**Tento dokument slúži čisto na potrebu dokumentácie a inštitúcie nenesú nijakú zodpovednosť za jeho obsah**

►B

# SMERNICA 2001/83/ES EURÓPSKEHO PARLAMENTU A RADY

## zo 6. novembra 2001,

## ktorým sa ustanovuje zákonník spoločenstva o humánnych liekoch

(Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67)

Zmenené a doplnené:

| | | Úradný vestník | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Č. | Strana | Dátum |
| ►M1 | Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2002/98/ES z 27. januára 2003 | L 33 | 30 | 8.2.2003 |
| ►M2 | Smernica Komisie 2003/63/ES z 25. júna 2003 | L 159 | 46 | 27.6.2003 |
| ►M3 | Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2004/24/ES z 31. marca 2004 | L 136 | 85 | 30.4.2004 |
| ►M4 | Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2004/27/ES z 31. marca 2004 | L 136 | 34 | 30.4.2004 |
| ►M5 | Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 z 12. decembra 2006 | L 378 | 1 | 27.12.2006 |
| ►M6 | Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 z 13. novembra 2007 | L 324 | 121 | 10.12.2007 |
| ►M7 | Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2008/29/ES z 11. marca 2008 | L 81 | 51 | 20.3.2008 |
| ►M8 | Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2009/53/ES z 18. júna 2009 | L 168 | 33 | 30.6.2009 |

Opravená a doplnená:

►C1 Korigendum, Ú. v. EÚ L 87, 31.3.2009, s. 174 (1394/2007)

▼B

# SMERNICA 2001/83/ES EURÓPSKEHO PARLAMENTU A RADY

## zo 6. novembra 2001,

## ktorým sa ustanovuje zákonník spoločenstva o humánnych liekoch

EURÓPSKY PARLAMENT A RADA EURÓPSKEJ ÚNIE

so zreteľom na Zmluvu o založení Európskeho spoločenstva a najmä na jej článok 95,

so zreteľom na návrh Komisie,

so zreteľom na stanovisko Hospodárskeho a sociálneho výboru [1],

konajúc v súlade s postupom ustanoveným v článku 251 zmluvy [2],

keďže:

(1) Smernica Rady 65/65/EHS z 26. januára 1965 o aproximácii ustanovení zákonov, iných právnych predpisov alebo správnych opatrení, týkajúcich sa liekov [3], smernica Rady 75/318/EHS z 20. mája 1975 o aproximácii právnych predpisov členských štátov, týkajúcich sa analytických farmakotoxikologických a klinických noriem a protokolov, súvisiacich s testovaním liekov [4], smernica Rady 75/319/EHS z 20. mája 1975 o aproximácii ustanovení zákonov, iných právnych predpisov alebo správnych opatrení, týkajúcich sa humánnych liekov [5], smernica Rady 89/342/EHS z 3. mája 1989, ktorou sa rozširuje pôsobnosť smerníc 65/65/EHS a 75/319/EHS a ustanovujú sa ďalšie ustanovenia pre imunologické lieky obsahujúce vakcíny, toxíny alebo séra a alergény [6], smernica Rady 89/343/EHS z 3. mája 1989, ktorou sa rozširuje pôsobnosť smerníc 65/65/EHS a 75/319/EHS a ustanovujú sa ďalšie ustanovenia pre rádioaktívne lieky [7], smernica Rady 89/381/EHS zo 14. júna 1989, ktorou sa rozširuje rozsah smerníc 65/65/EHS a 75/319/EHS o aproximácii ustanovení zákonov, iných právnych predpisov alebo správnych opatrení, týkajúcich sa humánnych liekov a ktoré stanovujú osobitné ustanovenia pre liečivá získané z ľudskej krvi alebo plazmy [8], smernica Rady 92/25/EHS z 31. marca 1992 o veľkoobchodnej distribúcii liekov na humánne použitie [9], smernica Rady 92/26/EHS z 31. marca 1992 o klasifikácii liekov určených pre použitie v humánnej medicíne [10], smernica Rady 92/27/EHS z 31. marca 1992 o označovaní liekov pre použitie v humánnej medicíne a ich písomných informácií pre používateľov lieku [11], smernica Rady 92/28/EHS z 31. marca 1992 o reklame liekov na humánne použitie [12], smernica Rady 92/73/EHS

---

[1] Ú. v. ES C 368, 20.12. 1999, s. 3.
[2] Stanovisko Európskeho parlamentu z 3. júla 2001 (ešte neuverejnené v úradnom vestníku) a rozhodnutie Rady z 27. septembra 2001.
[3] Ú. v. ES 22, 9. 2. 1965, s. 369/65. Smernica naposledy zmenená a doplnená smernicou 93/39/EHS (Ú. v. ES L 214, 24.8.1993, s. 22).
[4] Ú. v. ES L 147, 9.6.1975, s. 1. Smernica naposledy zmenená a doplnená smernicou Komisie 1999/83/ES (Ú. v. ES L 243, 15.9.1999, s. 9).
[5] Ú. v. ES L 147, 9.6.1975, s. 13.Smernica naposledy zmenená a doplnená smernicou Komisie 2000/38/ES (Ú. v. ES L 139, 10.6.2000, s. 28).
[6] Ú. v. ES L 142, 25.5.1989, s. 14.
[7] Ú. v. ES L 142, 25.5.1989, s. 16.
[8] Ú. v. ES L 181, 28.6.1989, s. 44.
[9] Ú. v. ES L 113, 30.4.1992, s. 1.
[10] Ú. v. ES L 113, 30.4.1992, s. 5.
[11] Ú. v. ES L 113, 30.4.1992, s. 8.
[12] Ú. v. ES L 113, 30.4.1992, s. 13.

▼B

z 22. septembra 1992, ktorou sa rozširuje pôsobnosť smerníc 65/65/EHS a 75/319/EHS o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení týkajúcich sa liekov, a ktorá upravuje ďalšie ustanovenia o homeopatických liekoch ([1]) boli často a podstatne menené a dopĺňané. V záujme jasnosti a racionálnosti je teda potrebné uvedené smernice kodifikovať ich spojením do jedného textu.

(2) Základným cieľom všetkých pravidiel, ktorými sa riadi výroba, distribúcia a používanie liekov musí byť ochrana verejného zdravotníctva.

(3) Tento cieľ je však potrebné dosiahnuť takými prostriedkami, ktoré neobmedzujú rozvoj farmaceutického priemyslu alebo obchod s liekmi v rámci spoločenstva.

(4) Obchod s liekmi v rámci spoločenstva obmedzujú nezrovnalosti medzi niektorými vnútroštátnymi ustanoveniami, najmä medzi ustanoveniami týkajúcimi sa liekov (s výnimkou látok alebo kombinácií látok, ktoré sú potravou, krmivom pre zvieratá alebo toaletným prípravkom), a tieto nezrovnalosti priamo ovplyvňujú fungovanie vnútorného trhu.

(5) Tieto prekážky sa musia preto odstrániť; na dosiahnutie tohto cieľa je potrebná aproximácia príslušných ustanovení.

(6) Aby sa obmedzili pretrvávajúce nezrovnalosti, je potrebné ustanoviť a špecifikovať pravidlá kontroly liekov a povinnosti príslušných úradov členských štátov s cieľom zabezpečiť súlad s právnymi požiadavkami.

(7) Pojmy neškodnosti a terapeutickej účinnosti je možné hodnotiť len vo vzájomnom vzťahu a tieto majú len relatívny význam v závislosti od pokroku vedeckého poznania a od účelu určenia daného lieku. Informácie a dokumenty, ktoré musia byť priložené k žiadosti o povolenie na uvedenie lieku na trh, musia preukázať, že terapeutická účinnosť výrobku prevažuje nad jeho potenciálnymi rizikami.

