub w załączniku I.

W szczególności posiadający pozwolenie niezwłocznie powiadamia właściwe władze o jakimkolwiek zakazie lub ograniczeniu nałożonym przez właściwe władze jakiegokolwiek państwa, w którym produkt leczniczy przeznaczony do stosowania u ludzi jest dopuszczony do obrotu, oraz o jakiejkolwiek nowej informacji, która może mieć wpływ na ocenę korzyści i ryzyka danego produktu leczniczego przeznaczonego do stosowania u ludzi.

W celu zapewnienia stałej oceny równowagi ryzyko – korzyści, właściwe władze mogą w każdej chwili zażądać od posiadającego pozwo-

▼M4

lenie na dopuszczenie do obrotu przesłania danych potwierdzających, że równowaga ryzyko – korzyści pozostaje korzystna.

Artykuł 23a

Po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, posiadający pozwolenie powiadamia właściwe władze Państwa Członkowskiego, które przyznało pozwolenie, o danych dotyczących bieżącego obrotu produktem leczniczym przeznaczonym do stosowania u ludzi w tym Państwie Członkowskim, biorąc pod uwagę różne dopuszczone prezentacje.

Posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu również powiadamia właściwe władze o przypadku tymczasowego albo stałego wstrzymania wprowadzania produktu do obrotu Państwa Członkowskiego. Takiego powiadomienia, z zastrzeżeniem wyjątkowych okoliczności, posiadający pozwolenie dokonuje w terminie nie dłuższym niż 2 miesiące od dnia zaprzestania wprowadzania produktu do obrotu.

Na żądanie właściwych władz, w szczególności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedstawia właściwym władzom dane odnoszące się do wielkości sprzedaży produktu leczniczego, oraz wszelkie dane znajdujące się w jego posiadaniu odnoszące się do wielkości odnośnie do wydawanych recept.

▼M8

Artykuł 23b

1. Komisja przyjmuje odpowiednie uzgodnienia dla rozpatrzenia zmian w zakresie warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przyznanych zgodnie z niniejszą dyrektywą.

2. Komisja przyjmuje uzgodnienia, o których mowa w ust. 1, w formie rozporządzenia wykonawczego. Środek ten, mający na celu zmianę elementów innych niż istotne niniejszej dyrektywy poprzez jej uzupełnienie, przyjmuje się zgodnie z procedurą regulacyjną połączoną z kontrolą, o której mowa w art. 121 ust. 2a.

3. Przyjmując uzgodnienia, o których mowa w ust. 1, Komisja dokłada starań, by umożliwić przedłożenie pojedynczego wniosku w przypadku jednej zmiany lub kilku identycznych zmian dokonywanych w warunkach kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

4. Państwo członkowskie nadal może stosować obowiązujące w momencie wejścia w życie rozporządzenia wykonawczego krajowe przepisy dotyczące zmian w odniesieniu do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych udzielonych przed dniem 1 stycznia 1998 r. produktom leczniczym dopuszczonym do obrotu tylko w tym państwie członkowskim. W przypadku gdy produkt leczniczy podlegający przepisom krajowym zgodnie z niniejszym artykułem otrzymuje następnie pozwolenie na obrót w innym państwie członkowskim, rozporządzenie wykonawcze stosuje się do tego produktu leczniczego od daty otrzymania wspomnianego pozwolenia.

5. W przypadku gdy państwo członkowskie decyduje o dalszym stosowaniu przepisów krajowych zgodnie z ust. 4, powiadamia o tym Komisję. Jeśli do dnia 20 stycznia 2011 r. Komisja nie zostanie o tym powiadomiona, zastosowanie ma rozporządzenie wykonawcze.

▼M4

Artykuł 24

1. Bez uszczerbku dla ust. 4 i 5, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne przez okres pięciu lat.

2. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu po pięciu latach może zostać odnowione na podstawie ponownej oceny równowagi ryzyka – korzyści dokonanej przez właściwe władze przyznającego pozwolenie Państwa Członkowskiego.

▼M4

W tym celu posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedstawia właściwym władzom wersję dokumentacji ujednoliconą w odniesieniu do jakości, bezpieczeństwa oraz skuteczności produktu, włącznie ze wskazaniem zmian wprowadzonych od dnia przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w terminie co najmniej sześciu miesięcy przed upływem terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z ust. 1.

3. W następstwie odnowienia, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne na czas nieograniczony, o ile właściwe władze, kierując się uzasadnionymi powodami w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, nie zdecydują postępować w trybie jednorazowego odnowienia na kolejne pięć lat ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z ust. 2.

4. Traci ważność każde pozwolenie, na podstawie którego w okresie trzech lat od dnia przyznania faktycznie nie wprowadzono do obrotu w Państwie Członkowskim przyznającym pozwolenie jakiegokolwiek produktu leczniczego, którego pozwolenie dotyczy.

5. Traci ważność pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w przypadku gdy dopuszczony produkt, uprzednio wprowadzany do obrotu w Państwie Członkowskim przyznającym pozwolenie, przestaje być wprowadzany na rynek przez okres trzech kolejnych lat.

6. Właściwe władze mogą w wyjątkowych okolicznościach oraz ze względów ochrony zdrowia publicznego przyznać wyłączenia od ust. 4 i 5. Takie wyłączenia muszą być należycie uzasadnione.

▼B

Artykuł 25

Pozwolenie nie ma wpływu na odpowiedzialność cywilną i karną producenta, oraz w razie potrzeby, posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

▼M4

Artykuł 26

1. Nie przyznaje się pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jeżeli w następstwie sprawdzenia danych szczegółowych i dokumentów wymienionych w art. 8, 10, 10a, 10b i 10c zostało stwierdzone, że:

a) równowaga ryzyko - korzyści nie może być uznana za korzystną; lub

b) wnioskodawca nie przedstawia należycie potwierdzonych dowodów na skuteczność leczniczą produktu; lub

c) jego jakościowy i ilościowy skład nie jest zgodny z podanym.

2. Podobnie, nie przyznaje się pozwolenia jeżeli jakiekolwiek dane szczegółowe lub dokumenty przedłożone wraz z wnioskiem nie są zgodne z art. 8, 10, 10a, 10b i 10c.

3. Wnioskodawca lub posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest odpowiedzialny za prawidłowość przedłożonych dokumentów oraz danych.

ROZDZIAŁ 4

Procedura wzajemnego uznawania oraz procedura zdecentralizowana

Artykuł 27

1. Ustanowiona zostanie grupa koordynacyjna do celów badania wszelkich kwestii odnoszących się do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w jednym lub więcej Państw Członkow-

▼M4

skich zgodnie z procedurami ustanowionymi w niniejszym rozdziale. Agencja zapewnia prowadzenie sekretariatu grupy koordynacyjnej.

2. Grupa koordynacyjna składa się z jednego przedstawiciela każdego Państwa Członkowskiego wyznaczonego na odnawialny okres trzech lat. Każdemu członkowi grupy koordynacyjnej mogą towarzyszyć eksperci.

3. Grupa koordynacyjna opracowuje własny regulamin wewnętrzny, który wejdzie w życie po uzyskaniu pozytywnej opinii Komisji. Regulamin wewnętrzny zostanie opublikowany.

Artykuł 28

1. W celu przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w jednym lub więcej Państw Członkowskich, wnioskodawca składa w tych Państwach Członkowskich wniosek w oparciu o identyczne dossier. Dossier zawiera informacje i dokumenty określone w art. 8, 10, 10a, 10b, 10c i 11. Przedłożone dokumenty obejmują wykaz Państw Członkowskich, których wniosek dotyczy.

Wnioskodawca zwraca się do jednego Państwa Członkowskiego z wnioskiem o występowanie jako „Referencyjne Państwo Członkowskie"; oraz o opracowanie raportu oceniającego produktu leczniczego zgodnie z ust. 2 lub 3.

2. W przypadku gdy w czasie składania wniosku w odniesieniu do produktu leczniczego przyznane już zostało pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, zainteresowane Państwa Członkowskie uznają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przyznane przez referencyjne Państwo Członkowskie. W tym celu posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu występuje do referencyjnego Państwa Członkowskiego z wnioskiem o opracowanie raportu oceniającego produktu leczniczego albo, w miarę potrzeb, o uaktualnienie jakiegokolwiek istniejącego raportu oceniającego. Referencyjne Państwo Członkowskie opracowuje albo dokonuje aktualizacji raportu oceniającego w terminie 90 dni od dnia otrzymania ważnego wniosku. Raport oceniający wraz z zatwierdzonym charakterystyką produktu, etykietą oraz ulotką dołączoną do opakowania przesyła się do zainteresowanych Państw Członkowskich i wnioskodawcy.

3. W przypadkach, w których w odniesieniu do produktu leczniczego w czasie składania wniosku nie przyznano pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wnioskodawca występuje z wnioskiem do referencyjnego Państwa Członkowskiego o przygotowanie projektu raportu oceniającego, projektu charakterystyki produktu oraz projektu etykiety i ulotki dołączanej do opakowania. Referencyjne Państwo Członkowskie przygotowuje projekty tych dokumentów w terminie 120 dni od dnia otrzymania ważnego wniosku oraz przesyła projekty dokumentów zainteresowanym Państwom Członkowskim oraz wnioskodawcy.

4. W terminie 90 dni od dnia otrzymania dokumentów określonych w ust. 2 i 3, zainteresowane Państwa Członkowskie zatwierdzają raport oceniający, charakterystykę produktu, etykietę oraz ulotkę dołączaną do opakowania oraz powiadamiają o tym referencyjne Państwo Członkowskie. Referencyjne Państwo Członkowskie rejestruje porozumienie zawarte pomiędzy wszystkimi stronami, dokonuje zakończenia postępowania oraz powiadamia odpowiednio wnioskodawcę.

5. Każde Państwo Członkowskie, w którym złożony został wniosek zgodnie z ust. 1, wydaje decyzję zgodną z zatwierdzonym sprawozdaniem oceny, charakterystyką produktu oraz zatwierdzoną etykietą i ulotką dołączaną do opakowania w terminie 30 dni od dnia powiadomienia o zawartym porozumieniu.

▼M4

Artykuł 29

1. Jeżeli w terminie określonym w art. 28 ust. 4 Państwo Członkowskie na podstawie istniejącego poważnego ryzyka dla ochrony zdrowia publicznego nie może zatwierdzić raportu oceniającego, charakterystyki produktu, etykiety oraz ulotki dołączanej do opakowania, zainteresowane Państwo Członkowskie przedstawia referencyjnemu Państwu Członkowskiemu, innym zainteresowanym Państwom Członkowskim oraz wnioskodawcy szczegółowe wyjaśnienia odnośnie do powodów przyjęcia takiego stanowiska. Punkty sporne zostają przekazane grupie koordynacyjnej.

2. Wytyczne, które zostaną przyjęte przez Komisję, określą definicję potencjalnego poważnego ryzyka dla ochrony zdrowia publicznego.

3. W ramach grupy koordynacyjnej, wszystkie Państwa Członkowskie określone w ust. 1 dołożą wszelkich starań w celu osiągnięcia porozumienia w sprawie działań jakie należy podjąć. Państwa Członkowskie w ramach grupy koordynacyjnej umożliwiają wnioskodawcy przedstawienie wyjaśnień ustnie lub na piśmie. Jeżeli w terminie 60 dni od dnia powiadomienia o zaistnieniu punktów spornych Państwa Członkowskie osiągną porozumienie, referencyjne Państwo Członkowskie odnotowuje zawarcie porozumienia, dokonuje zakończenia postępowania oraz powiadamia odpowiednio wnioskodawcę. Przepisy art. 28 ust. 5 stosuje się.

4. Jeżeli Państwa Członkowskie nie osiągną porozumienia w terminie 60 dni określonym w ust. 3, niezwłocznie powiadamia się Agencję w związku z zastosowaniem procedury na podstawie art. 32, 33 i 34. Agencji przedstawia się szczegółowe stanowisko dotyczące spraw, w odniesieniu do których Państwa Członkowskie nie doprowadziły do osiągnięcia porozumienia, oraz powody będące przedmiotem braku porozumienia. Kopię stanowiska przekazuje się wnioskodawcy.

5. Niezwłocznie po powiadomieniu o przekazaniu sprawy Agencji, wnioskodawca przekazuje Agencji kopie informacji oraz dokumentów określonych w art. 28 ust. 1.

6. W okolicznościach określonych w ust. 4 Państwa Członkowskie, które zatwierdziły raport oceniający referencyjnego Państwa Członkowskiego, charakterystykę produktu, etykietę oraz ulotkę dołączaną do opakowania mogą, na wniosek wnioskodawcy, przyznać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego bez oczekiwania na wynik postępowania ustanowionego w art. 32. W takim przypadku przyznane pozwolenie pozostaje bez uszczerbku dla wyniku postępowania.

Artykuł 30

1. Jeżeli zgodnie z art. 8, 10, 10a, 10b, 10c i 11 przedłożone zostały dwa lub więcej wnioski o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu określonego produktu leczniczego, oraz jeżeli Państwa Członkowskie wydały rozbieżne decyzje w sprawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego, zawieszenia pozwolenia, albo unieważnienia pozwolenia, Państwo Członkowskie, Komisja lub wnioskodawca lub posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może przekazać sprawę Komitetowi ds Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, zwanego dalej „komitetem”;, w celu zastosowania procedury przewidzianej w art. 32, 33 i 34.

2. W celu wspierania harmonizacji pozwoleń na produkty lecznicze dopuszczone we Wspólnocie, Państwa Członkowskie, każdego roku, przesyłają grupie koordynacyjnej wykaz produktów leczniczych w odniesieniu do których powinna zostać sporządzona zharmonizowana charakterystyka produktu.

Grupa koordynacyjna ustanawia wykaz uwzględniając wnioski wszystkich Państw Członkowskich oraz przesyła wykaz Komisji.

▼M4

Komisja lub Państwo Członkowskie, w porozumieniu z Agencją oraz uwzględniając stanowiska zainteresowanych stron, może wystąpić w sprawie tych produktów do komitetu zgodnie z ust. 1.

Artykuł 31

1. Państwa Członkowskie, Komisja, wnioskodawca lub posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu mogą, w szczególnych przypadkach, gdy dotyczy to interesów Wspólnoty, przekazać sprawę komitetowi w celu zastosowania procedury przewidzianej w art. 32, 33 i 34 przed podjęciem decyzji dotyczącej wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub dotyczącej zawieszenia, unieważnienia pozwolenia lub wszelkich innych zmian warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które okazują się niezbędne, w szczególności w celu uwzględnienia informacji zebranych zgodnie z tytułem IX.

Państwo Członkowskie, którego to dotyczy, lub Komisja w sposób jasny określa wątpliwości, które są przekazywane komitetowi w celu rozpatrzenia, oraz zawiadamia wnioskodawcę lub posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Państwa Członkowskie oraz wnioskodawca lub posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedkładają komitetowi wszelkie dostępne informacje dotyczące rozpatrywanej sprawy.

2. W przypadku gdy wystąpienie do komitetu dotyczy zakresu produktów leczniczych lub klasy terapeutycznej, Agencja może ograniczyć postępowanie do określonych szczególnych części pozwolenia.

W takim przypadku w odniesieniu do produktów leczniczych stosuje się art. 35 wyłącznie, jeżeli produkty były objęte postępowaniami o przyznanie pozwolenia określonymi w niniejszym rozdziale.

Artykuł 32

1. W przypadku odniesienia do procedury określonej w niniejszym artykule, komitet rozpatruje daną sprawę oraz wydaje uzasadnioną opinię w terminie 60 dni od dnia przekazania sprawy.

Jednakże w sprawach przedłożonych komitetowi zgodnie z art. 30 i 31, termin może zostać przedłużony przez komitet o kolejny okres do 90 dni, uwzględniając stanowiska zainteresowanych wnioskodawców lub posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

W przypadkach pilnych, na wniosek przewodniczącego, komitet może wyrazić zgodę na krótszy nieprzekraczalny termin.

2. W celu rozpatrzenia sprawy komitet może mianować jednego ze swoich członków na stanowisko sprawozdawcy. Komitet może również mianować indywidualnych ekspertów do doradztwa w poszczególnych sprawach. Przy powoływaniu ekspertów, komitet określa ich zadania oraz termin realizacji tych zadań.

3. Przed wydaniem opinii, komitet umożliwia wnioskodawcy lub posiadającemu pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedstawienie pisemnych lub ustnych wyjaśnień w terminie określonym przez komitet.

Do opinii komitetu dołącza się projekt charakterystyki danego produktu leczniczego oraz projekt tekstu etykiety oraz ulotki dołączanej do opakowania.

Jeżeli uzna to za konieczne, komitet może wezwać każdą inną osobę w celu dostarczenia informacji odnoszących się do sprawy rozpatrywanej przed komitetem.

Komitet może zawiesić ograniczenia czasowe, określone w ust. 1, w celu umożliwienia posiadającemu pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przygotowania wyjaśnień.

▼M4

4. Agencja niezwłocznie powiadamia posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, w przypadku gdy opinia komitetu jest następująca:

a) wniosek nie spełnia kryteriów wymaganych dla przyznania pozwolenia; lub

b) charakterystyka produktu proponowana przez wnioskodawcę lub posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 11 powinna zostać zmieniona; lub

c) pozwolenie powinno zostać przyznane z zastrzeżeniem warunków uznawanych za istotne dla bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego łącznie z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii; lub

d) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno być zawieszone, zmienione lub unieważnione.

W terminie 15 dni od dnia otrzymania opinii, wnioskodawca lub posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może na piśmie powiadomić Agencję o zamiarze wystąpienia o ponowne zbadanie opinii. W tym przypadku wnioskodawca lub posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przesyła do Agencji szczegółowe uzasadnienie odwołania w terminie 60 dni od dnia otrzymania opinii.

W terminie 60 dni od dnia otrzymania uzasadnienia wniosku, komitet poddaje opinie ponownemu zbadaniu zgodnie z art. 62 ust. 1 akapit czwarty rozporządzenia (WE) nr 726/2004. Uzasadnienie zawartego porozumienia dołącza się do raportu oceniającego określonego w ust. 5 niniejszego artykułu.

5. W terminie 15 dni od daty przyjęcia, Agencja przedstawia opinię końcową komitetu Państwom Członkowskim, Komisji i wnioskodawcy lub posiadającemu pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wraz ze sprawozdaniem zawierającym ocenę produktu leczniczego i uzasadnienie swoich wniosków.

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

a) projekt charakterystyki produktu, jak określono w art. 11;

b) wszelkie warunki oddziaływujące na pozwolenie w rozumieniu ust. 4 lit. c);

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

d) proponowany tekst umieszczany na etykiecie i ulotce.

▼B

Artykuł 33

W ciągu ►M4 15 dni ◄ od daty otrzymania opinii Komisja przygotowuje projekt decyzji, która ma być podjęta w odniesieniu do wniosku, mając na uwadze prawo wspólnotowe.

W przypadku projektu decyzji, który przewiduje udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, załączane są dokumenty określone w ►M4 art. 32 ust. 5 akapit drugi ◄.

W przypadku gdy, wyjątkowo, projekt decyzji nie jest zgodny z opinią Agencji, Komisja załącza również szczegółowe wyjaśnienie powodów różnic.

Projekt decyzji zostaje przekazany Państwom Członkowskim i składającemu wniosek ►M4 lub posiadającemu pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ◄.

▼M4

Artykuł 34

1. Komisja podejmuje ostateczną decyzję zgodnie z procedurą określoną w art. 121 ust. 3 w terminie 15 dni od dnia zakończenia postępowania.

2. Regulamin stałego komitetu ustanowionego na mocy art. 121 ust. 1 dostosowuje się uwzględniając zadania nałożone na komitet na podstawie niniejszego rozdziału.

Konieczność dostosowań pociąga za sobą następujące postanowienia:

a) z wyjątkiem przypadków określonych w art. 33 akapit trzeci, stały komitet otrzymuje opinię na piśmie,

b) Państwom Członkowskim przyznaje się termin 22 dni na przesyłanie na piśmie uwag do projektu decyzji Komisji. Jednakże jeżeli decyzja musi być wydana pilnie, przewodniczący może ustalić krótszy termin w zależności od stopnia pilności sprawy. Skrócony termin, z wyłączeniem wyjątkowych okoliczności, nie może być krótszy niż 5 dni;

c) Państwa Członkowskie mają możliwość przedłożenia pisemnego wniosku o poddanie projektu decyzji pod dyskusję plenarnego posiedzenia stałego komitetu.

W przypadku gdy, w opinii Komisji, uwagi na piśmie Państwa Członkowskiego wnoszą nowe kwestie natury naukowej lub technicznej, które nie były wykazane w opinii Agencji, przewodniczący zawiesza bieg postępowania i przekazuje wniosek Agencji do celów dalszego rozpatrzenia.

Przepisy niezbędne do wprowadzenia w życie niniejszego ustępu przyjmowane są przez Komisję zgodnie z procedurą określoną w art. 121 ust. 2.

3. Decyzja określona w ust. 1, jest skierowana do wszystkich Państw Członkowskich oraz przekazywana do wiadomości posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wnioskodawcy. Zainteresowane Państwa Członkowskie oraz referencyjne Państwo Członkowskie przyznają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu albo unieważniają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wprowadzają zróżnicowane warunki niezbędne do zachowania zgodności z decyzją w terminie 30 dni od dnia powiadomienia. O powyższym powiadamiają Komisję i Agencję.

▼B

Artykuł 35

1. Każdy wniosek posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uzyskanego zgodnie z przepisami niniejszego rozdziału przekazywane są do wszystkich Państw Członkowskich, które wcześniej dopuściły dany produkt leczniczy do obrotu.

▼M8 _____

▼M4 _____

▼M8 _____

▼B

2. W przypadku arbitrażu przekazanego Komisji procedurę ustanowioną w art. 32, 33 i 34 stosuje się analogicznie do zmian dokonanych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

▼B

Artykuł 36

1. W przypadku gdy Państwo Członkowskie uważa, że zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które zostało udzielone zgodnie z przepisami niniejszego rozdziału, lub jego zawieszenie, lub wycofanie jest niezbędne dla ochrony zdrowia publicznego, to dane Państwo Członkowskie niezwłocznie przekazuje sprawę do Agencji o zastosowanie procedur ustanowionych w art. 32, 33 i 34.

2. Bez uszczerbku dla przepisów art. 31, w wyjątkowych przypadkach, gdy istotne jest niezwłoczne podjęcie działania w celu ochrony zdrowia publicznego, zanim będzie przyjęta ostateczna decyzja, Państwo Członkowskie może zawiesić wprowadzenie do obrotu i stosowanie produktu leczniczego, którego to dotyczy, na swoim terytorium. Państwo to powiadomi Komisję i inne Państwa Członkowskie nie później niż w następnym dniu roboczym o przyczynach takiego działania.

Artykuł 37

Artykuły 35 i 36 stosuje się analogicznie do produktów leczniczych dopuszczonych przez Państwa Członkowskie na podstawie opinii Komitetu udzielonej zgodnie z art. 4 dyrektywy 87/22/EWG przed dniem 1 stycznia 1995 r.

Artykuł 38

1. Agencja publikuje roczne sprawozdanie dotyczące czynności objętych procedurą ustanowioną w niniejszym rozdziale i przekazuje je do Parlamentu Europejskiego i Rady w celu informacyjnym.

▼M4

2. Co najmniej raz na dziesięć lat Komisja publikuje sprawozdanie w sprawie doświadczeń nabytych na podstawie postępowań określonych w niniejszym rozdziale oraz proponuje wszelkie zmiany jakie mogą być konieczne w celu poprawy procedur. Komisja przekaże sprawozdanie Parlamentowi Europejskiemu i Radzie.

Artykuł 39

Artykuł 29 ust. 4, 5 i 6 oraz art. 30–34 nie mają zastosowania do homeopatycznych produktów leczniczych określonych w art. 14.

Artykuł 28–34 nie mają zastosowania do homeopatycznych produktów leczniczych określonych w art. 16 ust. 2.

▼B

TYTUŁ IV

WYTWARZANIE I PRZYWÓZ

Artykuł 40

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że wytwarzanie produktów leczniczych na ich terytorium wymaga pozwolenia. Takie pozwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych jest wymagane niezależnie od tego, czy wytwarzane produkty lecznicze są przeznaczone na wywóz.

2. Pozwolenie określone w ust. 1 wymagane jest zarówno dla wytwarzania całościowego i częściowego, jak i dla wszelkich procesów podziału, pakowania czy też prezentacji.

▼B

Jednakże takie pozwolenie nie jest wymagane dla przygotowania, podziału, zmian opakowania lub prezentacji, w przypadku gdy procesy te są wykonywane jedynie dla dostawy detalicznej przez farmaceutów w aptekach lub przez osoby prawnie upoważnione w Państwach Członkowskich do wykonywania takich procesów.

3. Pozwolenie określone w ust. 1 wymagane jest również przy przywozie z państw trzecich do Państwa Członkowskiego; niniejszy tytuł i art. 118 stosuje się w taki sam sposób do przywozu, jak i do wytwarzania.

▼M4

4. Państwa Członkowskie przesyłają Agencji kopię pozwolenia określonego w ust. 1. Agencja umieszcza takie informacje we wspólnotowej bazie danych określonej w art. 111 ust. 6.

▼B

Artykuł 41

W celu uzyskania pozwolenia na wytwarzanie składający wniosek powinien spełnić przynajmniej następujące wymagania:

a) wyszczególnić produkty lecznicze i postaci farmaceutyczne, które będą przedmiotem produkcji lub przywozu, oraz miejsce, gdzie mają one być wytwarzane i/lub kontrolowane;

b) posiadać do swojej dyspozycji, do wytwarzania lub przywozu powyższych odpowiednie i wystarczające pomieszczenia, wyposażenie techniczne i urządzenia kontrolne odpowiadające prawnym wymaganiom, które zainteresowane Państwo Członkowskie ustanawia zarówno w stosunku do wytwarzania i kontroli, jak i składowania produktów, zgodnie z art. 20;

c) posiadać do swojej dyspozycji usługi przynajmniej jednej wykwalifikowanej osoby, w rozumieniu art. 48.

Składający wniosek o pozwolenie dostarczy szczegółowe dane wspierające taki wniosek.

Artykuł 42

1. Właściwe władze Państwa Członkowskiego wydają pozwolenie na wytwarzanie produktu leczniczego jedynie po upewnieniu się o zgodności szczegółowych danych dostarczonych zgodnie z art. 41, poprzez badanie przeprowadzone przez swoich przedstawicieli.

2. W celu zapewnienia, że wymagania określone w art. 41 są spełnione, pozwolenie może być udzielone warunkowo, pod warunkiem spełnienia określonych zobowiązań nałożonych wtedy, gdy udzielono pozwolenia albo w okresie późniejszym.

3. Pozwolenie odnosi się wyłącznie do pomieszczeń wyszczególnionych we wniosku i do produktów leczniczych i postaci farmaceutycznych wyszczególnionych w danym wniosku.

Artykuł 43

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że czas przeznaczony na procedurę udzielania pozwolenia na wytwarzanie nie przekracza 90 dni od dnia, w którym właściwe władze otrzymają wniosek.

▼B

Artykuł 44

Jeśli posiadacz pozwolenia na wytwarzanie występuje z wnioskiem o zmianę jakichkolwiek szczegółowych danych określonych w art. 41 akapit pierwszy i lit. a) i b), to czas przeznaczony na procedurę związaną z tym wnioskiem nie przekracza 30 dni. W szczególnych przypadkach okres ten może być przedłużony do 90 dni.

Artykuł 45

Właściwe władze Państwa Członkowskiego mogą zażądać od składającego wniosek dalszych informacji dotyczących zarówno szczegółowych danych dostarczonych zgodnie z art. 41, jak i wykwalifikowanej osoby, określonej w art. 48; w przypadku gdy właściwe władze, których to dotyczy, egzekwują to prawo, zastosowanie terminów określonych w art. 43 i 44 zostaje zawieszone do chwili, aż zostaną dostarczone wymagane dodatkowe dane.

Artykuł 46

Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie jest co najmniej zobowiązany do:

a) posiadania do swojej dyspozycji usług personelu zgodnie z wymaganiami prawnymi obowiązującymi w Państwie Członkowskim, którego to dotyczy, w odniesieniu zarówno do wytwarzania, jak i kontroli;

b) zbywania produktów leczniczych, posiadających pozwolenie, zgodnie z ustawodawstwem Państwa Członkowskiego, którego to dotyczy;

c) wcześniejszego powiadamiania właściwych władz o wszelkich zmianach, których chce dokonać w stosunku do którejkolwiek ze szczegółowych danych, zgodnie z art. 41; właściwe władze są, w każdym przypadku, niezwłocznie zawiadamiane, jeśli wykwalifikowana osoba, określona w art. 48, zostaje nieoczekiwanie zastąpiona;

d) pozwolenia przedstawicielom właściwych władz Państwa Członkowskiego, którego to dotyczy, na wstęp o każdej porze do swoich pomieszczeń;

e) umożliwienia wykwalifikowanej osobie określonej w art. 48 wykonywania swoich obowiązków, w szczególności do udostępnienia jej koniecznych urządzeń;

▼M4

f) przestrzegania zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania odnośnie do produktów leczniczych oraz stosowania jako surowców wyjściowych wyłącznie substancji czynnych, które zostały wyprodukowane zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi w sprawie dobrej praktyki wytwarzania odnośnie do surowców wyjściowych.

▼M7

Niniejszą literę stosuje się również do niektórych zaróbek, których wykaz i szczególne warunki stosowania są ustanowione dyrektywą przyjętą przez Komisję. Środek ten, mający na celu zmianę elementów innych niż istotne niniejszej dyrektywy poprzez jej uzupełnienie, przyjmowany jest zgodnie z procedurą regulacyjną połączoną z kontrolą, o której mowa w art. 121 ust. 2a.

▼M4

Artykuł 46a

1. Do celów niniejszej dyrektywy, wytwarzanie substancji czynnych wykorzystywanych jako surowce wyjściowe obejmuje zarówno całkowite, jak i częściowe wytwarzanie lub przywóz substancji czynnej

▼M4

wykorzystywanej jako materiał wyjściowy, jak określono w załączniku I część I ppkt 3.2.1.1 lit. b), oraz różne procesy dokonywane przez dystrybutorów surowców wyjściowych związane z podziałem, opakowaniem zbiorczym lub prezentacją w celu włączenia do produktu leczniczego, włącznie z ponownym pakowaniem lub ponownym etykietowaniem.

▼M7

2. Komisja może zmienić ust. 1 w celu dostosowania go do postępu naukowego i technicznego. Środek ten, mający na celu zmianę elementów innych niż istotne niniejszej dyrektywy, przyjmowany jest zgodnie z procedurą regulacyjną połączoną z kontrolą, o której mowa w art. 121 ust. 2a.

▼B

Artykuł 47

▼M7

Zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych, o których mowa w art. 46 lit. f), przyjmowane są w formie dyrektywy. Środek ten, mający na celu zmianę elementów innych niż istotne niniejszej dyrektywy poprzez jej uzupełnienie, przyjmowany jest zgodnie z procedurą regulacyjną połączoną z kontrolą, o której mowa w art. 121 ust. 2a.

▼B

Szczegółowe wytyczne zgodne z tymi zasadami zostaną opublikowane przez Komisje i odpowiednio skorygowane dla uwzględnienia postępu naukowo-technicznego.

▼M4

Zasady dobrej praktyki wytwarzania odnośnie do substancji czynnych stosowanych jako surowce wyjściowe określone w art. 46 lit. f) przyjmuje się w formie szczegółowych wytycznych.

Komisja publikuje również wytyczne w sprawie formy i treści pozwolenia określonego w art. 40 ust. 1, sprawozdań określonych w art. 111 ust. 3 oraz treści certyfikatu dobrej praktyki wytwarzania określonego w art. 111 ust. 5.

▼B

Artykuł 48

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że posiadacz pozwolenia na wytwarzanie ma stale i ciągle do swojej dyspozycji usługi co najmniej jednej wykwalifikowanej osoby, która spełnia warunki ustanowione w art. 49 i jest odpowiedzialna, w szczególności, za wykonywanie obowiązków określonych w art. 51.

2. Jeśli osobiście spełnia ona warunki ustanowione w art. 49, to posiadacz pozwolenia może przejąć na siebie odpowiedzialność określoną w ust. 1.

Artykuł 49

1. Państwa Członkowskie zapewniają, że wykwalifikowana osoba określona w art. 48 spełnia ►M4 ——————— ◄warunki dotyczące kwalifikacji, wymienione w ust. 2 i 3.

2. Osoba wykwalifikowana posiada dyplom, świadectwo lub inny dokument potwierdzający posiadanie kwalifikacji uzyskane po ukończeniu studiów uniwersyteckich lub studiów uznanych za równoważne przez Państwo Członkowskie, którego to dotyczy, trwających co najmniej cztery lata studiów teoretycznych i praktycznych w jednej

▼B

z następujących dyscyplin naukowych: farmacja, medycyna, weterynaria, chemia, chemia i technologia farmaceutyczna, biologia.

Jednakże minimalny czas trwania studiów uniwersyteckich może wynosić trzy i pół roku, w przypadku gdy następuje po nich okres kształcenia teoretycznego i praktycznego trwający przynajmniej jeden rok z zawartym w nim przynajmniej sześciomiesięcznym okresem szkolenia w publicznej aptece, potwierdzony egzaminem na poziomie uniwersyteckim.

W przypadku gdy w Państwie Członkowskim istnieją dwa uniwersyteckie lub równoważne studia i gdy jedno z nich trwa ponad cztery lata, a drugie ponad trzy lata, dyplom, świadectwo lub inny dokument potwierdzający posiadanie kwalifikacji uzyskane po ukończeniu studiów uniwersyteckich lub ich uznany ekwiwalent uważane są jako spełniające warunki, o których mowa w akapicie drugim, wówczas, gdy dyplomy, świadectwa i inne dokumenty potwierdzające posiadanie kwalifikacji uzyskane po ukończeniu obu studiów uważane są jako równoważne przez państwo, którego to dotyczy.

Studia obejmują nauczanie praktyczne i teoretyczne dotyczące co najmniej jednego z niżej podanych podstawowych przedmiotów:

— fizyka stosowana,

— chemia ogólna nieorganiczna,

— chemia organiczna,

— chemia analityczna,

— chemia farmaceutyczna, obejmująca analizę produktów leczniczych,

— biochemia ogólna i stosowana (medyczna),

— fizjologia,

— mikrobiologia,

— farmakologia,

— technologia farmaceutyczna,

— toksykologia,

— farmakognozja (badanie składu i zjawisk cząstek czynnych substancji naturalnych pochodzenia roślinnego i zwierzęcego).

Badania w zakresie powyższych przedmiotów powinny zostać wyważone w taki sposób, aby umożliwić danej osobie spełnienie zobowiązań określonych w art. 51.

W przypadku niektórych dyplomów, certyfikatów lub innych dowodów potwierdzających posiadanie kwalifikacji wymienionych w akapicie pierwszym, które nie spełniają kryteriów ustanowionych w niniejszym ustępie, właściwe władze Państwa Członkowskiego zapewnią, iż dana osoba dostarczy dowodów posiadania odpowiedniej wiedzy w zakresie wyżej wymienionych przedmiotów.

3. Wykwalifikowana osoba uzyska doświadczenie praktyczne przez okres co najmniej dwóch lat, w jednym lub dwóch przedsiębiorstwach, które są autoryzowanymi producentami w zakresie jakościowej analizy produktów leczniczych, analizy ilościowej substancji czynnych oraz badania i kontroli koniecznych do zapewnienia jakości produktów leczniczych.

Czas trwania praktycznego doświadczenia może zostać skrócony o jeden rok, w przypadku gdy studia uniwersyteckie trwają co najmniej pięć lat, oraz o półtora roku, w przypadku gdy studia uniwersyteckie trwają co najmniej sześć lat.

▼B

Artykuł 50

1. Osoba ►M4 we Wspólnocie ◄ Członkowskiej w działalność osoby określonej w art. 48 w dniu, od którego stosuje się dyrektywę 75/319/EWG, nie stosując się do przepisów art. 49, uznana jest za kwalifikującą się do dalszej pracy w tym zakresie obowiązków w państwie, którego to dotyczy.