(8) Normy a protokoly na uskutočnenie testov a skúšok liekov sú účinným prostriedkom kontroly týchto výrobkov, a teda aj ochrany verejného zdravotníctva, a môžu uľahčiť pohyb týchto výrobkov stanovením jednotných pravidiel vykonávania testov a skúšok, zostavovania spisovej dokumentácie a hodnotenia žiadostí.

(9) Skúsenosti ukázali, že je vhodné presnejšie určiť prípady, kedy nie je nutné poskytnúť výsledky toxikologických a farmakologických testov alebo klinických skúšok kvôli získaniu povolenia na liek, ktorý je v podstate rovnaký ako iný už povolený výrobok, pričom sa zabezpečí, aby firmy ponúkajúce nové produkty neboli znevýhodnené.

(10) Je však vo verejnom záujme, aby sa neuskutočňovali opakované testy na ľuďoch alebo zvieratách bez závažného dôvodu.

(11) Prijatie rovnakých noriem a protokolov všetkými členskými štátmi umožní, aby príslušné úrady prijímali rozhodnutia na základe jednotných testov a s odvolaním sa na jednotné kritériá, a teda pomôže vyhnúť sa rozdielom pri hodnotení.

([1]) Ú. v. ES L 297, 13.10.1992, s. 8.

▼B

(12) S výnimkou tých liekov, na ktoré sa vzťahuje centrálny povoľovací postup spoločenstva, ktorý bol ustanovený nariadením Rady (EHS) č. 2309/93 z 22. júla 1993, ktorým sa ustanovujú postupy spoločenstva pre registráciu liekov a dohľad nad liekmi na humánne a veterinárne použitie a zriaďuje sa Európska agentúra pre hodnotenie liekov ([1]). Povolenie na uvedenie lieku na trh vydané príslušným úradom v jednom členskom štáte majú uznávať príslušné úrady ostatných členských štátov, pokiaľ neexistujú vážne dôvody predpokladať, že povolenie dotknutého lieku môže predstavovať riziko pre verejné zdravotníctvo. V prípade, že sa členské štáty nezhodnú vo veci kvality, bezpečnosti alebo účinnosti lieku, malo by sa vykonať, v súlade s normami spoločenstva, vedecké hodnotenie v dotknutej veci, ktoré povedie k spoločnému rozhodnutiu v sporných bodoch a ktoré bude pre dotknuté členské štáty záväzné. Toto rozhodnutie sa má prijať skráteným rokovacím postupom, ktorým sa zabezpečí úzka spolupráca medzi Komisiou a členskými štátmi.

(13) Na tento účel je potrebné vytvoriť Výbor pre farmaceutické špeciality, ktorý bude pripojený k Európskej agentúre pre hodnotenie liekov ustanovenej vo vyššie uvedenom nariadení (EHS) č. 2309/93.

(14) Táto smernica predstavuje významné opatrenie na dosiahnutie cieľa, ktorým je voľný pohyb liekov. So zreteľom na skúsenosti získané predovšetkým vo vyššie uvedenom Výbore pre farmaceutické špeciality budú potrebné ďalšie opatrenia, ktoré môžu zrušiť všetky zostávajúce prekážky voľného pohybu farmaceutických špecialít.

(15) V záujme lepšej ochrany verejného zdravotníctva a vylúčenia zbytočnej duplicity pri hodnotení žiadostí o povolenie na uvedenie liekov na trh budú členské štáty systematicky pripravovať hodnotiace správy vo vzťahu ku každému lieku, ktorému majú vydať povolenie, a na požiadanie si tieto správy vymieňať. Okrem toho členské štáty musia byť schopné pozastaviť hodnotenie žiadosti o povolenie umiestniť na trh liek, ktorý je práve predmetom aktívneho hodnotenia v inom členskom štáte, aby mohlo byť uznané rozhodnutie tohto členského štátu.

(16) Po vytvorení vnútorného trhu je možné upustiť od špeciálnych kontrol zameraných na zaručenie kvality liekov dovezených z tretích krajín iba po prijatí príslušných opatrenízo strany spoločenstva, ktoré zabezpečia, že potrebnú kontrolu vykoná vyvážajúca krajina.

(17) Je potrebné prijať osobitné opatrenia pre imunologické lieky, homeopatické lieky, rádioaktívne lieky a pre lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo ľudskej plazmy.

(18) Všetky pravidlá platné pre rádioaktívne lieky musia zohľadňovať ustanovenia smernice Rady 84/466/Euratom z 3. septembra 1984 ustanovujúce základné opatrenia preochranu pred ožiarením osôb podstupujúcich lekárske vyšetrenie alebo liečbu ([2]). Je potrebné zohľadniť aj smernicu Rady 80/836/Euratom z 15. júla 1980, ktorou sa mení a dopĺňajú smernice ustanovujúce základné bezpečnostné normy na ochranu zdravia verejnosti a pracovníkov pred nebezpečným ionizujúcim žiarením ([3]), ktorých cieľom je predchádzať vystaveniu pracovníkov alebo pacientov príliš alebo nenáležite vysokým úrovniam ionizujúceho žiarenia, a najmä jej článok 5c, v ktorom sa vyžaduje predchá-

([1]) Ú. v. ES L 214, 24.8.1993, s. 1. Nariadenie zmenené a doplnené nariadením Komisie (ES) 649/98 (Ú. v. ES L 88, 24.3.1998, s. 7).

([2]) Ú. v. ES L 265, 5.10.1984, s. 1. Smernica zrušená s účinnosťou od 13. mája 2000 smernicou 97/43/Euratom (Ú. v. ES L 180, 9.7.1997, s. 22).

([3]) Ú. v. ES L 246, 17.9.1980, s. 1. Smernica zmenená a doplnená smernicou 84/467/Euratom (Ú. v. ES L 265, 5.10.1984, s. 4), zrušená s účinnosťou od 13. mája 2000 smernicou 96/29/Euratom (Ú. v. ES L 314, 4.12.1996, s. 20).

▼B

dzajúce povolenie na pridávanie rádioaktívnych látok do liekov, ako aj na dovoz takýchto liekov.

(19) Spoločenstvo úplne podporuje úsilie Rady Európy podporovať dobrovoľné bezplatné darcovstvo krvi a plazmy, aby sa v celom spoločenstve dosiahla sebestačnosť v dodávkach krvných produktov a zabezpečila sa úcta k etickým princípom v obchode s terapeutickými látkami ľudského pôvodu.

(20) Pravidlá navrhnuté na zabezpečenie kvality, bezpečnosti a účinnosti liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy sa musia vzťahovať rovnako na verejné aj na súkromné zariadenia, aj na krv a plazmu dovezenú z tretích krajín.

(21) So zreteľom na osobitné vlastnosti homeopatických liekov, ako je veľmi nízky obsah účinných látok, ktoré obsahujú, a na zložité používanie obvyklých štatistických metód týkajúcich sa klinických skúšok je žiaduce zabezpečiť osobitný zjednodušený registračný postup pre tie homeopatické lieky, ktoré sa umiestňujú na trh bez terapeutických indikácií v liekovej forme a v dávke, ktoré pre pacienta nepredstavujú žiadne riziko.

(22) S antroposofickými liekmi opísanými v úradnom liekopise pripravenými homeopatickou metódou treba zaobchádzať, pokiaľ ide o registráciu a povolenie na uvedenie na trh, takým istým spôsobom ako s homeopatickými liekmi.

(23) V prvom rade je žiadúce poskytnúť používateľom homeopatických liekov veľmi jasnú indikáciu o ich homeopatickom charaktere a dostatočnú záruku ich kvality a bezpečnosti.

(24) Pravidlá vzťahujúce sa na výrobu a kontrolu homeopatických liekov musia byť zosúladené tak, aby bola možná cirkulácia bezpečných a vysoko kvalitných liekov po celom spoločenstve.