2. Posiadacz dyplomu, certyfikatu lub innego dowodu potwierdzającego posiadanie kwalifikacji przyznawanych po zakończeniu studiów uniwersyteckich — lub kursu uznanego jako równorzędny przez zainteresowane Państwo Członkowskie — w dziedzinie nauki zezwalającej jej na podejmowanie działań osoby określonej w art. 48 zgodnie z przepisami tego Państwa może — jeżeli rozpoczęła studia przed dniem 21 maja 1975 r. — być uznana za wykwalifikowaną do wykonywania obowiązków osoby określonej w art. 48, pod warunkiem że takie działania przez co najmniej dwa lata przed dniem 21 maja 1985 r. po notyfikacji niniejszej dyrektywy w jednej lub więcej instytucji uprawionych do wytwarzania: nadzoru produkcji i/lub analizy jakościowej i ilościowej substancji czynnych oraz badania i kontroli pod bezpośrednim nadzorem osoby określonej w art. 48 w celu zapewnienia jakości produktów leczniczych.

Jeśli osoba, której to dotyczy, uzyskała doświadczenie praktyczne określone w akapicie pierwszym, przed dniem 21 maja 1965 r., zanim zaangażuje się w takie działania, niezwłocznie odbędzie rok praktyki zgodnie z warunkami, określonymi w akapicie pierwszym.

Artykuł 51

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki dla zapewnienia, że osoba wykwalifikowana, określona w art. 48, jest, bez uszczerbku dla jej relacji z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, odpowiedzialna, w kontekście procedury, określonej w art. 52, za zapewnienie, że:

a) w przypadku produktów leczniczych wytwarzanych w Państwie Członkowskim, którego to dotyczy — każda seria produktów leczniczych została wytworzona i skontrolowana zgodnie z prawem obowiązującym w danym Państwie Członkowskim oraz zgodnie z wymogami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

▼M4

b) w przypadku produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich, bez względu na to, czy produkt został wyprodukowany we Wspólnocie, każda przywożona partia towaru została poddana w Państwie Członkowskim przywozu pełnej analizie jakościowej i ilościowej przynajmniej wszystkich substancji czynnych oraz innym testom i badaniom koniecznym do zapewnienia jakości produktów leczniczych pod kątem wymogów pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

▼B

Partie produktów leczniczych, które przeszły takie kontrole w Państwie Członkowskim są zwolnione z podanych wyżej kontroli, jeżeli są wprowadzane do obrotu w innym Państwie Członkowskim i są do nich dołączone sprawozdania kontrolne podpisane przez wykwalifikowaną osobę.

2. W przypadku produktów leczniczych przywożonych z państw trzecich, gdzie zostały przez Wspólnotę i kraj wywozu podjęte odpowiednie kroki dla zapewnienia, że producent produktu leczniczego stosuje normy dobrej praktyki wytwarzania, co najmniej równoważne z tymi, ustanowionymi przez Wspólnotę, i w celu zapewnienia, że kontrole, określone w ust. 1 akapit pierwszy lit. b) zostały przeprowadzone na terenie kraju wywozu, wówczas osoba wykwalifikowana może

▼B

być zwolniona od odpowiedzialności za przeprowadzenie takich kontroli.

3. We wszystkich przypadkach, w szczególności gdy produkty lecznicze są dopuszczone do sprzedaży, osoba wykwalifikowana zaświadcza w rejestrze lub równoważnym dokumencie przeznaczonym do tego celu, że każda partia towaru spełnia wymagania niniejszego artykułu; wspomniany rejestr lub równoważny dokument aktualizowany jest na bieżąco w miarę przeprowadzania czynności i pozostaje do dyspozycji przedstawicieli właściwych władz na okres określony w przepisach Państwa Członkowskiego, którego to dotyczy, oraz w każdym przypadku przez co najmniej pięć lat.

Artykuł 52

Państwa Członkowskie zapewniają, że obowiązki osoby wykwalifikowanej określonej w art. 48 są wypełnione albo przy pomocy właściwych środków administracyjnych, albo przez podporządkowanie takiej osoby kodeksowi postępowania zawodowego.

Państwa Członkowskie mogą przewidzieć czasowe zawieszenie w czynnościach takiej osoby w związku z rozpoczęciem w stosunku do niej postępowania administracyjnego lub dyscyplinarnego z tytułu zaniedbania wykonywania swoich obowiązków.

Artykuł 53

Przepisy niniejszego tytułu stosuje się do homeopatycznych produktów leczniczych.

TYTUŁ V

ETYKIETOWANIE I ULOTKI DOŁĄCZONE DO OPAKOWANIA

Artykuł 54

Następujące dane szczegółowe muszą być umieszczone na opakowaniu zbiorczym produktów leczniczych lub, w przypadku gdy nie ma opakowania zbiorczego zewnętrznego, na opakowaniu zbiorczym bezpośrednim:

▼M4

a) nazwa produktu leczniczego oraz nazwa zwyczajowa, w przypadku gdy produkt zawiera tylko jedną substancję czynną i jego nazwa jest nazwą wymyśloną; w przypadku gdy produkt leczniczy dostępny jest w kilku formach farmaceutycznych i/lub kilku mocach, forma farmaceutyczna i/lub moc (dla niemowląt, dla dzieci lub dla dorosłych) muszą być ujęte w nazwie produktu leczniczego;

▼B

b) wykaz substancji czynnych, wyrażonych jakościowo i ilościowo na jedną dawkę lub zgodnie z formą stosowania dla danej objętości czy wagi, przy użyciu ich nazw zwyczajowych;

c) forma farmaceutyczna oraz skład według wagi, objętości lub ilości dawek produktu;

d) wykaz tych zaróbek, które mają znane działanie lub skutek i ujęte są w ►M4 szczegółowych wytycznych ◄ opublikowanych zgodnie z art. 65. Jednakże jeżeli produkt jest w formie wstrzykiwanej lub stosowany lokalnie, lub preparatem do oczu, muszą być wymienione wszystkie zaróbki;

▼M4

e) metoda podawania oraz, w miarę potrzeb, droga podawania. Należy zachować miejsce dla wskazania zalecanej dawki;

f) specjalne ostrzeżenie, że produkt leczniczy należy przechowywać poza zasięgiem wzroku i dotyku dzieci;

▼B

g) specjalne ostrzeżenie, jeżeli jest ono niezbędne dla produktu leczniczego;

h) czytelna data ważności (miesiąc/rok);

i) specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, jeśli istnieją;

▼M4

j) specjalne środki ostrożności odnoszące się do zbytu nie wykorzystanych produktów leczniczych lub, w miarę potrzeb, odpadów pochodzących z produktów leczniczych, jak również odniesienie do jakiegokolwiek właściwego miejscowego systemu gromadzenia;

k) nazwa (nazwisko) i adres posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz, jeżeli dotyczy, nazwa (nazwisko) i adres przedstawiciela wyznaczonego do celów reprezentacji przez posiadającego pozwolenie;

▼B

l) numer pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu;

m) numer partii towaru;

▼M4

n) w przypadku produktów leczniczych wydawanych bez recepty, instrukcje stosowania.

▼B

Artykuł 55

1. Dane szczegółowe ustanowione ►M4 w art. 54 ◄ muszą być umieszczone na opakowaniach zbiorczych bezpośrednich, innych niż te określone w ust. 2 i 3.

2. Następujące dane szczegółowe muszą być umieszczone przynajmniej na opakowaniu zbiorczym bezpośrednim w formie plastiku konturowego i umieszczone w opakowaniu zbiorczym zewnętrznym, zgodnym z wymogami ustanowionymi w art. 54 i 62:

▼M4

— nazwa produktu leczniczego określona w art. 54 lit. a),

▼B

— nazwisko osoby posiadającej pozwolenie na dopuszczenie produktu do obrotu,

— data ważności,

— numer serii.

3. Następujące dane szczegółowe muszą być umieszczone przynajmniej na bezpośrednim opakowaniu jednostkowym, na którym nie można zmieścić danych szczegółowych ustanowionych w art. 54 i 62:

▼M4

— nazwa produktu leczniczego określona w art. 54 lit. a) i, w miarę potrzeb, droga podawania,

▼B

— metoda stosowania,

— data ważności,

— numer serii,

— zawartość wagowa, objętościowa lub jednostkowa.

▼B

Artykuł 56

Dane szczegółowe określone w art. 54, 55 i 62 muszą być łatwe do odczytania, zrozumiałe i nieusuwalne.

▼M4

Artykuł 56a

Nazwa produktu leczniczego, jak określono w art. 54 lit. a), musi być także wyrażona na opakowaniu w alfabecie Braille'a. Posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewnia, że ulotka dołączana do opakowania jest dostępna na prośbę organizacji pacjentów w formie właściwej dla niewidomych i słabo widzących.

▼B

Artykuł 57

Bez względu na art. 60 Państwa Członkowskie mogą wymagać stosowania niektórych form etykietowania produktów leczniczych, tak aby można było na nich umieścić:

— cenę produktu leczniczego,

— warunki refundacji produktu leczniczego przez organizacje zabezpieczenia społecznego,

— status prawny dostarczenia klientowi, zgodnie z tytułem VI,

— identyfikację i autentyczność.

▼M4

W odniesieniu do produktów leczniczych dopuszczonych na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004, Państwa Członkowskie, stosując niniejszy artykuł, stosują szczegółowe wytyczne określone w art. 65 niniejszej dyrektywy.

▼B

Artykuł 58

Załączenie ulotki w opakowaniu zbiorczym wszystkich produktów leczniczych jest obowiązkowe, chyba że wszystkie informacje wymagane w art. 59 i 62 są bezpośrednio umieszczone na opakowaniu zbiorczym zewnętrznym lub bezpośrednim.

▼M4

Artykuł 59

1. Ulotkę dołączaną do opakowania sporządza się zgodnie ze charakterystyką produktu, uwzględniając co następuje:

a) do celów identyfikacji produktu leczniczego:

   i) po nazwie produktu leczniczego umieszcza się informację o sile produktu leczniczego i postaci farmaceutycznej oraz, jeśli właściwe, informację czy produkt jest przeznaczony dla niemowląt, dzieci czy dorosłych. Uwzględnia się powszechną nazwę zwyczajową w przypadku gdy produkt leczniczy zawiera wyłącznie jedną substancję czynną oraz jej nazwa jest nazwą wymyśloną;

   ii) grupę farmako-terapeutyczną lub rodzaj działania w redakcji łatwo zrozumiałej dla pacjenta;

b) wskazania terapeutyczne;

c) wykaz informacji niezbędnych przed zastosowaniem produktu leczniczego:

▼M4

i) przeciwskazania;

ii) właściwe środki ostrożności przy stosowaniu;

iii) formy interakcji z innymi produktami leczniczymi oraz inne formy interakcji (np. alkohol, tytoń, środki spożywcze), które mogą mieć wpływ na działanie produktu leczniczego; szczególne ostrzeżenia;

iv) szczególne ostrzeżenia;

d) niezbędne i zwykle stosowane instrukcje właściwego stosowania, oraz w szczególności:

i) dawkowanie;

ii) metoda podawania oraz, jeśli niezbędne, droga podawania;

iii) częstość podawania, określająca w miarę potrzeb właściwy czas, w którym produkt leczniczy może lub musi być podawany;

oraz, jeśli właściwe, w zależności od właściwości produktu:

iv) okres leczenia, w przypadku gdy powinien być ograniczony;

v) działanie, które powinno być podjęte w przypadku przedawkowania (takie jak objawy, działania natychmiastowej pomocy);

vi) postępowanie w przypadku gdy jedna lub więcej dawek nie została zastosowana;

vii) wskazanie, w miarę potrzeb, ryzyka skutków zaprzestania stosowania;

viii) szczególne zalecenie zasięgania opinii lekarza lub farmaceuty, jeśli właściwe, w celu otrzymania wyjaśnień odnośnie do stosowania produktu leczniczego;

e) opis działania niepożądanego, które może wystąpić w trybie zwykłego stosowania produktu leczniczego, oraz w miarę potrzeb, działanie jakie należy podjąć w takim przypadku; pacjentowi w sposób wyraźny należy nakazać zgłoszenie lekarzowi lub farmaceucie jakiegokolwiek niepożądanego działania, które nie zostało wskazane na ulotce dołączanej do opakowania produktu;

f) odniesienie do daty ważności wskazanej na etykiecie, z:

i) ostrzeżeniem o niestosowaniu produktu po upływie terminu ważności produktu;

ii) w miarę potrzeb, szczególnymi środkami ostrożności odnośnie do przechowywania;

iii) w miarę potrzeb, ostrzeżeniem dotyczącym niektórych widocznych objawów pogorszenia działania;

iv) pełnym składem jakościowym (substancje czynne i substancje pomocnicze) oraz składem ilościowym obejmującym substancje czynne, z zastosowaniem nazw zwykłych, w odniesieniu do każdej prezentacji produktu leczniczego;

v) w odniesieniu do każdej prezentacji produktu leczniczego, postacią farmaceutyczną oraz zawartością określoną wagowo, objętościowo lub w jednostkach dozowania;

vi) nazwą (nazwiskiem) i adresem posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz, jeśli dotyczy, nazwą (nazwiskiem) i adresem wyznaczonych przez posiadającego pozwolenie przedstawicieli w Państwach Członkowskich;

vii) nazwą i adresem producenta;

g) w przypadku gdy produkt leczniczy jest dopuszczony zgodnie z art. 28–39 pod różnymi nazwami w zainteresowanych Państwa Człon-

▼M4

kowskie, wykaz nazw pod jakimi produkty zostały dopuszczone w poszczególnych Państwach Członkowskich;

h) data ostatniej weryfikacji ulotki dołączanej do opakowania produktu leczniczego.

2. Wykaz wymieniony w ust. 1 lit. c):

a) uwzględnia szczególny warunek niektórych kategorii osób stosujących (dzieci, kobiety w ciąży, kobiety karmiące, osoby w podeszłym wieku, osoby o określonych warunkach patologicznych);

b) wymienia, jeśli właściwe, prawdopodobne skutki oddziaływania produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu;

c) wykaz tych substancji pomocniczych, których znajomość jest istotna ze względów bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego oraz które zostały ujęte w szczegółowych wytycznych opublikowanych na podstawie art. 65.

3. Ulotka dołączana do opakowania produktu leczniczego określa wyniki konsultacji z docelowymi grupami pacjentów w celu zapewnienia, że ulotka jest czytelna, jasna i prosta w stosowaniu.

▼B

Artykuł 60

Państwa Członkowskie nie mogą zabronić ani utrudniać wprowadzania do obrotu produktów leczniczych na swoim terytorium na podstawie związanej z ich etykietowaniem lub zawartością ulotki, jeżeli zgodne są one z wymogami niniejszego tytułu.

Artykuł 61

▼M4

1. Jedną lub więcej próbek zewnętrznego opakowania zbiorczego oraz bezpośredniego opakowania zbiorczego produktu leczniczego, wraz z projektem ulotki dołączanej do opakowania produktu leczniczego, przedkłada się władzom właściwym w sprawach dopuszczania do obrotu w przypadku gdy wymagane jest pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Wyniki przeprowadzonej oceny we współpracy z docelowymi grupami pacjentów również przedstawia się właściwym władzom.

▼B

2. Właściwe władze mogą odmówić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli etykieta na opakowaniu lub ulotka nie są zgodne z przepisami niniejszego tytułu lub gdy nie są one zgodne z danymi szczegółowymi wymienionymi w streszczeniu cech charakterystycznych produktu.

3. Wszystkie proponowane zmiany w sposobie etykietowania lub w treści ulotki objęte niniejszym tytułem i niezwiązane ze streszczeniem cech charakterystycznych produktu muszą być przedłożone władzom uprawnionym do wydania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu. Jeżeli właściwe władze nie zgłosiły sprzeciwu w stosunku do proponowanej zmiany w ciągu 90 dni po złożeniu wniosku, składający taki wniosek może zmiany zastosować.

4. To, że właściwe władze nie zgłoszą sprzeciwu w stosunku do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z ust. 2 lub zmiany etykiety lub ulotki zgodnie z ust. 3, nie wpływa na ogólną odpowiedzialność prawną producenta ►M4 i ◄, posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

▼B

Artykuł 62

Opakowanie zbiorcze zewnętrzne oraz ulotka informacyjna mogą zawierać symbole lub znaki graficzne mające na celu wyjaśnienie niektórych informacji wymienionych w art. 54 i 59 ust. 1 i innych informacji zgodnych ze streszczeniem cech charakterystycznych produktu, które to informacje są użyteczne ►M4 dla pacjenta ◄, z wyłączeniem wszelkich elementów o charakterze promocyjnym.

Artykuł 63

1. Dane szczegółowe etykietowania wymienione w art. 54, 59 i 62 są umieszczone w języku lub językach urzędowych Państwa Członkowskiego, w którym dany produkt jest wprowadzany do obrotu.

Akapit pierwszy nie stanowi przeszkody dla umieszczenia powyższych danych szczegółowych w kilku językach, pod warunkiem że każda wersja językowa zawiera takie same informacje.

▼M4

W przypadku niektórych sierocych produktów leczniczych, dane szczegółowe wymienione w art. 54 mogą, na uzasadniony wniosek, występować wyłącznie w jednym z języków urzędowych Wspólnoty.

2. Ulotka dołączana do opakowania produktu leczniczego musi być sporządzona i zaprojektowana w formie jasnej i zrozumiałej, umożliwiając właściwe postępowanie osobom stosującym dany produkt leczniczy, w miarę potrzeby z pomocą osób wykonujących zawód związany z ochroną zdrowia. Ulotka dołączana do opakowania produktu leczniczego musi być czytelna w języku urzędowym lub językach Państwa Członkowskiego, w którym produkt leczniczy jest wprowadzany do obrotu.

Akapit pierwszy nie stanowi przeszkody, aby ulotka mogła być wydrukowana w kilku językach, o ile takie same informacje podaje się we wszystkich zastosowanych językach.

3. W przypadku gdy produkt nie jest przeznaczony do bezpośredniego dostępu pacjentów, właściwe władze mogą przyznać wyłączenie od obowiązku polegającego na tym, że niektóre dane szczegółowe powinny być umieszczone na etykiecie oraz na ulotce dołączanej do opakowania, oraz że ulotka musi być sporządzona w języku urzędowym lub w językach Państwa Członkowskiego, w którym produkt jest wprowadzony do obrotu.

▼B

Artykuł 64

W przypadku niestosowania się do przepisów niniejszego tytułu, gdy powiadomienie zainteresowanej osoby pozostało bez skutku, właściwe władze Państw Członkowskich mogą zawiesić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu do czasu dostosowania etykiety oraz ulotki informacyjnej do wymogów niniejszego tytułu.

▼M4

Artykuł 65

W konsultacji z Państwami Członkowskimi oraz z zainteresowanymi stronami, Komisja opracowuje i publikuje szczegółowe wytyczne dotyczące w szczególności:

a) brzmienia niektórych szczególnych ostrzeżeń odnośnie do niektórych kategorii produktów leczniczych;

b) szczególnych potrzeb informacyjnych odnoszących się do produktów leczniczych nie wydawanych na receptę;

▼M4

c) czytelności danych szczegółowych umieszczonych na etykiecie i ulotce dołączanej do opakowania;

d) metody identyfikacji i potwierdzania autentyczności produktów leczniczych;

e) wykazu substancji pomocniczych, które muszą być uwzględnione na etykietach produktów leczniczych oraz sposobu, w jaki te substancje pomocnicze muszą być wskazane;

f) harmonizacji przepisów w celu wykonania art. 57.

▼B

Artykuł 66

1. Zewnętrzny karton oraz opakowanie produktów leczniczych zawierających nuklidy promieniotwórcze musi być etykietowane zgodnie z przepisami dotyczącymi bezpiecznego przewozu substancji promieniotwórczych przewidzianych przez Międzynarodową Agencję Energii Atomowej. Dodatkowo etykietowanie musi być zgodne z przepisami wymienionymi w ust. 2 i 3.

2. Etykieta na osłonie zawiera dane szczegółowe wymienione w art. 54. Dodatkowo etykieta na osłonie musi zawierać pełne wyjaśnienie kodu użytego na fiolce oraz, gdzie konieczne, dla danej godziny i daty, radioaktywność jednej dawki lub jednej fiolki oraz ilość kapsułek lub, w przypadku cieczy, zawartość opakowania w mililitrach.

3. Etykieta na fiolce musi zawierać następujące informacje:

— nazwa lub kod produktu leczniczego, łącznie z nazwą lub symbolem chemicznym nuklidów promieniotwórczych,

— numer identyfikacyjny serii oraz data ważności,

— międzynarodowy symbol substancji promieniotwórczej,

▼M4

— nazwa i adres producenta,

▼B

— stopień promieniotwórczości, jak określono w ust. 2.

Artykuł 67

Właściwe władze zapewnią, że do opakowania zbiorczego zawierającego farmaceutyczne preparaty promieniotwórcze, generatorów nuklidów promieniotwórczych, zestawów nuklidów promieniotwórczych lub prekursorów nuklidów promieniotwórczych dołącza się ulotkę informacyjną. Tekst takiej ulotki jest ustanowiony zgodnie z przepisami art. 59. Dodatkowo ulotka zawiera wszelkie środki ostrożności, jakie użytkownik oraz pacjent muszą podjąć podczas przygotowania i podawania produktu leczniczego oraz specjalne środki ostrożności przy usuwania opakowania zbiorczego i niewykorzystanej zawartości.

Artykuł 68

Bez uszczerbku dla przepisów art. 69 homeopatyczne produkty lecznicze są etykietowane zgodnie z przepisami niniejszego tytułu i muszą być zidentyfikowane przez odniesienie na etykiecie, w sposób jasny i czytelny, o ich homeopatycznym charakterze.

Artykuł 69

1. Dodatkowo do jasnej wzmianki wyrazów „homeopatyczny produkt leczniczy” etykieta oraz, gdzie stosowne, ulotka umieszczona

▼B

w opakowaniu produktu leczniczego określonego w art. 14 ust. 1 zawiera bezwzględnie następujące informacje:

▼M4

— nazwa naukowa oraz składnik lub składniki, po których podaje się stopień rozcieńczenia, z zastosowaniem symboli farmakopei stosowanych zgodnie z art. 1 ust. 5; jeżeli homeopatyczny produkt leczniczy składa się z dwóch lub więcej składników, nazwy naukowe wsadów na etykiecie mogą być uzupełnione o nazwę wymyśloną,

▼B

— nazwa (nazwisko) i adres posiadacza rejestracji oraz, gdzie właściwe, producenta,

— metoda podawania oraz, jeśli niezbędne, sposób,

— data ważności, podana wyraźnie (miesiąc, rok),

— postać farmaceutyczna,

— zawartość prezentacji sprzedaży,

— specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, jeżeli dotyczy,

— specjalne ostrzeżenie, jeżeli niezbędne dla produktu leczniczego,

— numer partii produkcji,

— numer rejestracyjny,

— „leczniczy produkt homeopatyczny bez zatwierdzonych wskazań leczniczych”,

▼M4

— ostrzeżenie dla stosującego o zaleceniu zasięgnięcia opinii lekarza w przypadku nie ustępowania określonych objawów.

▼B

2. Bez względu na ust. 1 Państwa Członkowskie mogą wymagać stosowania niektórych rodzajów etykiet w celu wykazania:

— ceny produktu leczniczego,

— warunków refundacji przez organy zabezpieczenia społecznego.

TYTUŁ VI

KLASYFIKACJA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Artykuł 70

1. W przypadku udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu właściwe władze określają podział produktów leczniczych na:

— produkty lecznicze wymagające recepty,

— produkty lecznicze niewymagające recepty.

W tym celu stosuje się kryteria ustanowione w art. 71 ust. 1.

2. Właściwe władze mogą ustalić podkategorie produktów leczniczych dostępnych tylko na receptę. W takim przypadku uwzględniają one następującą klasyfikację:

▼M4

a) produkty lecznicze wydawane na receptę lekarską na dostawy odnawialne albo nieodnawialne;

▼B

b) produkty lecznicze objęte receptą specjalną;

▼M4

c) produkty lecznicze wydawane na „ograniczoną”; receptę lekarską, zastrzeżone do stosowania w określonych wyspecjalizowanych dziedzinach.

▼B

Artykuł 71

1. Produkty lecznicze wydawane są za okazaniem recepty w następujących przypadkach:

— gdy mogą stanowić bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie, nawet w przypadku prawidłowego stosowania, jeżeli przyjmowane są bez opieki lekarza, lub

— są często i powszechnie stosowane niezgodnie z przeznaczeniem, w wyniku czego mogą stanowić bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie zdrowia ludzkiego, lub

— zawierają substancje lub ich preparat, których działanie i/lub działanie szkodliwe/działania uboczne wymagają dalszego sprawdzenia, lub

— są zazwyczaj przepisywane przez lekarza do stosowania pozajelitowego.

2. W przypadku gdy Państwa Członkowskie przewidują podkategorię produktów leczniczych objętych obowiązkiem uzyskiwania specjalnej recepty lekarskiej, biorą pod uwagę następujące czynniki:

— produkt leczniczy zawiera, w ilości niezwolnionej, substancję sklasyfikowaną jako substancja narkotyczna lub psychotropowa w rozumieniu obowiązujących konwencji międzynarodowych, takich jak konwencje Narodów Zjednoczonych z 1961 i 1971 r., lub

— w razie nieprawidłowego stosowania produkt leczniczy może stanowić istotne ryzyko nadużycia leczniczego, prowadzić do uzależnienia lub być niewłaściwe wykorzystany w celach nielegalnych, lub

— produkt leczniczy zawiera substancję, która z powodu swojego nowatorskiego charakteru lub właściwości mogłaby być uznana za należącą do grupy przewidzianej w tiret drugim, jako środek zapobiegawczy.

3. W przypadku gdy Państwa Członkowskie przewidują podkategorię produktów leczniczych objętych obowiązkiem uzyskiwania poufnej recepty lekarskiej, biorą pod uwagę następujące czynniki:

— produkt leczniczy, z powodu swoich cech farmaceutycznych lub cech nowości lub w interesie zdrowia publicznego, zastrzega się do terapii, które mogą być prowadzone w warunkach szpitalnych,

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

— produkt leczniczy przeznaczony jest dla pacjentów ambulatoryjnych, ale jego stosowanie może dawać bardzo poważne działania niepożądane, wymagające recepty wypisanej zgodnie z wymogami przez specjalistę i specjalnego nadzoru w całym okresie terapii.

4. Właściwe władze mogą uchylić stosowanie ust. 1, 2 i 3, uwzględniając:

a) pojedynczą dawkę maksymalną, dzienną dawkę maksymalną, stężenie, postać farmaceutyczną, niektóre rodzaje opakowań zbiorczych; i/lub

b) inne okoliczności stosowania, które zostały przez niego wymienione.

▼B

5. Jeżeli właściwa władza nie przypisuje produktów leczniczych do podkategorii, określonych w art. 70 ust. 2, niemniej jednak bierze pod uwagę kryteria określone w ust. 2 i 3 niniejszego artykułu, w ustalaniu, czy dowolny produkt leczniczy jest lekiem wydawanym wyłącznie na receptę.

Artykuł 72

Produktami leczniczymi sprzedawanymi bez recepty są te produkty, które nie spełniają kryteriów wymienionych w art. 71.

Artykuł 73

Właściwe władze opracowują wykaz produktów leczniczych podlegających, na ich terytorium, obowiązkowi wypisywania recept, określający, jeżeli jest to konieczne, kategorie klasyfikacji. Władze aktualizują omawiany wykaz corocznie.

▼M4

Artykuł 74

Przy rozpatrywaniu nowego stanu faktycznego, właściwe władze badają i, jeśli właściwe, zmieniają klasyfikację produktu leczniczego poprzez zastosowanie kryteriów wymienionych w art. 71.

Artykuł 74a

W przypadku gdy dokonano zmiany klasyfikacji produktu leczniczego na podstawie istotnych badań przedklinicznych lub badań klinicznych, właściwe władze nie odwołują się do wyników tych badań i prób podczas rozpatrywania złożonego przez innego wnioskodawcę lub posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wniosku o zmianę klasyfikacji tej samej substancji przez okres jednego roku od udzielenia pozwolenia na pierwotną zmianę.

▼B

Artykuł 75

Każdego roku Państwa Członkowskie przekazują Komisji oraz pozostałym Państwom Członkowskim zmiany wprowadzone w wykazach określonych w art. 73.

TYTUŁ VII

DYSTRYBUCJA HURTOWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Artykuł 76

►M4 1. ◄ Bez uszczerbku dla art. 6 Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe działania w celu zagwarantowania, że na ich terytorium dystrybuuje się wyłącznie produkty lecznicze, w odniesieniu do których pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało przyznane zgodnie z prawem wspólnotowym.

▼M4

2. W przypadku dystrybucji hurtowej i składowania, produkty lecznicze podlegają pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu przyznawanemu zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 lub przez właściwe władze Państwa Członkowskiego zgodnie niniejszą dyrektywą.

3. Jakikolwiek dystrybutor niebędący posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, który zajmuje się przywozem produktu

▼M4

z innego Państwa Członkowskiego, powiadamia o zamiarze przywozu produktu posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz właściwe władze Państwa Członkowskiego, do którego dany produkt zostanie przywieziony. W przypadku produktów, w odniesieniu do których nie przyznano pozwolenia zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004, powiadomienie właściwych władz pozostaje bez uszczerbku dla dodatkowej procedury przewidzianej przepisami prawa tego Państwa Członkowskiego.

▼B

Artykuł 77

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki, aby zagwarantować, że dystrybucja hurtowa produktów leczniczych podlega obowiązkowi posiadania pozwolenia na prowadzenie działalności hurtowej w branży produktów leczniczych, podającego miejsce, na którym obowiązuje.

2. W przypadku gdy osoby upoważnione lub uprawnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności mogą także, w ramach prawa krajowego, zajmować się działalnością gospodarczą w zakresie handlu hurtowego, takie osoby podlegają obowiązkowi uzyskania pozwolenia przewidzianego w ust. 1.

3. Posiadanie pozwolenia na wytwarzanie obejmuje pozwolenie na dystrybucję hurtową produktów leczniczych objętych tych pozwoleniem. Posiadanie pozwolenia na prowadzenie działalności hurtowej w branży produktów leczniczych nie stanowi zwolnienia z obowiązku posiadania pozwolenia na wytwarzanie oraz spełniania warunków określonych w tym względzie, nawet w przypadku gdy działalność w zakresie wytwarzania lub przywozu jest działalnością drugorzędną.

4. Na żądanie Komisji lub dowolnego Państwa Członkowskiego Państwa Członkowskie dostarczają wszelkich właściwych informacji dotyczących pozwoleń jednostkowych, udzielonych na mocy ust. 1.

5. Sprawdzanie osób upoważnionych do zajmowania się działalnością hurtownika w branży produktów leczniczych oraz kontrolę ich siedzib na miejscu przeprowadza się w ramach odpowiedzialności Państwa Członkowskiego, które udzieliło pozwolenia.

6. Państwo Członkowskie, które udzieliło pozwolenia określonego w ust. 1, zawiesza lub cofa wymienione pozwolenie, jeżeli warunki pozwolenia nie są przestrzegane. O takim fakcie dane Państwo Członkowskie bezzwłocznie informuje pozostałe Państwa Członkowskie i Komisję.

7. W razie gdyby Państwo Członkowskie uznało, w odniesieniu do osoby posiadającej pozwolenie udzielone przez inne Państwo Członkowskie w ramach ust. 1, że warunki pozwolenia nie są lub już nie są przestrzegane, niezwłocznie powiadamia Komisję i to inne zainteresowane Państwo Członkowskie. To ostatnie podejmuje konieczne środki i powiadamia Komisję oraz pierwsze Państwo Członkowskie o podjętych decyzjach oraz o uzasadnieniach tych decyzji.

Artykuł 78

Państwa Członkowskie gwarantują, że okres związany z procedurą dotyczącą wniosku w sprawie pozwolenia na dystrybucję nie przekracza 90 dni, licząc od dnia, w którym wniosek wpływa do właściwej władzy zainteresowanego Państwa Członkowskiego.

Właściwe władze mogą, w razie potrzeby, zażądać od składającego wniosek, dostarczenia wszelkich koniecznych informacji dotyczących warunków pozwolenia. W przypadku gdy władza korzysta z tej możliwości, okres ustanowiony w ustępie pierwszym zawiesza się do czasu przedłożenia wymaganych dodatkowych danych.

▼B

Artykuł 79

W celu uzyskania pozwolenia na dystrybucję, składający wniosek musi spełniać poniższe wymagania minimalne:

a) muszą dysponować nadającymi się i odpowiednimi lokalami, urządzeniami i wyposażeniem, tak aby zapewnić należytą/właściwą ochronę i dystrybucję produktów leczniczych;

b) muszą posiadać personel, w szczególności wykwalifikowanego pracownika wyznaczonego jako osobę odpowiedzialną, odpowiadającą warunkom przewidzianym przez ustawodawstwo zainteresowanego Państwa Członkowskiego;

c) muszą zobowiązać się do wypełniania zobowiązań spoczywających na nich zgodnie z art. 80.

Artykuł 80

Posiadacze pozwoleń na dystrybucję muszą spełniać poniższe wymagania minimalne:

a) muszą udostępniać lokale, urządzenia i wyposażenie określone w art. 79 lit. a) w każdym czasie osobom odpowiedzialnym za ich kontrolę;

b) muszą otrzymywać swoje dostawy produktów leczniczych jedynie od podmiotów posiadających pozwolenia na dystrybucję lub zwolnionych od uzyskiwania takich pozwoleń na mocy art. 77 ust. 3;

c) muszą dostarczać produkty lecznicze do podmiotów posiadających pozwolenia na dystrybucję albo upoważnionych lub uprawnionych do dostarczania produktów leczniczych dla ludności w zainteresowanym Państwie Członkowskim;

d) muszą posiadać plan działania w sytuacji awaryjnej, który gwarantuje wykonanie zlecenia z rynku złożonego przez właściwe władze lub przeprowadzonego we współpracy z producentem lub z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedmiotowego produktu leczniczego;

e) muszą prowadzić ewidencję albo w postaci faktur kupna/sprzedaży, albo w wersji na komputerze, albo w innej dowolnej postaci, zawierającej w odniesieniu do każdej transakcji dotyczącej produktów leczniczych otrzymanych lub wysłanych co najmniej poniższe informacje:

— data,

▼M4

— nazwa produktu leczniczego,

▼B

— ilość otrzymana lub dostarczona,

— nazwa i adres dostawcy lub odbiorcy, gdzie stosowne;

f) muszą prowadzić rejestr określony w lit. e) dostępny dla właściwych władz do celów inspekcji przez okres pięciu lat;

g) muszą przestrzegać zasad i wytycznych dobrej praktyki dystrybucyjnej w branży produktów leczniczych, ustanowionej w art. 84.

▼M4

Artykuł 81

W odniesieniu do dostaw produktów leczniczych dla farmaceutów lub osób posiadających pozwolenie lub osób upoważnionych do dostarczania produktów leczniczych odbiorcom publicznym, Państwa Członkowskie nie nakładają jakiegokolwiek obowiązku na posiadającego

▼M4

pozwolenie na dystrybucję, które zostało przyznane przez inne Państwo Członkowskie, w szczególności zobowiązań z tytułu świadczenia usług użyteczności publicznej, bardziej dotkliwych niż obowiązki nakładane na osoby, w odniesieniu do których zostały przyznane uprawnienia do prowadzenia równoważnych działalności.

Posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego oraz dystrybutorzy danego produktu leczniczego wprowadzanego do obrotu w Państwie Członkowskim, w granicach ich obowiązków, zapewniają właściwe i stałe dostawy danego produktu leczniczego dla aptek oraz dla osób upoważnionych do zaopatrywania w produkty lecznicze w taki sposób, że uwzględnione są potrzeby pacjentów w danym Państwie Członkowskim.

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

▼B

Artykuł 82

W zakresie wszystkich dostaw produktów leczniczych dla podmiotu upoważnionego lub uprawnionego do dostawy produktów leczniczych dla ludności w zainteresowanym Państwie Członkowskim upoważniony hurtownik musi dołączyć dokumenty, które umożliwiają ustalenie:

— daty,

▼M4

— nazwa i postać farmaceutyczna produktu leczniczego,

▼B

— dostarczonej ilości,

— nazwy i adresu dostawcy i nadawcy.

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zagwarantowania, że podmioty upoważnione lub uprawnione do dostaw produktów leczniczych dla ludności są w stanie udzielić informacji pozwalającej na prześledzenie ścieżki dystrybucyjnej każdego produktu leczniczego.