(25) Pre homeopatické lieky umiestnené na trhu s terapeutickými indikáciami alebo vo forme, ktorá môže predstavovať riziko, ktoré však musí byť vyvážené požadovaným terapeutickým účinkom, platia všeobecné pravidlá platné pre povoľovanie uvedenia liekov na trh. Predovšetkým tie členské štáty, ktoré majú homeopatickú tradíciu, musia byť schopné uplatňovať osobitné pravidlá hodnotenia výsledkov skúšok a testov zameraných na stanovenie bezpečnosti a účinnosti týchto liekov za podmienky, že ich oznámia Komisii.

(26) Aby sa uľahčil pohyb liekov, a aby sa predišlo vykonávaniu kontrol v jednom členskom štáte a ich opakovaniu v inom, je potrebné ustanoviť minimálne požiadavky na výrobu a na dovoz z tretích krajín a na poskytovanie povolení na tieto činnosti.

(27) Je potrebné zabezpečiť, aby v členských štátoch dozor a kontrolu výroby liekov vykonávala osoba, ktorá spĺňa minimálne kvalifikačné požiadavky.

(28) Pred udelením povolenia na uvedenie na trh pre imunologický liek alebo pre liek vyrobený z ľudskej krvi alebo ľudskej plazmy musí jeho výrobca preukázať svoju schopnosť dosiahnuť sústavnú zhodu šarží. Pred vydaním povolenia na uvedenie na trh pre liek vyrobený z ľudskej krvi alebo ľudskej plazmy musí výrobca demonštrovať aj neprítomnosť špecifickej vírovej kontaminácie v takej miere, ktorú umožňuje súčasný stav technológie.

(29) Podmienky vzťahujúce sa na výdaj liekov verejnosti musia byť zosúladené.

(30) V tejto súvislosti osoby pohybujúce sa v rámci spoločenstva majú právo nosiť so sebou primerané množstvo legálne získaných liekov pre svoju osobnú potrebu. Osoba, ktorá sa usadí v jednom členskom štáte, musí mať tiež možnosť dostávať

▼B

z iného členského štátu primerané množstvo liekov určených na jej osobnú potrebu.

(31) Okrem toho, v zmysle nariadenia (ES) č. 2309/93, niektoré lieky podliehajú povoleniu na umiestnenie na trh zo strany spoločenstva. V tomto kontexte je potrebné ustanoviť triedenie liekov podľa výdaja, na ktoré sa bude vzťahovať povolenie spoločenstva na uvedenie na trh. Preto je dôležité určiť kritériá, na základe ktorých bude spoločenstvo rozhodovať.

(32) Je preto vhodné, ako prvé opatrenie, zosúladiť základné princípy platné pre triedenie podľa výdaja liekov v spoločenstve alebo v dotknutom členskom štáte, pričom východiskovým bodom môžu byť pravidlá, ktoré v tejto oblasti už zaviedla Rada Európy, ako aj ukončené práce na zosúladení v rámci Organizácie spojených národov týkajúce sa omamných látok a psychotropných látok.

(33) Ustanovenia pojednávajúce o triedení liekov v súvislosti s ich výdajom nezasahujú do národných opatrení sociálneho zabezpečenia týkajúcich sa preplácania alebo platenia za lieky, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis.

(34) Mnoho činností súvisiacich s veľkoobchodnou distribúciou liekov na humánne použitie môže zahŕňať súčasne niekoľko členských štátov.

(35) Je potrebné vykonávať kontrolu nad celým reťazcom distribúcie liekov, od ich výroby alebo dovozu do spoločenstva až po ich výdaj verejnosti, aby bolo zaručené, že tieto výrobky budú skladované, dopravované a manipulované vo vhodných podmienkach. Požiadavky, ktoré musia byť na tento účel prijaté, významne uľahčia sťahovanie chybných výrobkov z trhu a umožnia účinnejšie pôsobiť proti falšovaným výrobkom.

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

(37) Pre udeľovanie povolení musia platiť určité základné podmienky a dotknutý členský štát je zodpovedný za to, že zabezpečí, aby sa tieto podmienky plnili; pričom každý členský štát musí uznávať povolenia vydané inými členskými štátmi.

(38) Niektoré členské štáty ukladajú veľkoobchodníkom, ktorí dodávajú lieky lekárnikom, a osobám oprávneným vydávať lieky verejnosti niektoré povinnosti verejnej služby. Tieto členské štáty musia byť schopné naďalej ukladať uvedené povinnosti veľkoobchodníkom pôsobiacim na ich území. Tiež musia byť schopné ukladať ich veľkoobchodníkom v iných členských štátoch za podmienky, že neukladajú prísnejšie povinnosti, ako sú tie, ktoré ukladajú svojim vlastným veľkoobchodníkom, a že tieto povinnosti môžu byť považované za oprávnené z dôvodu ochrany záujmov verejného zdravotníctva a primerané vo vzťahu k cieľom tejto ochrany.

(39) Je potrebné ustanoviť pravidlá na označovanie liekov a vypracovávanie príbalových letákov.

(40) Ustanovenia platné pre informácie poskytované používateľom musia zabezpečovať vysoký stupeň ochrany spotrebiteľa, aby sa lieky mohli používať správne na základe úplných a zrozumiteľných informácií.

(41) Uvedenie na trh liekov, ktorých označenie a príbalové informácie sú v súlade s touto smernicou nebude zakázané alebo obmedzo-

▼B

vané z dôvodov súvisiacich s označením alebo s príbalovým letákom.

(42) Táto smernica platí bez toho, aby bolo dotknuté uplatňovanie opatrení prijatých podľa smernice Rady 84/450/EHS z 10. septembra 1984 o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa klamlivej reklamy ([1]).

(43) Všetky členské štáty prijali ďalšie osobitné opatrenia týkajúce sa reklamy liekov. Medzi týmito opatreniami sú nezrovnalosti. Je pravdepodobné, že tieto nezrovnalosti budú mať dopad na fungovanie vnútorného trhu, keďže je pravdepodobné, že reklama šírená v jednom členskom štáte má účinky aj v iných členských štátoch.

(44) Smernica Rady 89/552/EHS z 3. októbra 1989 o koordinácii niektorých ustanovení zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení v členských štátoch, ktoré sa týkajú činnosti v oblasti televízneho vysielania ([2]) zakazuje televíznu reklamu liekov, ktoré sú v členskom štáte, v právomoci ktorého sa vysielajúca televízia nachádza, dostupné iba na lekársky predpis. Toto pravidlo má mať všeobecné uplatnenie tým, že sa rozšíri aj na iné médiá.

(45) Reklama na verejnosti, dokonca aj liekov dostupných bez lekárskeho predpisu, môže v prípadoch prílišného alebo nesprávneho užívania ovplyvniť verejné zdravie. Preto, ak je reklama liekov na verejnosti povolená, musí spĺňať niektoré základné kritériá, ktoré je potrebné definovať.

(46) Okrem toho sa musí zakázať distribúcia bezplatných vzoriek na verejnosti z dôvodu propagácie.

(47) Reklama liekov u osôb oprávnených na ich predpisovanie alebo vydávanie prispieva k informovanosti týchto osôb. Napriek tomu aj pre tento druh reklamy musia platiť prísne podmienky a účinné sledovanie týkajúce sa predovšetkým práce vykonávanej v rámci Rady Európy.

(48) Reklama liekov musí byť predmetom účinného a primeraného sledovania. V tomto ohľade sa odporúčajú mechanizmy sledovania uvedené v smernici 84/450/EHS.

(49) Obchodní zástupcovia majú dôležitú úlohu pri propagovaní liekov. Preto je potrebné uložiť im niektoré povinnosti, predovšetkým povinnosť poskytnúť osobe, ktorú navštívia, súhrnné informácie o výrobku.

(50) Osoby oprávnené na predpisovanie liekov musia byť schopné vykonávať tieto funkcie objektívne bez toho, aby boli priamo alebo nepriamo ovplyvnené finančnými podnetmi.

(51) V istých obmedzených podmienkach má byť možné poskytovať bezplatné vzorky liekov osobám oprávneným na ich predpisovanie alebo vydávanie, aby sa mohli oboznámiť s novými výrobkami a nadobudnúť skúsenosti s ich používaním.

(52) Osoby oprávnené na predpisovanie alebo vydávanie liekov musia mať prístup k neutrálnemu, objektívnemu zdroju informácií o výrobkoch dostupných na trhu. Je však na členských štátoch, aby prijali na tento účel všetky potrebné opatrenia vo vzťahu k ich vlastnej konkrétnej situácie.

([1]) Ú. v. ES L 250, 19.9.1984, s. 17. Smernica zmenená a doplnená smernicou 97/55/ES (Ú. v. ES L 290, 23.10.1997, s. 18).

([2]) Ú. v. ES L 298, 17.10.1989, s. 23. Smernica zmenená a doplnená smernicou 97/36/ES (Ú. v. ES L 202, 30.7.1997, s. 60).

▼B

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

(54) Aby sa zachovala bezpečnosť používaných liekov, je potrebné zabezpečiť, aby sa systémy dohľadu nad liekmi v spoločenstve sústavne upravovali tak, aby sa zohľadnil vedecký a technický pokrok.

(55) Je nevyhnutné zohľadniť zmeny vyplývajúce z medzinárodného zosúladenia definícií, terminológie a technického rozvoja v oblasti dohľadu nad liekmi.

(56) Zvýšené používanie elektronických sietí na odovzdávanie informácií o nežiaducich účinkoch liekov predávaných v spoločenstve umožní príslušným orgánom aktuálne získavať tieto informácie.

(57) Spoločenstvo má záujem zabezpečiť, aby systémy dohľadu nad centrálne povolenými liekmi a liekmi povolenými inými postupmi boli zhodné.

(58) Držitelia povolení na uvedenie na trh majú byť stále zodpovední za prebiehajúcu kontrolu liekov, ktoré umiestňujú na trh.

(59) Opatrenia, ktoré sú nevyhnutné na uplatňovanie tejto smernice, je potrebné prijať v súlade s rozhodnutím Rady 1999/468/ES z 28. júna 1999, ktorým sa ustanovuje postup na uplatňovanie vykonávacích právomocí delegovaných na Komisiu ([1]).

(60) Komisia by mala mať právomoc prijať všetky nevyhnutné zmeny v prílohe I, aby bolo možné zohľadniť vedecký a technický pokrok.

(61) Táto smernica platí bez toho, aby boli dotknuté povinnosti členských štátov týkajúce sa lehôt na zavedenie smerníc uvedených v prílohe II, časť B,

PRIJALI TÚTO SMERNICU:

## HLAVA I

## VYMEDZENIE POJMOV

### *Článok 1*

Na účely tejto smernice majú nasledujúce pojmy takýto význam:

▼M4

———————

2. *Liek:*

a) Akákoľvek látka alebo kombinácia látok s vlastnosťami vhodnými na liečbu alebo prevenciu ochorení u ľudí; alebo

b) Akákoľvek látka alebo kombinácia látok, ktorá sa môže použiť na človeku alebo ktorá môže byť podaná človeku buď na účely obnovenia, úpravy alebo zmeny fyziologických funkcií prostredníctvom jej farmakologického, imunologického alebo metabolického účinku alebo na účely určenia lekárskej diagnózy.

▼B

3. *Látka:*

Akákoľvek hmota bez ohľadu na pôvod:

— ľudský, napr.

([1]) Ú. v. ES L 184, 17.7.1999, s. 23.

▼B

ľudská krv a výrobky z ľudskej krvi;

— živočíšny, napr.

mikroorganizmy, celé zvieratá, časti orgánov, zvieracie sekréty, toxíny, výťažky, krvné produkty;

— rastlinný, napr.

mikroorganizmy, rastliny, časti rastlín, rastlinné sekréty, výťažky;

— chemický, napr.

prvky, prírodne sa vyskytujúce chemické látky a chemické výrobky získané chemickou zmenou alebo syntézou.

4. *Imunologické lieky:*

Akýkoľvek liek zložený z vakcín, toxínov, sér alebo alergénových produktov:

(a) k vakcínam, toxínom a séram patria najmä:

(i) činidlá používané na vyvolanie aktívnej imunity, ako je vakcína cholery, BCG, vakcíny obrny, vakcína kiahní;

(ii) činidlá používané na diagnostikovanie stavu imunity, zahŕňajúce najmä tuberkulín a PPD tuberkulín, toxíny pre Schickove a Dickove testy, brucelín;

(iii) činidlá používané na vyvolanie pasívnej imunity, ako je antitoxín záškrtu, protikiahňový globulín, protilymfocytický globulín;

(b) „alergénom“ sa rozumie akýkoľvek liek, ktorého úlohou je zistiť alebo navodiť špecifickú získanú zmenu imunologickej odpovede na alergizujúce činidlo.

▼M6

4a. *Liek na inovatívnu liečbu:*

Výrobok vymedzený v článku 2 nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 z 13. novembra 2007 o liekoch na inovatívnu liečbu ([1]).

▼M4

5. *Homeopatický liek:*

Akýkoľvek liek vyrobený z látok nazývaných homeopatické základy podľa homeopatického výrobného postupu opísaného v Európskom liekopise alebo v prípade, ak tam nie je uvedený, v liekopisoch v súčasnosti oficiálne používaných v členských štátoch. Homeopatický liek môže obsahovať viac základov.

▼B

6. *Rádioaktívny liek:*

Akýkoľvek liek, ktorý keď je pripravený na použitie, obsahuje na liečebné účely jeden alebo viac rádionuklidov (rádioaktívnych izotopov).

7. *Rádionuklidový generátor:*

Akýkoľvek systém obsahujúci pevný materský rádionuklid, z ktorého sa tvorí dcérsky rádionuklid, ktorý sa má získať únikom alebo akoukoľvek inou metódou a použije sa v rádioaktívnom lieku.

8. ►M4 *Súprava* ◄*:*

Akýkoľvek prípravok, ktorý sa má novo pripraviť alebo kombinovať s rádionuklidmi v konečnom rádioaktívnom lieku, zvyčajne pred jeho podaním.

([1]) Ú. v. EÚ L 324, 10.12.2007, s. 121.

▼B

9. *Prekurzor rádioaktívneho izotopu (rádionuklidu):*

Akýkoľvek iný rádionuklid vytvorený na rádioaktívne označenie inej látky pred jej podaním.

10. *Liek vyrobený z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy:*

Lieky na základe krvných zložiek, ktoré pripravujú priemyselným spôsobom štátne alebo súkromné ustanovizne, k takýmto liekom patri najmä albumín, koagulačné činidlá a imunoglobulíny ľudského pôvodu.

11. *Nežiaduci účinok:*

Reakcia na liek, ktorá je škodlivá a nežiaduca a ktorá sa vyskytne pri dávkach normálne používaných u ľudí na profylaxiu, diagnostikovanie alebo liečenie choroby, alebo na obnovenie, úpravu alebo zmenu fyziologických funkcií.

12. *Závažný nežiaduci účinok:*

Nežiaduci účinok, ktorý má za následok smrť, ohrozenie života, vyžaduje neodkladnú hospitalizáciu alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie, má za následok trvalú alebo prevažnú invaliditu alebo práceneschopnosť, alebo vrodenú chybu.

13. *Neočakávaný nežiaduci účinok:*

Nežiaduci účinok, ktorého povaha, intenzita alebo dôsledok nie sú zhodné so súhrnnými vlastnosťami výrobku.

14. *Periodická aktualizovaná správa o bezpečnosti:*

Periodická aktualizovaná správa o bezpečnosti obsahujúca záznamy, ktoré sa uvádzajú v článku 104.