Artykuł 83

Przepisy niniejszego tytułu nie stanowią przeszkody dla stosowania bardziej rygorystycznych wymagań przewidzianych w Państwach Członkowskich w odniesieniu do dystrybucji hurtowej:

— substancji narkotycznych lub psychotropowych, w obrębie ich terytoriów,

— produktów leczniczych pozyskiwanych z krwi,

— immunologicznych produktów leczniczych,

— farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych.

▼M4

Artykuł 84

Komisja publikuje wytyczne w sprawie dobrej praktyki dystrybucji. W tym celu Komisja zasięga opinii Komitetu do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi oraz Komitetu Farmaceutycznego ustanowionego na mocy decyzji Rady 75/320/EWG ([1]).

Artykuł 85

Niniejszy tytuł stosuje się do homeopatycznych produktów leczniczych.

▼B

TYTUŁ VIII

REKLAMA

Artykuł 86

1. Do celów niniejszego tytułu „reklama produktów leczniczych" obejmuje dowolną formę obwoźnej informacji, działalności agitacyjnej lub motywowania ukierunkowanego na zachęcanie do przepisywania, dostarczania, sprzedaży lub konsumpcji produktów leczniczych; w szczególności obejmuje:

— reklamę produktów leczniczych adresowaną do ogółu społeczeństwa,

— reklamę produktów leczniczych wobec osób uprawnionych do przepisywania lub dostarczania tych produktów,

— wizyty przedstawicieli handlowych ds. sprzedaży produktów leczniczych, składane osobom uprawnionym do przepisywania recept,

— dostarczanie próbek,

— dostarczanie zachęt do przepisywania lub dostarczania produktów leczniczych poprzez upominki, propozycje lub obietnicę dowolnej korzyści lub gratyfikacji, w formie pieniężnej lub w naturze, z wyjątkiem sytuacji, gdy ich rzeczywista wartość jest znikoma,

— sponsorowanie promocyjnych spotkań, z udziałem osób uprawnionych do przepisywania lub do dostarczania produktów leczniczych,

— sponsorowanie kongresów naukowych z udziałem osób uprawnionych do przepisywania lub do dostarczania produktów leczniczych, w szczególności pokrywanie związanych z tym kosztów podróży i zakwaterowania.

2. Niniejszy tytuł nie obejmuje:

— etykietowania opakowań i ulotek załączonych do nich, z zastrzeżeniem przepisów tytułu V,

— korespondencji, z załączonymi do niej być może materiałami nieposiadającymi charakteru promocyjnego, koniecznej dla udzielenia odpowiedzi na szczególne pytanie dotyczące konkretnego produktu leczniczego,

— opartych na faktach, bogatych w informacje ogłoszeń i materiałów referencyjnych, odnoszących się na przykład do zmian opakowania, ostrzeżenia na temat niepożądanego działania jako części ogólnych zabezpieczeń leków, katalogów handlowych i cenników, o ile nie zawierają odniesienia do właściwości konkretnego produktu,

▼M4

— informacje odnoszące się do zdrowia ludzkiego lub chorób, o ile nie ma odniesienia, nawet pośredniego, do produktów leczniczych.

([1]) Dz.U. L 147 z 9.6.1975, str. 23.

▼B

Artykuł 87

1. Państwa Członkowskie zakazują jakiegokolwiek reklamowania produktu leczniczego, w odniesieniu do którego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie zostało udzielone zgodnie z prawem wspólnotowym.

2. Wszystkie części reklamy produktu leczniczego muszą odpowiadać danym szczegółowym wymienionym w opisie cech produktu.

3. Reklama produktu leczniczego:

— zachęca do racjonalnego stosowania produktu leczniczego poprzez przedstawianie go w sposób obiektywny i bez wyolbrzymiania jego właściwości,

— nie wprowadza w błąd.

▼M4

Artykuł 88

1. Państwa Członkowskie wprowadzają zakaz reklamy o zasięgu ogólnospołecznym produktów leczniczych, które:

a) są dostępne wyłącznie na receptę lekarską, zgodnie z tytułem VI;

b) zawierają substancje określone jako substancje psychotropowe lub substancje narkotyczne na mocy umów prawa międzynarodowego, takich jak Konwencje Organizacji Narodów Zjednoczonych z 1961 r. i 1971 r.

2. Produkty lecznicze, które mogą być objęte reklamą o zasięgu ogólnospołecznym są to produkty, które, z uwagi na ich skład oraz cel działania, są przeznaczone i opracowane do stosowania bez interwencji lekarza do celów diagnostycznych lub bez recepty lub bez monitorowania przebiegu leczenia, w miarę potrzeb, po zasięgnięciu opinii farmaceuty.

3. Państwa Członkowskie są uprawnione do wprowadzenia, na ich terytorium, zakazu reklamy o zasięgu ogólnospołecznym produktów leczniczych, w odniesieniu do których może być zwracany koszt zakupu.

4. Zakaz określony w ust. 1 nie ma zastosowania do kampanii dotyczących szczepień prowadzonych przez branżę i zatwierdzonych przez właściwe władze Państw Członkowskich.

5. Zakaz określony w ust. 1 stosuje się bez uszczerbku dla przepisów art. 14 dyrektywy 89/552/EWG.

6. Państwa Członkowskie wprowadzają zakaz bezpośredniej publicznej dystrybucji produktów leczniczych przez branżę do celów promocyjnych.

TYTUŁ VIIIa

INFORMACJA I REKLAMA

Artykuł 88a

W okresie trzech lat od dnia wejścia w życie dyrektywy 2004/726/WE, Komisja, po przeprowadzeniu konsultacji z organizacjami pacjentów i konsumentów, organizacjami lekarzy i farmaceutów, Państwami Członkowskimi i innymi zainteresowanymi stronami, przedstawi Parlamentowi Europejskiemu i Radzie sprawozdanie dotyczące bieżącej praktyki w zakresie dostępności informacji – w szczególności przez internet – oraz ryzyka i korzyści dla pacjentów.

▼M4

W następstwie analizy powyższych danych, Komisja, jeżeli właściwe, przedstawi propozycje ustalające strategię informacyjną w celu zapewnienia dobrej jakości, obiektywnej, wiarygodnej i niemającej charakteru promocyjnego informacji na temat produktów leczniczych i innych rodzajów leczenia oraz podniesie kwestię wiarygodności źródła informacji.

▼B

Artykuł 89

1. Bez uszczerbku dla art. 88 wszelka reklama produktu leczniczego adresowana do ogółu społeczeństwa:

a) jest określona wyraźnie w taki sposób, że odbiera się ten przekaz jako ogłoszenie reklamowe i że identyfikuje się ten produkt jednoznacznie jako produkt leczniczy;

b) zawiera jako minimum poniższe informacje:

— nazwa produktu leczniczego, a także jego nazwa zwyczajowa, jeżeli produkt zawiera tylko jedną substancję czynną,

— informacje konieczne dla prawidłowego stosowania produktu leczniczego,

— wyraźna, czytelna zachęta do uważnego przeczytania instrukcji na ulotce dołączonej do opakowania lub na opakowaniu zbiorczym zewnętrznym, w zależności od sytuacji.

▼M4

2. Państwa Członkowskie mogą zdecydować, że reklama produktu leczniczego o zasięgu ogólnospołecznym może, nie naruszając ust. 1, obejmować wyłącznie nazwę produktu leczniczego lub jego międzynarodową niezastrzeżoną prawem nazwę, w przypadku istnienia takiej nazwy, lub znak towarowy jeżeli celem reklamy jest wyłącznie przypomnienie produktu.

▼B

Artykuł 90

Reklama produktu leczniczego adresowana do ogółu społeczeństwa nie zawiera żadnego elementu, który:

a) sprawia wrażenie, że wizyta u lekarza lub operacja chirurgiczna jest niekonieczna, w szczególności poprzez oferowanie diagnozy lub sugerowanie terapii drogą korespondencyjną;

b) sugeruje, że wyniki stosowania lekarstwa są gwarantowane, że nie wiążą się one z niepożądanymi działaniami lub że są one lepsze niż w przypadku stosowania innego leczenia lub produktu leczniczego, albo że są w stosunku do nich równorzędne;

c) sugeruje, że zdrowie podmiotu może poprawić się poprzez zażywanie danego lekarstwa;

d) sugeruje, że zdrowie podmiotu mogłoby ucierpieć w wyniku niezażywania lekarstwa; ten zakaz nie ma zastosowania do kampanii szczepień określonych w art. 88 ust. 4;

e) skierowany jest wyłącznie lub głównie do dzieci;

f) dotyczy zalecenia przez naukowców, pracowników służby zdrowia lub osób, które nie należą do żadnej z tych grup, lecz które z racji swojej pozycji społecznej, mogłyby zachęcać do konsumpcji produktów leczniczych;

g) sugeruje, że produkt leczniczy jest środkiem spożywczym, kosmetycznym lub innym produktem konsumpcyjnym;

▼B

h) sugeruje, że bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego wynika z faktu, że jest on naturalny;

i) mógłby, przy pomocy opisu lub szczegółowego przedstawienia przebiegu przypadku chorobowego prowadzić do postawienia mylnej autodiagnozy;

j) odnosi się, w formie nieodpowiedniej, zatrważającej lub wprowadzającej w błąd, do przypisywanych właściwości uzdrawiających;

k) używa, w formie nieodpowiedniej, zatrważającej lub wprowadzającej w błąd, materiałów obrazkowych przedstawiających zmiany w ludzkim organie, spowodowane zmianami chorobowymi lub urazem, lub przez działanie produktu leczniczego na ludzki organ lub jego część.

▼M4

_____

▼B

Artykuł 91

1. Reklamowanie produktu leczniczego wobec osób uprawnionych do przepisywania lub dostarczania takich produktów obejmuje:

— istotne informacje zgodne ze streszczeniem cech charakterystycznych produktu,

— klasyfikację dostaw produktu leczniczego.

Państwa Członkowskie mogą także wymagać, aby taka reklama zawierała cenę sprzedaży lub orientacyjną cenę różnych prezentacji oraz warunki refundacji ze strony organów zabezpieczenia społecznego.

▼M4

2. Państwa Członkowskie mogą zdecydować, że reklama produktu leczniczego skierowana do osób zawodowo zajmujących się przypisywaniem lub dostawą takiego produktu leczniczego może, bez względu na ust. 1, obejmować wyłącznie nazwę produktu leczniczego, lub jego międzynarodową niezastrzeżoną prawem nazwę, w przypadku gdy taka nazwa istnieje, lub znak towarowy, jeżeli celem reklamy jest wyłącznie przypomnienie produktu.

▼B

Artykuł 92

1. Jakakolwiek dokumentacja odnosząca się do produktu leczniczego, przekazywana jako część promocji tego produktu wobec osób uprawnionych do przepisywania lub dostarczania takich produktów obejmuje, jako minimum, dane szczegółowe podane w art. 91 ust. 1 oraz wskazuje datę opracowania i ostatniej aktualizacji.

2. Wszelkie informacje zawarte w dokumentacji określonej w ust. 1 są dokładne, aktualne, możliwe do sprawdzenia i wystarczająco kompletne, aby umożliwić odbiorcy wyrobienie sobie przez nią czy przez niego własnej opinii w sprawie wartości terapeutycznej danego produktu leczniczego.

3. Cytaty, jak również tabele i inne materiały ilustracyjne, pochodzące z pism medycznych lub innych prac naukowych, przeznaczone do wykorzystania w dokumentacji określonej w ust. 1 są wiernie odtworzone, z dokładnym wskazaniem źródła ich pochodzenia.

Artykuł 93

1. Przedstawiciele handlowi ds. sprzedaży produktów leczniczych otrzymują należyte przygotowanie przez firmę, która ich zatrudnia,

▼B

i posiadają wystarczającą wiedzę naukową, aby móc dostarczać informacji dokładnej i możliwie najbardziej pełnej na temat promowanych przez siebie produktów leczniczych.

2. W czasie każdej wizyty przedstawiciele handlowi ds. sprzedaży produktów leczniczych przekazują osobom odwiedzanym lub im udostępniają streszczenie cech charakterystycznych produktu dotyczących każdego produktu leczniczego, który prezentują, łącznie z danymi na temat ceny i warunkami refundacji określonymi w art. 91 ust. 1, o ile pozwala na to ustawodawstwo danego Państwa Członkowskiego.

3. Przedstawiciele handlowi ds. sprzedaży produktów leczniczych przekazują służbom naukowym określonym w art. 98 ust. 1 informacje na temat stosowania produktów leczniczych, które reklamują, ze szczególnym uwzględnieniem jakichkolwiek działań niepożądanych, przedstawionym im przez osoby, które odwiedzają.

Artykuł 94

1. W przypadku gdy produkty lecznicze promuje się wobec osób uprawnionych do ich przepisywania lub do dostarczania, nie można takim osobom dostarczać, oferować lub obiecywać żadnych upominków, korzyści pieniężnych lub świadczeń w naturze, chyba że są niedrogie i wiążą się z praktyką medyczną lub farmaceutyczną.

▼M4

2. Gościnność na promocjach sprzedaży jest zawsze ściśle ograniczona do zakresu głównego celu oraz nie może być adresowana do osób innych niż osoby wykonujące zawód związany z ochroną zdrowia.

▼B

3. Osoby uprawnione do przepisywania lub do dostarczania produktów leczniczych nie zabiegają o zachęty zabronione na mocy ust. 1 lub sprzeczne z ust. 2 ani ich nie przyjmują.

4. Ustępy 1, 2 i 3 pozostają bez wpływu na istniejące środki lub praktyki handlowe w Państwach Członkowskich, odnoszące się do cen, marż i rabatów.

▼M4

Artykuł 95

Przepisy art. 94 ust. 1 nie stanowią przeszkody dla gościnności oferowanej, bezpośrednio lub pośrednio, podczas wydarzeń organizowanych wyłącznie dla celów zawodowych i naukowych; taka gościnność jest zawsze ściśle ograniczona do głównego naukowego celu danego wydarzenia; zakazane jest rozszerzanie zakresu gościnności na osoby inne niż osoby wykonujące zawód związany z ochroną zdrowia.

▼B

Artykuł 96

1. Bezpłatne próbki dostarcza się na zasadzie wyjątkowej jedynie osobom uprawnionym do przepisywania lub do dostarczania produktów oraz na poniższych warunkach:

a) ilość próbek każdego produktu leczniczego na receptę, w skali każdego roku jest ograniczona;

b) dostarczanie próbek następuje w odpowiedzi na pisemny wniosek, podpisany i opatrzony datą, złożony przez osobę odpowiedzialną;

c) wymienione dostarczanie próbek objęte jest systemem kontroli i sprawozdawczości;

▼M4

d) każda próbka nie może być większa niż najmniejsza prezentacja produktu na rynku;

▼B

e) każda próbka jest oznaczona „bezpłatna próbka medyczna — nieprzeznaczona na sprzedaż” lub opatrzona innym sformułowaniem posiadającym to samo znaczenie;

f) każdej próbce towarzyszy kopia streszczenia cech charakterystycznych produktu;

g) nie można dostarczać żadnych próbek produktów leczniczych zawierających substancje psychotropowe lub narkotyczne w rozumieniu konwencji międzynarodowych, takich jak konwencje Narodów Zjednoczonych z 1961 i 1971 r.

2. Państwa Członkowskie mogą także wprowadzać dalsze ograniczenia w zakresie dystrybucji próbek niektórych produktów leczniczych.

Artykuł 97

1. Państwa Członkowskie gwarantują, że istnieją odpowiednie i skuteczne metody monitorowania reklamy produktów leczniczych. Metody takie, które można opierać na systemie uprzedniego weryfikowania, w każdym przypadku obejmują przepisy prawa, w którego ramach osoby lub organizacje posiadające, na mocy prawa krajowego, uzasadniony interes w zakazywaniu jakiejkolwiek reklamy niezgodnej z niniejszym tytułem, mogą podejmować działania prawne przeciwko takiej reklamie lub doprowadzić sprawę takiej reklamy do rozpatrzenia przez władzę administracyjną, właściwą do podjęcia decyzji w sprawie skarg albo do wszczęcia właściwego postępowania sądowego.

2. Zgodnie z przepisami prawnymi określonymi w ust. 1 Państwa Członkowskie przyznają sądom i organom administracyjnym uprawnienia umożliwiające im, w przypadkach kiedy uznają takie środki za konieczne, biorąc pod uwagę interesy wszystkich zainteresowanych, w szczególności interes publiczny:

— nakazanie zaprzestania reklamy wprowadzającej w błąd lub wszczęcia właściwego postępowania sądowego w celu nakazania zaprzestania tej reklamy, lub

— jeżeli reklama wprowadzająca w błąd nie została jeszcze opublikowana, ale jej publikacja jest bliska, zakazanie takiej reklamy lub wszczęcie właściwego postępowania w celu wydania zakazu takiej publikacji,

nawet w przypadku braku dowodów straty lub szkody, lub zamiaru albo zaniedbania ze strony reklamującego.

3. Państwa Członkowskie ustanawiają przepis dotyczący środków określonych w akapicie drugim, podejmowanych w trybie przyśpieszonym, ze skutkiem albo tymczasowym albo ostatecznym.

Wybór jednej z dwóch możliwości wymienionych w akapicie pierwszym pozostaje do decyzji każdego Państwa Członkowskiego.

4. Państwa Członkowskie mogą przyznać sądom lub organom administracyjnym uprawnienia umożliwiające im w celu wyeliminowania trwałych skutków reklamy wprowadzającej w błąd, której zaprzestanie zostało nakazane w wyniku ostatecznej decyzji:

— wymaganie publikacji tej decyzji w całości lub w części i w takiej formie, którą uznają za właściwą,

— wymaganie dodatkowo publikacji informacji o sprostowaniu.

5. Ustępy 1-4 nie wykluczają dobrowolnej kontroli reklamy produktów leczniczych przez organy środowiskowe oraz odwoływanie się do takich organów, jeżeli postępowanie przed takimi organami jest

▼B

możliwe w uzupełnieniu do postępowania sądowego lub administracyjnego, określonego w ust. 1.

Artykuł 98

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu posiada w ramach swojego przedsiębiorstwa służby naukowe zajmujące się informacjami na temat produktów leczniczych, które wprowadza się do obrotu.

2. Posiadacz pozwolenia:

— udostępnia władzom lub organom odpowiedzialnym za monitorowanie reklamy produktów leczniczych próbki wszystkich ogłoszeń reklamowych pochodzących z jego przedsiębiorstwa, łącznie z oświadczeniem wskazującym osoby, do których są one kierowane, lub przekazuje im te próbki, sposoby upowszechniania oraz termin pierwszego upowszechniania,

— gwarantuje, że reklama produktów leczniczych przez jego przedsiębiorstwo spełnia wymagania niniejszego tytułu,

— sprawdza, czy przedstawiciele handlowi ds. sprzedaży produktów leczniczych zatrudnieni w jego przedsiębiorstwie zostali należycie przeszkoleni i czy wypełniają obowiązki na nich nałożone na mocy art. 93 ust. 2 i 3,

— dostarcza władzom lub organom odpowiedzialnym za monitorowanie reklamy produktów leczniczych informacji i pomocy, jakich wymagają w celu wykonywania swoich obowiązków,

— gwarantuje, że decyzje podejmowane przez władze lub organy odpowiedzialne za monitorowanie reklamy produktów leczniczych są niezwłocznie i całkowicie przestrzegane.

▼M4

3. Państwa Członkowskie nie wprowadzają zakazu współpromowania produktu przez posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz jednego lub więcej przedsiębiorców wskazanych przez posiadającego pozwolenie.

▼B

Artykuł 99

Państwa Członkowskie podejmują właściwe środki w celu zagwarantowania, że przepisy niniejszego tytułu są stosowane, oraz w szczególności ustalają, jakie kary nakłada się, w przypadku gdy przepisy przyjęte w wykonaniu tytułu są naruszane.

▼M4

Artykuł 100

Reklama homeopatycznych produktów leczniczych określonych w art. 14 ust. 1 podlega zastrzeżeniu niniejszego tytułu, z wyjątkiem art. 87 ust. 1.

Jednakże wyłącznie informacje określone w art. 69 ust. 1 mogą być stosowane w reklamie takich produktów leczniczych.

▼B

TYTUŁ IX

NADZÓR FARMAKOLOGICZNY

Artykuł 101

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki, aby zachęcać lekarzy i innych pracowników służby zdrowia do składania do właściwych władz sprawozdań na temat podejrzewanych niepożądanych działań.

▼M4

Państwa Członkowskie mogą nakładać szczególne wymagania na lekarzy i inne osoby wykonujące zawód związany z ochroną zdrowia w odniesieniu do zgłaszania podejrzenia poważnych lub nieoczekiwanych działań niepożądanych.

Artykuł 102

W celu zapewnienia przyjęcia właściwych decyzji regulujących dotyczących produktów leczniczych dopuszczonych we Wspólnocie, uwzględniając informacje uzyskane na temat podejrzenia działań niepożądanych wywołanych stosowaniem produktów leczniczych w normalnych warunkach, Państwa Członkowskie tworzą system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. System wykorzystuje się do celów gromadzenia informacji użytecznych w nadzorowaniu produktów leczniczych, w szczególności w odniesieniu do działań niepożądanych dla organizmu człowieka, oraz do celów oceny takich informacji pod kątem naukowym.

Państwa Członkowskie zapewniają, że odpowiednie informacje gromadzone w ramach systemu są przekazywane pozostałym Państwom Członkowskim i Agencji. Informacje rejestruje się w bazie danych określonej w art. 57 ust. 1 lit. l) akapit drugi rozporządzenia (WE) nr 726/2004 oraz są one stale dostępne dla Państw Członkowskich, a także bezzwłocznie udostępniane ogółowi odbiorców.

W systemie uwzględnia się także wszelkie dostępne informacje w sprawie nieprawidłowego stosowania oraz nadużywania produktów leczniczych co może mieć wpływ na ocenę ryzyka i korzyści tych produktów.

Artykuł 102a

Zarządzanie środkami przeznaczonymi na dokonywanie czynności związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, funkcjonowaniem sieci informacyjnych oraz nadzór rynku znajduje się pod stałą kontrolą właściwych władz w celu zagwarantowania niezależności środków.

▼B

Artykuł 103

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu posiada stale i ciągle do swej dyspozycji odpowiednio wykwalifikowaną osobę odpowiedzialną za nadzór farmakologiczny.

▼M4

Taka osoba wykwalifikowana posiada stałe miejsce zamieszkania lub pobytu na terytorium Wspólnoty i jest odpowiedzialna za:

▼B

a) utworzenie i utrzymywanie systemu, który zapewnia, że informacje o wszystkich podejrzanych działaniach niepożądanych, które zostały

▼B

zgłoszone personelowi przedsiębiorstwa, włączając w to jego przedstawicieli, są zbierane i porównywane w taki sposób, aby były dostępne co najmniej w jednym punkcie we Wspólnocie;

b) przygotowanie dla właściwe władz sprawozdań, określonych w art. 104, w takiej formie, jaka może być przewidziana przez te władze zgodnie z wytycznymi określonymi w art. 106 ust. 1;

c) zapewnienie, że każdy wniosek pochodzący od właściwych władz, dotyczący dostarczenia dodatkowych informacji potrzebnych dla oceny korzyści i ryzyka płynących ze stosowania produktu leczniczego, uzyska pełną i szybką odpowiedź, łącznie z dostarczeniem informacji o wielkości sprzedaży lub ilości recept na produkt leczniczy, którego to dotyczy;

d) dostarczenie do właściwych władz wszelkich innych informacji odnoszących się do oceny korzyści i ryzyka płynących ze stosowania produktu leczniczego, wraz z właściwą informacją dotyczącą badań nadzoru po wprowadzeniu do obrotu.

▼M4

Artykuł 104

1. Posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest zobowiązany do przechowywania szczegółowych informacji dotyczących wszystkich podejrzanych działań niepożądanych występujących wewnątrz Wspólnoty albo w państwie trzecim.

Z zastrzeżeniem okoliczności wyjątkowych, takie informacje o działaniach niepożądanych przekazywane są drogą elektroniczną w postaci sprawozdań zgodnie z wytycznymi określonymi w art. 106 ust. 1.

2. Posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest zobowiązany do rejestrowania wszelkich informacji o podejrzanych poważnych działaniach niepożądanych, które są mu przekazywane przez osoby wykonujące zawód związany z ochroną zdrowia, oraz jest zobowiązany do przekazywania takich informacji bezzwłocznie właściwym władzom Państwa Członkowskiego, na którego terytorium wystąpił przypadek podejrzanych poważnych niepożądanych działań, nie później niż w terminie 15 dni od dnia otrzymania informacji.

3. Posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest zobowiązany do rejestrowania oraz bezzwłocznego zgłaszania właściwym władzom Państwa Członkowskiego, na którego terytorium wystąpił taki przypadek, wszelkich innych podejrzanych poważnych działań niepożądanych, które spełniają kryteria wymogu powiadamiania zgodnie z wytycznymi określonymi w art. 106 ust. 1, w odniesieniu do których w sposób uzasadniony przewiduje się, że posiadający pozwolenie posiada stosowną wiedzę. Posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest zobowiązany do zgłaszania takich informacji nie później niż w terminie 15 dni od dnia ich otrzymania.

4. Posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewnia, że wszelkie podejrzane ciężkie nieoczekiwane działania niepożądane oraz jakiekolwiek podejrzenie przeniesienia za pośrednictwem produktu leczniczego jakiegokolwiek czynnika zakaźnego występujące na terytorium państwa trzeciego zgłaszane jest bezzwłocznie zgodnie z wytycznymi określonymi w art. 106 ust. 1, w taki sposób, że Agencja oraz właściwe władze Państw Członkowskich, w których dany produkt leczniczy jest dopuszczony, są o tym powiadomione, nie później niż w terminie 15 dni od dnia otrzymania informacji przez posiadającego pozwolenie.

5. W drodze odstępstwa od ust. 2, 3 i 4, w przypadku produktów leczniczych objętych dyrektywą 87/22/EWG lub produktów leczniczych, które podlegają procedurom ustanowionym w art. 28 i 29 niniejszej dyrektywy, lub które stały się przedmiotem postępowań na mocy art. 32, 33 i 34 niniejszej dyrektywy, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewnia również, że wszelkie podejrzane

▼M4

poważne działania niepożądane występujące we Wspólnocie podlegają zgłoszeniu w taki sposób, aby informacje o nich były dostępne dla referencyjnego Państwa Członkowskiego lub jakichkolwiek właściwych władz działających jako referencyjne Państwo Członkowskie. Referencyjne Państwo Członkowskie ponosi odpowiedzialność za analizowanie i monitorowanie takich działań niepożądanych.

6. O ile nie zostały ustanowione inne wymogi jako warunek dla przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, lub zostały ustanowione później, jak określono w wytycznych określonych w art. 106 ust. 1, zgłoszenia wszelkich niepożądanych działań przedkłada się właściwym władzom w postaci okresowego uaktualniającego sprawozdania bezpieczeństwa, niezwłocznie na żądanie albo co najmniej raz na sześć miesięcy po przyznaniu pozwolenia oraz do momentu wprowadzenia do obrotu. Okresowe uaktualniające sprawozdanie bezpieczeństwa przedkłada się również niezwłocznie ma żądanie lub co najmniej raz na sześć miesięcy w okresie dwóch pierwszych lat następujących po wstępnym wprowadzeniu do obrotu oraz raz na rok w kolejnych dwóch latach. Ponadto sprawozdanie przedkłada się w okresach trzyletnich albo niezwłocznie na żądanie.

Okresowo aktualizowane sprawozdanie bezpieczeństwa zawiera naukową ocenę korzyści i ryzyka wynikających ze stosowania produktu leczniczego.

▼M7

7. Komisja może zmienić ust. 6 w świetle doświadczeń nabytych w ramach jego stosowania. Środek ten, mający na celu zmianę elementów innych niż istotne niniejszej dyrektywy, przyjmowany jest zgodnie z procedurą regulacyjną połączoną z kontrolą, o której mowa w art. 121 ust. 2a.

▼M4

8. W ślad za udzieleniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, posiadający pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może wystąpić z wnioskiem o zmianę terminów określonych w ust. 6 zgodnie z procedurą ustanowioną na mocy rozporządzenia Komisji (WE) nr 1084/2003 ([1]).

9. Posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie może przedstawiać ogółowi społeczeństwa informacji odnoszących się do nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do danego dopuszczonego produktu leczniczego bez uprzedniego lub jednoczesnego powiadomienia właściwych władz.

W każdym przypadku, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewnia, że takie informacje są przedstawione w sposób obiektywny oraz nie są informacjami wprowadzającymi w błąd.

Państwa Członkowskie podejmują niezbędne środki w celu zapewnienia, że posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, który nie wykonuje zobowiązań podlega skutecznym, proporcjonalnym i odstraszającym sankcjom.

Artykuł 105

1. Agencja, we współpracy z Państwami Członkowskimi i Komisją ustanawia sieć przetwarzania danych w celu ułatwienia wymiany informacji dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych wprowadzonych do obrotu we Wspólnocie w celu umożliwienia wszystkim właściwym władzom dostępu do informacji w tym samym czasie.

2. Korzystając z sieci określonej w ust. 1, Państwa Członkowskie zapewniają, że zgłoszenia podejrzanych poważnych działań niepożądanych, które miały miejsce na ich terytorium są bezpośrednio dostępne

([1]) Dz.U. L 159 z 27.6.2003, str. 1.

▼M4

do wiadomości Agencji i pozostałych Państw Członkowskich, w każdym przypadku najpóźniej w terminie 15 dni od dnia powiadomienia.

3. Państwa Członkowskie zapewniają, że sprawozdania o podejrzanych poważnych działaniach niepożądanych, które wystąpiły na ich terytorium, są niezwłocznie udostępniane posiadającemu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, oraz w żadnym przypadku nie później niż w terminie 15 dni od ich zgłoszenia.

Artykuł 106

1. W celu ułatwienia wymiany informacji o nadzorze farmakologicznym we Wspólnocie, Komisja, po konsultacji z Agencją, Państwami Członkowskimi i zainteresowanymi stronami opracowuje wytyczne dotyczące zbierania, weryfikacji i przedstawiania sprawozdań o działaniach niepożądanych, wraz z wymogami technicznymi dla wymiany elektronicznej informacji o nadzorze farmakologicznym zgodnie z międzynarodowo przyjętymi formami, oraz publikuje odniesienie do międzynarodowo przyjętej terminologii.

Działając zgodnie z wytycznymi, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu stosują międzynarodowo przyjętą terminologię medyczną do celów sprawozdań o niepożądanych działaniach.

Wytyczne te opublikowane zostaną w tomie 9 zasad dotyczących produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej i uwzględnią prace międzynarodowej harmonizacji prowadzone w dziedzinie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

2. W celu interpretacji definicji określonych w art. 1 pkt 11–16 oraz zasad wymienionych w niniejszym tytule, posiadający pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz właściwe władze przestrzegają wytycznych określonych w ust. 1.

Artykuł 107

1. W przypadku gdy w następstwie oceny danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii Państwo Członkowskie uznaje, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno zostać zawieszone, unieważnione lub zmienione zgodnie z wytycznymi określonymi w art. 106 ust. 1, niezwłocznie powiadamia o tym Agencję, pozostałe Państwa Członkowskie oraz posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

2. W przypadku konieczności podjęcia pilnego działania w celu ochrony zdrowia publicznego, zainteresowane Państwo Członkowskie może zawiesić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, o ile Agencja, Komisja i inne Państwa Członkowskie zostaną powiadomione nie później niż następnego dnia roboczego.

Kiedy Agencja jest powiadomiona zgodnie z ust. 1 w odniesieniu do zawieszeń i unieważnień, lub zgodnie z akapitem pierwszym niniejszego ustępu, komitet przygotowuje opinię w terminie ustalonym w zależności od pilności sprawy. W odniesieniu do zmian, komitet może przygotować opinię na wniosek Państwa Członkowskiego.

Działając na podstawie takiej opinii, Komisja może zażądać, aby wszystkie Państwa Członkowskie, w których produkt był wprowadzony do obrotu, podjęły niezwłocznie środki tymczasowe.

▼M7

Decyzja w sprawie niezbędnych środków dotyczących danego produktu podejmowana jest zgodnie z procedurą zarządzającą, o której mowa w art. 121 ust. 3.

▼M7

Artykuł 108

Komisja przyjmuje wszelkie zmiany, które mogą być konieczne do aktualizacji przepisów art. 101–107 w celu uwzględnienia postępu naukowego i technicznego. Środek ten, mający na celu zmianę elementów innych niż istotne niniejszej dyrektywy, przyjmowany jest zgodnie z procedurą regulacyjną połączoną z kontrolą, o której mowa w art. 121 ust. 2a.

▼B

TYTUŁ X

PRZEPISY SPECJALNE W SPRAWIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH POCHODZĄCYCH Z LUDZKIEJ KRWI I LUDZKIEGO OSOCZA

▼M1

Artykuł 109

W celu pobierania i badania krwi ludzkiej i osocza stosuje się dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 stycznia 2003 r. ustanawiającą normy jakości i bezpiecznego pobierania, testowania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi ludzkiej i składników krwi, zmieniającą dyrektywę 2001/83/WE ([1]).

▼B

Artykuł 110

Państwa Członkowskie podejmują konieczne środki w celu wspierania samowystarczalności Wspólnoty w zakresie ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza. W tym celu będą zachęcać do dobrowolnego nieodpłatnego oddawania krwi lub osocza i podejmują konieczne środki w celu rozwijania produkcji i wykorzystania produktów uzyskiwanych z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza pochodzących z dobrowolnego nieodpłatnego krwiodawstwa. Państwa Członkowskie niezwłocznie powiadomią Komisję o takich środkach.

TYTUŁ XI

NADZÓR I SANKCJE

Artykuł 111

▼M4

1. Właściwe władze zainteresowanego Państwa Członkowskiego zapewniają, w drodze powtarzających się inspekcji, oraz w miarę potrzeb w drodze niezapowiedzianych inspekcji, oraz gdzie właściwe, w drodze wystąpienia do Państwowego Laboratorium Kontroli Środków Leczniczych lub do wyznaczonego do tych celów laboratorium o przeprowadzenie badań i prób, że wymogi prawne dotyczące produktów leczniczych są przestrzegane.

Właściwe władze mogą również przeprowadzić niezapowiedziane inspekcje w siedzibie producenta substancji czynnych stosowanych jako surowce wyjściowe, lub w siedzibie posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w każdym przypadku, gdy uznają, że istnieją podstawy dla podejrzeń nieprzestrzegania zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania określonych w art. 47. Takie inspekcje mogą również być przeprowadzone na żądanie Państwa Członkowskiego, Komisji lub Agencji.

([1]) Dz.U. L 33 z 8.2.2003, str. 30.

▼M4

W celu sprawdzenia czy dane przedłożone w celu uzyskania zgodności certyfikatu z monografami Farmakopei Europejskiej, organ normalizujący nomenklatury oraz normy jakości w rozumieniu Konwencji dotyczącej opracowania Farmakopei Europejskiej ([1]) (Dyrekcja Europejska do spraw jakości produktów leczniczych) może wystąpić do Komisji lub Agencji z żądaniem przeprowadzenia takich inspekcji w przypadku gdy dany surowiec wstępny jest przedmiotem monografu Farmakopei Europejskiej.

Właściwy organ zainteresowanego Państwa Członkowskiego może przeprowadzić inspekcje surowców wyjściowych producenta na specjalne żądanie samego producenta.

Takie inspekcje przeprowadzane są przez przedstawicieli właściwych władz, którzy posiadają upoważnienie do:

a) kontroli wytwórczych lub handlowych przedsiębiorstw producentów produktów leczniczych lub substancji czynnych stosowanych jako surowce wyjściowe, oraz jakichkolwiek laboratoriów, w których posiadający pozwolenie na wprowadzenie do obrotu przeprowadził badania sprawdzające na podstawie art. 20;

b) pobierania próbek w celu przeprowadzenia niezależnych badań przez Państwowe Laboratorium Kontroli Środków Leczniczych albo przez laboratorium wyznaczone do tych celów przez Państwo Członkowskie;

c) badania wszelkich dokumentów odnoszących się do przedmiotu inspekcji, z zastrzeżeniem obowiązujących przepisów w Państwach Członkowskich w dniu 21 maja 1975 r., które nakładają ograniczenia na te kompetencje w odniesieniu do opisu metody wytwarzania;

d) kontroli siedziby, rejestrów i dokumentów posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wszelkich przedsiębiorstw zaangażowanych przez posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu do przeprowadzania czynności określonych w tytule IX, w szczególności w art. 103 i 104.