15. *Štúdia o bezpečnosti po vydaní povolenia:*

Farmakoepidemiologická štúdia alebo klinická skúška vykonaná v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh, ktorá sa uskutoční s cieľom identifikovať alebo kvantifikovať riziko bezpečnosti liekov vzťahujúce sa na povolený liek.

16. *Zneužívanie liekov:*

Trvalé alebo sporadické úmyselné nadmerné používanie liekov, ktoré je sprevádzané škodlivými fyzickými alebo psychickými účinkami.

17. *Veľkoobchodná distribúcia liekov:*

Všetky činnosti pozostávajúce zo zaobstarania, držania, dodávania alebo vývozu liekov, okrem výdaja liekov verejnosti. Tieto činnosti uskutočňujú výrobcovia alebo ich sklady, dovozcovia, alebo iní veľkoobchodní distributéri alebo s lekárnici a osoby, ktoré sú oprávnené alebo majú povolenie vydávať lieky verejnosti v dotknutom členskom štáte.

18. *Povinnosť verejnej služby:*

Povinnosť uložená veľkoobchodníkom trvale zabezpečovať primeraný sortiment liekov na zabezpečenie požiadaviek určitej geografickej oblasti a doručovať požadované dodávky vo veľmi krátkom čase do celej dotknutej oblasti.

▼M4

18a *Zástupca držiteľa povolenia na uvedenie na trh:*

Osoba zvyčajne známa ako miestny zástupca poverená držiteľom povolenia na uvedenie na trh zastupovať ho v príslušnom členskom štáte.

▼B

19. *Lekársky predpis:*

Akékoľvek predpísanie lieku osobou odborne oprávnenou na túto činnosť.

▼M4

20. *Názov lieku:*

Názov, ktorým môže byť buď vymyslený názov, ktorý sa nedá zameniť s bežným názvom, alebo bežný či vedecký názov, doplnený o obchodnú známku alebo o meno držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

▼B

21. *Všeobecný názov:*

Medzinárodný, autorsky nechránený názov, odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou, alebo ak taký názov neexistuje, zvyčajný všeobecný názov.

22. *Sila lieku:*

Obsah aktívnych látok vyjadrený kvantitatívne v jednotke dávky, objemu alebo hmotnosti v závislosti od formy dávky.

23. *Vnútorný obal:*

Nádoba alebo iný obal, ktorý je v priamom styku s liekom.

24. *Vonkajší obal:*

Obal, do ktorého je vložený vnútorný obal.

25. *Označenie:*

Informácia na vnútornom alebo vonkajšom obale.

26. *Príbalový leták:*

Návod na použitie obsahujúci informácie pre používateľov, ktorý je priložený k lieku.

▼M4

27. *Agentúra:*

Európska agentúra pre lieky zriadená nariadením (ES) č. 726/2004 ([1]).

28. *Riziká súvisiace s používaním liekov:*

— akékoľvek riziko vzťahujúce sa na kvalitu, bezpečnosť alebo účinnosť lieku z hľadiska zdravia pacientov alebo verejného zdravotníctva;

— akékoľvek riziko nežiadúcich účinkov na životné prostredie;

28a. *Vyváženosť rizika a prínosu:*

Posúdenie pozitívnych terapeutických účinkov lieku vo vzťahu k rizikám definovaným v prvej zarážke bodu 28.

▼M3

29. *Tradičný rastlinný liek:*

rastlinný liek, ktorý vyhovuje podmienkam uvedeným v článku 16a ods. 1.

30. *Rastlinný liek:*

akýkoľvek liek obsahujúci výhradne ako aktívne zložky jednu alebo viac rastlinných látok alebo jeden alebo viac rastlinných prípravkov alebo jednu alebo viac takýchto rastlinných látok v kombinácii s jedným alebo s viacerými takýmito rastlinnými prípravkami.

31. *Rastlinné látky:*

celé rastliny, fragmentované alebo rezané rastliny, časti rastlín, riasy, plesne, lišajníky v nespracovanej, zväčša sušenej forme, ale niekedy aj čerstvé. Za rastlinné látky sa považujú aj niektoré exsudáty, ktoré boli podrobené špecifickému spracovaniu. Rastlinné látky sú presne definované použitou časťou rastliny a botanickým názvom podľa dvojčlenného systému (rod, druh, odroda a autor).

([1]) Ú. v. EÚ L 136, 30.4.2004, s. 1.

▼M3

32. *Rastlinné prípravky:*

prípravky získané spracovaním rastlinných látok, napríklad extrakciou, destiláciou, lisovaním, frakcionáciou, purifikáciou, zahusťovaním alebo fermentáciou. Patria sem rozomleté alebo na prášok rozdrvené rastlinné látky, tinktúry, extrakty, éterické oleje, šťavy získané lisovaním a spracované exsudáty.

▼B

HLAVA II

**ROZSAH PÔSOBNOSTI**

▼M4

*Článok 2*

1. Táto smernica sa uplatňuje na lieky na humánne použitie, ktoré sa majú umiestniť na trhu členských štátov a sú vyrobené buď priemyselne alebo pomocou metódy zahrnujúcej priemyselný proces.

2. V prípade pochybností, ak výrobok môže po zohľadnení všetkých jeho charakteristík vyhovovať definícii „lieku“; aj definícii výrobku, podliehajúcej iným právnym predpisom spoločenstva, uplatňujú sa ustanovenia tejto smernice.

3. Napriek odseku 1 a článku 3 ods. 4 sa na lieky určené len na vývoz a na medziprodukty uplatňuje táto smernica.

▼B

*Článok 3*

Smernica sa nevzťahuje na:

1. lieky pripravené v lekárni podľa lekárskeho predpisu pre jednotlivého pacienta (bežne známe ako magistraliter lieky).

2. lieky, ktoré sú pripravené v lekárni podľa liekopisného predpisu a sú určené na podávanie priamo pacientom, ktorých dotknutá lekáreň zásobuje (bežne známe ako liekopisné lieky).

▼M4

3. Lieky určené na výskumné a vývojové účely, ale bez toho, aby boli dotknuté ustanovenia smernice Európskeho parlamentu a Rady 2001/20/ES zo 4. apríla 2001 o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov vzťahujúcich sa na zavedenie správnej klinickej praxe pri uskutočňovaní klinického skúšania liekov na humánne použitie ([1])

▼B

4. medziprodukty určené na ďalšie spracovanie autorizovaným výrobcom.

5. rádionuklidy použité v zapečatenej forme.

▼M4

6. Celá krv, plazma alebo krvné bunky ľudského pôvodu, s výnimkou plazmy, ktorá bola upravená pomocou metódy zahrnujúcej priemyselný proces.

▼M6

7. Každý liek na inovatívnu liečbu, ako je vymedzený v nariadení (ES) č. 1394/2007, ktorý sa pripraví na nerutinnom základe podľa osobitných noriem kvality, ktorý sa použije v rámci toho istého členského štátu v nemocnici s výhradnou odbornou zodpovednosťou lekára, tak aby vyhovoval osobitne vystavenému lekárskemu predpisu pre jednotlivého pacienta.

([1]) Ú. v. ES L 121, 1.5.2001, s. 34.

▼M6

Výrobu týchto výrobkov schvaľuje príslušný orgán členského štátu. Členské štáty musia zaručiť, že vnútroštátne požiadavky sledovateľnosti a dohľadu nad liekmi, rovnako ako konkrétne normy kvality uvedené v tomto odseku, sa zhodujú s požiadavkami a normami určenými na úrovni Spoločenstva so zreteľom na lieky na inovatívnu liečbu, ktoré si vyžadujú povolenie v zmysle nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 z 31. marca 2004, ktorým sa stanovujú postupy Spoločenstva pri povoľovaní liekov na humánne použitie a na veterinárne použitie a pri vykonávaní dozoru nad týmito liekmi a ktorým sa zriaďuje Európska agentúra pre lieky ([1]).