▼B

2. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe kroki w celu zapewnienia, że procesy produkcyjne stosowane przy wytwarzaniu produktów immunologicznych są w odpowiedni sposób potwierdzone i że zapewniają poszczególnym partiom wyrównany poziom jakości.

▼M4

3. Po przeprowadzeniu każdej inspekcji jak określono w ust. 1, urzędnicy będący przedstawicielami właściwych władz sporządzają sprawozdania, w których stwierdza się, czy producent przestrzega zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania ustanowionej w art. 47 lub, gdzie właściwe, czy przestrzega wymogów ustanowionych w art. 101–108. O treści tych sprawozdań powiadamia się producenta lub posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, w odniesieniu do których została przeprowadzona inspekcja.

4. Bez uszczerbku dla jakichkolwiek umów jakie mogły zostać zawarte pomiędzy Wspólnotą a państwami trzecimi, Państwo Członkowskie, Komisja lub Agencja mogą zażądać przeprowadzenia inspekcji, jak określono w ust. 1, w odniesieniu do producenta z siedzibą w państwie trzecim.

5. W terminie 90 dni od dnia inspekcji, jak określono w ust. 1, certyfikat dobrej praktyki wytwarzania wydaje się producentowi, jeżeli wynik inspekcji wykazuje, że producent przestrzega zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania przewidzianych na mocy przepisów prawa wspólnotowego.

([1]) Dz.U. L 158 z 25.6.1994, str. 19.

▼M4

Certyfikat wydaje się, jeżeli inspekcje przeprowadza się jako część procedury certyfikacyjnej do celów systemu monografii Farmakopei Europejskiej.

6. Państwa Członkowskie wprowadzają dane o wydanych certyfikatach dobrej praktyki wytwarzania do wspólnotowej bazy danych zarządzanej przez Agencję w imieniu Wspólnoty.

7. Jeżeli w następstwie inspekcji, jak określono w ust. 1, stwierdza się, że producent nie przestrzega zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania określonych na mocy prawodawstwa wspólnotowego, informacje wprowadza się do wspólnotowej bazy danych, jak określono w ust. 6.

▼B

Artykuł 112

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zagwarantowania, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego oraz, gdzie stosowne, posiadacz pozwolenia na wytwarzanie, dostarczają dowodów kontroli przeprowadzonych w odniesieniu do produktu leczniczego i/lub składników oraz kontroli przeprowadzonych na pośrednim etapie procesu wytwarzania, zgodnie z metodami ustanowionymi w art. 8 ust. 3 lit. h).

Artykuł 113

Do celów wykonania art. 112 Państwa Członkowskie mogą wymagać od wytwórców produktów immunologicznych przedłożenia właściwej władzy wszelkich sprawozdań pokontrolnych, podpisanych przez osobę upoważnioną zgodnie z art. 51.

Artykuł 114

1. W przypadku gdy uznaje się to za niezbędne w interesie zdrowia publicznego, Państwo Członkowskie może wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

— szczepionek zawierających atenuowane drobnoustroje,

— immunologicznych produktów leczniczych stosowanych w początkowym uodpornianiu niemowląt lub innych grup ryzyka,

— immunologicznych produktów leczniczych stosowanych w programach szczepień w ramach publicznej służby zdrowia,

— nowych immunologicznych produktów leczniczych lub immunologicznych produktów leczniczych wytwarzanych przy użyciu nowych lub zmienionych rodzajów technologii lub nowych dla konkretnego producenta, w okresie przejściowym wymienionym zwykle w pozwoleniu,

składania próbek z każdej partii towaru ładowanego luzem i/lub produktu zbadania ►M4 przez Państwowe Laboratorium Kontroli Środków Leczniczych albo przez laboratorium, które Państwo Członkowskie wyznaczyło do tego celu ◄, przed wprowadzeniem do obrotu, chyba że w przypadku partii wytworzonej w innym Państwie Członkowskim właściwe władze w tamtym Państwie Członkowskim uprzednio zbadały daną partię i oświadczyły, że jest ona zgodna z zatwierdzonymi wymogami. Państwa Członkowskie gwarantują, że takie badanie przeprowadzone jest w ciągu 60 dni od daty otrzymania próbek.

2. W przypadku gdy w interesie zdrowia publicznego prawo Państwa Członkowskiego to przewiduje, właściwe władze mogą wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w zakresie

▼B

produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza, składania próbek z każdej partii towaru pakowanego luzem i/lub produktu leczniczego do zbadania ►M4 przez Państwowe Laboratorium Kontroli Środków Leczniczych albo przez laboratorium, które Państwo Członkowskie wyznaczyło do tego celu ◄, przed zwolnieniem do swobodnego obrotu, chyba że w przypadku partii wytworzonej w innym Państwie Członkowskim właściwe władze w tamtym Państwie Członkowskim uprzednio zbadały daną partię i oświadczyły, że jest ona zgodna z zatwierdzonymi wymogami. Państwa Członkowskie gwarantują, że takie badanie przeprowadzone jest w ciągu 60 dni od daty otrzymania próbek.

Artykuł 115

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zagwarantowania, że procesy wytwarzania i oczyszczania stosowane w przygotowaniu produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza są w odpowiedni sposób potwierdzone i zapewniają poszczególnym partiom wyrównany poziom jakości oraz gwarancję braku szczególnego skażenia wirusowego, o tyle o ile pozwala na to stan technologii. W tym celu producenci zgłaszają właściwym władzom metody stosowane w celu ograniczenia lub wyeliminowania wirusów chorobotwórczych, które są łatwo przenoszone przez produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza. Właściwe władze mogą złożyć próbkę towaru ładowanego luzem i/lub produktu leczniczego do zbadania przez laboratorium państwowe lub laboratorium wyznaczone w tym celu albo w czasie rozpatrywania wniosku zgodnie z art. 19 lub po udzieleniu pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

▼M4

Artykuł 116

Właściwe władze zawieszają, unieważniają, cofają albo zmieniają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w następstwie przyjęcia stanowiska, że produkt jest szkodliwy w normalnych warunkach stosowania, lub że zachodzą braki w skuteczności terapeutycznej produktu, lub że równowaga ryzyka i korzyści nie jest korzystna w normalnych warunkach stosowania, lub że jakościowy i ilościowy skład nie jest zgodny z podanym. Brak skuteczności leczniczej zachodzi w przypadku gdy zostanie stwierdzone, że produkt leczniczy nie może powoduje skutków terapeutycznych.

Pozwolenie również się zawiesza, unieważnia, cofa albo zmienia w przypadku gdy dane szczegółowe dołączone do wniosku jak określono w art. 8 lub w art. 10, 10a, 10b, 10c i 11 są nieprawidłowe, albo zostały zmienione zgodnie z art. 23, albo w przypadku gdy nie zostały przeprowadzone kontrole określone w art. 112.

▼B

Artykuł 117

▼M4

1. Bez uszczerbku dla środków przewidzianych w art. 116, Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe kroki w celu zapewnienia, że dostawa produktu leczniczego jest zakazana oraz że produkt leczniczy jest wycofany z rynku, jeżeli przyjęto stanowisko, że:

a) produkt leczniczy jest szkodliwy w normalnych warunkach stosowania; lub

b) zachodzą braki skuteczności terapeutycznej; lub

c) równowaga korzyści i ryzyka jest niekorzystna w dopuszczonych warunkach stosowania; lub

▼M4

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

e) kontrole produktu leczniczego lub składników oraz kontrole etapu przejściowego procesu produkcyjnego nie zostały przeprowadzone albo jakikolwiek inny wymóg lub obowiązek odnoszący się do przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie został spełniony.

▼B

2. Właściwe władze mogą ograniczyć zakaz dostaw produktu lub jego wycofanie z rynku do tych partii, które są przedmiotem sporu.

Artykuł 118

1. Właściwe władze zawieszają lub cofają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla kategorii preparatów lub dla wszystkich preparatów, w przypadku gdy jedno z wymagań ustanowionych w art. 41 nie jest już spełniane.

2. W uzupełnieniu do środków określonych w art. 117 właściwe władze mogą zawiesić wytwarzanie lub przywóz produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich albo zawiesić lub cofnąć pozwolenie na wytwarzanie dla kategorii preparatów lub dla wszystkich preparatów, w przypadku gdy nie są przestrzegane art. 42, 46, 51 i 112.

▼M4

Artykuł 119

Przepisy niniejszego tytułu stosuje się do homeopatycznych produktów leczniczych.

▼B

TYTUŁ XII

STAŁY KOMITET

▼M7

Artykuł 120

Komisja przyjmuje konieczne zmiany w celu dostosowania załącznika I do postępu naukowego i technicznego. Środki te, mające na celu zmianę elementów innych niż istotne niniejszej dyrektywy, przyjmowane są zgodnie z procedurą regulacyjną połączoną z kontrolą, o której mowa w art. 121 ust. 2a.

▼M4

Artykuł 121

1. Komisja jest wspomagana przez Stały Komitet do spraw Produktów Leczniczych, zwany dalej „stałym komitetem”, w zadaniu dostosowywania do postępu technicznego dyrektyw w sprawie usuwania barier technicznych w handlu sektora produktów leczniczych.

2. W przypadku gdy przywołuje się ten ustęp, stosuje się art. 5 i 7 decyzji 1999/468/WE, uwzględniając przepisy art. 8 decyzji.

Okres określony w art. 5 ust. 6 decyzji 1999/468/WE ustala się na trzy miesiące.

▼M7

2a. W przypadku odesłania do niniejszego ustępu stosuje się art. 5a ust. 1–4 oraz art. 7 decyzji 1999/468/WE, z uwzględnieniem przepisów jej art. 8.

▼M4

3. W przypadku gdy przywołuje się ten ustęp, stosuje się art. 4 i 7 decyzji 1999/468/WE, uwzględniając przepisy art. 8 decyzji.

▼M4

Okres określony w art. 4 ust. 3 decyzji 1999/468/WE ustala się na jeden miesiąc.

▼M7

4. Regulamin wewnętrzny stałego komitetu podaje się do wiadomości publicznej.

▼B

TYTUŁ XIII

PRZEPISY OGÓLNE

▼M4

Artykuł 122

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że zainteresowane właściwe władze przekazują sobie wzajemnie informacje odpowiednie do celów zagwarantowania, że spełnione są wymogi nałożone na pozwolenia określone w art. 40 i 77, na certyfikatach określonych w art. 111 ust. 5 lub na pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

2. Na podstawie uzasadnionego wniosku, Państwa Członkowskie niezwłocznie przekazują sprawozdania, określone w art. 111 ust. 3, właściwym władzom innego Państwa Członkowskiego.

3. Wnioski ustalone zgodnie z art. 111 ust. 1 są ważne w całej Wspólnocie.

Jednakże w przypadkach wyjątkowych, Państwo Członkowskie niezwłocznie powiadamia Komisję i Agencję o niemożliwości, z powodów uzasadnionych względami ochrony zdrowia publicznego, do przyjęcia wniosków wynikających z inspekcji na mocy art. 111 ust. 1. Agencja powiadamia zainteresowane Państwa Członkowskie.

Gdy Komisja zostanie powiadomiona o takich rozbieżnościach opinii, może, po konsultacji z zainteresowanymi Państwami Członkowskimi, wystąpić do inspektora, który przeprowadził pierwotną inspekcję, o przeprowadzenie ponownej inspekcji; inspektorowi mogą towarzyszyć dwaj inni inspektorzy z Państw Członkowskich, które nie są stronami sporu.

▼B

Artykuł 123

1. Każde Państwo Członkowskie podejmuje właściwe środki w celu zagwarantowania, że decyzje w sprawie wprowadzenia do obrotu, odmowy lub cofnięcia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, anulowania decyzji odmawiającej pozwolenia lub je cofającej, zakazu dostaw lub wycofania produktu z rynku, łącznie z uzasadnieniem, na jakim takie decyzje są oparte, zostaną zgłoszone niezwłocznie do Agencji.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest zobowiązany do niezwłocznego powiadamiania Państw Członkowskich o każdym działaniu podjętym przez niego w celu zawieszenia obrotu produktu leczniczego lub wycofania produktu z rynku, łącznie z powodami takiego działania, jeśli to dotyczy skuteczności produktu leczniczego lub ochrony zdrowia publicznego. Państwa Członkowskie zapewnią, aby informacja ta została udostępniona Agencji.

3. Państwa Członkowskie zapewniają, że odpowiednie informacje o działaniach podjętych w zastosowaniu ust. 1 i 2, które mogą wpłynąć ujemnie na ochronę zdrowia publicznego w państwach trzecich, są niezwłocznie przedstawiane Światowej Organizacji Zdrowia, z kopią do Agencji.

4. Komisja publikuje co roku wykaz produktów leczniczych, które są zakazane we Wspólnocie.

▼B

Artykuł 124

Państwa Członkowskie przekazują sobie wzajemnie wszelkie informacje niezbędne do zagwarantowania jakości i bezpieczeństwa homeopatycznych produktów leczniczych produkowanych i wprowadzonych do obrotu we Wspólnocie, w szczególności informacje, określone w art. 122 i 123.

Artykuł 125

Każda decyzja, określona w niniejszej dyrektywie, podejmowana przez właściwe władze Państwa Członkowskiego zawiera szczegółowe uzasadnienia, na których jest oparta.

Taka decyzja jest notyfikowana zainteresowanej stronie, łącznie z informacją co do dostępnego jej zadośćuczynienia w ramach obowiązujących ustawodawstw i co do dopuszczalnego okresu na wystąpienie w sprawie takiego zadośćuczynienia.

▼M4

Powszechnie udostępnia się decyzje przyznające lub unieważniające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

▼B

Artykuł 126

Nie można odmówić, zawiesić lub cofnąć pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, jak tylko z przyczyn określonych w niniejszej dyrektywie.

Nie można podjąć żadnej decyzji dotyczącej zawieszenia wytwarzania lub przywozu produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich, zakazu dostaw lub wycofania z rynku produktu leczniczego, jak tylko z przyczyn określonych w art. 117 i 118.

▼M4

Artykuł 126a

1. W przypadku braku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub oczekiwania na rozpatrzenie wniosku odnośnie do produktu leczniczego dopuszczonego w innym Państwie Członkowskim zgodnie z niniejszą dyrektywą, Państwo Członkowskie, z powodów uzasadnionych względami ochrony zdrowia publicznego, może zezwolić na wprowadzenie do obrotu danego produktu leczniczego.

2. W przypadku skorzystania z tej możliwości, Państwo Członkowskie przyjmuje środki niezbędne w celu zapewnienia, że wymogi niniejszej dyrektywy są przestrzegane, w szczególności wymogi określone w tytułach V, VI, VIII, IX i XI.

3. Przed przyznaniem takiego pozwolenia Państwo Członkowskie:

a) powiadamia posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Państwie Członkowskim, w którym przedmiotowy produkt jest dopuszczony, o propozycji przyznania pozwolenia na mocy niniejszego artykułu w odniesieniu do przedmiotowego produktu; oraz

b) występuje do właściwych władz w tym Państwie o dostarczenie kopii raportu oceniającego, określonego w art. 21 ust. 4, i kopii obowiązującego w odniesieniu do przedmiotowego produktu leczniczego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

4. Komisja ustanawia publicznie dostępny rejestr produktów leczniczych dopuszczonych na mocy ust. 1. Państwa Członkowskie powiadamiają Komisję o dopuszczeniu jakiegokolwiek produktu leczniczego albo o unieważnieniu dopuszczenia, na mocy ust. 1, włącznie z podaniem imienia i nazwiska lub nazwy i stałego adresu posiadają-

▼M4

cego pozwolenie. Komisja wprowadza odpowiednio zmiany do rejestru produktów leczniczych oraz udostępnia rejestr na stronie internetowej Komisji.

5. Nie później niż do dnia 30 kwietnia 2008 r., Komisja przedstawi sprawozdanie Parlamentowi Europejskiemu i Radzie dotyczące stosowania tego przepisu w celu zaproponowania wszelkich niezbędnych zmian.

Artykuł 126b

W celu zagwarantowania niezależności i przejrzystości, Państwa Członkowskie zapewniają, że personel właściwych władz odpowiedzialny za przyznawanie pozwoleń, sprawozdawcy i eksperci, których dotyczy dopuszczanie produktów leczniczych oraz nadzór nad produktami leczniczymi, nie mają żadnych finansowych lub innych interesów względem branży farmaceutycznej, co mogłoby mieć wpływ na bezstronność tych osób. Osoby te składają roczne oświadczenie w sprawie ich finansowych interesów.

Ponadto, Państwa Członkowskie zapewniają, że właściwe władze udostępniają publicznie regulamin wewnętrzny oraz regulaminy wewnętrzne komitetów, agendy posiedzeń oraz protokoły z posiedzeń, wraz z dołączonymi decyzjami, danymi szczegółowymi dotyczącymi głosowania oraz objaśnienia głosowań, w tym opinie mniejszości.

▼B

Artykuł 127

1. Na wniosek producenta lub eksportera produktów leczniczych, lub władz przywożącego państwa trzeciego Państwa Członkowskie zaświadczają, że dany producent znajduje się w posiadaniu pozwolenia na wytwarzanie. Wydając takie świadectwa, Państwa Członkowskie przestrzegają następujących warunków:

a) uwzględniają obowiązujące uregulowania administracyjne Światowej Organizacji Zdrowia;

b) w zakresie produktów leczniczych przeznaczonych na wywóz, które są już dopuszczone na ich terytorium, dostarczają streszczenie cech charakterystycznych produktu, zatwierdzone zgodnie z art. 21.

2. Jeżeli producent nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dostarcza władzom odpowiedzialnym za sporządzenie certyfikatu, określonego w ust. 1, oświadczenie wyjaśniające przyczyny braku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

▼M4

Artykuł 127a

W przypadku gdy produkt leczniczy ma zostać dopuszczony zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 i gdy Komitet Naukowy w swojej opinii odnosi się do zalecanych warunków lub ograniczeń ze względu na bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu leczniczego, jak przewidziano w art. 9 ust. 4 lit. c) rozporządzenia (WE) nr 726/2004, decyzja skierowana do Państw Członkowskich przyjmowana jest zgodnie z procedurą przewidzianą w art. 33 i 34 niniejszej dyrektywy, w celu wykonania tych warunków lub ograniczeń.

Artykuł 127b

Państwa Członkowskie zapewniają, że funkcjonują właściwe systemy gromadzenia danych odnośnie do produktów leczniczych, które nie są stosowane lub które utraciły ważność.

▼B

TYTUŁ XIV

PRZEPISY KOŃCOWE

Artykuł 128

Dyrektywy 65/65/EWG, 75/318/EWG, 75/319/EWG, 89/342/EWG, 89/343/EWG, 89/381/EWG, 92/25/EWG, 92/26/EWG, 92/27/EWG, 92/28/EWG i 92/73/EWG, zmienione dyrektywami, określonymi w części A załącznika II, uchyla się, bez uszczerbku dla zobowiązań Państw Członkowskich dotyczących ograniczeń czasowych dla wykonania, określonych w części B załącznika II.

Odniesienia do dyrektyw, które utraciły moc, traktowane są tak, jak odniesienia do niniejszej dyrektywy i odczytywane zgodnie z tabelą zgodności w załączniku III.

Artykuł 129

Niniejsza dyrektywa wchodzi w życie dwudziestego dnia po jej opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich*.

Artykuł 130

Niniejsza dyrektywa skierowana jest do Państw Członkowskich.

▼M2

ZAŁĄCZNIK I

ANALITYCZNE, FARMAKOTOKSYKOLOGICZNE I KLINICZNE NORMY I PROTOKOŁY W ODNIESIENIU DO BADAŃ PRODUKTÓW LECZNICZYCH

SPIS TREŚCI

Wprowadzenie i zasady ogólne . . . .

Część I: Wymagania dla dokumentacji znormalizowanego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu . . . .

1. Moduł 1: Informacje administracyjne . . . .
1.1. Spis treści . . . .
1.2. Formularz wniosku . . . .
1.3. Podsumowanie właściwości produktu, etykietowania i ulotki dołączone do opakowania . . . .
1.3.1. Posumowanie właściwości produktu . . . .
1.3.2. Etykietowanie i ulotka dołączona do opakowania . . . .
1.3.3. Makiety i próbki . . . .
1.3.4. Podsumowanie właściwości produktu już zatwierdzonych w Państwach Członkowskich . . . .
1.4. Informacje na temat ekspertów . . . .
1.5. Szczególne wymagania dla różnego typu wniosków . . . .
1.6. Ocena ryzyka dla środowiska . . . .

2. Moduł 2: Podsumowania . . . .
2.1. Wyczerpujący spis treści . . . .
2.2. Wprowadzenie . . . .
2.3. Ogólne podsumowanie jakości . . . .
2.4. Przegląd niekliniczny . . . .
2.5. Przegląd kliniczny . . . .
2.6. Podsumowanie danych nieklinicznych . . . .
2.7. Podsumowanie kliniczne . . . .

3. Moduł 3 :chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna informacja o produktach leczniczych zawierających chemiczne i/lub biologiczne substancje czynne . . . .
3.1. Formularz i prezentacja . . . .
3.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania . . . .
3.2.1. Substancje czynne . . . .
3.2.1.1. Ogólna informacje i informacje związane z wyjściowymi materiałami i surowcami . . . .
3.2.1.2. Proces produkcyjny substancji czynnych . . . .
3.2.1.3. Charakterystyka substancji czynnych . . . .
3.2.1.4. Kontrola substancji czynnych . . . .
3.2.1.5. Wzorce lub materiały odniesienia . . . .
3.2.1.6. Opakowania i system zamykania substancji czynnych . . . .
3.2.1.7. Trwałość substancji czynnych . . . .
3.2.2. Gotowy produkt leczniczy . . . .
3.2.2.1. Opis i skład gotowych produktów leczniczych . . . .
3.2.2.2. Farmaceutyczny rozwój . . . .
3.2.2.3. Proces produkcyjny gotowego produktu leczniczego . . . .
3.2.2.4. Kontrola zaróbek . . . .
3.2.2.5. Kontrola gotowego produktu leczniczego . . . .
3.2.2.6. Wzorce lub materiały odniesienia . . . .
3.2.2.7. Opakowanie i zamknięcie gotowego produktu leczniczego . . . .
3.2.2.8. Trwałość gotowego produktu leczniczego . . . .

4. Moduł 4: Sprawozdania z badań nieklinicznych . . . .
4.1. Formularz i prezentacja . . . .
4.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania . . . .
4.2.1. Farmakologia . . . .

▼M2

4.2.2. Farmakokinetyka . . . .
4.2.3. Toksykologia . . . .

5. Moduł 5: Sprawozdania z badań klinicznych . . . .
5.1. Formularz i prezentacja . . . .
5.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania . . . .
5.2.1. Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych . . . .
5.2.2. Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego
5.2.3. Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi . . . .
5.2.4. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych u ludzi . . . .
5.2.5. Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa . . . .
5.2.5.1. Sprawozdania z kontrolowanych klinicznie badań dotyczących wnioskowanego wskazania . . . .
5.2.5.2. Sprawozdania z niekontrolowanych klinicznie badań sprawozdań analiz danych z więcej niż jednego badania i innych sprawozdań badań klinicznych . . . .
5.2.6. Sprawozdania z doświadczeń po dopuszczeniu do obrotu . . . .
5.2.7. Formularz sprawozdań przypadku i wykaz poszczególnych pacjentów . . . .

Część II: Szczególna dokumentacja i wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu . . . .
1. Ugruntowane zastosowanie medyczne . . . .
2. Podstawowe podobne produkty lecznicze . . . .
3. Dodatkowe dane wymagane w szczególnych sytuacjach . . . .
4. Podobne biologicznie produkty lecznicze . . . .
5. Ustalone połączenia produktów leczniczych . . . .
6. Dokumentacja dla wniosków w wyjątkowych okolicznościach . . . .
7. Mieszane wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu . . . .

Część III: Szczególne produkty lecznicze . . . .
1. Biologiczne produkty lecznicze . . . .
1.1. Produkty lecznicze pochodzące z osocza . . . .
1.2. Szczepionki . . . .

2. Radiofarmaceutyki i prekursory do celów radioznakowania . . . .
2.1. Radiofarmaceutyki . . . .
2.2. Prekursory radiofarmaceutyków do celów radioznakowania . . . .

3. Homeopatyczne produkty lecznicze . . . .
4. Ziołowe produkty lecznicze . . . .
5. Sieroce produkty lecznicze . . . .

Część IV: Produkty lecznicze terapii zaawansowanej . . . .
1. Produkty lecznicze terapii genowej (ludzkie i ksenogenne) . . . .
1.1. Zróżnicowanie produktów leczniczych terapii genowej . . . .
1.2. Szczególne wymagania dotyczące modułu 3 . . . .

2. Produkty lecznicze terapii somatycznej terapii komórkowej (ludzkie i ksenogenne) . . . .
3. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej i somatycznej terapii komórkowej (ludzkich i ksenogennych) dotyczące modułów 4 i 5 . . . .
3.1. Moduł 4 . . . .
3.2. Moduł 5 . . . .
3.2.1. Farmakologia człowieka i skuteczność badań . . . .
3.2.2. Bezpieczeństwo . . . .

4. Szczególna deklaracja w sprawie ksenotransplantacyjnych produktów leczniczych . . . .

Wprowadzenie i zasady ogólne

1) Dane szczegółowe i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 8 i art. 10 ust. 1 przed-

▼M2

stawia się zgodnie z wymaganiami określonymi w niniejszym Załączniku i z uwzględnieniem wytycznych opublikowanych przez Komisję na temat zasad regulujących produkty lecznicze we Wspólnocie Europejskiej, tom 2 B, Uwagi dla wnioskodawców, produkty lecznicze stosowane u ludzi, prezentacja i zawartość dokumentacji, Wspólny Dokument Techniczny (CTD).

2) Dane szczegółowe i dokumenty przedstawione są w formie pięciu modułów: moduł 1 dostarcza Wspólnocie Europejskiej szczególne dane administracyjne; moduł 2 dostarcza podsumowanie jakości, podsumowanie danych nieklinicznych i podsumowanie kliniczne; moduł 3 dostarcza informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne; moduł 4 dostarcza sprawozdania z badań nieklinicznych i moduł 5 dostarcza sprawozdania z badań klinicznych. Niniejsza prezentacja zawiera wspólny formularz dla wszystkich regionów ICH ([1]) (Wspólnota Europejska, Stany Zjednoczone Ameryki, Japonia). Te pięć modułów będzie przedstawionych ściśle w zgodności z formularzem, zawartością i systemem numerowania zarysowanym szczegółowo w tomie 2 B Uwag zgłaszających wnioskodawców określonych powyżej.

3) Prezentacja CTD-Wspólnoty Europejskiej jest stosowana do wszystkich rodzajów wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu bez względu na zastosowaną procedurę (tj. scentralizowana, wzajemnie uznawana lub krajowa) i czy jest oparta na pełnym czy skróconym wniosku. Jest również stosowana do wszystkich rodzajów produktów zawierających nowe cząstki chemiczne (NCE), radiofarmaceutyków, pochodzących z osocza, szczepionek, ziołowych produktów leczniczych itd.

4) Gromadząc dokumentację dołączaną do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wnioskodawca bierze także pod uwagę naukowe wytyczne odnoszące się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych stosowanych u ludzi, przyjęte przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Chronionych Patentem (CPMP) i opublikowanych przez Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych i inne farmaceutyczne wspólnotowe wytyczne publikowane przez Komisję w różnych tomach o zasadach rządzących produktami leczniczymi we Wspólnocie Europejskiej.

5) W odniesieniu do jakościowej części (chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej) dokumentacji, stosuje się wszystkie monografie, zawierające monografie ogólne i rozdziały ogólne Farmakopei Europejskiej.

6) Proces produkcyjny spełnia wymagania dyrektywy Komisji 91/3623/EWG ustanawiającej zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi ([2]) oraz zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania opublikowane przez Komisję w zasadach rządzących produktami leczniczymi we Wspólnocie Europejskiej, tom 4.

7) Wszystkie informacje związane z oceną danego produktu leczniczego, dołącza się do wniosku, bez względu na to czy są korzystne, czy niekorzystne dla tego produktu. W szczególności muszą być podane wszystkie dane szczegółowe związane z jakimkolwiek niedokończonym lub odrzuconym badaniem farmakotoksykologicznym lub klinicznym czy badaniem odnoszącym się do produktu leczniczego i/lub ukończonych badań dotyczących wskazań terapeutycznych nie objętych wnioskiem.

8) Wszystkie badania kliniczne przeprowadzone w obrębie Wspólnoty Europejskiej muszą być zgodne z wymaganiami dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u człowieka ([3]). W trakcie oceny należy wziąć pod uwagę badania kliniczne przeprowadzone poza Wspólnotą Europejską, które dotyczą produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania we Wspólnocie Europejskiej, zaplanowane, wdrożone i raportowane zgodnie z dobrą praktyką kliniczną i zasadami etycznymi ich dotyczą-

([1]) Międzynarodowa konferencja w sprawie harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji środków leczniczych stosowanych u ludzi.
([2]) Dz.U. L 193 z 17.7.1991, str. 30.
([3]) Dz.U. L 121 z 1.5.2001, str. 34.

▼M2

cymi, na podstawie zasad równoważnych z przepisami dyrektywy 2001/20/WE. Muszą być one przeprowadzone zgodnie z zasadami etycznymi, które odzwierciedla na przykład Deklaracja Helsińska.

9) Badania niekliniczne (farmakotoksykologiczne) przeprowadzane są w zgodności z przepisami odnoszącymi się do dobrej praktyki laboratoryjnej ustanowionymi w dyrektywie Rady 87/18/EWG sprawie harmonizacji przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do stosowania zasad dobrej praktyki laboratoryjnej i weryfikacji jej stosowania na potrzeby badań substancji chemicznych ([1]) i 88/320/EWG sprawie kontroli i weryfikacji dobrej praktyki laboratoryjnej (DPL) ([2]).

10) Państwa Członkowskie zapewniają, że wszystkie badania na zwierzętach przeprowadzane są zgodne z dyrektywą Rady 86/609/EWG z dnia 24 listopada 1986 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich dotyczących ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów doświadczalnych i innych celów naukowych.

11) W celu monitorowania oceny korzyści/ryzyka, jakiekolwiek nowe informacje nie zawarte w pierwotnym wniosku oraz wszystkie informacje dotyczące farmaceutycznego bezpieczeństwa leków przedkładane są właściwym organom. Po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jakąkolwiek zmianę dokumentacji przedkłada się właściwym organom, zgodnie z wymogami rozporządzeń Komisji (WE) nr 1084/2003 ([3]) i (WE) nr 1085/2003 ([4]), lub jeśli właściwe, zgodnie z przepisami krajowymi jak również z wymaganiami z tomu 9 publikacji Komisji *Zasady regulujące produkty lecznicze we Wspólnocie Europejskiej*.

Niniejszy załącznik jest podzielony na cztery różne części:

— Część I opisuje formularz wniosku, podsumowanie właściwości produktu, etykietowanie, wymogi dotyczące ulotek i prezentacji dla standardowych wniosków (moduły 1-5).

— Część II wprowadza odstępstwo od „szczególnych wniosków", tj. „dobrze ugruntowanych zastosowań medycznych", istotnie podobnych produktów, ustalonych połączeń, podobnych produktów biologicznych, wyjątkowych okoliczności i wniosków mieszanych (część bibliograficzna i część badań własnych).

— Część III łączy się „poszczególnymi wymogami wniosku" dla biologicznych produktów leczniczych (Główny zbiór danych dotyczących osocza; główny zbiór danych dotyczących antygenów szczepionkowych), radiofarmaceutyków, homeopatycznych produktów leczniczych, ziołowych produktów leczniczych i sierocych produktów leczniczych.

— Część IV łączy się z „produktami leczniczymi zaawansowanej terapii" i dotyczy szczególnych wymagań dla produktów leczniczych terapii genowej (przy użyciu ludzkiego systemu autologicznego, alogenicznego lub ksenogennego) i produktów leczniczych terapii komórkowej pochodzenia zarówno ludzkiego jak i zwierzęcego oraz produktów leczniczych transplantacji ksenogennej.

CZĘŚĆ I

WYMAGANIA DOKUMENTACJI DOŁĄCZONEJ DO ZNORMALIZOWANEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1. MODUŁ 1: INFORMACJE ADMINISTRACYJNE

1.1. **Spis treści**

Należy przedstawić zupełny spis treści modułów 1-5 dokumentacji przedłożonej do celów wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

([1]) Dz.U. L 15 z 17.1.1987, str. 29.
([2]) Dz.U. L 145 z 11.6.1988, str. 35.
([3]) Dz.U. L 159 z 27.6.2003, str. 1.
([4]) Dz.U. L 159 z 27.6.2003, str. 24.

▼M2

1.2. **Formularz wniosku**

Produkt leczniczy, który jest przedmiotem wniosku, jest zidentyfikowany poprzez nazwę oraz nazwę substancji czynnej(-ych) łącznie z postacią farmaceutyczną, drogą podania oraz siłą i ostateczną prezentacją, włączając opakowanie.

Podana jest nazwa i adres wnioskodawcy oraz nazwa i adres wytwórców oraz miejsc zaangażowanych w różnych etapach wytwarzania produktu (łącznie z wytwórcami gotowego produktu oraz producentem(-ami) substancji czynnej), a w przypadku gdy jest to właściwe, nazwa i adres importera.

Wnioskodawca musi określa rodzaj wniosku i wskazuje, które próbki, jeżeli są, także dostarcza.

Do danych administracyjnych załącza się kopie pozwolenie na wytwarzanie, jak określono w art. 40, razem z wykazem państw, w których udzielono takiego pozwolenia, kopie wszystkich podsumowań właściwości produktów zgodnie z art. 11 zatwierdzonych przez Państwa Członkowskie oraz wykaz państw, w których wniosek został przedłożony.

Jak podkreślono w formularzu wniosku, wnioskodawcy dostarczają, między innymi, szczegóły dotyczące produktu leczniczego będącego przedmiotem wniosku, legalne podstawy wniosku, proponowanego posiadacza lub wytwórcę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, informacje o statusie sierocych produktów leczniczych, opinie naukowe oraz pediatryczny program rozwojowy.

1.3. **Podsumowanie właściwości produktu, etykietowanie i ulotki dołączone do opakowania**

1.3.1. *Podsumowanie właściwości produktu*

Wnioskodawca proponuje podsumowanie właściwości produktu, zgodnie z art. 11 niniejszej dyrektywy.

1.3.2. *Etykietowanie i ulotka dołączona do opakowania*

Należy dostarczyć proponowany tekst etykiety dla opakowania doraźnego i zewnętrznego jak również ulotkę dołączoną do opakowania. Muszą być one zgodne z wszystkimi obowiązkowymi pozycjami zamieszczonymi w tytule V w sprawie etykietowania produktów leczniczych stosowanych u ludzi (art. 63) i w sprawie ulotki dołączonej do opakowania (art. 59).

1.3.3. *Makiety i próbki*

Wnioskodawca dostarcza próbkę i/lub makiety doraźnego i zewnętrznego opakowania, etykiety i ulotki dołączone do opakowania danego produktu leczniczego.

1.3.4. *Podsumowanie właściwości produktów już zatwierdzonych w Państwach Członkowskich*

Do danych administracyjnych formularza wniosku muszą być załączone kopie wszystkich podsumowań właściwości produktu zgodnie z art. 11 i art. 21 jakie zatwierdziły Państwa Członkowskie, gdzie stosowne, oraz wykaz krajów w których wniosek został złożony.

1.4. **Informacje na temat ekspertów**

Zgodnie z art. 12 ust. 2 eksperci muszą dostarczyć szczegółowe sprawozdania z ich uwag odnośnie do dokumentów i danych szczegółowych, które tworzą dokumentację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w szczególności dla modułów 3, 4 i 5 (dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna, dokumentacja niekliniczna oraz dokumentacja kliniczna). Eksperci są zobowiązani do określenia uwag do punktów krytycznych związanych z jakością produktów leczniczych i badań przeprowadzonych na zwierzętach i ludziach oraz podania do wiadomości wszystkich danych związanych z oceną.