▼B

*Článok 4*

1. Žiadne ustanovenie tejto smernice sa nesmie nijako odchýliť od pravidiel spoločenstva na ochranu osôb podstupujúcich lekárske vyšetrenie alebo liečbu pred žiarením, alebo od pravidiel spoločenstva ustanovujúcich základné bezpečnostné normy pre ochranu zdravia širokej verejnosti a pracovníkov pred nebezpečenstvom ionizujúceho žiarenia.

2. Táto smernica platí bez toho, aby bolo dotknuté rozhodnutie Rady 86/346/EHS z 25. júna 1986 prijímajúce v mene spoločenstva Európsku dohodu o výmene terapeutických látok ľudského pôvodu ([2]).

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

4. Táto smernica nemá vplyv na uplatňovanie vnútroštátnych právnych predpisov zakazujúcich alebo obmedzujúcich predaj, dodávanie alebo používanie liekov ako napríklad antikoncepčných prostriedkov alebo prostriedkov vyvolávajúcich potrat. Členské štáty oznámia uvedené vnútroštátne právne predpisy Komisii.

▼M6

5. Táto smernica a všetky nariadenia v nej uvedené neovplyvnia uplatňovanie vnútroštátnych právnych predpisov zakazujúcich alebo obmedzujúcich používanie akéhokoľvek špecifického typu ľudských alebo živočíšnych buniek alebo predaj, dodávku alebo používanie liekov obsahujúcich tieto bunky, pozostávajúcich alebo pochádzajúcich z nich z dôvodov, ktorými sa uvedené právne predpisy Spoločenstva nezaoberajú. Členské štáty oznámia príslušné vnútroštátne predpisy Komisii. Komisia zverejní tieto informácie v registri.

▼M4

*Článok 5*

1. Členský štát môže v súlade s platnými právnymi predpismi a na účely realizácie osobitných požiadaviek vyňať spod ustanovení tejto smernice lieky dodávané s dobrým úmyslom na základe nevyžiadaných objednávok, sformulovaných v súlade so špecifikáciami oprávneného odborného zdravotníckeho pracovníka pre individuálneho pacienta, za ktorého je tento pracovník priamo osobne zodpovedný.

2. Členské štáty môžu dočasne povoliť distribúciu lieku bez povolenia na základe predpokladaného alebo potvrdeného rozšírenia patogénnych činiteľov, toxínov, chemických činiteľov alebo jadrového žiarenia, ktoré by mohli spôsobiť škodu.

3. Bez toho, aby bol dotknutý odsek 1, členské štáty prijmú opatrenia na zabezpečenie toho, aby držitelia povolení na uvedenie na trh, výrobcovia a odborní zdravotnícki pracovníci nepodliehali občianskej alebo administratívnej zodpovednosti za akékoľvek dôsledky používania lieku

([1]) Ú. v. EÚ L 136, 30.4.2004, s. 1. Nariadenie zmenené a doplnené nariadením (ES) č. 1901/2006 (Ú. v. EÚ L 378, 27.12.2006, s. 1).
([2]) Ú. v. ES L 207, 30.7.1986, s. 1.

▼M4

na účely, ktoré nie sú súčasťou povolených indikácií, alebo používania lieku bez povolenia, ak takéto užívanie odporúča alebo požaduje príslušný orgán na základe predpokladaného alebo potvrdeného rozšírenia patogénnych činiteľov, toxínov, chemických činiteľov alebo jadrového žiarenia, ktoré by mohli spôsobiť ujmu. Tieto opatrenia sa uplatňujú nezávisle od toho, či bolo alebo nebolo vydané povolenie na vnútroštátnej úrovni alebo na úrovni spoločenstva.

4. Odsek 3 nemá vplyv na zodpovednosť za chybné výrobky, stanovenú smernicou Rady 85/374/EHS z 25. júla 1985 o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov súvisiacich so zodpovednosťou za chybné výrobky ([1]).

▼B

HLAVA III

**UVÁDZANIE NA TRH**

*KAPITOLA 1*

**Povolenie na uvedenie na trh**

*Článok 6*

▼M5

1. ►M6 ►C1 Žiadny liek sa nesmie uviesť na trh členského štátu, pokiaľ preň príslušné orgány tohto členského štátu nevydali povolenie na uvedenie na trh v súlade s touto smernicou alebo pokiaľ nevydali povolenie podľa nariadenia (ES) č. 726/2004 vykladaného v spojení s nariadením Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 z 12. decembra 2006 o liekoch na pediatrické použitie ([2]) a nariadením (ES) č. 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

Ak bolo pre liek vydané prvotné povolenie na uvedenie na trh v súlade s prvým pododsekom, vydá sa povolenie v súlade s prvým pododsekom aj pre akékoľvek dodatočné koncentrácie, liekové formy, cesty podávania, prezentácie, ako aj pre všetky zmeny a rozšírenia, alebo sa začlenia do prvotného povolenia na uvedenie na trh. Všetky tieto povolenia na uvedenie na trh sa pokladajú za povolenia patriace k rovnakému globálnemu povoleniu na uvedenie na trh, predovšetkým na účely uplatňovania článku 10 ods. 1.

1a Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bude zodpovedný za obchodovanie s liekom. Vymenovanie zástupcu nezbavuje právnej zodpovednosti držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

▼B

2. Povolenie uvedené v odseku 1 sa rovnako vyžaduje aj pre rádionuklidové generátory, ►M4 súpravy ◄, prekurzory rádionuklidov a rádioaktívne lieky a rádioaktívne lieky pripravované priemyselne.

*Článok 7*

Povolenie na uvedenie na trh sa nevyžaduje pre rádioaktívne lieky pripravené v čase použitia osobou alebo ustanovizňou podľa vnútroštátnych právnych predpisov, oprávnenou používať takého lieky v schválených zariadeniach zdravotnej starostlivosti výlučne z povolených rádionuklidových generátorov, ►M4 súprav ◄ alebo rádionuklidových prekurzorov v súlade s pokynmi výrobcu.

([1]) Ú. v. ES L 210, 7.8.1985, s. 29. Smernica naposledy zmenená a doplnená smernicou Európskeho parlamentu a Rady 1999/34/ES (Ú. v. ES L 141, 4.6.1999, s. 20).

([2]) Ú. v. EÚ L 378, 27.12.2006, s. 1.

▼B

*Článok 8*

1. Na získanie povolenia na uvedenie lieku na trh bez ohľadu na postup ustanovený nariadením (EHS) č. 2309/93 je potrebné podať žiadosť na príslušný úrad v dotknutom členskom štáte.

2. Povolenie na uvedenie na trh možno udeliť iba žiadateľovi so sídlom v spoločenstve.

3. Žiadosť sa doloží nasledujúcimi údajmi a dokumentmi a podá sa v súlade s prílohou I:

(a) meno alebo názov právnickej osoby a trvalá adresa žiadateľa, a prípadne adresa výrobcu,

▼M4

(b) názov lieku,

(c) kvalitatívne a kvantitatívne údaje o všetkých zložkách lieku, vrátane odkazu na jeho medzinárodný neregistrovaný názov (INN – international non-proprietary name) odoporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou, ak INN pre liek existuje, alebo na príslušný chemický názov,

(ca) posúdenie potenciálnych rizík lieku pre životné prostredie. Tento vplyv sa posúdi a naplánujú sa špecifické opatrenia na jeho obmedzenie v jednotlivých konkrétnych prípadoch,

▼B

(d) opis výrobného postupu,

(e) terapeutické indikácie, kontraindikácie a nežiaduce účinky,

(f) dávkovanie, lieková forma, spôsob a cesta podávania a predpokladaný čas stálosti,

▼M4

(g) Dôvody preventívnych a bezpečnostných opatrení prijatých v súvislosti so skladovaním lieku, s jeho podávaním pacientom a so zneškodňovaním liekov ako odpadu, spolu s určením potenciálneho rizika lieku pre životné prostredie,

(h) Popis kontrolných metód používaných výrobcom,

(i) Výsledky:

— farmaceutických (fyzikálno-chemických, biologických alebo mikrobiologických skúšok,

— predklinických (toxikologických a farmakologických) skúšok,

— klinických skúšok.