Wymagania powinny zostać spełnione przez dostarczenie ogólnego podsumowania jakości, przeglądu nieklinicznego (dane z badań przeprowadzonych na zwierzętach) i przeglądu klinicznego, które są zawarte w module 2 dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Deklaracja podpisana przez ekspertów wraz z krótką informacją o ich wykształceniu, szkoleniach

▼M2

i doświadczeniu zawodowym musi być przedstawiona w module 1. Eksperci mają odpowiednie techniczne lub zawodowe kwalifikacje. Musi być określony zawodowy stosunek eksperta do wnioskodawcy.

1.5. **Szczególne wymagania dla różnego rodzaju wniosków**

Szczególne wymagania dla różnego rodzaju wniosków są zawarte w części II niniejszego załącznika.

1.6. **Ocena ryzyka dla środowiska**

Gdzie właściwe, wnioski o pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zawierają ogólny zarys oceny ryzyka, oceniający możliwe zagrożenia dla środowiska z powodu użycia i/lub usuwania produktu leczniczego i przedstawia propozycję właściwych przepisów dotyczących etykietowania. W sprawie ryzyka dla środowiska związanego z uwalnianiem produktu leczniczego zawierającego lub składającego się z GMO (organizm genetycznie zmodyfikowany) należy się odnieść do art. 2 dyrektywy 2001/18/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 marca 2001 r. w sprawie zamierzonego uwalniania do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie i uchylająca dyrektywę Rady 90/220/EWG ([1]).

Informacje typowe dla ryzyka dla środowiska przedstawia się jako Dodatek do modułu 1.

Informacja zostaje przedstawiona zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/18/WE, biorąc pod uwagę wszystkie przewodnie dokumenty opublikowane przez Komisję w połączeniu z wykonaniem omawianej dyrektywy.

Informacja składa się z:

— wprowadzenia;

— kopii pisemnej zgody na zamierzone uwolnienie do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie (GMO) do celów badawczo — rozwojowych zgodnie z częścią B dyrektywy 2001/18/WE;

— informacji wymaganych w załącznikach II–IV dyrektywy 2001/18/WE, włączając metody wykrywania i identyfikacji, jak również charakterystycznego kodu GMO, oraz wszelkie dodatkowe informacje dotyczące GMO lub produktu przydatnego do ocenienia ryzyka dla środowiska;

— oceny ryzyka dla środowiska przygotowanej na podstawie informacji wyszczególnionej w załącznikach III i IV dyrektywy 2001/18/WE i w zgodności z załącznikiem II do dyrektywy 2001/18/WE;

— uwzględniając powyższe informacje i ocenę ryzyka dla środowiska, wniosek proponujący strategię właściwego zarządzania ryzykiem, która zawiera, jeśli właściwe dla GMO i przedmiotowy produkt, plan monitorowania rynku po wprowadzeniu do obrotu i identyfikacje wszelkich specjalnych danych szczegółowych, które muszą pojawić się w podsumowaniu właściwości produktu, przy etykietowaniu i na ulotce dołączonej do opakowania;

— właściwych środków w celu poinformowania opinii publicznej.

Musi być dołączony datowany podpis autora, informacja o jego wykształceniu, szkoleniach i posiadanym doświadczeniu zawodowym, oraz deklaracja autora o relacji łączących go z wnioskodawcą.

2. MODUŁ 2: PODSUMOWANIA

Niniejszy moduł ma na celu podsumowanie danych chemicznych, farmaceutycznych i biologicznych, nieklinicznych i klinicznych danych przedstawionych w modułach 3, 4 i 5 dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i dostarczenie sprawozdań/przeglądów opisanych w art. 12 niniejszej dyrektywy.

Krytyczne punkty muszą zostać określone i przeanalizowane. Dostarcza się podsumowania oparte na faktach, zawierające zestawienia tabelaryczne. Sprawozdania te zawierają odsyłacze do zestawień tabelarycznych lub do informacji zawartych w głównej dokumentacji przedsta-

([1]) Dz.U. L 106 z 17.4.2001, str. 1.

▼M2

wionej w module 3 (dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna), module 4 (dokumentacja niekliniczna) i module 5 (dokumentacja kliniczna).

Informacje zawarte w module 2 przedstawiane są zgodnie z formularzem, zawartością i systemem numerowania zakreślonym w tomie 2 uwag dla wnioskodawców. Przeglądy i podsumowania odpowiadają podstawowym zasadom i wymaganiom, jak niniejszym ustanowiono:

2.1. **Wyczerpujący spis treści**

Moduł 2 musi zawierać spis treści dla naukowej dokumentacji przedłożonej w modułach 2-5.

2.2. **Wprowadzenie**

Dostarczane są informacje na temat klasy farmakologicznej, sposobu działania i proponowanego klinicznego użycia produktu leczniczego, dla którego żądane jest pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

2.3. **Ogólne podsumowanie jakości**

Przegląd informacji związanej z danymi chemicznymi, farmaceutycznymi i biologicznymi przedstawiany jest w ogólnym podsumowaniu jakości.

Podkreśla się kluczowe krytyczne parametry i kwestie związane z aspektami jakościowymi, jak również uzasadnienie, w przypadkach gdzie odpowiednie wytyczne nie były wykonane. Niniejszy dokument spełnia zakres i zarys odpowiadających szczegółowych danych przedstawionych w module 3.

2.4. **Przegląd niekliniczny**

Wymagana jest zintegrowana i krytyczna ocena nieklinicznego badania produktu leczniczego u zwierząt/in vitro. Dołączane są dyskusje i uzasadnienia strategii badań oraz odchyleń od właściwych wytycznych.

Z wyjątkiem biologicznych produktów leczniczych, dołącza się ocenę zanieczyszczeń i produktów degradacji zgodnie z ich potencjalnym działaniem farmakologicznym i toksykologicznym. Omawiane są implikacje jakichkolwiek różnic w chiralności, postaci chemicznej i profilu zanieczyszczeń między składnikiem zastosowanym w badaniach nieklinicznych, a produktem, który ma być dopuszczony do obrotu.

Dla biologicznych produktów leczniczych, ocenia się porównywalność materiału zastosowanego w badaniach nieklinicznych, badaniach klinicznych i produktem leczniczym przeznaczonym do obrotu.

Jakakolwiek nowa zaróbka musi być poddana szczególnej ocenie bezpieczeństwa.

Określa się właściwości produktu leczniczego, jakie wykazano w badaniach nieklinicznych oraz omawia się implikacje danych uzyskanych dla bezpieczeństwa produktu leczniczego dla zamierzonego klinicznego zastosowania u ludzi.

2.5. **Przegląd kliniczny**

Celem klinicznego przeglądu jest otrzymanie krytycznej analizy danych klinicznych zawartych w klinicznym podsumowaniu i module 5. Wprowadza się podejście do klinicznego rozwoju produktu leczniczego, włączając planowanie badań krytycznych, decyzje z nimi związane i wykonanie badań.

Dostarcza się krótki przegląd klinicznych wyników badań, włączając ważne ograniczenia jak również ocenę korzyści i zagrożeń opartą o wnioski z badań klinicznych. Wymagana jest interpretacja sposobu, skuteczności, bezpieczeństwa wyników badań uzasadniających proponowaną dawkę oraz wskazanie celów i ocenę, jak podsumowanie właściwości produktu i inne podejścia zoptymalizują korzyści i zarządzanie ryzykiem.

Wyjaśnia się kwestie skuteczności lub bezpieczeństwa napotkane w rozwoju oraz kwestie nierozwiązane.

▼M2

2.6. **Podsumowanie niekliniczne**

Wyniki badań farmakologicznych, farmakokinetycznych i toksykologicznych przeprowadzonych na zwierzętach/in vitro muszą być dostarczone jako podsumowanie oparte na faktach i tabelaryczne, które musi być przedstawione w następującym porządku:

— Wstęp

— Pisemne podsumowanie farmakologiczne

— Stabelaryzowane Podsumowanie farmakologiczne

— Pisemne podsumowanie farmakokinetyczne

— Stabelaryzowane podsumowanie farmakokinetyczne

— Pisemne podsumowanie toksykologiczne

— Stabelaryzowane podsumowanie toksykologiczne.

2.7. **Podsumowanie kliniczne**

Dostarcza się szczegółowe, podsumowanie informacji klinicznych, oparte na faktach na temat produktu leczniczego w module 5. Zawiera ono wyniki wszystkich badań biofarmaceutycznych, badań farmakologii klinicznej oraz badań klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa. Wymagane jest streszczenie indywidualnych badań.

Podsumowane informacji klinicznych przedstawione jest w następującym porządku:

— Podsumowanie biofarmaceutycznych i związanych metod analitycznych

— Podsumowanie badań farmakologii klinicznej

— Podsumowanie skuteczności klinicznej

— Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego

— Streszczenie indywidualnych badań

3. MODUŁ 3: CHEMICZNE, FARMACEUTYCZNE I BIOLOGICZNE INFORMACJE DLA PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH CHEMICZNE I/LUB BIOLOGICZNE SUBSTANCJE CZYNNE

3.1. **Formularz i prezentacja**

Ogólny zarys modułu 3 jest następujący:

— Spis treści

— Ogół danych

— *Substancja czynna*

Informacje ogólne

— Nomenklatura

— Struktura

— Właściwości ogólne

Wytwarzanie

— Wytwórca:

— Opis procesu produkcyjnego i kontroli procesu

— Kontrola materiałów

— Kontrola etapów krytycznych i produktów pośrednich

— Zatwierdzenie procesu i/lub ocena

— Rozwój procesu produkcyjnego

Charakterystyka

— Wyjaśnienie struktury i innych właściwości

— Zanieczyszczenia

▼M2

Kontrola substancji czynnych

— Specyfikacja

— Procedury analityczne

— Zatwierdzenie procedur analitycznych

— Analizy serii

— Uzasadnienie specyfikacji

Wzorce lub materiały odniesienia

System zamykania opakowania

Trwałość

— Podsumowanie trwałości i wnioski

— Protokół trwałości po zatwierdzeniu i zobowiązanie trwałości

— Dane trwałości

— Gotowy produkt leczniczy

Opis i skład produktu leczniczego

Rozwój farmaceutyczny

— Części składowe produktu leczniczego

  — Substancja czynna

  — Zaróbka

— Produkt leczniczy

  — Rozwój składu

  — Termin ważności

  — Właściwości fizyko-chemiczne i biologiczne

— Rozwój procesu produkcyjnego

— System zamykania opakowania

— Cechy mikrobiologiczne

— Zgodność

Wytwarzanie

— Wytwórca (-y)

— Wzór serii

— Opis procesu produkcyjnego i kontroli procesu

— Kontrola etapów krytycznych i produktów pośrednich

— Zatwierdzenie procesu i/lub ocena

Kontrola zaróbek

— Specyfikacja

— Procedury analityczne

— Zatwierdzenie procedur analitycznych

— Uzasadnienie specyfikacji

— Zaróbki pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego

— Nowe zaróbki

Kontrola gotowego produktu leczniczego

— Specyfikacje

— Procedury analityczne

— Zatwierdzenie procedur analitycznych

— Analizy serii

▼M2

— Scharakteryzowanie zanieczyszczeń

— Uzasadnienie specyfikacji

Wzorce lub materiały odniesienia

System zamykania opakowania

Trwałość

— Podsumowanie trwałości i wnioski

— Protokół trwałości po zatwierdzeniu i zobowiązanie trwałości

— Dane trwałości

— Dodatki

— Urządzenia i wyposażenie (tylko do biologicznych produktów leczniczych)

— Ocena bezpieczeństwa czynników ubocznych

— Zaróbki

— Informacje dodatkowe Wspólnoty Europejskiej

— System zatwierdzenia procesu dla produktu leczniczego

— Wyroby medyczne

— Świadectwo(-a) zgodności

— Produkty lecznicze zawierające lub stosujące w procesie produkcyjnym materiały pochodzenia zwierzęcego i/lub ludzkiego (procedura TSE)

— Odniesienia w literaturze

3.2. **Zawartość: podstawowe zasady i wymagania**

1) Dostarczane są dane chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne, zawierające dla substancji czynnej(-ych) i dla gotowego produktu leczniczego wszystkie istotne informacje na temat: rozwoju, procesu produkcyjnego, charakterystyki i właściwości, działań i wymagań dotyczących kontroli jakości, trwałości, jak również opisu składu i prezentacji gotowego produktu leczniczego.

2) Dostarczane są dwa główne zestawy informacji dotyczące odpowiednio substancji czynnej(-ych) i gotowego produktu leczniczego.

3) Niniejszy moduł dostarcza dodatkowo szczegółowe informacje na temat materiału wyjściowego i surowców używanych w trakcie działań wytwórczych substancji czynnej(-ych) i zaróbek wprowadzonych do składu gotowego produktu leczniczego.

4) Wszystkie procedury i metody stosowane do celów wytwarzania i kontroli substancji czynnej i gotowego produktu leczniczego są wystarczająco szczegółowo opisane w celu zapewnienia ich powtarzalności w badaniach kontrolnych, przeprowadzanych na żądanie właściwych organów. Wszystkie procedury badań odpowiadają aktualnemu postępowi wiedzy i są zatwierdzane. Dostarczane są wyniki zatwierdzonych badań. W przypadku procedury badania zawartej w Farmakopei Europejskiej, niniejszy opis zastępuje się odpowiednio szczegółowym odniesieniem do monografii i rozdziału(-ów) ogólnego(-ych).

5) Monografie Farmakopei Europejskiej mają zastosowanie do wszystkich substancji, preparatów i postaci farmaceutycznych w nich występujących. W odniesieniu do innych substancji każde Państwo Członkowskie może wymagać przestrzegania jego własnej krajowej farmakopei.

Jednakże jeżeli materiał w Farmakopei Europejskiej lub farmakopei jednego z Państw Członkowskich został przygotowany za pomocą metody, która może pozostawić zanieczyszczenia, nie kontrolowane przez monografię farmakopealną, to należy zgła-

▼M2

szać te zanieczyszczenia oraz ich maksymalne granice tolerancji, jak również należy opisać odpowiednią procedurę badania. W przypadkach, gdy specyfikacja zawarta w monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei krajowej Państwa Członkowskiego jest niewystarczająca do zapewnienia jakości substancji, właściwe władze mogą wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, bardziej odpowiednich specyfikacji. Właściwe organy informują organy odpowiedzialne za daną farmakopeę. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarcza władzom tej farmakopei szczegóły rzekomej niewystarczalności oraz zastosowane dodatkowe specyfikacje.

W przypadku procedur analitycznych zawartych w Farmakopei Europejskiej, niniejszy opis zastępuje się w każdej właściwej sekcji przez właściwe szczegółowe odniesienie do monografii i rozdziału(-ów) ogólnego(-ych).

6) W przypadku gdy materiały wyjściowe i surowce, substancja czynna(-e) lub zaróbka(-i) nie zostały opisane ani w Farmakopei Europejskiej ani w farmakopei Państwa Członkowskiego, akceptuje się zgodność z monografią farmakopealną państwa trzeciego. W takich przypadkach wnioskodawca przedkłada kopię monografii towarzyszącą zatwierdzeniu procedur analitycznych zawartych w monografii i przetłumaczonych, gdzie właściwe.

7) Jeżeli substancja czynna i/lub surowiec i materiał wyjściowy lub zaróbka(-i) są przedmiotem monografii Farmakopei Europejskiej, wnioskodawca składa wniosek o świadectwo zgodności, tak by po przyznaniu go przez dyrektoriat Europejski jakości leków, był przedstawiony w odpowiedniej sekcji niniejszego modułu. Świadectwa stosowności monografii Farmakopei Europejskiej są uważane za zastępujące stosowne dane w odpowiadających sekcjach opisanych w niniejszym module. Producent potwierdza na piśmie wnioskodawcy, że nie zmodyfikuje procesu produkcyjnego od momentu przyznania świadectwa zgodności przez Europejski Dyrektoriat ds. Jakości Leków.

8) Dla wyraźnie określonej substancji czynnej, producent substancji czynnej lub wnioskodawca może ustalić

   i) szczegółowy opis procesu produkcyjnego,

   ii) kontrolę jakości w trakcie wytwarzania, i

   iii) zatwierdzenie procesu;

   dostarczane w oddzielnym dokumencie bezpośrednio do właściwych organów przez producenta substancji czynnej, jako głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej (ASMF).

   W tym przypadku jednakże wytwórca dostarcza wnioskodawcy wszystkie dane, które mogą być dla niego niezbędne do wzięcia odpowiedzialności za produkt leczniczy. Wytwórca potwierdza na piśmie wnioskodawcy, że zapewni spójność każdej serii i nie zmieni procesu wytwórczego lub specyfikacji bez poinformowania o tym wnioskodawcy. Dokumenty i dane szczegółowe wspierające wniosek o taką zmianę dostarczane są właściwym organom; te dokumenty i dane szczegółowe dostarcza się także wnioskodawcy, gdy dotyczą otwartej części głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnych.

9) Szczególne środki dotyczące zapobiegania przenoszeniu zwierzęcych encefalopatii gąbczastych (materiał pochodzący od przeżuwaczy): na każdym etapie procesu wytwarzania, wnioskodawca musi wykazać zgodność użytych materiałów z Notą przewodnią w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze i jej aktualizacje, opublikowaną przez Komisję w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej. Wykazania zgodności z powyższą Notą przewodnią dokonuje się przez dostarczanie albo zalecanego świadectwa zgodności do odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej, przyznanego przez Europejski Dyrektoriat ds. Jakości Leków lub przez dostarczenie danych naukowych dowodzących niniejszej zgodności.

▼M2

10) Dla czynników ubocznych, dostarcza się informację oceniającą ryzyko odnoszące się do potencjalnego zanieczyszczenia czynnikami ubocznymi, niezależnie od tego czy są one niewirusowe, czy wirusowe, jak ustanowiono w odpowiednich wytycznych, jak również w odpowiedniej ogólnej monografii i rozdziale ogólnym Farmakopei Europejskiej.

11) Jakiekolwiek urządzenia i wyposażenie, używane na każdym etapie procesu wytwarzania i czynności kontrolne produktu leczniczego opisane są w odpowiednich szczegółach.

12) Tam gdzie właściwe i jeśli konieczne, dostarcza się oznaczenie WE wymagane przez prawodawstwo wspólnotowe dla urządzeń medycznych.

Należy zwrócić szczególną uwagę na następujące wybrane elementy.

3.2.1. *Substancje czynne*

3.2.1.1. Ogólne informacje i informacje związane z materiałem wyjściowym i surowcami

a) Dostarcza się informacje na temat nomenklatury substancji czynnej, włączając zalecaną niezastrzeżoną nazwę międzynarodową (INN), nazwę Farmakopei Europejskiej jeśli właściwe, oraz nazwa(-y) związku(-ów) chemicznego(-ych).

Dostarcza się wzór strukturalny, włączając względną i absolutną stereochemię, wzór cząsteczkowy i względną masę cząsteczkową. Dla biotechnologicznych produktów leczniczych, jeśli właściwe, schematyczną sekwencję aminokwasów i względną masę cząsteczkową.

Dostarcza się wykaz fizykochemicznych i innych powiązanych właściwości substancji czynnej, włączając aktywność biologiczną dla biologicznych produktów leczniczych.

b) Do celów niniejszego załącznika, pojęcie materiały wyjściowe oznaczają wszystkie materiały z których substancja czynna jest wytwarzana lub ekstrahowana.

Dla biologicznych produktów leczniczych materiały wyjściowe oznaczają jakiekolwiek substancje pochodzenia biologicznego takie jak drobnoustroje, organy i tkanki, pochodzenia albo roślinnego albo zwierzęcego, komórki lub płyny (włączając krew lub osocze) pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego oraz biotechnologiczne konstrukcje komórkowe (substraty komórkowe, zarówno rekombinowane jaki i nie, włączając komórki pierwotne).

Biologiczny produkt leczniczy to produkt, którego substancją czynną jest substancja biologiczna. Substancja biologiczna to substancja produkowana lub ekstrahowana ze źródła biologicznego i wymaga dla swojego scharakteryzowania i oznaczenia jakości, połączenia badań fizyko-chemiczno-biologicznych, wraz z procesem produkcyjnym i kontrolą. Następujące należy uznać za biologiczne produkty lecznicze: immunologiczne produkty lecznicze i produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi i ludzkiego osocza, zdefiniowane odpowiednio w art. 1 ust. 4 i 10; produkty lecznicze znajdujące się w obrębie zakresu części A Załącznika do rozporządzenia (EWG) nr 2309/93; produkty lecznicze zaawansowanej terapii jak zdefiniowano w części IV niniejszego załącznika.

Jakiekolwiek inne substancje używane do wytwarzania lub ekstrahowania substancji czynnej(-ych) lecz z których ta substancja nie pochodzi bezpośrednio, takie jak odczynniki, pożywki, płodowa surowica cielęca, dodatki, bufory stosowane w chromatografii itd. znane jako surowce.

3.2.1.2. Proces produkcyjny substancji czynnej(-ych)

a) Opis procesu wytwarzania substancji czynnej przedstawia wnioskodawca w porozumieniu z producentem substancji czynnej. Do właściwego opisu procesu wytwarzania i procesu kontroli, dostarcza się właściwe informacje jak ustanowiono w wytycznych opublikowanych przez Agencję.

▼M2

b) Wymienia się w wykazie wszystkie materiały niezbędne do wytworzenia substancji czynnej(-ych), określając gdzie materiał jest użyty w procesie. Dostarcza się informacje o jakości i kontroli tych materiałów. Dostarcza się informacje wykazujące, że materiały spełniają normy właściwe do ich zamierzonego użycia.

Surowce wymienia się w wykazie na a ich jakość i kontrole muszą być także udokumentowane.

Dostarcza się nazwę, adres i odpowiedzialność każdego producenta, włączając kontrahentów, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub urządzenia włączone do ich produkcji i badań.

c) Dla biologicznych produktów leczniczych stosuje się następujące dodatkowe wymagania.

Opisuje się i dokumentuje pochodzenie i historię materiałów wyjściowych.

Odnośnie szczególnych środków dotyczących zapobiegania przenoszeniu się encefalopatii gąbczastej, wnioskodawca musi wykazać, że substancja czynna spełnia wymagania Noty przewodniej w sprawie minimalizowania przenoszenia czynników encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze oraz jej aktualizacji, opublikowanej przez Komisję w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej.

W przypadku korzystania z banku komórek wskazuje się właściwości komórki aby wykazać, że pozostały nie zmienione na poziomie pasażowania stosowanym w produkcji i później.

Materiały posiewowe, banki komórek, zbiorniki surowicy lub osocza i inne materiały pochodzenia biologicznego oraz, w każdym przypadku, gdy będzie to możliwe, materiały z których zostały pozyskane, badane są na obecność czynników zewnątrzpochodnych.

Jeżeli obecność potencjalnie patogenicznych czynników ubocznych jest nieunikniona, materiał używany jest jedynie wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni ich usunięcie oraz/lub inaktywacji i musi to zostać zatwierdzone.

W każdym przypadku, gdy to możliwe, produkcja szczepionek opiera się na systemie serii posiewu oraz na ustanowionych bankach komórek. Dla szczepionek bakteryjnych i wirusowych, przedstawia się właściwości czynnika zakaźnego na posiewie. Dodatkowo dla żywych szczepionek, trwałość właściwości atenuowanych przedstawia się na posiewie; jeżeli ten dowód nie jest wystarczający, właściwości atenuowanych muszą być także przedstawione na etapie produkcyjnym.

Dla produktów leczniczych pochodzących z krwi ludzkiej lub osocza, opisane są kryteria i procedury gromadzenia, transportu i przechowywania materiału wyjściowego, zgodnie z przepisami ustanowionymi w części III niniejszego załącznika.

Należy opisać urządzenia wytwórcze i wyposażenie.

d) Jeśli właściwe, dostarcza się badania i kryteria akceptacji przeprowadzane na każdym krytycznym etapie, informacje o jakości i kontroli produktów pośrednich oraz zatwierdzeniu procesu i/lub badaniach oceny.

e) Jeżeli obecność potencjalnie patogenicznych czynników ubocznych jest nieunikniona, materiał używany jest jedynie wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni ich usunięcie i/lub inaktywację i musi to zostać zatwierdzone.

f) Dostarcza się opis i uzasadnienie znaczących zmian dokonanych w procesie wytwarzania podczas rozwoju i/lub miejsca wytwarzania substancji czynnej.

3.2.1.3. Charakterystyka substancji czynnej(-ych)

Dostarcza się dane naświetlające strukturę i inne właściwości substancji czynnej(-ych).

Dostarcza się potwierdzenie struktury substancji czynnej(-ych) oparte o jakiekolwiek metody fizykochemiczne i/lub immunochemiczne i/lub biologiczne, jak również informacje o zanieczyszczeniach.

▼M2

3.2.1.4. Kontrola substancji czynnych

Dostarcza się szczegółowe informacje o specyfikacjach stosowanych w rutynowej kontroli substancji czynnych, uzasadnienie wyboru tych specyfikacji, metody analiz i ich zatwierdzenie.

Przedstawia się wyniki kontroli przeprowadzonych na poszczególnych seriach wyprodukowanych w trakcie rozwoju.

3.2.1.5. Wzorce lub materiały odniesienia

Preparaty odniesienia i wzorce są identyfikowane i opisywane w szczegółach. Tam gdzie stosowne stosuje się chemiczny i biologiczny materiał odniesienia z Farmakopei Europejskiej.

3.2.1.6. Opakowania i system zamykania substancji czynnych

Należy dostarczyć opis systemu(-ów) opakowania i ich specyfikacje.

3.2.1.7. Trwałość substancji czynnych

a) Podsumowuje się rodzaje przeprowadzonych badań, stosowane protokoły oraz wyniki badań

b) Szczegółowe wyniki badań trwałości, włączając informacje o stosowanych procedurach analitycznych używanych do generacji danych i zatwierdzenia tych procedur, przedstawiane są na właściwym formularzu

c) Dostarcza się protokół trwałości po dopuszczeniu do obrotu i zobowiązanie trwałości

3.2.2. *Gotowy produkt leczniczy*

3.2.2.1. Opis i skład gotowych produktów leczniczych

Należy dostarczyć opis gotowego produktu leczniczego i jego składu. Informacja zawiera opis postaci farmaceutycznej i składu ze wszystkimi składnikami gotowego produktu leczniczego, ich ilość na jednostkę podstawową, funkcje składników:

— substancji czynnej(-ch),

— składnika(-ów) zaróbek, niezależnie od ich charakteru lub użytej ilości, włączając substancje barwiące, konserwanty, adjuwanty, stabilizatory, zagęszczacze, emulsyfikatory, środki aromatyzujące i substancje aromatyczne itd.,

— składniki przeznaczone do przyjmowania lub w inny sposób podania pacjentowi, zewnętrzne pokrycie produktu leczniczego (twarde kapsułki, miękkie kapsułki, doodbytnicze czopki, powlekane tabletki, tabletki powlekane warstwą itp.),

— te dane szczegółowe są poparte wszystkimi związanymi danymi dotyczącymi opakowania, a jeśli właściwe, sposobu zamknięcia, wraz ze szczegółami dotyczącymi urządzenia, za pomocą którego produkt leczniczy będzie stosowany lub podawany oraz które jest dostarczane wraz z produktem leczniczym.

„Powszechna terminologia” stosowana przy opisywaniu składników produktów leczniczych, bez względu na zastosowania innych przepisów art. 8 ust. 3 lit. c), oznacza:

— w odniesieniu do substancji, które występują w Farmakopei Europejskiej, lub jeżeli to nie wystarczy, w farmakopei krajowej jednego z Państw Członkowskich, tytuł główny na początku danej monografii, z odniesieniem do danej farmakopei,

— w odniesieniu do innych substancji, niezastrzeżoną nazwę międzynarodową (INN), zalecaną przez Światową Organizację Zdrowia, której może towarzyszyć inna niezastrzeżona nazwa lub, w przypadku jej braku, dokładne naukowe oznaczenie; substancje które nie posiadają międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy lub dokładnego naukowego oznaczenia są opisane, jak i z czego zostały przygotowane, a w przypadku gdy uzasadnione, uzupełnione, innymi istotnymi szczegółami,

— w odniesieniu do substancji barwiących, określenie za pomocą kodu „E” przypisanego im w dyrektywie Rady 78/25/EWG z dnia 12 grudnia 1977 r. w sprawie zbliżania ustawodawstw

▼M2

Państw Członkowskich dotyczących substancji barwiących, które mogą być dodawane do produktów leczniczych ([1]) i/lub dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady 94/36/WE z dnia 30 czerwca 1994 r. w sprawie barwników używanych w środkach spożywczych ([2]).

W celu podania „ilościowego składu" substancji czynnej(-ych) gotowego produktu leczniczego konieczne jest, w zależności od danej postaci farmakologicznej, podanie masy lub liczby jednostek aktywności biologicznej każdej substancji czynnej bądź na jednostkę dawki lub na jednostkę masy albo objętości każdej substancji czynnej.

Substancje czynne obecne w postaci związków lub pochodnych są opisane ilościowo przez ich masę całkowitą, a jeżeli niezbędne lub istotne, masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekule.

Dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną, która jest przedmiotem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w którymkolwiek Państwie Członkowskim po raz pierwszy, określenie ilościowe substancji czynnej, która jest solą lub wodzianem jest systematycznie wyrażone masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekule. Wszystkie późniejsze produkty lecznicze dopuszczone w Państwach Członkowskich muszą posiadać skład ilościowy stwierdzony dla tej samej substancji czynnej w taki sam sposób.

Jednostki aktywności biologicznej są stosowane w odniesieniu do substancji, które nie mogą być określone cząsteczkowo. W przypadku gdy jednostka międzynarodowa aktywności biologicznej została określona przez Światową Organizację Zdrowia należy ją zastosować. W przypadku braku określenia tej jednostki międzynarodowej należy określić jednostki aktywności biologicznej w taki sposób, aby dostarczyć jednoznacznych informacji na temat aktywności substancji, stosując gdzie właściwe działy Farmakopei Europejskiej.

3.2.2.2. Rozwój farmaceutyczny

Niniejszy rozdział poświęcono informacjom o rozwoju badań prowadzonych w celu ustanowienia, że formy dawkowania, wzór chemiczny, proces wytwórczy, system zamykania opakowania, cechy mikrobiologiczne i instrukcje użytkowania są właściwe do zamierzonego użycia wyszczególnionego w dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Badania opisane w niniejszym rozdziale są odmienne od rutynowych badań kontrolnych prowadzonych zgodnie ze specyfikacją. Parametry krytyczne wzoru i cechy procesu, które wpływają na odtwarzalność serii, działanie produktu leczniczego i jakość produktu leczniczego muszą być zidentyfikowane i opisane. Dodatkowe dane wspierające, tam gdzie stosowne odnoszą się do odpowiednich rozdziałów modułu 4 (sprawozdania z badań nieklinicznych) i modułu 5 (sprawozdanie z badań klinicznych) dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

a) Zgodność substancji czynnej z zaróbkami jak również kluczowe właściwości substancji czynnej, które wpływają na działanie gotowego produktu lub zgodność różnych substancji czynnych w przypadku łączenia produktów jest udokumentowana.

b) Wybór zaróbek, w szczególności związany z ich odnośnymi funkcjami jest udokumentowany.

c) Dostarcza się opis rozwoju produktu gotowego uwzględniając proponowaną drogę podania i użycia.

d) Okres ważności preparatu jest gwarantowany.

e) Tak dalece jak dotyczy to właściwości fizykochemicznych i biologicznych, jakikolwiek parametr istotny dla działania produktu gotowego jest przedstawiony i udokumentowany.

f) Należy przedstawić wybór i optymalizację procesu wytwarzania jak również różnice między procesem wytwarzania stosowanym do produkcji głównych serii klinicznych a procesem stosowanym do produkcji proponowanego gotowego produktu leczniczego.

([1]) Dz.U. L 11 z 14.1.1978, str. 18.
([2]) Dz.U. L 237 z 10.9.1994, str. 13.

▼M2

g) Zgodność opakowania i systemu zamykania stosowanego do przechowywania, wysyłanie oraz użycie gotowego produktu musi być udokumentowana. Należy rozważyć możliwe oddziaływania produktu leczniczego z opakowaniem.

h) Cechy mikrobiologiczne postaci do dawkowania w zależności od produktu sterylnego i niesterylnego są zgodne z, i udokumentowane, jak opisano w Farmakopei Europejskiej.

i) W celu dostarczenia właściwej i wspierającej informacji do celów etykietowania, należy udokumentować zgodność gotowego produktu z rozcieńczalnikiem(-ami) odtworzonym lub urządzeniami dozującymi.

3.2.2.3. Proces wytwarzania gotowego produktu leczniczego

a) Opis metody wytwarzania, dołączony do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, na podstawie art. 8 ust. 3 lit. d) sporządzony jest w taki sposób, aby podać odpowiednie streszczenie charakteru zaangażowanych działań.

W tym celu zawiera on co najmniej:

— uwagi dotyczące różnych etapów wytwarzania włączając procesy kontroli i odpowiadające kryteria akceptacji, tak aby można było ocenić, czy proces zaangażowany przy produkcji postaci farmaceutycznej mógł doprowadzić do niepożądanych zmian w składnikach,

— w przypadku wytwarzania ciągłego, pełne szczegóły dotyczące środków ostrożności podjętych w celu zapewnienia homogeniczności gotowego produktu,

— badania eksperymentalne zatwierdzające proces wytwarzania, gdy jest stosowana niestandardowa metoda wytwarzania, lub gdy jest to krytyczne dla produktu,

— dla sterylnych produktów leczniczych, szczegóły procesu sterylizacji i/lub zastosowane procedur aseptycznych,

— szczegółowy wzór serii.

Przedstawia się nazwę, adres i odpowiedzialność każdego producenta, włączając kontrahentów, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub urządzenia włączone do ich wytwarzania i badania.

b) Dołączane są szczegółowe dane odnoszące się do badań kontrolnych produktu przeprowadzanych na etapie pośrednim procesu wytwarzania w celu zapewnienia zgodności procesu produkcyjnego.

Badania te są istotne dla sprawdzania zgodności produktu leczniczego z wzorem, gdy w drodze wyjątku, wnioskodawca proponuje analityczną metodę dla badania gotowego produktu, która nie obejmuje oznaczenia wszystkich substancji czynnych (lub wszystkich składników zaróbki, które podlegają tym samym wymaganiom jak substancje czynne).

To samo stosuje się do przypadku gdy kontrola jakości gotowego produktu zależy od badań kontrolnych podczas procesu, zwłaszcza, jeżeli produkt leczniczy jest zasadniczo określony metodą wytwarzania.

c) Dostarcza się opis, dokumentacja i wyniki badań zatwierdzających dla etapów krytycznych lub oznaczeń krytycznych stosowanych w procesie wytwarzania.

3.2.2.4. Kontrola zaróbek

a) Wszystkie materiały potrzebne w celu wytworzenia zaróbki(-ek) wymienione są na wykazie określającym, gdzie każdy materiał jest używany w procesie. Dostarczone zostaną informacje o jakości i kontroli tych materiałów oraz informacje wykazujące, że materiały spełniają wymagania właściwych norm.

Substancje barwiące muszą spełniać we wszystkich przypadkach, wymagania dyrektywy Rady 78/25/EWG i/lub dyrektywy 94/36/WE. Dodatkowo substancje barwiące muszą spełniać kryteria czystości ustanowione w dyrektywie 95/45/WE, zmienionej.

▼M2

b) Dla każdej zaróbki wyszczególnia się specyfikację oraz jej uzasadnienie. Procedury analityczne są opisane i należycie zatwierdzone.

c) Szczególną uwagę należy zwrócić na zaróbki pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego.

Odnośnie szczególnych środków mających na celu zapobieganie przenoszenia zwierzęcej encefalopatii gąbczastej, wnioskodawca musi wykazać, także dla zaróbek, że produkt leczniczy jest wytwarzany zgodnie z Notą przewodnią w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze i jej aktualizacje, opublikowaną przez Komisję w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej.