(ia) Podrobný opis systému dohľadu nad liekmi (farmakobdelosťou) a v prípade potreby aj systému riadenia rizík, ktoré žiadateľ zavedie,

(ib) Vyhlásenie o tom, že klinické skúšky vykonané mimo Európskej únie vyhovujú etickým požiadavkám smernice 2001/20/ES,

(j) Súhrn charakteristík výrobku v súlade s článkom 11, maketa vonkajšieho obalu s podrobnými informáciami požadovanými článkom 54 a vnútorného obalu lieku s podrobnými informáciami požadovanými článkom 55, spolu s príbalovým letákom v súlade s článkom 59,

▼B

(k) dokument potvrdzujúci, že výrobca má v jeho vlastnej krajine povolenie vyrábať lieky,

(l) kópie všetkých povolení vydaných v iných členských štátoch alebo v tretej krajine na uvedenie lieku na trh spolu so zoznamom tých členských štátov, v ktorých je podaná žiadosť o povolenie v súlade s touto smernicou a je v procese vybavovania. Kópie súhrnnej

▼B

charakteristiky výrobku navrhnutej žiadateľom v súlade s článkom 11 alebo schválenej príslušným orgánom členského štátu v súlade s článkom 61. Podrobnosti o každom rozhodnutí o zamietnutí povolenia v spoločenstve alebo v tretej krajine a dôvody takého rozhodnutia.

Tieto informácie sa budú pravidelne aktualizovať,

▼M4

m) Kópia označenia lieku za liek na ojedinelé ochorenia podľa nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 141/2000 zo 16. decembra 1999 o liekoch na ojedinelé ochorenia ([1]), doplnená o príslušné stanovisko agentúry,

n) Dôkaz o tom, že žiadateľ využíva služby kvalifikovanej osoby zodpovednej za dohľad nad liekmi a má nevyhnutne potrebné prostriedky na oznamovanie všetkých podozrení na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli buď v spoločenstve alebo v tretej krajine.

K dokumentom a informáciám o výsledkoch farmaceutických a predklinických skúšok a klinických skúšok uvedeným v písm. i) prvého pododseku sa prikladajú podrobné súhrny v súlade s článkom 12.

▼B

*Článok 9*

Okrem požiadaviek uvedených v článkoch 8 a 10 ods. 1, žiadosť o povolenie na uvedenie rádionuklidového generátora na trh musí obsahovať aj tieto informácie:

— celkový opis systému spolu s podrobným opisom zložiek systému, ktoré môžu ovplyvniť zloženie alebo kvalitu dcérskeho nukleidového prípravku,

— kvalitatívne a kvantitatívne údaje o eluáte alebo o sublimáte.

▼M4

*Článok 10*

1. Odlišne od článku 8 ods. 3 písm. i) a bez toho, aby boli dotknuté zákony týkajúce sa ochrany priemyselného a obchodného vlastníctva, od žiadateľa sa nepožaduje, aby predložil výsledky predklinických skúšok a klinických skúšok, ak môže dokázať, že liek je generický liek referenčného lieku, pre ktorý je alebo bolo v členskom štáte alebo v spoločenstve vydané povolenie podľa článku 6, najmenej pred ôsmimi rokmi.

Generický liek, pre ktorý bolo vydané povolenie na základe tohto ustanovenia, sa neumiestni na trh dovtedy, kým neuplynie desať rokov od vydania prvotného povolenia pre referenčný liek.

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

Desaťročná lehota, uvedená v druhom pododseku, sa predĺži maximálne na jedenásť rokov, ak počas prvých ôsmich rokov tohto desaťročného obdobia držiteľ povolenia na uvedenie na trh získa povolenie pre jednu

([1]) Ú. v. ES L 18, 22.1.2000, s. 1.

▼M4

alebo viac nových terapeutických indikácií, o ktorých sa na základe vedeckého hodnotenia vykonaného pred vydaním povolenia predpokladá, že budú predstavovať výrazný klinický prínos v porovnaní s existujúcimi terapiami.

2. Na účely tohto článku:

a) „referenčný liek“; je liek povolený na základe článku 6 v súlade s ustanoveniami článku 8;

b) „generický liek“; je liek, ktorý má rovnaké kvalitatívne a kvantitatívne zloženie účinných látok a rovnakú liekovú formu ako referenčný liek a ktorého biologická rovnocennosť s referenčným liekom bola dokázaná primeranými štúdiami biologickej dostupnosti. Rozličné soli, estery, étery, izoméry, zmesi izomérov, komplexy alebo deriváty účinnej látky sa pokladajú za rovnakú účinnú látku, ak sa ich vlastnosti výrazne nelíšiia z hľadiska bezpečnosti a/alebo účinnosti. V takých prípadoch žiadateľ musí predložiť doplňujúce informácie, dokazujúce bezpečnosť a/alebo účinnosť rozličných solí, esterov alebo derivátov a účinnej látky, pre ktorú bolo vydané povolenie. Rozličné perorálne liekové formy s okamžitým uvoľňovaním sa pokladajú za rovnakú liekovú formu. Od žiadateľa netreba požadovať štúdie biologickej dostupnosti, ak môže dokázať, že generický liek vyhovuje príslušným kritériám, definovaným v príslušných podrobných metodických pokynoch.

3. Ak liek nezodpovedá definícii generického lieku podľa odseku 2 písm. b), alebo ak nie je možné dokázať biologickú rovnocennosť prostredníctvom štúdií biologickej dostupnosti alebo v prípade zmeny účinnej látky (účinných látok), terapeutickej indikácie, koncentrácie, liekovej formy alebo spôsobu podávania vzhľadom na referenčný liek, predložia sa výsledky príslušných predklinických skúšok alebo klinických skúšok.

4. Ak biologický liek, ktorý je podobný referenčnému biologickému lieku, nevyhovuje podmienkam definície generického lieku, predovšetkým z dôvodu rozdielov, súvisiacich so surovinami alebo z rozdielov vo výrobnom procese biologického lieku a referenčného biologického lieku, musia sa predložiť výsledky príslušných predklinických skúšok alebo klinických skúšok, súvisiacich s týmito podmienkami. Typ a množstvo doplňujúcich údajov, ktoré sa majú predložiť, musí vyhovovať príslušným kritériám, uvedeným v prílohe I a v príslušných podrobných metodických pokynoch. Výsledky ďalších skúšok a skúšok referenčného lieku sa nepredkladajú.

5. Ak sa predkladá žiadosť pre novú indikáciu osvedčenej látky, poskytne sa okrem ustanovení odseku 1 nekumulatívne jednoročné obdobie exkluzívnosti údajov za predpokladu, že na potvrdenie novej indikácie boli vykonané predklinické alebo klinické štúdie.

6. Realizácia potrebných štúdií a skúšok na účely uplatnenia odsekov 1, 2, 3 a 4 a splnenie následných praktických požiadaviek sa nepokladá za porušenie patentových práv alebo dodatočných ochranných osvedčení pre lieky,

*Článok 10a*

Odlišne od článku 8 ods. 3 písm. i) a bez toho, aby boli dotknuté právne predpisy, vzťahujúce sa na ochranu priemyselného a obchodného vlastníctva, od žiadateľa sa nepožaduje, aby predložil výsledky predklinických skúšok a klinických skúšok, ak môže dokázať, že účinné látky lieku sa osvedčili pri liečebnom využití v rámci spoločenstva v priebehu minimálne desiatich rokov, uznáva sa ich účinnosť a majú prijateľnú úroveň bezpečnosti podľa podmienok, uvedených v prílohe I. V takom prípade sa výsledky skúšok nahrádzajú príslušnou vedeckou literatúrou.