Wykazania zgodności ze wspomnianą Notą przewodnią dokonuje się przez przedłożenie albo, preferowane, świadectwa zgodności do odpowiedniej monografii na temat pasażowalnej encefalopatii gąbczastej Farmakopei Europejskiej, albo przez przedłożenie danych naukowych potwierdzających zgodność.

d) Nowe zaróbki:

Dla zaróbki(-ek) użytych po raz pierwszy w produkcie leczniczym lub przez nową drogę podania, dostarcza się zgodnie z opisanym uprzednio formularzem substancji czynnych, wszystkie dane szczegółowe wytwarzania, charakteryzacje i kontrole, wraz z przekrojem odniesień wspierającym bezpieczeństwo danych zarówno nieklinicznych jak i klinicznych.

Przedstawia się dokument zawierający szczegółowe informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne. Niniejsze informacje muszą są formatowane w taki sam sposób jak w rozdziale poświęconym substancjom czynnym modułu 3.

Informacje na temat nowej zaróbki(-ek) mogą być przedstawiane jako samodzielny dokument spełniający formularz opisany w poprzednich akapitach. Gdy wnioskodawca jest innego zdania niż producent nowej zaróbki, omawiany samodzielny dokument jest udostępniony wnioskodawcy do celów przedłożenia go właściwym organom.

Dodatkowe informacje na temat badań toksyczności nowej zaróbki muszą być dostarczone w module 4 dokumentacji.

Badania kliniczne przedstawia się w module 5.

3.2.2.5. Kontrola gotowego produktu leczniczego

Do kontroli produktu gotowego seria produktu gotowego zawiera wszystkie jednostki postaci farmakologicznej, które są wykonane z tej samej początkowej ilości materiału i które przeszły ten sam ciąg działań wytwórczych i/lub sterylizacyjnych lub, w przypadku produkcji ciągłej, wszystkie jednostki wytworzone w danym okresie czasu.

Jeżeli nie istnieje właściwe uzasadnienie, to maksymalne dopuszczalne odchylenie od zawartości substancji czynnej w produkcie gotowym nie może przekraczać w momencie wytwarzania ± 5 %.

Dostarcza się szczegółowe informacje o specyfikacji (uwalnianie, dopuszczalny czas przechowywania) uzasadniający ich wybór, metody analiz i ich zatwierdzenie.

3.2.2.6. Wzorce lub materiały odniesienia

Preparaty odniesienia i wzorce używane do badań gotowego produktu leczniczego określane są i szczegółowo opisywane, o ile uprzednio nie podano ich w sekcji związanej z substancją czynną.

3.2.2.7. Opakowanie i zamknięcie gotowego produktu leczniczego

Dostarcza się opis opakowania i systemu(-ów) zamykania, włączając identyfikację każdego materiału opakowania pośredniego i jego specyfikację. Specyfikacje muszą zawierać opis i identyfikację. Gdzie właściwe, dołącza się metody niefarmakopealne (z zatwierdzeniem).

Dla niefunkcjonalnych opakowań zewnętrznych, dostarcza się tylko skrótowy opis. Dla funkcjonalnych opakowań zewnętrznych dodatkowo dostarcza się informacje o materiale.

▼M2

3.2.2.8. Trwałość gotowego produktu leczniczego

a) podsumowuje się wykonane rodzaje badań, użyte protokoły i wyniki badań;

b) szczegółowe wyniki badań trwałości, włączając informacje o procedurach analitycznych używanych do generowania danych i zatwierdzenia niniejszych procedur przedstawia się na właściwym formularzu; w przypadku szczepionek przedstawia się informacje o łącznej trwałości, w miarę potrzeb;

c) dostarcza się protokół trwałości po dopuszczeniu do obrotu i zobowiązanie trwałości.

4. MODUŁ 4: SPRAWOZDANIA Z BADAŃ NIEKLINICZNYCH

4.1. **Formularz i prezentacja**

Ogólny zarys modułu 4 jest następujący:

— Spis treści

— Sprawozdania z badań

  — Farmakologia

    — Pierwotna farmakodynamika

    — Wtórna farmakodynamika

    — Bezpieczeństwo farmakologiczne

    — Wzajemne oddziaływania farmakodynamiczne

  — Farmakokinetyka

    — Metody analityczne i sprawozdania z zatwierdzenia

    — Wchłanianie

    — Dystrybucja

    — Metabolizm

    — Wydalanie

    — Wzajemne oddziaływania farmakokinetyczne (niekliniczne)

    — Inne badania farmakokinetyczne

  — Toksykologia

    — Toksyczność po podaniu jednorazowym

    — Toksyczność po podaniu wielokrotnym

    — Genotoksyczność

      — In vitro

      — In vivo (łącznie z oceną odpowiednich badań toksykokinetycznych)

    — Rakotwórczość

      — Badania długoterminowe

      — Badania krótko- lub średnioterminowe

      — Inne badania

    — Toksyczność dla reprodukcji i rozwoju

      — Płodność i wczesny rozwój zarodka

      — Rozwój płodowy zarodka

      — Rozwój przed — i pourodzeniowy

      — Badania obejmujące podanie produktu leczniczego potomstwu (zwierzęta niedojrzałe) lub dalszą ocenę potomstwa

    — Tolerancja miejscowa

  — *Inne badania toksyczności*

▼M2

— Antygenowość

— Immunotoksyczność

— Badania mechanizmu działania

— Uzależnienie

— Badania metabolitów

— Badania zanieczyszczenia

— Inne

— Odniesienia z literatury

4.2. **Zawartość: podstawowe zasady i wymagania**

Zwraca się specjalną uwagę na następujące wybrane elementy.

1) Badania farmakologiczne i toksykologiczne muszą wykazać:

a) potencjalną toksyczność produktu leczniczego oraz każdy niebezpieczny lub niepożądany skutek, który może wystąpić w przypadku stosowania u ludzi przy zastosowaniu proponowanych warunków; powinno to być oceniane w odniesieniu do warunków patologicznych których dotyczy;

b) farmakologiczne właściwości produktu, w relacji zarówno jakościowej jak i ilościowej do proponowanego zastosowania na ludziach. Wszystkie wyniki muszą być wiarygodne i ogólnego zastosowania. Tam gdzie właściwe, przy planowaniu metod eksperymentalnych oraz przy ocenie wyników stosuje się procedury matematyczne i statystyczne.

Dodatkowo, konieczne jest podanie klinicystom informacji o terapeutycznym i toksykologicznym potencjale produktu.

2) Dla biologicznych produktów leczniczych takich jak immunologiczne produkty lecznicze i produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi i osocza, wymagania niniejszego modułu muszą być dostosowane do poszczególnych produktów, dlatego wnioskodawca uzasadnia przeprowadzany program badawczy.

W ustanawianiu programu badawczego, bierze się pod uwagę, co następuje:

wszystkie badania wymagające wielokrotnego podania produktu planowane są z uwzględnieniem możliwego wpływu, i zakłóceń przez przeciwciała;

uwzględnia się badanie funkcji reprodukcyjnej, toksyczności dla zarodka/płodu i toksyczności okołoporodowej, potencjału mutagennego i potencjału rakotwórczego. Tam gdzie składniki inne niż substancja czynna(-e) są obwiniane, zatwierdzenie ich usunięcia zastępuje badanie.

3) Badana jest toksykologia i farmakokinetyka zaróbki użytej po raz pierwszy na polu farmaceutycznym.

4) Tam gdzie jest możliwe istotne odstępstwo w trakcie przechowywania produktu leczniczego, należy rozważyć toksykologię produktów objętych odstąpieniem.

4.2.1. *Farmakologia*

Badanie farmakologiczne musi posiadać dwie wyraźne linie podejścia.

— Po pierwsze, działania odnoszące się do proponowanego użycia terapeutycznego są odpowiednio zbadane i opisane. Tam gdzie możliwe, stosuje się rozpoznane i zatwierdzone oznaczenia zarówno in vivo jak i in vitro. Nowoczesne techniki eksperymentalne musza być opisane na tyle szczegółowo, by można je było powtórzyć. Wyniki muszą być wyrażone ilościowo, stosując na przykład krzywe podanie-skutek, krzywe czas-skutek itp. Gdzie możliwe, dokonuje się porównań z danymi odnoszącymi się do substancji o podobnym działaniu terapeutycznym.

— Po drugie, wnioskodawca bada potencjalne niepożądane skutki farmakodynamiczne substancji na funkcje fizjologiczne. Badania te prowadza się przy ekspozycjach w przewidzianym terapeutycznie

▼M2

zakresie i powyżej. Techniki eksperymentalne, poza tymi które są procedurami standartowymi, muszą być opisane tak szczegółowe, by dały się powtórzyć, a badacz ustala ich ważność. Wszystkie podejrzane zmiany reakcji wynikające z wielokrotnego podania są badane.

Wzajemne oddziaływania farmakodynamiczne z produktem leczniczym mogą wskazać natychmiastowo, badania na połączenie substancji czynnych, przesłanki farmakologiczne albo wskazania skutku terapeutycznego. W pierwszym przypadku badania farmakodynamiczne wykazują te wzajemne oddziaływania, które mogą dokonać połączenia wartości w użyciu terapeutycznym. W drugim przypadku, gdy uzasadnienie naukowe dla połączenia produktów leczniczych uzyskuje się poprzez eksperymenty terapeutyczne, badanie określa czy wyniki oczekiwane z połączenia mogą być wykazane na zwierzętach oraz, bada się ważność co najmniej wszystkich skutków pobocznych.

4.2.2. *Farmakokinetyka*

Farmakokinetyka oznacza badania losu substancji czynnej, jej metabolitów w obrębie organizmu i obejmuje badania wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu(biotransformacji) i wydalania tych substancji.

Badania tych różnych faz prowadzone są głównie za pomocą metod fizycznych, chemicznych lub możliwie biologicznych, oraz przez obserwację rzeczywistego działania farmakodynamicznego samej substancji.

Informacja o dystrybucji i usuwaniu może być konieczna we wszystkich przypadkach, gdzie takie dane są niezbędne do określenia dawkowania dla ludzi, i w odniesieniu do substancji chemoterapeutycznych (antybiotyki itp..) oraz substancji których użycie zależy od ich niefarmakodynamicznego działania (na przykład liczne środki diagnostyczne itp.).

Badania in vitro także są prowadzone z korzyścią używania ludzkiego materiału dla porównania z materiałem zwierzęcym (to jest wiązanie białek, metabolizm, wzajemne oddziaływanie lek-lek).

Konieczne są badania farmakokinetyczne wszystkich substancjach czynnych farmakologicznie. W przypadku nowych połączeń znanych substancji, które badano zgodnie z przepisami niniejszej dyrektywy, badania farmakokinetyczne nie muszą być wymagane, jeżeli badania toksyczności i eksperymentowanie terapeutyczne usprawiedliwiają ich opuszczenie.

Program farmakokinetyczny jest tak zaplanowany by umożliwić porównanie i ekstrapolacje między zwierzęciem a człowiekiem.

4.2.3. *Toksykologia*

a) Toksyczność po podaniu jednorazowym

Badanie toksyczności po podaniu jednorazowym oznacza jakościowe i ilościowe badanie reakcji toksycznych powstałych po jednorazowym podaniu substancji czynnej lub substancji zawartych w produkcie leczniczym, w proporcjach i stanie fizykochemicznym, w którym są obecne w rzeczywistym produkcie.

Badanie toksyczności po podaniu jednorazowym musi być przeprowadzone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi publikowanymi przez Agencję.

b) Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym zmierzają do ujawnienia wszelkich fizjologicznych i/lub anatomopatologicznych zmian wywołanych przez wielokrotne podanie substancji czynnej lub połączenie substancji czynnych badanych i ustalenia jak te zmiany są związane z podaniem.

Ogólnie, pożądane jest przeprowadzenie dwóch badań: jednego krótkoterminowego, trwającego od dwóch do czterech tygodni, drugiego długookresowego. Czas trwania tego ostatniego zależy od warunków klinicznego użycia. Jego celem jest opisanie potencjalnie niepożądanego działania, na które należy zwrócić uwagę w badaniach klinicznych. Czas trwania jest zdefiniowany w odpowiednich wytycznych publikowanych przez Agencję.

▼M2

c) Genotoksyczność

Celem badania potencjału mutagennego i klastogennego jest ujawnienie zmian, które może powodować substancja w materiale genetycznym osobników albo komórek. Substancje mutagenne mogą stanowić niebezpieczeństwo dla zdrowia poprzez narażenie na mutagen noszący ryzyko powodowania mutacji germinalnej, z możliwością dziedzicznego zaburzenia i zagrożenia mutacjami somatycznymi włączając mutacje prowadzące do raka. Badania takie są obowiązkowe dla wszystkich nowych substancji.

d) Rakotwórczość

Badanie na ujawnienie skutków rakotwórczych zwykle są wymagane:

1. Badania są wykonywane dla wszystkich produktów leczniczych, dla których jest oczekiwane kliniczne użycie w przedłużonym okresie życia pacjenta albo w sposób ciągły albo wielokrotnie w sposób okresowy.

2. Badania te są zalecane dla kilku produktów leczniczych, jeżeli dotyczy to ich potencjału rakotwórczego, na przykład produktu tej samej klasy lub podobnej struktury, lub z dowodów w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym.

3. Badania z jednoznacznie genotoksycznymi związkami nie są potrzebne, jeśli istnieje domniemanie, że są międzygatunkowymi czynnikami rakotwórczymi stanowiącymi zagrożenie dla ludzi. Jeżeli taki produkt leczniczy zamierza się podawać przewlekle ludziom, może być konieczne przeprowadzenie badań przewlekłego podawania w celu wykrycia wczesnych skutków nowotworowych.

e) Toksyczność dla reprodukcji i rozwoju

Należy przeprowadzić właściwe badania osłabienia funkcji reprodukcyjnych u samców i samic jak również szkodliwe działanie na potomstwo.

Badania te obejmują badania działania funkcji reprodukcyjnych na dorosłych samcach lub samicach, badania działań toksycznych i teratogennych na wszystkich etapach rozwoju od zapłodnienia do dojrzałości płciowej, jak również działania utajone, gdy badany produkt leczniczy podano samicy podczas ciąży.

Opuszczenie tych badań musi być właściwie uzasadnione.

W zależności od wskazanego użycia produktu leczniczego, dodatkowe badania skierowane na rozwój muszą być zagwarantowane, gdy podaje się produkt leczniczy potomstwu.

Badania toksyczności zarodka/płodu zwykle prowadzi się na dwóch gatunkach ssaków, z których jeden musi być różny od gryzoni. Badania okołoporodowe i postnatalne przeprowadza się przynajmniej na jednym gatunku. Jeżeli wiadomo że metabolizm produktu leczniczego poszczególnego gatunku jest podobny do metabolizmu człowieka, pożądane jest by włączyć ten gatunek. Jest również pożądane by jeden z gatunków był taki sam jak w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym.

Przy projektowaniu badań nad rakotwórczością oraz podczas oceny ich wyników należy brać pod uwagę stan wiedzy naukowej w momencie składania wniosku.

f) Tolerancja miejscowa

Celem badania tolerancji miejscowej jest stwierdzenie, czy produkty lecznicze (zarówno substancje czynne jak i zaróbki) są tolerowane w miejscach ciała, które wchodzą w kontakt z produktem leczniczym, jako wynik jego podania w użyciu klinicznym. Strategia badania jest taka, aby wszelkie skutki mechaniczne podania lub czysto fizykochemiczne działania produktu odróżniały się od toksykologicznych lub farmakodynamicznych.

Badanie miejscowej tolerancji prowadzone jest z preparatem rozwijanym do celów stosowania u ludzi, używając podłoża i/lub zaróbki w badaniu grupy kontrolnej(-ych). Kontrole pozytywne/substancje odniesienia należy włączyć do badań, jeśli konieczne.

▼M2

Zaplanowanie badań tolerancji miejscowej (wybór gatunków, czas trwania, częstotliwość i droga podania) zależy od problemu, jaki ma być zbadany i proponowanych warunków podania w użyciu klinicznym. Odwracalność miejscowych obrażeń jest wykonywana, gdzie właściwe.

Badania na zwierzętach można zastąpić zatwierdzonymi badaniami in vitro zapewniającymi, że wyniki badań są porównywalnej jakości i przydatności w celu oszacowania bezpieczeństwa.

Dla chemikaliów nanoszonych na skórę (np. skórnych, odbytniczych, pochwowych) należy ocenić zdolność uczulania w co najmniej jednym z bieżąco dostępnych systemów badań (oznaczenie na świnkach morskich lub miejscowe oznaczenie węzła chłonnego).

5. MODUŁ 5: SPRAWOZDANIA Z BADAŃ KLINICZNYCH

5.1. **Formularz i prezentacja**

Ogólny zarys modułu 5 jest następujący:

— Spis treści sprawozdań z badań klinicznych

— Tabelaryczny spis wszystkich badań klinicznych

— Sprawozdania z badań klinicznych

  — Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych

    — Sprawozdania z badań biodostępności

    — Sprawozdania z badań porównawczych biodostępności i biorównoważności

    — Sprawozdania z badań korelacji in vitro — in vivo

    — Sprawozdania z metod analitycznych i bioanalitycznych

  — Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego

    — Sprawozdania z badań wiązania z białkami osocza

    — Sprawozdania z badań metabolizmu w wątrobie i wzajemnego oddziaływania z lekami

    — Sprawozdania z badań z zastosowaniem innych biomateriałów pochodzenia ludzkiego

  — Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi

    — Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u zdrowych osób

    — Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u pacjentów

    — Sprawozdania z badań farmakokinetyki, z uwzględnieniem czynników wewnętrznych

    — Sprawozdania z badań farmakokinetyki, z uwzględnieniem czynników zewnętrznych

    — Sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej

  — Sprawozdanie z badań farmakodynamicznych u ludzi

    — Sprawozdanie z badań farmakodynamicznych i farmakokinetycznych/farmakodynamicznych u osób zdrowych

    — Sprawozdanie z badań farmakodynamicznych i farmakokinetycznych/farmakodynamicznych u pacjenta

  — Sprawozdanie z badań skuteczności i bezpieczeństwa

    — Sprawozdania z badań klinicznych kontrolowanych odpowiednich do wnioskowanego wskazania

    — Sprawozdania z badań klinicznych niekontrolowanych

▼M2

— Sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania obejmujące każdą zbiorczą analizę, meta-analizę i analizę pomostową

— Sprawozdania z innych badań klinicznych

— Sprawozdanie z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu

— Odniesienia z literatury

5.2. **Treść: podstawowe zasady i wymagania**

Zwraca się specjalną uwagę na następujące wybrane elementy:

a) Kliniczne dane szczegółowe, które mają być dostarczone na podstawie art. 8 ust. 3 i) i art. 10 ust. 1 musza umożliwiać sformułowanie wystarczająco uzasadnionej i naukowo potwierdzonej opinii czy produkt leczniczy spełnia kryteria regulujące przyznawanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W konsekwencji zasadniczym wymogiem jest by wyniki wszystkich prób klinicznych, zarówno pomyślne jak i niepomyślne, były przekazane.

b) Badania kliniczne muszą zawsze być poprzedzone przez odpowiednie badania farmakologiczne i toksykologiczne, przeprowadzone na zwierzętach zgodnie z wymaganiami modułu 4 niniejszego załącznika. Badacz musi zapoznać się z wnioskami wyciągniętymi z badań farmakologicznych i toksykologicznych i odtąd wnioskodawca musi dostarczać jemu co najmniej broszurę badacza, składającą się ze wszystkich istotnych informacji znanych przed rozpoczęciem badania klinicznego, włączając dane chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne, dane toksykologiczne, farmakokinetyczne i farmakodynamiczne z badań na zwierzętach i wyniki wcześniejszych badań klinicznych, z odpowiednimi danymi dla uzasadnienia istoty, skali i czasu trwania proponowanego badania; zakończone sprawozdania farmakologiczne i toksykologiczne dostarczane są na życzenie. Dla materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego muszą być zaangażowane wszystkie dostępne środki dla zapewnienia bezpieczeństwa przenoszenia czynnika zakaźnego przed rozpoczęciem próby.

c) posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi umówić się co do podstawowych dokumentów badania klinicznego (włączając formularze sprawozdania chorobowego) innych niż zbiory danych medycznych, by były przechowywane przez właścicieli danych:

— przez co najmniej 15 lat po zakończeniu lub przerwaniu badania,

— lub przez co najmniej dwa lata po przyznaniu ostatniego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we Wspólnocie Europejskiej i gdy nie ma nierozstrzygniętych lub rozważanych wniosków wprowadzenie do obrotu we Wspólnocie Europejskiej,

— lub co najmniej dwa lata po formalnym przerwaniu klinicznej ewolucji badanego produktu.

Przedmiotowe medyczne zbiory danych muszą zostać zachowane zgodnie z obowiązującym prawodawstwem i zgodnie z maksymalnym okresem czasu dopuszczonym przez szpital, instytucje i prywatną praktykę.

Dokumenty mogą zostać zachowane przez dłuższy czas, jeśli wymagają tego stosowne wymagania rozporządzeń lub poprzez umowę ze sponsorem. Sponsor jest odpowiedzialny za poinformowanie szpitala, instytucji lub praktyki prywatnej, do kiedy dokumenty należy zachować.

Sponsor lub właściciel danych utrzymuje całą inną dokumentację typową dla badania tak długo jak produkt jest dopuszczony. Niniejsza dokumentacja obejmuje: Protokół obejmujący racjonalne, cele i plan statystyczny i metodologię badania, z warunkami zgodnie z którymi jest przeprowadzane i kierowane, oraz dane szczegółowe badanego produktu, referencyjne produkty lecznicze i/lub zastosowane placebo; standardowe procedury działania; wszystkie pisemne opinie do protokołu i procedur; broszura badacza; formularze przypadku chorobowego każdego badania; sprawozdanie końcowe; świadectwo(-a) audytu, jeśli dostępne.

▼M2

Sprawozdanie końcowe przechowywane jest przez sponsora lub następnego właściciela, przez okres pięciu lat po wygaśnięciu dopuszczenia produktu leczniczego.

Dodatkowo dla badań przeprowadzonych w obrębie Wspólnoty Europejskiej, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dokonuje wszystkich dodatkowych uzgodnień dotyczących archiwizacji dokumentów zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/20/WE i wdrożonymi szczegółowymi wytycznymi.

Wszelka zmiana własności danych musi być udokumentowana.

Wszystkie dane i dokumenty zostają udostępnione na żądanie właściwych organów.

d) Dane szczegółowe każdego badania klinicznego muszą zawierać wystarczająco dane szczegółowe pozwalające na wydanie obiektywnego orzeczenia:

— protokół obejmujący racjonalne, cele i plan statystyczny i metodologię badania, z warunkami zgodnie z którymi jest przeprowadzane i kierowane, oraz dane szczegółowe badanego produktu

— świadectwo audytu, jeżeli jest dostępne

— listę badaczy; każdy badacz podaje swoje nazwisko, adres, nominacje, kwalifikacje i obowiązki kliniczne, miejsce gdzie przeprowadzono badanie i zestaw informacji w odniesieniu do każdego pacjenta indywidualnie, włączając formularze przypadków chorobowych w każdym badaniu

— sprawozdanie końcowe podpisane przez badacza dla badań wieloośrodkowych i podpisane przez wszystkich badaczy lub (głównego) koordynatora badania.

e) Dane szczegółowe określonych powyżej badań klinicznych przekazuje się do właściwych organów, jednakże za zgodą właściwych organów, wnioskodawca może opuścić część niniejszej informacji. Kompletna dokumentacja dostarczana jest niezwłocznie na żądanie.

Badacz powinien, w swoich wnioskach na temat dowodów doświadczalnych, wyrazić swoją opinię o bezpieczeństwie produktu w normalnych warunkach zastosowania, jego tolerancji, skuteczności i wszelkie użyteczne informacje odnoszące się do wskazań i przeciwwskazań, podania i średniego okresu czasu leczenia jak również wszystkich szczególnych środkach ostrożności, które należy podjąć w trakcie leczenia oraz o objawów klinicznych przy przedawkowaniu. W raportowaniu wyników wieloośrodkowych badań, główny badacz musi, w swoich wnioskach, wyrazić opinię o bezpieczeństwie i skuteczności badanego produktu leczniczego w imieniu wszystkich ośrodków.

f) Obserwacje kliniczne dla każdego badania podsumowuje się, wskazując:

1) liczbę oraz płeć danych osobników;

2) wybór i zróżnicowanie wieku w grupach pacjentów podlegających badaniu oraz testy porównawcze;

3) liczbę pacjentów wycofanych z badań przed czasem i powody tego wycofania;

4) gdzie przeprowadzono kontrolowane badania na powyższych warunkach i czy kontrolna grupa:

— nie była leczona

— otrzymała placebo

— otrzymała inny produkt leczniczy o znanym działaniu

— poddana została innemu leczeniu niż terapia z użyciem produktów leczniczych

5) częstotliwość obserwowanych reakcji niepożądanych;

6) dane szczegółowe dotyczące pacjentów o podwyższonym ryzyku, np. ludzie starsi, dzieci, kobiety w ciąży lub w trakcie

▼M2

menstruacji, lub ci, których fizjologiczne lub patologiczne warunki wymagają szczególnego rozważenia;

7) parametry lub kryteria oceny skuteczności i wyniki w warunkach tych parametrów;

8) statystyczna ocena wyników, gdy jest to przywołane w projektach badań oraz objętych czynników zmiennych.

g) Dodatkowo, badacz musi zawsze wskazywać swoje uwagi na temat:

1) wszelkich oznak przyzwyczajenia, uzależnienia albo trudności w odstawieniu produktu leczniczego u pacjentów;

2) wszystkich wzajemnych oddziaływań zaobserwowanych z innymi produktami leczniczymi wspólnie podawanymi;

3) kryteria określające wykluczenie niektórych pacjentów z badań;

4) wszystkie zgony zaistniałe w trakcie badań lub w dalszym okresie.

h) Dane szczegółowe dotyczące nowego połączenia substancji leczniczych muszą być identyczne do tych wymaganych dla nowego produktu leczniczego i muszą udowodnić bezpieczeństwo i skuteczność połączenia.

i) Całkowite lub częściowe opuszczenie tych danych musi zostać wyjaśnione. W razie wystąpienia niespodziewanych skutków zachodzących w trakcie prowadzenia badania, należy dalej podjąć badania toksykologicznie i farmaceutycznie i dokonać przeglądu.

j) Jeżeli produkt leczniczy jest przeznaczony do długoterminowego podawania, należy podać szczegółowe dane wszystkich modyfikacji działania farmakologicznego następującej po podaniu wielokrotnym, jak również ustalone podawanie długoterminowe.

5.2.1. *Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych*

Dostarcza się sprawozdania z badań biodostępności i biorównoważności, sprawozdania z badań korelacji in vitro i in vivo, oraz metody bioanalityczne i analityczne.

Dodatkowo, dokonuje się oceny biodostępności jeśli jest konieczna do wykazania biorównoważności dla produktów leczniczych określonych w art. 10 ust. 1 lit. a).

5.2.2. *Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego*

Do celów niniejszego załącznika, ludzkie biomateriały oznaczają wszystkie białka, komórki, tkanki i związane materiały pochodzące ze źródeł ludzkich, które są używane in vitro lub ex vivodla oceny własności farmakokinetycznych leków.

W tym zakresie, dostarcza się sprawozdania z badań wiązania białek osocza, badań metabolizmu wątrobowego i badań wzajemnego oddziaływania substancji czynnych oraz badań przy użyciu innych ludzkich biomateriałów.

5.2.3. *Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi*

a) Opisuje się następujące właściwości farmakokinetyczne:

— wchłanianie (współczynnik i rozpiętość),

— dystrybucja,

— metabolizm,

— wydalanie.

Opisuje się cechy o znaczeniu klinicznym włączając implikacje z danych kinetycznych dla reżimu podawania, szczególnie dla pacjentów zagrożonych i różnice między człowiekiem a gatunkami zwierząt użytych w badaniach przedklinicznych.

W uzupełnieniu standardowych, wielopróbkowych badań farmakokinetycznych badania farmakokinetyki populacyjnej na podstawie wybiórczych próbek zgromadzonych w trakcie badań klinicznych

▼M2

mogą się odnosić do wpływu czynników wewnętrznych i zewnętrznych na zmienność wzajemnych powiązań dawki, właściwości farmakokinetycznych i odpowiedzi. Dostarcza się sprawozdania z badań farmakokinetycznych i tolerancji wstępnej u zdrowych osobników i pacjentów, sprawozdania z badań farmakokinetycznych oceny działania czynników wewnętrznych i zewnętrznych, oraz sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej.

b) Jeżeli produkt leczniczy jest zwykle podawany wspólnie z innymi produktami leczniczymi, podaje się dane szczegółowe z badań wspólnego podawania przeprowadzonego w celu wykazania możliwych zmian działania farmakologicznego.

Badane są farmakokinetyczne wzajemne oddziaływania między substancją czynną a innymi produktami leczniczymi lub substancjami.

5.2.4. *Sprawozdania z badań farmakodynamicznych u ludzi*

a) Działanie farmakodynamiczne współzależne ze skutecznością wykazuje się włączając:

— związek podanie — reakcja i czas jej trwania,

— uzasadnienie podania i warunki podania,

— rodzaj działania, jeśli możliwe.

Opisuje się działanie farmakodynamiczne niezwiązane ze skutecznością.

Wykazanie skutków farmakodynamicznych u ludzkich, samo w sobie nie jest wystarczające do wyjaśnienia wniosków dotyczących jakichkolwiek szczególnych potencjalnych skutków terapeutycznych.

b) Jeżeli produkt leczniczy jest zwykle podawany wspólnie z innymi produktami leczniczymi, podaje się szczegółowe dane z badań wspólnego podawania przeprowadzonego w celu wykazania możliwych zmian działania farmakologicznego.

Bada się farmakodynamicznie wzajemne oddziaływania między substancją czynną a innymi produktami leczniczymi lub substancjami.

5.2.5. *Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa*

5.2.5.1. Sprawozdania z badań klinicznych kontrolowanych odpowiednich do wnioskowanego wskazania

W zasadzie, badania kliniczne należy wykonywać w miarę możliwości jako „kontrolowane badania kliniczne”, dobrane losowo i, jeśli właściwe, względem placebo i względem ustanowionego produktu leczniczego o udowodnionej wartości terapeutycznej; wszystkie inne projekty są uzasadniane. Badanie grup kontrolnych różni się co do przypadku i zależy także od rozważań etycznych i obszaru terapeutycznego; w ten sposób, w kilku przypadkach jest bardziej trafne porównanie skuteczności nowego produktu leczniczego z tym ustalonym produktem leczniczym o udowodnionej wartości terapeutycznej niż w odniesieniu do zjawiska placebo.

1) Tak dalece jak to możliwe, w szczególności w badaniach gdzie skutek produktu nie może być obiektywnie zmierzony, należy podjąć kroki dla uniknięcia błędu bezstronności, włączając metody przypadkowo-losowe.

2) Protokół z badania musi zawierać przekrojowy opis metod statystycznych, które maja zostać zaangażowane, liczbę i przyczyny włączenia pacjentów (włączając obliczenia siły badania), zastosowanego poziomy znamienności, które mają być użyte oraz opis jednostki statystycznej. Środki podjęte w celu uniknięcia bezstronności, w szczególności metoda wyrywkowa, są udokumentowane. Włączenie bardzo dużej ilości osobników do badania, nie może być traktowane jako właściwy zamiennik prawidłowo kontrolowanego badania.

Dane bezpieczeństwa zostaną przejrzane, biorąc pod uwagę wytyczne opublikowane przez Komisję, ze szczególną uwagą dla zdarzeń powo-

▼M2

dujących zmianę dawek lub potrzebę wspomagania leczenia, poważnych niepożądanych zdarzeń, zdarzeń skutkujących wycofaniem i zgony. Jakikolwiek pacjent lub grupa pacjentów o podwyższonym ryzyku są identyfikowani i zwraca się szczególną uwagę na potencjalnie wrażliwych pacjentów, którzy mogą występować w małych ilościach, np. dzieci, kobiety ciężarne, osoby starsze, ludzi z oznakami zaburzeń metabolizmu lub wydalania itp. Opisuje się skutki oceny bezpieczeństwa dla możliwego użycia produktu leczniczego.

5.2.5.2 Sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania obejmujące każdą zbiorczą analizę, meta-analizę i analizę pomostową

Sprawozdania te dostarcza się.

5.2.6. *Sprawozdania z doświadczeń po dopuszczeniu do obrotu*

Jeżeli produkt leczniczy został już dopuszczony w państwach trzecich, podaje się informację w odniesieniu do niepożądanych reakcji danego produktu leczniczego i produktu leczniczego zawierającego tą samą substancję czynną(-e), jeżeli możliwe, w zależności od wskaźników użycia.

5.2.7. *Formularze przypadków chorobowych i lista poszczególnych pacjentów*

Formularze przypadków chorobowych i lista danych poszczególnych pacjentów przedkładane zgodnie z odpowiednimi wytycznymi publikowanymi przez Agencję dostarcza się i przedstawia w tej samej kolejności co sprawozdania z badań klinicznych i indeksuje badaniami.

CZĘŚĆ II

SZCZEGÓLNA DOKUMENTACJA DOŁĄCZONA DO WNIOSKU O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I WYMAGANIA

Niektóre produkty lecznicze wykazują szczególne cechy, które są takie, iż wszystkie wymagania dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ustanowione w części I niniejszego załącznika, wymagają dostosowania. W celu uwzględnienia tych szczególnych sytuacji, następuje dostosowanie i prezentacja dokumentacji przez wnioskodawcę.

1. UGRUNTOWANE ZASTOSOWANIE MEDYCZNE

Dla produktów leczniczych, których substancja(-e) czynna(-e) ma „ugruntowane zastosowanie medyczne", określone w art. 10 ust. 1 lit. a) ii), o uznanej skuteczności i akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa, stosuje się następujące zasady szczególne.

Wnioskodawca przedkłada moduły 1, 2 i 3, tak jak zostało to opisane w części I niniejszego załącznika.

Dla modułów 4 i 5, szczegółowa naukowa bibliografia powinna wskazywać nie kliniczne i kliniczne właściwości.

Następujące szczególne zasady stosuje się, w celu wykazania ugruntowanego zastosowania medycznego:

a) Czynniki, jakie powinny być wzięte pod uwagę w celu uznania ugruntowanego zastosowania medycznego składników produktów leczniczych są następujące:

— od jak dawna dana substancja jest używana,

— ilościowy aspekt zastosowania danej substancji,

— stopień naukowego zainteresowania daną substancją (mający odzwierciedlenie w opublikowanej literaturze naukowej) oraz

— spójność naukowych ocen.

Dlatego tez różne okresy czasu mogą być niezbędne do ustanowienia ugruntowanego zastosowania medycznego dla różnych substancji. W każdym przypadku jednakże czas wymagany do ustanowienia składnikom produktów leczniczych ugruntowanego zastosowania medycznego, nie może być krótszy niż jedna dekada od czasu pierwszego systematycznego i udokumentowanego użycia tej substancji jako produktu leczniczego we Wspólnocie.

b) Dokumentacja przedłożona przez wnioskodawcę powinna uwzględniać wszystkie aspekty oceny bezpieczeństwa i/lub skuteczności

▼M2

i musi zawierać lub odwoływać się do przeglądu właściwej literatury, uwzględniając badania przed i po wprowadzeniu do obrotu oraz opublikowaną literaturę naukową dotyczącą zdobytego doświadczenia, w formie badań epidemiologicznych w szczególności w formie porównawczych badań epidemiologicznych. Całość dokumentacji, zarówno korzystnej jak i niekorzystnej, musi zostać przedstawiona. Zgodnie z przepisami na temat „ugruntowanego zastosowania medycznego" szczególnie niezbędne jest wyjaśnienie, że „odniesienia do bibliografii" do innych źródeł dowodowych (badania po wprowadzeniu na rynek, badania epidemiologiczne itd.) a nie same tylko dane odnoszące się do testów i badań mogą służyć jako ważny dowód bezpieczeństwa i skuteczności produktu, jeżeli wniosek w sposób zadowalający wyjaśnia i uzasadnia wykorzystanie tych źródeł informacji.

c) Szczególna uwaga musi być zwrócona na każdą brakującą informację a także musi być przedłożone wyjaśnienie, dlaczego wykazanie akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa i/lub skuteczności może być podtrzymane pomimo braku niektórych badań.

d) Niekliniczne i/lub kliniczne przeglądy muszą wyjaśniać przydatność wszystkich przedłożonych danych, które dotyczą produktu innego niż produkt przeznaczonego do wprowadzenia do obrotu. Musi zostać orzeczone czy produkt badany może być uznany za podobny do produktu, dla którego złożony został wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, pomimo istniejących różnic.

e) Doświadczenie zdobyte po wprowadzeniu do obrotu innych produktów zawierających te same składniki jest szczególnie ważne i wnioskodawca powinien położyć specjalny nacisk na tą kwestię.

2. ISTOTNIE PODOBNE PRODUKTY LECZNICZE

a) Wnioski zgodne z art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt i) (istotnie podobne produkty) zawierają dane opisane w modułach 1, 2 i 3 części I niniejszego załącznika, pod warunkiem że wnioskodawca otrzymał zgodę od posiadacza pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na powoływanie się na zawartość jego modułów 4 i 5.

b) Wnioski zgodne z art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt iii) (istotnie podobne produkty — generics) powinny zawierać dane opisane w modułach 1, 2 i 3 części I niniejszego załącznika razem z danymi pokazującymi biodostępność i biorównoważność z pierwotnym produktem leczniczym pod warunkiem że ten drugi nie jest biologicznym produktem leczniczym (patrz część II, 4 Podobne biologiczne produkty medyczne).

Dla tych produktów niekliniczne/kliniczne przeglądy/podsumowania są szczególnie skoncentrowane na następujących elementach:

— podstawy twierdzenia o istotnym podobieństwie;

— podsumowanie dotyczące zawartości zanieczyszczeń w seriach substancji czynnej jak również w gotowym produkcie leczniczym (i tam gdzie ma to znaczenie, w produktach rozkładu pojawiających się podczas przechowywania) jakie zaproponowano dla produktu, który ma być włączony do obiegu, razem z oceną tych zanieczyszczeń;

— ocenę badań biorównoważności lub wyjaśnienie dlaczego badania takie nie zostały przeprowadzone, w odniesieniu do wskazówek w „Badania biodostępności i biorównoważności";

— aktualizację publikowanej literatury odnoszącej się do substancji i jej obecnego stosowania. Przyjmuje się że dla artykułów w czasopismach zamieszczających podobne przeglądy że będą one w tym celu, podane w przypisach;

— każde twierdzenie w posumowaniu właściwości produktu, nie znane z, lub nie wnioskowane z właściwości produktu medycznego i/lub jego grupy terapeutycznej powinno być przedyskutowane w nieklinicznych/klinicznych przeglądach/podsumowaniach i uzasadnione przez publikację i/lub dodatkowe badania;

— jeśli właściwe, dodatkowe dane w celu przedstawienia dowodów na równoważność lub bezpieczeństwo i skuteczność własności różnych

▼M2

soli, estrów lub pochodnych dopuszczonej substancji czynnej powinny być dostarczone przez wnioskodawcę, gdy twierdzi on o istotnym podobieństwie.

3. DODATKOWE DANE WYMAGANE W SZCZEGÓLNYCH SYTUACJACH

Gdy substancja czynna istotnie podobnego produktu medycznego zawiera tą samą terapeutyczną część cząsteczki co pierwotnie dopuszczony produkt, któremu towarzyszą różne sole/estry złożone/pochodne przedstawia się dowody na to, że nie ma żadnej zmiany w farmakokinetyce tej części cząsteczki, farmakodynamice i/lub toksyczności, która mogłaby zmienić profil bezpieczeństwo/skuteczność. W każdym innym przypadku, takie związki towarzyszące należy traktować jako nowe substancje czynne.

Gdy produkt medyczny jest przeznaczony do różnego terapeutycznego użycia lub przedstawiony w różnych farmaceutycznych postaciach lub ma być podany różnymi drogami lub w różnych dawkach lub z różną pozologią, dostarcza się wyniki właściwych badań toksykologicznych i farmakologicznych i/lub badań klinicznych.

4. PODOBNE BIOLOGICZNE PRODUKTY LECZNICZE

Przepisy art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt iii) mogą być niewystarczające w przypadku biologicznych produktów leczniczych. Jeżeli informacja wymagana w przypadku istotnie podobnych produktów (rodzajów) nie pozwala na wykazanie podobnej charakteru dwóch biologicznych produktów leczniczych, dostarcza się dodatkowe dane, w szczególności profil kliniczny i toksykologiczny.

Gdy biologiczny produkt leczniczy zdefiniowany w części I ppkt 3.2 niniejszego załącznika, który odnosi się do pierwotnego produktu leczniczego, któremu zostało przyznane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we Wspólnocie, jest przedłożony do otrzymania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez niezależnego wnioskodawcę po wygaśnięciu okresu ochrony danych, stosuje się następujące podejście.

— Informacja, która ma zostać dostarczona, nie powinna ograniczać się do modułu 1, 2 i 3 (dane farmaceutyczne, chemiczne i biologiczne), uzupełniona danymi o biorównoważności i biodostępności. Rodzaj i ilość dodatkowych danych (takiej jak toksykologiczne i inne niekliniczne i właściwe kliniczne dane) ustala się osobno dla konkretnych przypadków zgodnie z odpowiednimi wytycznymi naukowymi.

— Z powodu różnorodności biologicznych produktów leczniczych, wymagana jest przez właściwy organ potrzeba określenia badań przewidzianych w module 4 i 5 uwzględniająca szczególne właściwości każdego pojedynczego produktu leczniczego.

Zasady ogólne, jakie mają być stosowane są wymienione w wytycznej uwzględniającej właściwości rozpatrywanego biologicznego produktu leczniczego publikowanej przez Agencję. W przypadku gdy pierwotnie dopuszczonego produkt leczniczy ma więcej niż jedno wskazanie, skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego zgłoszonego jako podobny, musi być uzasadnione lub, jeśli konieczne, wykazane oddzielnie dla każdego żądanego wskazania.

5. USTALONE POŁĄCZENIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wnioski oparte na art. 10 ust. 1 lit. b), odnoszą się do nowych produktów leczniczych zrobionych z przynajmniej dwóch substancji czynnych do tej pory nie dopuszczonych jako ustalone połączenie produktów leczniczych.

Dla tych wniosków dostarcza się pełną dokumentację (moduły 1-5) do celów ustalonego połączenia produktów leczniczych. Gdzie właściwe, dostarcza się informacje dotyczące miejsc wytwarzania i przypadkowych czynników oraz ocena bezpieczeństwa.

6. DOKUMENTACJA DLA WNIOSKÓW W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

Gdy, jak je przewidziano w art. 22, wnioskodawca może wykazać, że nie jest w stanie dostarczyć wyczerpujących danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa dla normalnych warunków stosowania, ponieważ:

▼M2

— wskazania, dla których produkt leczniczy jest przewidziany występują tak rzadko, że nie można racjonalnie oczekiwać, że wnioskodawca może przedstawić wyczerpujące dowody;

— przy obecnym stanie wiedzy naukowej nie można przedstawić wyczerpujących informacji;

— byłoby sprzeczne z ogólnie przyjętymi zasadami etyki lekarskiej zbieranie takich informacji,

może zostać przyznane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu z zastrzeżeniem pewnych szczególnych zobowiązań.

Zobowiązania mogą zawierać, co następuje:

— wnioskodawca kończy określony program badań, w czasie określonym przez właściwe organy, których wynik tworzą podstawy ponownej oceny profilu korzyści i ryzyka,

— przedmiotowy produkt leczniczy może być wydany jedynie na podstawie lekarskiej recepty i może w niektórych przypadkach, być podany jedynie pod ścisłym nadzorem lekarskim możliwym w szpitalu i, w przypadku leczenia radiofarmaceutycznego, przez osobę uprawnioną,

— ulotka dołączona do opakowania oraz wszystkie inne informacje zwracają uwagę praktykującego lekarza na fakt, że pod niektórymi szczególnymi względami, dostępne szczegółowe dane odnoszące się do danego produktu leczniczego, są jeszcze niedostateczne w tym względzie.

7. MIESZANE WNIOSKI O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mieszane wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oznaczają dokumentację pozwolenia o dopuszczenie do obrotu, gdzie moduł 4 i/lub 5 zawiera połączenie sprawozdań na temat ograniczonych nieklinicznych i/lub klinicznych badań przeprowadzonych przez wnioskodawcę oraz bibliograficzne odniesienia. Wszystkie inne moduły są zgodne ze strukturą opisaną w części I niniejszego załącznika. Właściwy organ akceptuje zaproponowany przez wnioskodawcę sposób przedstawienia danych, rozpatrując każdy wniosek indywidualnie.

CZĘŚĆ III

SZCZEGÓLNE PRODUKTY LECZNICZE

Niniejsza część ustanawia szczególne wymagania odnoszące się do charakteru określonych produktów leczniczych.

1. BIOLOGICZNE PRODUKTY LECZNICZE

1.1. **Produkty lecznicze pochodzące z osocza**

Dla produktów leczniczych pochodzących z krwi człowieka lub osocza i na zasadzie odstępstwa od przepisów modułu 3, wymagania dotyczące dokumentacji wymienione w „Informacjach odnoszących się do materiałów wyjściowych i surowców", dla wyjściowych materiałów zrobionych z ludzkiej krwi/osocza mogą być zastąpione przez główny zbiór danych dotyczących osocza poświadczony zgodnie z niniejsza częścią.

a) Zasady

Do celów niniejszego załącznika:

— Główny zbiór danych dotyczący osocza oznacza samodzielną dokumentację, oddzieloną od dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, która zawiera wszystkie właściwe, szczegółowe informacje na temat właściwości ludzkiego osocza używanego jako materiał wyjściowy i/lub jako surowiec do wytwarzania podfrakcji/-frakcji pośrednich, elementów zaróbki i substancji czynnej(-ych), stanowiące część produktów leczniczych lub wyrobów medycznych określonych w dyrektywie 2000/70/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 listopada 2000 r. zmieniającej dyrektywę Rady 93/42/WE w odniesieniu do wyrobów medycznych zawierających trwałe pochodne krwi ludzkiej lub osocza ludzkiego ([1]).

([1]) Dz.U. L 313 z 13.12.2000, str. 22.

▼M2

— Każdy ośrodek lub zakład wykonujący frakcjonowanie/przetwarzanie ludzkiego osocza ma przygotować i przechowywać uaktualniony zestaw szczegółowych istotnych informacji określonych w głównym zbiorze danych dotyczących osocza.

— Główny zbiór danych dotyczący osocza przedkłada się Agencji lub właściwemu organowi przez wnioskodawcę o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Gdy wnioskodawca lub posiadacz takiego pozwolenia nie są posiadaczami głównego zbioru danych dotyczących osocza, główny zbiór danych dotyczący osocza zostaje udostępniony wnioskodawcy o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub posiadaczowi takiego pozwolenia w celu przedłożenia właściwemu organowi. W każdym przypadku, wnioskodawca lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu biorą odpowiedzialność za produkt leczniczy.

— Właściwy organ, który ocenia pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi zaczekać na wydanie świadectwa przez Agencję przed podjęciem decyzji dotyczącej wniosku.

— Jakakolwiek dokumentacja pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zawierająca elementy pochodzące z ludzkiego osocza odnosi się do głównego zbioru danych dotyczących osocza użytego jako materiał wyjściowy/surowiec.

b) Zawartość

Zgodnie z przepisami art. 109, zmienionego dyrektywą 2002/98/WE, która odnosi się do wymagań stawianych dawcom i badaniom pobranego od dawcy materiału, główny zbiór danych dotyczących osocza zawiera informacje na temat osocza użytego jako materiał wyjściowy/-surowiec, w szczególności:

1) Pochodzenie osocza

   i) Informacja na temat ośrodków lub zakładów, w których przeprowadzane jest pobieranie krwi/osocza, zawierająca dane dotyczące kontroli, zatwierdzenia oraz dane epidemiologiczne o infekcjach przenoszonych przez krew.

   ii) Informacja na temat ośrodków lub zakładów, w których przeprowadzane jest badanie pobranego od dawcy materiału i zbiorników osocza, zawierająca status kontroli i zatwierdzenia.

   iii) Kryteria selekcji i wykluczenia dawców krwi i osocza.

   iv) System, jaki zastosowano, aby umożliwić prześledzenie dla każdego dawcy drogi od zakładu pobierającego krew/osocze, aż do gotowego wyrobu, i w drugą stronę.

2) Jakość i bezpieczeństwo osocza

   i) Zgodność z monografią Farmakopei Europejskiej.

   ii) Badanie pobranej krwi/osocza i zbiorników na czynniki zakaźne, włączając informację o metodach badania i, w przypadku zbiorników na osocze, datę ważności dla zastosowanych badań.

   iii) Techniczne właściwości torebek na pobranie krwi i osocza, włączając informację o zastosowanych antykoagulantach.

   iv) Warunki przechowywania i transportowania osocza.

   v) Procedury dotyczące trzymania zapasów i/lub okresu kwarantanny.

   vi) Charakterystyka zbiorników osocza.

3) System, jaki ustalono między producentem produktów leczniczych pochodzących z osocza i/lub podmiotu dokonującego przetwarzania/frakcjonowania z jednej strony, a ośrodkami i zakładami pobierającymi krew/osocze z drugiej strony, który określa warunki ich współpracy i uzgodnione miedzy nimi specyfikacje.

   Dodatkowo, główny zbiór danych dotyczących osocza zawiera wykaz produktów leczniczych, dla których ten główny zbiór danych dotyczących osocza jest ważny, zarówno jeśli chodzi o produkty lecznicze którym przyznano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

▼M2

jak i te, które są w trakcie przyznawania takiego pozwolenia, włączając produkty lecznicze przywołane w art. 2 dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, odnoszącym się do wdrożenia dobrej klinicznej praktyki w przeprowadzaniu badań klinicznych na produktach leczniczych stosowanych u ludzi.

c) **Ocena i certyfikacja**

— Dla produktów leczniczych jeszcze niedopuszczonych, wnioskodawca wnioskujący o pozwolenie przedkłada właściwemu organowi pełną dokumentację, której towarzyszyć będzie osobny główny zbiór danych dotyczących osocza, jeżeli takowy już istnieje.

— Główny zbiór danych dotyczących osocza poddany jest naukowo — technicznej ocenie przeprowadzanej przez Agencje. Wynikiem pozytywnej oceny jest świadectwo zgodności z prawodawstwem wspólnotowym przyznane dla głównego zbioru danych dotyczących osocza, któremu towarzyszy sprawozdanie z oceny. Wydane świadectwo jest stosowane w całej Wspólnocie.

— Główny zbiór danych dotyczących osocza jest aktualizowany i ponownie poświadczany co roku.

— Zmiany wprowadzone później do warunków głównego zbioru danych dotyczących osocza muszą być zgodne z procedurą oceny ustanowioną w rozporządzeniu Komisji (WE) nr 542/95 ([1]) dotyczącym badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wchodzących w zakres rozporządzenia Rady (EWG) nr 2309/93 z dnia 22 lipca 1993 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych ([2]). Warunki oceny takich zmian zostały ustanowione w rozporządzeniu (WE) nr 1085/2003.

— Jako drugi krok do przepisów w tiret pierwszym, drugim, trzecim i czwartym, właściwy organ, który ma przyznać pozwolenie lub już przyznał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, powinien brać pod uwagę certyfikacje, ponowną certyfikację lub zmianę głównego zbioru danych dotyczących osocza rozważanego(-ych) produktu(-ów) leczniczego(-ych).

— Na zasadzie odstępstwa od przepisów tiret drugiego niniejszego punktu (ocena i certyfikacja), tam gdzie główny zbiór danych dotyczących osocza odnosi się tylko do produktów leczniczych pochodzących z krwi/osocza, dla których pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ograniczone do pojedynczego Państwa Członkowskiego, naukowo — techniczna ocena danego głównego zbioru danych dotyczących osocza jest przeprowadzona przez właściwy organ krajowe tego Państwa Członkowskiego.

1.2. **Szczepionki**

Dla szczepionek stosowanych u ludzi i na drodze odstępstwa od ustaleń modułu 3 na temat „Substancji czynnych", stosuje się następujące wymagania bazujące na stosowaniu systemu głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego.

Dokumentacja dołączona do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu szczepionki innej niż ludzkie szczepionki przeciwgrypowe, wymaga włączenia głównego zbioru danych dotyczącego antygenu szczepionkowego który jest substancją czynną tej szczepionki.

a) **Zasady**

Do celów niniejszego załącznika:

— Główny zbiór danych dotyczący antygenu szczepionkowego oznacza samodzielną część wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu szczepionki, która zawiera wszystkie istotne informacje o biologicznej, farmaceutycznym i chemicznym charakterze każdej substancje czynnej, jaka jest częścią tego produktu leczniczego. Ta samodzielna część może być wspólna dla jednej lub więcej pojedynczych i/lub złożonych szczepionek przedstawionych przez wnio-

([1]) Dz.U. L 262 z 11.3.1995, str. 15.
([2]) Dz.U. L 214 z 24.8.1993, str. 1.

▼M2

skodawcę lub przez posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

— Szczepionka może zawierać jeden lub więcej różnych antygenów szczepionkowych. Jest tyle substancji czynnych w szczepionce ile obecnych jest w antygenów szczepionkowych.

— Skojarzona szczepionka zawiera co najmniej dwa różne antygeny szczepionkowe ukierunkowane na zapobieganie jednej lub wielu chorobom zakaźnym.

— Pojedyncza szczepionka jest szczepionką, która zawiera jeden antygen szczepionkowy ukierunkowany na zapobieganie jednej chorobie zakaźnej.

b) **Zawartość**

Główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego zawiera następujące informacje pochodzące z odpowiedniej części (substancje czynne) modułu 3 o „danych jakościowych", tak jak zostały one opisane w części I niniejszego załącznika:

Substancje czynne:

1. Ogólna informacja obejmująca zgodność z odpowiednią(-mi) monografią(-mi) Farmakopei Europejskiej.

2. Informacja o wytwarzaniu substancji czynnej: ta pozycja musi obejmować proces wytwarzania, informacje o materiałach wyjściowych i surowcach, szczególne środki dotyczące TSE i ocenę bezpieczeństwa czynników ubocznych oraz ułatwienia i wyposażenie.

3. Charakterystyka substancji czynnej

4. Kontrola jakości substancji czynnej

5. Wzorzec odniesienia i materiały

6. Opakowanie i system zamknięcia substancji czynnej

7. Trwałość substancji czynnej.

c) **Ocena i certyfikacja**

— Dla nowych szczepionek, które zawierają nowe antygeny szczepionkowe, wnioskodawca przedstawia właściwemu organowi pełną dokumentację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu włączając wszystkie główne zbiory danych dotyczących antygenu szczepionkowego odnoszące się do każdego pojedynczego antygenu szczepionkowego, który jest częścią tej nowej szczepionki jeżeli żaden taki zbiór danych dla pojedynczego antygenu szczepionkowego jeszcze nie istnieje. Główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego poddany jest naukowo-technicznej ocenie przeprowadzanej przez Agencję. Wynikiem pozytywnej oceny jest świadectwo zgodności z prawodawstwem wspólnotowym przyznawane dla głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego, któremu towarzyszy sprawozdanie z oceny. Wydane świadectwo stosowane jest w całej Wspólnocie.

— Przepisy w tiret pierwszym mają również zastosowanie do każdej szczepionki, która składa się z nowego połączenia antygenów szczepionkowych, niezależnie od tego czy jeden lub więcej tych antygenów szczepionkowych jest częścią szczepionek już dopuszczonych do obrotu we Wspólnocie czy też nie.

— Zmiany wprowadzone do zawartości głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego dla szczepionki dopuszczonej we Wspólnocie poddane są naukowo-technicznej ocenie przeprowadzonej przez Agencję zgodnie procedurą ustanowioną w rozporządzeniu Komisji (WE) nr 1085/2003. W przypadku pozytywnej oceny Agencja wydaje świadectwo zgodności z prawodawstwem wspólnotowym dla głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego. Wydane świadectwo jest stosowane w całej Wspólnocie.

— Na zasadzie odstępstwa od przepisów tiret pierwszego, drugiego i trzeciego niniejszego punktu (ocena i certyfikacja), tam gdzie główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego odnosi się tylko do szczepionki, która jest przedmiotem dopusz-

▼M2

czenia do obrotu, które nie było/nie będzie przyznane zgodnie z procedurą wspólnotową, i pod warunkiem że ta dopuszczona do obrotu szczepionka zawiera antygeny szczepionkowe, które nie były oceniane zgodnie procedurą wspólnotową, ocena naukowo-techniczna głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego i jego późniejszych zmian, przeprowadzana jest przez właściwy organ krajowy państwa, które wydało pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

— Jako następny krok do przepisów w tiret pierwszego, drugiego, trzeciego i czwartego, właściwy organ, który ma przyznać pozwolenie lub już przyznał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, powinien brać pod uwagę certyfikację, ponowną certyfikację lub zmianę głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego dla rozważanego danego produktu leczniczego.

2. **RADIOFARMACEUTYKI I PREKURSORY**

2.1. **Radiofarmaceutyki**

Do celów niniejszego rozdziału, wnioski oparte na art. 6 ust. 2 i art. 9 wprowadzają pełną dokumentację, w której muszą być zawarte określone szczegóły:

Moduł 3

a) W kontekście zestawu radiofarmaceutycznego, który jest radioznacznikiem po dostarczeniu przez producenta, substancja czynna jest rozważana jako część wzoru, która ma przenosić lub wiązać radionuklid. Opis metody wytwarzania zestawu radiogarmaceutycznego zawiera dane szczegółowe wytwarzania zestawu i szczegóły jego zalecanego końcowego przetworzenia dla wyprodukowania radioaktywnego produktu leczniczego. Konieczne specyfikacje radionuklidu opisane są zgodnie, gdzie stosowne, z ogólną monografią lub odpowiednimi monografiami Farmakopei Europejskiej. Dodatkowo opisuje się wszystkie związki podstawowe dla radioznakowania. Struktura radioznakowanego związku również jest opisana.

   Dla radionuklidów muszą być przedyskutowane zachodzące reakcje jądrowe.

   W generatorze, zarówno radionuklidy macierzyste, jak i wtórne uznaje się za substancje czynne.

b) Dostarcza się dane szczegółowe charakteru radionuklidów, identyfikację izotopów, prawdopodobne zanieczyszczenia, nośnik i szczególną aktywność.

c) Materiały wyjściowe włączając materiały tarczowe do napromieniania.

d) Przeprowadza się rozważania czystości chemicznej/radiochemicznej i jej zależności od biorozmieszczenia.

e) Opisuje się czystość radionuklidu, czystość radiochemiczną i aktywność właściwą.

f) Dla generatorów, wymagane są dane szczegółowe badań radionuklidów macierzystych i wtórnych. Dla eluatów z generatorów dostarcza się badania dla radionuklidów macierzystych i wtórnych oraz dla innych składowych systemu generującego.

g) Wymaganie wyrażenia zawartości substancji czynnych w warunkach masy aktywnych jednostek należy stosować jedynie do zestawu radiofarmaceutycznego. Dla radionuklidów, radioaktywność musi być wyrażona w bekerelach w danym czasie i jeśli konieczne w czasie z odniesieniem do strefy czasowej. Rodzaj promieniowania jest wskazany.

h) Dla zestawów, specyfikacje gotowego produktu zawierają badania wydajności produktów po radioznakowaniu. Włącza się właściwe kontrole czystości radiochemicznej i radionuklidowej związków radioznakowanych. Każdy materiał podstawowy dla radioznakowania jest zidentyfikowany i oznaczony.

i) Podaje się informację o trwałości generatorów radionuklidów, zestawów radionuklidów i produktów radioznakowanych. Trwałość

▼M2

w trakcie użycia radiofarmaceutyków w wielodawkowych fiolkach musi być udokumentowana.

Moduł 4

Ocenia się, że toksyczność można powiązać z dawką napromieniowania. W diagnozie jest to konsekwencją użycia radiofarmaceutyków; w terapii jest właściwością pożądaną. Oszacowanie bezpieczeństwa i skuteczności radiofarmaceutyków skierowuje wymagania do produktu leczniczego i na aspekty dozymetrii promieniowania. Napromieniowanie organu/tkanki jest udokumentowane. Ocena pochłoniętej dawki radiacyjnej szacowana jest zgodnie z wyszczególnionym międzynarodowo uznanym systemem dla poszczególnych dróg podania.

Moduł 5

Wyniki badań klinicznych dostarczają, gdzie to stosowne inne uzasadnienia przeglądów klinicznych.

2.2. **Prekursory radiofarmaceutyków do celów radioznakowania**

W konkretnym przypadku radiofarmaceutycznego prekursora przeznaczonego wyłącznie do celów radioznakowania, głównym celem jest przedstawienie informacji dotyczących możliwych konsekwencji słabej wydajności radioznakowania lub dysocjacji in vivo radioznakowanego sprzężenia, tj. pytania związane ze skutkami u pacjenta działania wolnego radionuklidu. Dodatkowo jest także konieczne przedstawienie istotnych informacji związanych z ryzykiem zawodowym tj. narażeniem na promieniowanie personelu szpitala i środowiska.

W szczególności dostarcza się, gdzie stosowne, następujące informacje:

Moduł 3

Przepisy modułu 3 stosuje się do rejestracji prekursorów radiofarmaceutycznych jak zdefiniowano powyżej (lit. a)–i)), gdzie stosowne.

Moduł 4

Wyniki badań dotyczące toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym przeprowadzone w zgodności z przepisami związanymi z dobrą praktyką laboratoryjną ustanowioną w dyrektywie Rady 87/18/EWG i 88/320/EWG dostarcza się, chyba że ustanowiono inaczej.

Badania mutagenności z użyciem radionuklidów nie są rozważane jako użyteczne w niniejszym szczególnym przypadku.

Przedstawia się informacje związane z chemiczną toksycznością i rozmieszczeniem stosownego „zimnego” nuklidu.

Moduł 5

Informacja kliniczna uzyskana z badań klinicznych z użyciem samych prekursorów nie jest rozważana jako stosowna w konkretnym przypadku radiofarmaceutycznego prekursora przeznaczonego wyłącznie do celów radioznakowania.

Jednakże przedstawia się informacje wykazujące kliniczną użyteczność radiofarmaceutycznego prekursora, jeżeli dołączony jest do odpowiedniego nośnika cząsteczki.

3. HOMEOPATYCZNE PRODUKTY LECZNICZE

Niniejsza sekcja ustanawia przepisy szczególne w sprawie stosowania modułów 3 i 4 do homeopatycznych produktów leczniczych jak zdefiniowano w art. 1 ust. 5.

Moduł 3

Przepisy modułu 3 stosuje się do dokumentów przedłożonych zgodnie z art. 15 uproszczonej rejestracji homeopatycznych produktów leczniczych, określonych w art. 14 ust. 1, jak również do dokumentów dla dopuszczenia innych homeopatycznych produktów leczniczych określonych w art. 16 ust. 1 z następującymi zmianami.

a) Terminologia

Łacińska nazwa produktu homeopatycznego opisana w dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi być zgodna z łacińskim tytułem

▼M2

w Farmakopei Europejskiej lub przy jej braku w urzędowej farmakopei Państwa Członkowskiego. Tam gdzie stosowne podaje się nazwę zwyczajową w każdym Państwie Członkowskim.

b) Kontrola materiałów wyjściowych

Dane szczegółowe i dokumenty na temat materiałów wyjściowych, tj. wszystkich materiałów używanych, włączając surowce i produkty pośrednie do końcowego rozcieńczenia włączonego w gotowy produkt leczniczy, towarzyszące zastosowaniu, są uzupełniane dodatkowymi danymi na temat wyjściowych materiałów homeopatycznych.

Ogólne wymogi jakości należy zastosować do wszystkich materiałów wyjściowych i surowców jak również do wszystkich etapów pośrednich procesu wytwarzania do końcowego rozcieńczenia włączonego w gotowy produkt leczniczy. Jeżeli możliwe, wymagane jest oznaczenie, jeśli są obecne toksyczne części i jeżeli jakość nie może być skontrolowana w końcowym rozcieńczeniu z powodu wysokiego stopnia rozcieńczenia. Każdy etap procesu wytwarzania od materiału wyjściowego do końcowego rozcieńczenia włączonego do gotowego produktu leczniczego musi być w pełni opisany.

W przypadku gdy są włączone rozcieńczenia, etap rozcieńczenia musi być wykonany zgodnie z metodami homeopatycznego wytwarzania ustanowionymi w odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej lub wobec jej braku, w urzędowych farmakopei Państw Członkowskich.

c) Badanie kontrolne gotowego produktu leczniczego

Stosuje się ogólne wymogi jakości do gotowych homeopatycznych produktów leczniczych, wszystkie wyjątki wymagają należytego uzasadnienia wnioskodawcy.

Przeprowadza się identyfikację i oznaczenie wszystkich odpowiednich składników. Jeżeli da się uzasadnić, że identyfikacja i/lub oznaczenie wszystkich odpowiednich składników toksykologicznych nie jest możliwe, np. z powodu ich rozcieńczenia w gotowym produkcie leczniczym, jakość wykazuje się przez zakończone zatwierdzenie procesu wytwarzania i rozcieńczania.

d) Badania trwałości

Trwałość gotowego produktu leczniczego musi zostać wykazana. Dane trwałości wyjściowego produktu homeopatycznego można, ogólnie biorąc przenosić na produkt rozcieńczony/sproszkowany, z niego uzyskany. Jeżeli niemożliwe jest zidentyfikowanie i oznaczenie substancji czynnych z powodu rozcieńczenia, należy rozważyć dane trwałości formy farmaceutycznej.

Moduł 4

Przepisy modułu 4 stosuje się do uproszczonej rejestracji homeopatycznego produktu leczniczego określonego w art. 14 ust. 1 z kolejnymi specyfikacjami.

Wszelkie brakujące informacje muszą być uzasadnione. Trzeba np. podać uzasadnienie dlaczego wykazanie dopuszczalnego poziomu bezpieczeństwa jest podtrzymywane, chociaż brakuje niektórych badań.

4. ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE

Wnioski dla ziołowych produktów leczniczych dostarczają pełną dokumentację, w której zawarte są następujące dane szczegółowe.

Moduł 3

Przepisy modułu 3, włączając zgodność z monografią(-ami) Farmakopei Europejskiej, stosuje się do dopuszczenia ziołowych produktów leczniczych. Bierze się pod uwagę bieżący stan wiedzy naukowej w momencie przedkładania wniosku.

Rozważa się następujące aspekty właściwe dla ziołowych produktów leczniczych:

1) Ziołowe substancje i ziołowe preparaty

Do celów niniejszego załącznika termin „ziołowe substancje i ziołowe preparaty” uznaje się za równoważne terminowi „tabletki ziołowe

▼M2

i tabletki z preparatów ziołowych" jak zdefiniowano w Farmakopei Europejskiej.

Odnośnie nomenklatury substancji ziołowej, należy dostarczyć dwumianową nazwę naukową rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor), oraz chemotyp (gdy stosowne), części roślin, definicję substancji ziołowej, inne nazwy (synonimy wspomniane w innych farmakopeach) i kod laboratoryjny.

Odnośnie nomenklatury preparatu ziołowego, dostarcza się dwumianową nazwę naukową rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor), oraz chemotyp (gdy stosowne), części roślin, definicję substancji ziołowej, proporcje substancji ziołowej do preparatu ziołowego, substancję(-e) rozpuszczającą(-e), inne nazwy (synonimy wspomniane w innych farmakopeach) oraz kod laboratoryjny.

Dla udokumentowania sekcji dotyczącej struktury substancji ziołowej(-ych) i preparatu(-ów)ziołowego(-ych), gdzie to stosowne, podaje się postać fizyczną, opis składników o znanym działaniu terapeutycznym lub znaczniki (wzór cząsteczkowy, względna masa cząsteczkowa, wzór strukturalny, włączając względną i absolutną stereochemię) jak również inny składnik (-i).

Aby udokumentować sekcję dotyczącą producenta substancji ziołowej, dostarcza się, gdzie stosowne, nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego dostawcy, włączając kontrahentów i każde proponowane miejsce lub urządzenia objęte produkcją/zestawianiem i badaniem substancji ziołowej.

Aby udokumentować sekcję dotyczącą wytwórcy preparatu ziołowego, dostarcza się, gdzie stosowne, nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego dostawcy, włączając kontrahentów i każde proponowane miejsce lub urządzenia objęte produkcją i badaniem preparatu ziołowego.

W odniesieniu do opisu procesu produkcyjnego i kontroli procesu dla substancji ziołowej, informację dostarcza się w stosownym opisie produkcji roślin i ich zbierania, włączając źródło geograficzne rośliny lekarskiej i uprawy, zbioru, suszenia i warunki przechowywania.

W odniesieniu do opisu procesu produkcyjnego i kontroli procesu dla preparatu ziołowego, informacje dostarcza się w stosownym opisie produkcji preparatu ziołowego, włączając opis obróbki, rozpuszczalniki i odczynniki, etapy oczyszczania i normalizacji.

W odniesieniu do ewolucji procesu wytwarzania, należy dostarczyć krótkie podsumowanie rozwoju substancji ziołowej(-ych) i preparatu ziołowego(-ych), tam gdzie stosowne, rozważając proponowane drogi podania i użycia. Tam, gdzie stosowne rozważa się wyniki porównujące skład fitochemiczny substancji ziołowych i preparatów ziołowych, używając na poparcie dane bibliograficzne oraz, tam gdzie stosowne substancje ziołowe i preparaty ziołowe zawarte jako substancja czynna(-e) w ziołowych produktach leczniczych.

W odniesieniu do wyjaśnienia struktury i innych właściwości substancji ziołowej, dostarcza się informacje o charakterystyce botanicznej, makroskopowej, mikroskopowej, fitochemicznej i aktywności biologicznej, jeżeli konieczne.

W odniesieniu do wyjaśnienia struktury i innych właściwości preparatu ziołowego, dostarcza się informacje o charakterystyce botanicznej, makroskopowej, mikroskopowej, fitochemicznej i aktywności biologicznej, jeżeli konieczne.

Gdzie właściwe, dostarcza się specyfikacje dla substancji ziołowej(-ych) i preparatu ziołowego(-ych).

Tam gdzie stosowne, dostarcza się procedury analityczne używane do badania substancji ziołowej(-ych) i preparatu(-ów) ziołowego(-ych).

W odniesieniu do zatwierdzania procedur analitycznych, dostarcza się, gdzie stosowne, informacje o zatwierdzeniu procedur analitycznych stosowanych do badania substancji ziołowych i preparatów ziołowych, włączając dane doświadczalne.

W odniesieniu do analiz serii, opis serii i wyników analizy serii dla substancji ziołowych i preparatów ziołowych, tam gdzie stosowne, dostarcza się, włączając te dla substancji farmakopealnych.

▼M2

Podaje się uzasadnienie, tam gdzie stosowne, dla specyfikacji substancji ziołowych i preparatów ziołowych.

Tam gdzie stosowne, podaje się informacje o wzorcach i materiałach odniesienia używanych dla badań substancji ziołowych i preparatów.

Tam gdzie substancja ziołowa lub preparat ziołowy jest przedmiotem monografii, wnioskodawca zwraca się o świadectwo zgodności, przyznany przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków.

2) Ziołowe produkty lecznicze

W odniesieniu do ewolucji receptury, dostarcza się krótkie podsumowanie opisujące rozwój ziołowego produktu leczniczego, przyjmując do rozważań proponowane drogi podania i użycia. Wyniki porównawcze składu fitochemicznego stosowanego produktu oparte o dane bibliograficzne oraz zastosowanego ziołowego produktu leczniczego są rozważane, tam gdzie to stosowne.

5. SIEROCE PRODUKTY LECZNICZE

— W przypadku sierocych produktów leczniczych w rozumieniu rozporządzenia (WE) nr 141/2000, stosuje się przepisy ogólne części II-6 (wyjątkowe okoliczności). Wnioskodawca musi zatem usprawiedliwić w podsumowaniach nieklinicznych i klinicznych, przyczyny dla których nie jest możliwe dostarczenie kompletnej informacji o równowadze korzyści/ryzyka dla danego sierocego produktu leczniczego.

— Jeżeli wnioskodawca wnioskujący o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla sierocego produktu leczniczego przywołuje przepisy art. 10 ust. 1 lit. a) ii) i części II-1 niniejszego załącznika (ugruntowane pozycja w leczeniu), systematyczne i udokumentowane użycie odnośnej substancji odnosi się — w drodze uchylenia — do użycia tej substancji zgodnie z przepisami art. 5 niniejszej dyrektywy.

CZĘŚĆ IV

PRODUKTY LECZNICZE TERAPII ZAAWANSOWANEJ

Produkty lecznicze terapii zaawansowanej są oparte na procesach wytwarzania zogniskowanych na różnych biomolekułach wytworzonych przez przeniesienie genów i/lub biologicznie zaawansowanej terapii zmodyfikowanymi komórkami jako substancjami czynnymi lub częścią substancji czynnej.

Dla tych produktów leczniczych prezentacja dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu spełnia wymagania opisane w części I niniejszego załącznika.

Stosuje się moduły 1-5. Dla organizmów genetycznie zmodyfikowanych świadomie uwalnianych do środowiska naturalnego, zwraca się uwagę na trwałość organizmu genetycznie zmodyfikowanego u biorcy i możliwą replikację i/lub modyfikację organizmu genetycznie zmodyfikowanego po uwolnieniu do środowiska naturalnego. Informacje dotyczące ryzyka dla środowiska umieszczone są w załączniku do modułu 1.

1. **PRODUKTY LECZNICZE TERAPII GENOWEJ (LUDZKIE I KSENOGENNE)**

Do celów niniejszego załącznika, produkt leczniczy terapii genowej, oznacza produkt uzyskany poprzez zestaw procesów wytwarzania w celu przeniesienia dla wykonania alboin vivo albo ex vivo profilaktycznego, diagnostycznego lub terapeutycznego genu (to jest fragmentu kwasu nukleinowego) do komórek ludzkich/zwierzęcych i jego kolejne wyrażenie in vivo. Przeniesienie genu włącza system wyrażania zawartego w systemie dostawy znanego jako wektor, będący pochodzenia wirusowego lub niewirusowego. Wektor może być włączony także do komórki ludzkiej lub zwierzęcej.

1.1. **Zróżnicowanie produktów leczniczych terapii genowej**

a) Produkty lecznicze terapii genowej oparte na alogenicznych lub ksenogennych komórkach

Wektor jest gotowy — przygotowany i przechowywany przed jego przeniesieniem do komórek gospodarza.

▼M2

Komórki zostały uzyskane uprzednio i zostały przetworzone jako komórki banku (zbiór banku lub bank ustanowiony z nabywania pierwotnych komórek) o ograniczonej zdolności do przeżycia.

Komórki genetycznie zmodyfikowane przez wektor reprezentują substancję czynną.

Dodatkowe kroki mogą być przeprowadzone w celu uzyskania gotowego produktu. W istocie taki produkt leczniczy jest przeznaczony do podania pewnej liczbie pacjentów.

b) Produkty lecznicze terapii genowej z zastosowaniem ludzkich autologicznych komórek

Substancją czynną jest seria gotowego wektora przechowywanego przed przeniesieniem do komórek autologicznych.

Dodatkowe kroki mogą być przeprowadzone w celu uzyskania gotowego produktu leczniczego.

Te produkty przygotowywane są z komórek uzyskanych od indywidualnego pacjenta. Komórki są następnie modyfikowane genetycznie, przy zastosowaniu gotowego wektora, zawierającego właściwy gen., który przygotowano wcześniej i który tworzy substancję czynną. Preparat jest na powrót wstrzykiwany pacjentowi i z definicji jest przeznaczony dla pojedynczego pacjenta. Cały proces wytwarzania od pobrania komórek od pacjenta do ponownego wstrzyknięcia go pacjentowi uważa się za jedną interwencję.

c) Podanie gotowych wektorów z dodanym (profilaktycznym, diagnostycznym lub terapeutycznym) materiałem genowym

Substancją czynną jest seria gotowego wektora.

Dodatkowe kroki mogą być przeprowadzone w celu uzyskania gotowego produktu leczniczego. Niniejszy rodzaj produktu leczniczego jest przeznaczony do podania kilku pacjentom.

Przeniesienie materiału genetycznego może być przeprowadzone bezpośrednio przez wstrzyknięcie gotowego wektora biorcy.

1.2. **Szczególne wymagania dotyczące modułu 3**

Produkty lecznicze terapii genowej obejmują:

— nieosłonięty kwas nukleinowy

— złożony kwas nukleinowy lub wektory niewirusowe

— wektory wirusowe

— genetycznie zmodyfikowane komórki

Jak i dla innych produktów leczniczych, można określić trzy główne elementy procesu produkcyjnego, to jest:

— materiały wyjściowe: materiały z których wytwarzana jest substancja czynna, taka jak, interesujący gen., ekspresja plazmidów, banki komórek i zasoby wirusa lub niewirusowy wektor;

— substancja czynna: wektor rekombinowany, wirus, nieosłonięte lub złożone plazmidy, komórki produkujące wirus, komórki zmodyfikowane genetycznie in vitro;

— gotowy produkt leczniczy: substancja czynna utworzona w swojej gotowej postaci w opakowaniu pośrednim przeznaczonym do zastosowania medycznego. W zależności od rodzaju produktu leczniczego terapii genowej, drogi podania i warunków użycia, może wystąpić konieczność traktowania ex vivo komórek pacjenta (patrz ppkt 1.1.b).

Zwraca się szczególną uwagę na następujące pozycje:

a) Dostarcza się informacje na temat stosownych właściwości produktu leczniczego terapii genowej, włączając jego wyrażenie w populacji docelowych komórek. Dostarcza się informacje dotyczące źródła, budowy, charakterystyki i weryfikacji całkowitości i trwałości sekwencji kodującej genu. Oprócz genu terapeutycznego, należy dostarczyć całkowitą sekwencję innych genów, składniki regulacyjne i spiralę wektora.

▼M2

b) Dostarcza się informacje dotyczące charakterystyki wektora stosowanego do przeniesienia i dostawy genu. Muszą one zawierać charakterystykę fizykochemiczną i/lub charakterystykę biologiczno/immunologiczną.

Dla produktów leczniczych, które wykorzystują drobnoustroje takie jak bakterie lub wirusy dla ułatwienia przenoszenia genu (przenoszenie biologiczne genu), dostarcza się dane o patogenezie macierzystego szczepu i jego tropiźmie dla specyficznych tkanek i rodzajów komórek, jak również zależności cyklu komórkowej interakcji.

Dla produktów leczniczych, które wykorzystują środki niebiologiczne do ułatwienia przenoszenia genu, dostarcza się właściwości fizyczno-chemiczne składników pojedynczych oraz w połączeniu.

c) Ustanowione zasady gromadzenia komórek lub serii nasiennej i ich charakterystykę stosuje się do produktów leczniczych z przeniesieniem genu, jeśli właściwe.

d) Dostarcza się źródło komórek gospodarza wektora rekombinowanego.

Udokumentowane są właściwości ludzkiego źródła takie jak wiek, płeć, wyniki badań mikrobiologicznych i wirusowych, kryteria wykluczenia i kraj pochodzenia.

Dla komórek pochodzenia zwierzęcego dostarcza się następujące grupy szczegółowych informacji związanych z:

— Źródłem dostawy zwierząt

— Hodowlą zwierząt i opieka

— Zwierzętami transgenicznymi (metody hodowli, charakterystykę komórek transgenicznych, charakter dodanego genu)

— Środkami w celu zapobiegania i nadzorowania infekcji w źródle/dawcy zwierzęcego

— Badaniami czynników zakaźnych

— Urządzeniami

— Kontrolą materiałów wyjściowych i surowców.

Opis metodologii gromadzenia komórek włączając położenie, rodzaj tkanki, proces działania, przemieszczanie, przechowywanie i możliwość śledzenia, jak również kontrole przeprowadzone w trakcie procesu gromadzenia muszą być udokumentowane.

e) Ocena bezpieczeństwa wirusowego jak również możliwość śledzenia produktów od dawców do gotowego produktu leczniczego, są podstawową częścią dostarczonej dokumentacji. Na przykład występowanie replikacji właściwego wirusa w materiale wyjściowym niereplikującego się wektora wirusa właściwego musi być wykluczona.

2. PRODUKTY LECZNICZE SOMATYCZNEJ TERAPII KOMÓRKOWEJ (LUDZKIE I KSENOGENNE)

Do celów niniejszego załącznika produkty lecznicze somatycznej terapii komórkowej oznaczają stosowanie u człowieka autologicznych (emanowanych przez samego pacjenta), alogenicznych (pochodzących z innej istoty ludzkiej) lub ksenogennych (pochodzących od zwierząt) żywych komórek somatycznych, których właściwości biologiczne zostały podstawowo zmienione w wyniku ich manipulacji dla uzyskania działania terapeutycznego, diagnostycznego lub zapobiegawczego poprzez środki metaboliczne, farmakologiczne i immunologiczne. Niniejsza manipulacja włącza rozszerzenie lub aktywacje populacji autologicznej komórki ex vivo (na przykład terapia odporności adoptywnej), użycie alogenicznych i ksenogennych komórek związanych z wyrobami medycznymi stosowanymi ex vivo lub in vivo (na przykład mikrokapsułki, wewnętrzne uformowane kształtki, biodegradowalne lub nie).

Szczególne wymagania produktów leczniczych terapii komórkowej dotyczące modułu 3

Produkty lecznicze somatycznej terapii komórkowej obejmują:

▼M2

— komórki manipulowane do celów zmodyfikowania ich immunologicznych, metabolicznych i innych własności funkcjonalnych w aspektach jakościowym lub ilościowym;

— sortowane komórki, wybierane, manipulowane i kolejno poddane procesowi wytwarzania w celu uzyskania gotowego produktu leczniczego;

— komórki manipulowane i połączone z niekomórkowymi składnikami (na przykład z biologiczną lub obojętną matrycą lub wyrobami medycznymi) i wywierające zasadnicze zamierzone działanie w produkcie gotowym;

— pochodne komórek autologicznych wyrażone in vitro we właściwych warunkach kultury;

— komórki genetycznie zmodyfikowane lub inaczej zmodyfikowane dla wyrażenia uprzednio niewyrażonych własności funkcjonalnych homologicznych i niehomologicznych.

Cały proces wytwarzania od pobrania komórek od pacjenta (sytuacja autologiczna) do ponownego wstrzyknięcia pacjentowi, należy traktować jako pojedynczą interwencję.

Tak, jak dla innych produktów leczniczych, identyfikuje się trzy elementy procesu wytwarzania:

— materiały wyjściowe: materiały, z których wytworzono substancję czynną, to jest organy, tkanki, płyny ustrojowe lub komórki;

— substancja czynna: manipulowane komórki, lizaty komórkowe, rozmnażające komórki i komórki użyte w koniunkcji z matrycami obojętnymi i wyroby medyczne;

— gotowe produkty lecznicze: substancja czynna przekształcona do swej końcowej postaci w opakowaniu pośrednim przeznaczonym do użytku medycznego.

a) Ogólna informacja o substancji czynnej(-ych)

Substancje czynne produktów leczniczych terapii komórkowej składają się z komórek, które w wyniku przetworzenia in vitro przejawiają właściwości profilaktyczne, diagnostyczne i terapeutyczne różne od ich pierwotnych własności fizjologicznych i biologicznych.

Niniejsza sekcja opisuje rodzaje komórek i dane kultury. Tkanki, organy lub płyny ustrojowe z których pozyskiwane są komórki jak również charakter autologiczny, alogeniczny, lub ksenogenny dawców i ich pochodzenie geograficzne są udokumentowane. Gromadzenie komórek, pobieranie próbek i przechowywanie przed dalszym przetwarzaniem jest wyszczególnione. W przypadku komórek alogenicznych, zwraca się szczególną uwagę na pierwszy etap procesu, który obejmuje selekcję dawców. Dostarcza się rodzaj przeprowadzanych manipulacji i fizjologiczne funkcje komórek używanych jako substancja czynna.

b) Informacje dotyczące materiałów wyjściowych substancji czynnej(-ych)

1. Ludzkie komórki somatyczne

Produkty lecznicze somatycznej terapii komórkowej są wykonywane z określonej liczby (puli) komórek zdolnych do przeżycia, które są otrzymywane z procesu wytwarzania rozpoczynającego się od poziomu organów lub tkanek pobranych od człowieka, lub od poziomu dobrze zdefiniowanego systemu banku komórek, gdzie pula komórek pozostaje w ciągłej linii niniejszego rozdziału, substancja czynna oznacza nasienną pulę ludzkich komórek, a gotowy produkt leczniczy oznacza pulę nasienną przetworzonych ludzkich komórek przeznaczoną do użytku medycznego.

Materiały wyjściowe i każdy etap procesu wytwarzania jest w pełni udokumentowany włączając aspekty bezpieczeństwa wirusowego.

▼M2

1) Organy, tkanki, płyny ustrojowe i komórki pochodzenia ludzkiego

Należy udokumentować właściwości ludzkiego źródła, takie jak wiek, płeć, wyniki badań mikrobiologicznych i wirusowych, kryteria wykluczenia i kraj pochodzenia.

Opis pobierania próbek włączając miejsce, rodzaj, proces działania, pulę, przemieszczanie, przechowywanie i możliwość śledzenia jak również kontrole przeprowadzone w trakcie pobierania próbek muszą być udokumentowane.

2) Systemy gromadzenia w bankach komórek

Stosowne wymagania przedstawione w części I należy stosować dla przygotowania i kontroli jakości systemów gromadzenia w bankach komórek. Niniejsze ma zastosowanie w przypadku komórek alogenicznych i ksenogennych.

3) Materiały pomocnicze lub pomocnicze wyroby medyczne

Dostarcza się informacji o użyciu jakichkolwiek surowców (na przykład cytokinin, czynników wzrostu, pożywkach) lub o pomocniczych produktach i wyrobach medycznych, na przykład urządzeniach sortujących komórki, polimerach biokompatybilnych, matrycach, włóknach, złożach w warunkach biokompatybilności, funkcjonalności jak również narażenia na czynniki zakaźne.

2. Zwierzęce komórki somatyczne (ksenogenne)

Dostarcza się szczegółowe informacje związane z następującymi pozycjami:

— Źródło dostawy zwierząt

— Hodowla zwierząt i opieka

— Zwierzęta genetycznie zmodyfikowane (metody hodowli, charakterystyka komórek transgenicznych, charakter dodanych lub usuniętych (wybitych) genów)

— Środki zapobiegania i monitorowania infekcji u źródła/dawcy zwierząt

— Test na czynniki zakaźne włączając pionowo przenoszone drobnoustroje (także retro wirusy endogeniczne)

— Urządzenia

— Systemy gromadzenia w bankach komórek

— Kontrola materiałów wyjściowych i surowców.

a) Informacje na temat procesu wytwarzania substancji czynnej(-ych) i produktu gotowego

Należy udokumentować różne etapy procesu wytwarzania takie jak oddzielenie organu/tkanki, wybór potrzebnej populacji komórek, kulturę komórek in vitro, przenoszenie komórek środkami fizykochemicznymi lub przeniesieniem genu.

b) Charakteryzacja substancji czynnej(-ych)

Dostarcza się wszystkich istotnych informacji na temat charakterystyki będącej przedmiotem zainteresowania populacji komórek w warunkach identyczności (gatunek pochodzenia, cytogenetyki wstęgowej, analiz morfologicznych), czystości (ubocznych środków drobnoustrojowych i zanieczyszczeń komórkowych), potencji (określona czynność biologiczna), i przydatności (badania kariologiczne i dotyczące rakotwórczości) dla zamierzonego zastosowania medycznego.

c) Farmaceutyczny rozwój gotowego produktu leczniczego

Oprócz szczególnych metod podania (infuzja dożylna, miejscowa iniekcja, chirurgia transplantacyjna), należy również dostarczyć informacji o możliwym użyciu pomocniczych wyrobów medycznych (biokompatybilne polimery, matryce, włókna, złoża) w warunkach biokompatybilności i trwałości.

▼M2

d) Możliwość śledzenia

Dostarczany jest szczegółowy przebieg procesu, zapewniający możliwość śledzenia produktu od dawcy do gotowego produktu leczniczego.

3. SZCZEGÓLNE WYMAGANIA DLA TERAPII GENOWEJ I SOMATYCZNEJ TERAPII KOMÓRKOWEJ (LUDZKIE I KSENOGENNE) PRODUKTY LECZNICZE DOTYCZĄCE MODUŁÓW 4 I 5

3.1. **Moduł 4**

Dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej lub terapii genowej, uznano, że konwencjonalne wymagania jak ustanowiono w module 4 dla badań nieklinicznych produktów leczniczych, nie zawsze są odpowiednie z powodu wyjątkowych i różnorodnych strukturalnie i biologicznie właściwości omawianego produktu, włączając wysoki stopień wyspecjalizowania gatunków, wyspecjalizowania osobników, barier immunologicznych i różnic w pleitropicznych reakcjach.

Racjonalne uzasadnienie podtrzymujące rozwój niekliniczny i kryteria doboru właściwych gatunków muszą być właściwe zatytułowane w module 2.

Może być konieczne zidentyfikowanie lub opracowanie nowych modeli zwierzęcych w celu uczestniczenia w ekstrapolacji szczególnych danych na temat funkcjonalnych punktów końcowych i toksyczności dla aktywności in vivo tych produktów dla istot ludzkich. Dostarcza się uzasadnienie użycia tych zwierzęcych modeli choroby dla poparcia i udowodnienia pojęcia skuteczności.

3.2. **Moduł 5**

Skuteczność produktów leczniczych terapii zaawansowanej musi być wykazana jak opisano w module 5. Dla niektórych produktów i niektórych wskazań terapeutycznych, może nie być możliwe przeprowadzenie konwencjonalnych badań klinicznych. Wszystkie odchylenia od istniejących wytycznych muszą być uzasadnione w module 2.

Rozwój kliniczny produktów leczniczych terapii zaawansowanej posiada kilka szczególnych własności z powodu złożonego i zmiennego charakteru substancji czynnych. Wymaga to dodatkowych rozważań z powodu zagadnień związanych ze zdolnością do przeżycia, rozmnażania, migracji i zróżnicowania komórek (somatyczna terapia komórkowa), z powodu szczególnych warunków klinicznych, gdzie stosuje się produkt lub z powodu szczególnego rodzaju działania wyrażonego poprzez geny (somatyczna terapia genowa).

Szczególne ryzyko związane z produktami powstającymi z potencjalnych zanieczyszczeń czynnikami zakaźnymi musi być zamieszczone we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Szczególny nacisk należy położyć zarówno na wczesne etapy rozwoju z jednej strony, włączając wybór dawców w przypadku produktów leczniczych terapii komórkowej i z drugiej strony, terapeutyczną interwencję jako całość, włączając, prawidłowe operowanie i podawanie produktu.

Ponadto moduł 5 wniosku musi zawierać, jeśli stosowne, dane pomiarów przeżycia i kontroli funkcji i rozwoju żywych komórek biorcy, by zapobiec przenoszeniu czynników zakaźnych do biorcy i zminimalizowania wszystkich potencjalnych zagrożeń dla zdrowia publicznego.

3.2.1. *Farmakologia człowieka i badania skuteczności*

Badania farmakologii człowieka powinny udzielić informacji o oczekiwanym rodzaju działania, oczekiwanej skuteczności opartej na uzasadnionych punktach końcowych, biorozmieszczeniu, stosownej dawce, schemacie i metodach podania lub modalności pożądanego użycia do badań skuteczności.

Konwencjonalne badania farmakokinetyczne nie są właściwe dla niektórych produktów terapii zaawansowanej. Czasami badania na zdrowych ochotnikach nie są możliwe i ustalenie dozowania i kinetyki jest trudne w badaniach klinicznych. Konieczne jest, jednakże zbadanie rozkładu i zachowania in vivo produktu, włączając mnożenie komórek i funkcje długookresowe, jak również rozpiętość, rozkład produktu

▼M2

genowego i okresu żądanego wyrażenia genu. Stosuje się właściwe badania i jeśli konieczne rozwija do celów śledzenia produktów komórki lub komórki wyrażającej żądany gen. w ciele ludzkim do celów monitorowania funkcji komórek, które zostały podane lub transfekowane.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego terapii zaawansowanej musi zawierać staranny opis i wyznaczenie procedury terapeutycznej jako całości, włączając szczególne drogi podania (takie jak transfekcja komórek ex vivo, manipulacje in vitro lub użycie technik interwencyjnych), oraz badania możliwych połączonych trybów (włączając traktowanie immunosupresyjne, antywirusowe i cytotoksyczne).

Cała procedura musi być zbadana w badaniach klinicznych i opisana w informacji o produkcie.

3.2.2. *Bezpieczeństwo*

Rozważane są problemy bezpieczeństwa powstające z odpornościowej reakcji na produkty lecznicze lub białka, odrzuceniu odporności, immunosupresji, uszkodzeniu mechanizmów bariery immunologicznej.

Niektóre produkty lecznicze zaawansowanej terapii genowej i somatycznej terapii komórkowej (na przykład terapia komórkami ksenogennymi i niektóre produkty przeniesienia genów) zawierają cząsteczki replikacji wydolnej i/lub czynniki zakaźne. Pacjent musi być monitorowany na rozwój możliwych infekcji i/lub ich patologicznych następstw podczas, przed i/lub po fazie zatwierdzenia; nadzór może być rozszerzony na bliskie kontakty pacjenta włączając pracowników służby zdrowia.

Ryzyko zanieczyszczenia potencjalnie przenaszalnymi czynnikami nie może być całkowicie wyeliminowane przy zastosowaniu niektórych produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej i niektórymi produktami leczniczymi przenoszenia genów. Zagrożenie jednakże należy minimalizować właściwymi środkami opisanymi w module 3.

Środki włączone do procesu produkcyjnego muszą być uzupełnione towarzyszącymi metodami badań, procesami kontroli jakości i właściwymi metodami nadzorowania, które muszą być opisane w module 5.

Użycie niektórych produktów leczniczych zaawansowanej, somatycznej terapii komórkowej musi być ograniczone tymczasowo lub stale, do czasu ustanowienia udokumentowanych ekspertyz i urządzeń zabezpieczających stałe bezpieczeństwo pacjentów. Proste podejście jest stosowne dla pewnych produktów leczniczych terapii genowej związanych z potencjalnym ryzykiem replikacji właściwych czynników zakaźnych.

Aspekty długoterminowego monitorowania rozwoju opóźnionych powikłań są także rozważane i skierowane do wykonania, gdzie stosowne.

Gdzie stosowne, wnioskodawca musi przedłożyć szczegółowy plan zarządzania ryzykiem obejmujący dane kliniczne i laboratoryjne pacjenta, wyłaniające dane epidemiologiczne, i jeśli stosowne dane z archiwum próbek tkanek od dawcy i biorcy. Taki system jest wymagany dla zapewnienia możliwości śledzenia produktu leczniczego i szybkiej reakcji na podejrzane objawy niepożądanych zdarzeń.

4. SZCZEGÓLNA DEKLARACJA W SPRAWIE KSENOTRANSPLANTACYJNYCH PRODUKTÓW LECZ NICZYCH

Do celów niniejszego załącznika ksenotransplantacja oznacza każdą procedurę obejmującą transplantację, implantację lub infuzję do ludzkiego biorcy albo żywych tkanek lub organów pobranych od zwierząt, albo ludzkich płynów ustrojowych, komórek, tkanek lub organów, które poddano ex vivo kontaktowi z żywymi komórkami pochodzenia zwierzęcego, tkankami lub organami.

Szczególny nacisk kładzie się na materiały wyjściowe.

W tym względzie, szczegółowe informacje związane z następującymi pozycjami dostarcza się zgodnie z właściwymi wytycznymi:

— Źródło dostawy zwierząt

— Hodowla zwierząt i opieka

▼M2

— Zwierzęta genetycznie zmodyfikowane (metody hodowli, charakterystyka komórek transgenicznych, charakter dodanych lub usuniętych (wybitych) genów)

— Środki zapobiegania i monitorowania infekcji u źródła/dawcy zwierząt

— Badania czynników zakaźnych

— Urządzenia

— Kontrola materiałów wyjściowych i surowców

— Możliwość śledzenia.

▼B

ZAŁĄCZNIK II

CZĘŚĆ A

Uchylone dyrektywy, z kolejnymi zmianami (określonymi w art. 128)

Dyrektywa Rady 65/65/EWG (Dz.U. 22 z9.2.1965, str. 369/65)

Dyrektywa Rady 66/454/EWG (Dz.U. 144 z5.8.1966, str. 2658/66)

- Dyrektywa Rady 75/319/EWG (Dz.U. L 147 z9.6.1975, str. 13)
- Dyrektywa Rady 83/570/EWG (Dz.U. L 332 z28.11.1983, str. 1)
- Dyrektywa Rady 87/21/EWG (Dz.U. L 15 z17.1.1987, str. 36)
- Dyrektywa Rady 89/341/EWG (Dz.U. L 142 z25.5.1989, str. 11)
- Dyrektywa Rady 92/27/EWG (Dz.U. L 113 z30.4.1992, str. 8)
- Dyrektywa Rady 93/39/EWG (Dz.U. L 214 z24.8.1993, str. 22)

Dyrektywa Rady 75/318/EWG (Dz.U. L 147 z9.6.1975, str. 1)

- Dyrektywa Rady 83/570/EWG
- Dyrektywa Rady 87/19/EWG (Dz.U. L 15 z17.1.1987, str. 31)
- Dyrektywa Rady 89/341/EWG
- Dyrektywa Komisji 91/507/EWG (Dz.U. L 270 z26.9.1991, str. 32)
- Dyrektywa Rady 93/39/EWG
- Dyrektywa Komisji 1999/82/WE (Dz.U. L 243 z15.9.1999, str. 7)
- Dyrektywa Komisji 1999/83/WE (Dz.U. L 243 z15.9.1999, str. 9)

Dyrektywa Rady 75/319/EWG

- Dyrektywa Rady 78/420/EWG (Dz.U. L 123 z11.5.1978, str. 26)
- Dyrektywa Rady 83/570/EWG
- Dyrektywa Rady 89/341/EWG
- Dyrektywa Rady 92/27/EWG
- Dyrektywa Rady 93/39/EWG
- Dyrektywa Komisji 2000/38/WE (Dz.U. L 139 z10.6.2000, str. 28)

Dyrektywa Rady 89/342/EWG (Dz.U. L 142 z25.5.1989, str. 14)

Dyrektywa Rady 89/343/EWG (Dz.U. L 142 z25.5.1989, str. 16)

Dyrektywa Rady 89/381/EWG (Dz.U. L 181 z28.6.1989, str. 44)

Dyrektywa Rady 92/25/EWG (Dz.U. L 113 z30.4.1992, str. 1)

Dyrektywa Rady 92/26/EWG (Dz.U. L 113 z30.4.1992, str. 5)

Dyrektywa Rady 92/27/EWG

Dyrektywa Rady 92/28/EWG (Dz.U. L 113 z30.4.1992, str. 13)

Dyrektywa Rady 92/73/EWG (Dz.U. L 297 z13.10.1992, str. 8)

▼B

CZĘŚĆ B

Terminy dla transpozycji do prawa krajowego (określone w art. 128)

Dyrektywa	Nieprzekraczalny termin przeniesienia
dyrektywa 65/65/EWG	31 grudnia 1966 r.
dyrektywa 66/454/EWG	—
dyrektywa 75/318/EWG	21 listopada 1976 r.
dyrektywa 75/319/EWG	21 listopada 1976 r.
dyrektywa 78/420/EWG	—
dyrektywa 83/570/EWG	31 października 1985 r.
dyrektywa 87/19/EWG	1 lipca 1987 r.
dyrektywa 87/21/EWG	1 lipca 1987 r. 1 stycznia 1992 r. ([1])
dyrektywa 89/341/EWG	1 stycznia 1992 r.
dyrektywa 89/342/EWG	1 stycznia 1992 r.
dyrektywa 89/343/EWG	1 stycznia 1992 r.
dyrektywa 89/381/EWG	1 stycznia 1992 r.
dyrektywa 91/507/EWG	1 stycznia 1992 r. ([2]) 1 stycznia 1995 r. ([3])
dyrektywa 92/25/EWG	1 stycznia 1993 r.
dyrektywa 92/26/EWG	1 stycznia 1993 r.
dyrektywa 92/27/EWG	1 stycznia 1993 r.
dyrektywa 92/28/EWG	1 stycznia 1993 r.
dyrektywa 92/73/EWG	31 grudnia 1993 r.
dyrektywa 93/39/EWG	1 stycznia 1995 r. ([4]) 1 stycznia 1998 r. ([5])
dyrektywa 1999/82/WE	1 stycznia 2000 r.
dyrektywa 1999/83/WE	1 marca 2000 r.
dyrektywa 2000/38/WE	5 grudnia 2001 r.

([1]) Nieprzekraczalny termin dla transpozycji mający zastosowanie do Grecji, Hiszpanii i Portugalii.
([2]) Z wyjątkiem części II sekcja A ppkt 3.3 załącznika.
([3]) Nieprzekraczalny termin transpozycji mający zastosowanie do części II sekcja A ppkt 3.3 załącznika.
([4]) Z wyjątkiem odniesienia do art. 1 ust. 6.
([5]) Nieprzekraczalny termin transpozycji mający zastosowanie do art. 1 ust. 7.

▼B

ZAŁĄCZNIK III

TABELA KORELACJI

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 1 ust. 1-3	art. 1 ust. 1-3										
art. 1 ust. 4			Załącznik	art. 1 ust. 1 i 2							
art. 1 ust. 5											art. 1
art. 1 ust. 6-9					art. 1 ust. 2						
art. 1 ust. 10						art. 1 ust. 1					
art. 1 ust. 11-16			art. 29b ust. 1								
art. 1 ust. 17 i 18							art. 1 ust. 2				
art. 1 ust. 19								art. 1 ust. 2 zdanie drugie			
art. 1 ust. 20-26									art. 1 ust. 2		
art. 1 ust. 27			art. 8 ust. 1								
art. 1 ust. 28			art. 10 ust. 1								
art. 2	art. 2 ust. 1										
art. 3 ust. 1 i 2	art. 1 ust. 4 i 5 art. 2 ust. 3 tiret pierwsze										
art. 3 ust. 3 i 4	art. 2 ust. 3 tiret drugie trzecie										
art. 3 ust. 5					art. 1 ust. 1						
art. 3 ust. 6						art. 1 ust. 2					

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 4 ust. 1					art. 1 ust. 3						
art. 4 ust. 2						art. 1 ust. 3					
art. 4 ust. 3	art. 3 akapit drugi										
art. 4 ust. 4	art. 6										
art. 5	art. 2 ust. 4										
art. 6 ust. 1	art. 3 ust. 1										
art. 6 ust. 2					art. 2 zdanie pierwsze						
art. 7					art. 2 zdanie drugie						
art. 8 ust. 1 i 2	art. 4 ust. 1 i 2										
art. 8 ust. 3 lit. a)-e)	art. 4 akapit trzeci pkt 1-5	art. 1 akapit pierwszy									
art. 8 ust. 3 lit. f)-i)	art. 4 akapit trzeci pkt i ppkt 6-8.1										
art. 8 ust. 3 lit. j)- 1)	art. 4 akapit trzeci pkt 9-11										
art. 9					art. 3						
art. 10 ust. 1	art. 4 akapit trzeci pkt 8.2										
art. 10 ust. 2		art. 1 ust. 2									
art. 11 pkt i ppkt 1-5.3	art. 4a pkt i ppkt 1-5.3										
art. 11 ppkt 5.4	art. 4a ppkt 5.4			art. 3							

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 11, ppkt 5.5-6.4	art. 4a pkt i ppkt 5.5-6.4										
art. 11 ppkt 6.5	art. 4a ppkt 6.6										
art. 11 pkt 7	art. 4a ppkt 6.5										
art. 11 pkt 8-9					art. 4						
art. 12 ust. 1			art. 1								
art. 12 ust. 2 i 3			art. 2								
art. 13											art. 6 ust. 1 i 2
art. 14 ust. 1 i 2											art. 7 ust. 1 i 4
art. 14 ust. 3											art. 4 akapit drugi
art. 15											art. 8
art. 16											art. 9
art. 17	art. 7										
art. 18	art. 7a										
art. 19			art. 4								
art. 20			art. 5								
art. 21	art. 4b										
art. 22	art. 10 ust. 2										
art. 23	art. 9a										
art. 24	art. 10 ust. 1										

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 25	art. 9										
art. 26	art. 5										
art. 27			art. 8								
art. 28 ust. 1			art. 9 ust. 3								
art. 28 ust. 2			art. 9 ust. 1								
art. 28 ust. 3			art. 9 ust. 2								
art. 28 ust. 4			art. 9 ust. 4								
art. 29			art. 10								
art. 30			art. 11								
art. 31			art. 12								
art. 32			art. 13								
art. 33			art. 14 ust. 1								
art. 34			art. 14 ust. 2-4								
art. 35			art. 15								
art. 36			art. 15a								
art. 37			art. 15b								
art. 38			art. 15c								
art. 39			art. 14 ust. 5								
art. 40			art. 16								
art. 41			art. 17								
art. 42			art. 18								
art. 43			art. 20 ust. 1								
art. 44			art. 20 ust. 2								
art. 45			art. 20 ust. 3								

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 46			art. 19								
art. 47			art. 19a								
art. 48			art. 21								
art. 49			art. 23								
art. 50			art. 24								
art. 51 ust. 1 i 2			art. 22 ust. 1								
art. 51 ust. 3			art. 22 ust. 2								
art. 52			art. 25								
art. 53											art. 3
art. 54									art. 2 ust. 1		
art. 55									art. 3		
art. 56									art. 4 ust. 1		
art. 57									art. 5 ust. 2		
art. 58									art. 6		
art. 59									art. 7 ust. 1 i 2		
art. 60									art. 5 ust. 1 i art. 9		
art. 61									art. 10 ust. 1-4		
art. 62									art. 2 ust. 2 i art. 7 ust. 3		
art. 63 ust. 1									art. 4 ust. 2		
art. 63 ust. 2									art. 8		
art. 63 ust. 3									art. 10 ust. 5		

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 64									art. 11 ust. 1		
art. 65									art. 12		
art. 66					art. 5						
art. 67					art. 6 ust. 1						
art. 68											art. 2 ust. 2
art. 69											art. 7 ust. 2 i 3
art. 70								art. 2			
art. 71								art. 3			
art. 72								art. 4			
art. 73								art. 5 ust. 1			
art. 74								art. 5 ust. 2			
art. 75								art. 6 ust. 2			
art. 76							art. 2				
art. 77							art. 3				
art. 78							art. 4 ust. 1				
art. 79							art. 5				
art. 80							art. 6				
art. 81							art. 7				
art. 82							art. 8				
art. 83							art. 9				
art. 84							art. 10				
art. 85											art. 9
art. 86										art. 1 ust. 3 i 4	

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 87										art. 2	
art. 88										art. 3 ust. 1-6	
art. 89										art. 4	
art. 90										art. 5	
art. 91										art. 6	
art. 92										art. 7	
art. 93										art. 8	
art. 94										art. 9	
art. 95										art. 10	
art. 96										art. 11	
art. 97 ust. 1-4										art. 12 ust. 1 i 2	
art. 97 ust. 5										art. 12 ust. 4	
art. 98										art. 13	
art. 99										art. 14	
art. 100											art. 6 ust. 3
art. 101			art. 29e								
art. 102			art. 29a								
art. 103			art. 29c								
art. 104			art. 29d								
art. 105			art. 29f								
art. 106 ust. 1			art. 29g								
art. 106 ust. 2			art. 29b akapit drugi								
art. 107			art. 29h								

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 108			art. 29i								
art. 109						art. 3 ust. 1-3					
art. 110						art. 3 ust. 4					
art. 111 ust. 1			art. 26 akapit pierwszy i drugi								
art. 111 ust. 2				art. 4 ust. 1							
art. 111 ust. 3			art. 26 akapit trzeci								
art. 112	art. 8		art. 27								
art. 113				art. 4 ust. 2		art. 4 ust. 2					
art. 114 ust. 1				art. 4 ust. 3							
art. 114 ust. 2						art. 4 ust. 3					
art. 115						art. 4 ust. 1					
art. 116	art. 11										
art. 117			art. 28								
art. 118			art. 29								
art. 119											art. 4 ust. 1
art. 120		art. 2a akapit pierwszy									
art. 121		art. 2b	art. 37a								
art. 122			art. 30								
art. 123			art. 33								
art. 124											art. 5
art. 125	art. 12		art. 31				art. 4 ust. 2		art. 11 ust. 2	art. 12 ust. 3	

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 126 akapit pierwszy	art. 21										
art. 126 akapit drugi			art. 32								
art. 127			art. 28a								
art. 128	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
art. 129	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
art. 130	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Załącznik I		Załącznik									
Załącznik II	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Załącznik III	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–