▼M4

*Článok 10b*

Ak liek obsahuje účinné látky, použité v zložení povolených liekov, ale doteraz neboli v tejto kombinácii použité na terapeutické účely, predložia sa výsledky nových predklinických skúšok alebo nových klinických skúšok tejto kombinácie v súlade s článkom 8 ods. 3 písm. i), ale nie je potrebné predkladať vedecké odkazy, týkajúce sa každej jednotlivej účinnej látky.

*Článok 10c*

Po vydaní povolenia na uvedenie na trh môže držiteľ tohto povolenia umožniť použitie farmaceutickej, predklinickej a klinickej dokumentácie, obsiahnutej v spisovej dokumentácii o lieku na účely posudzovania ďalších žiadostí vzťahujúcich sa na iné lieky s rovnakým kvalitatívnym a kvantitatívnym zložením účinných látok a s rovnakou liekovou formou.

*Článok 11*

Súhrn charakteristík výrobku obsahuje tieto informácie a v tomto poradí:

1. názov lieku, doplnený o koncentráciu a liekovú formu;
2. kvalitatívne a kvantitatívne zloženie účinných látok a pomocných látok, ktorých znalosť je dôležitá pre správne podávanie lieku. Používa sa bežný názov a chemický opis;
3. lieková forma;
4. klinické údaje:

4.1. terapeutické indikácie,

4.2. dávkovanie a spôsob podávania dospelým, a v prípade potreby aj deťom,

4.3. kontraindikácie,

4.4. osobitné upozornenia a preventívne opatrenia pre používanie, a v prípade imunologických liekov všetky osobitné preventívne opatrenia, ktoré majú dodržiavať osoby, zaobchádzajúce s týmito liekmi a podávajúce ich pacientom, spolu so všetkými preventívnymi opatreniami, ktoré má dodržiavať pacient,

4.5. interakcia s inými liekmi a iné formy interakcií,

4.6. užívanie počas tehotenstva a dojčenia,

4.7. účinky na schopnosť viesť a obsluhovať stroje,

4.8. nežiadúce účinky,

4.9. predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá);

5. farmakologické vlastnosti:

5.1. farmakodynamické vlastnosti,

5.2. farmakokinetické vlastnosti,

5.3. predklinické bezpečnostné údaje;

6. farmaceutické údaje:

6.1. zoznam pomocných látok,

6.2. hlavné nekompatibility,

6.3. čas použiteľnosti, v prípade potreby po rekonštitúcii lieku alebo po prvom otvorení vnútorného obalu,

▼M4

6.4. osobitné preventívne opatrenia pre uchovávanie,

6.5. charakter a obsah vnútorného obalu,

6.6. osobitné preventívne opatrenia pre zneškodňovanie použitého lieku alebo prípadne odpadového materiálu, vzniknutého z tohto lieku;

7. držiteľ povolenia na uvedenie na trh;

8. číslo povolenia na uvedenie na trh (čísla povolení na uvedenie na trh);

9. dátum prvého povolenia alebo predĺženia povolenia;

10. dátum revízie textu;

11. pre rádioaktívne lieky, kompletné podrobné informácie o vnútornej dozimetrii žiarenia;

12. pre rádioaktívne lieky, dodatočné podrobné inštrukcie pre prípravu v čase potreby a kontrolu kvality týchto prípravkov a v prípade potreby maximálny čas skladovania, počas ktorej má akýkoľvek medziprodukt, napríklad eluát alebo rádioaktívny liek, pripravený na okamžité použitie, zodpovedať požadovaným špecifikáciám.

V prípade vydávania povolení podľa článku 10 nemusia sa uvádzať tie časti súhrnu charakteristík referenčného lieku, ktoré sa týkajú indikácií alebo foriem dávkovania a ktoré podliehali patentovému zákonu v čase, keď bol generický liek uvedený na trh.

*Článok 12*

1. Žiadateľ musí pred tým, ako predloží príslušným orgánom podrobný súhrn, uvedený v poslednom pododseku článku 8 ods. 3, zabezpečiť, aby ho vypracovali a podpísali odborníci s potrebnou odbornou a profesionálnou kvalifikáciou, ktorá sa uvádza v stručnom životopise.

2. Osoby s odbornou a profesionálnou kvalifikáciou, uvedené v odseku 1, odôvodnia každé použitie vedeckej literatúry podľa článku 10a v súlade s podmienkami, ustanovenými v prílohe I.

3. Podrobné súhrny sú súčasťou spisovej dokumentácie, ktorú žiadateľ predkladá príslušným orgánom.

▼B

*KAPITOLA 2*

**Osobitné ustanovenia platné pre homeopatické lieky**

▼M4

*Článok 13*

1. Členské štáty zabezpečia, aby homeopatické lieky, vyrobené a uvedené na trh v rámci spoločenstva, boli zaregistrované a povolené v súlade s článkami 14, 15 a 16, s výnimkou tých liekov, ktoré podliehali registrácii a vydaniu povolenia v súlade s vnútroštátnymi právnymi predpismi k 31. decembru 1993. V prípade registrácií sa uplatňuje článok 28 a článok 29 ods. 1 a 3.

2. Členské štáty stanovia osobitný zjednodušený registračný postup pre homeopatické lieky, uvedené v článku 14.

▼B

*Článok 14*

1. Iba homeopatické lieky, ktoré splnia všetky nasledujúce podmienky, môžu byť predmetom osobitného zjednodušeného postupu registrácie:

▼B

— podávajú sa ústne alebo zvonka,

— na označení lieku ani v žiadnej informácii o ňom sa nenachádza špecifická terapeutická indikácia,

— stupeň zriedenia zaručuje neškodnosť lieku; liek najmä nesmie obsahovať buď viac ako jeden diel na 10 000 dielov materskej tinktúry, alebo viac ako 1/100 najmenšej dávky účinnej látky použitej pri alopatii, ktorej prítomnosť v alopatickom lieku má za následok povinnosť predložiť pri výdaji lekársky predpis.

▼M7

Ak je to odôvodnené novými vedeckými poznatkami, Komisia môže zmeniť a doplniť tretiu zarážku prvého pododseku. Uvedené opatrenie zamerané na zmenu nepodstatných prvkov tejto smernice sa prijme v súlade s regulačným postupom s kontrolou uvedeným v článku 121 ods. 2a.

▼B

V priebehu registrácie členský štát zatriedi liek podľa výdaja.

2. Kritériá a pravidlá postupu upravené článkom 4 ods. 4, článkom 17 ods. 1 a článkami 22 až 26, 112, 116 a 125 platia podobne na osobitný zjednodušený postup registrácie homeopatických liekov s výnimkou dokazovania terapeutickej účinnosti.

▼M4

_____

▼B

*Článok 15*

Žiadosť o osobitný zjednodušený postup registrácie sa môže vzťahovať na sériu liekov odvodených z toho istého homeopatického základu alebo základov. K žiadosti sa priložia tieto dokumenty, ktoré preukážu najmä farmaceutickú kvalitu a homogénnosť šarží príslušného lieku:

— vedecký názov alebo iný názov uvedený v liekopise homeopatického základu alebo základov spolu s uvedením rôznych ciest podávania, liekových foriem a stupňov zriedenia, ktoré sa majú registrovať,

▼M4

— spisová dokumentácia, popisujúca spôsob získavania a kontroly homeopatických základov a odôvodňujúca ich homeopatické použitie na základe primeranej literatúry,

▼B

— dokumentáciu o výrobe a kontrole každej liekovej formy a opis metódy riedenia a dynamizovania,

— povolenie na výrobu dotknutých liekov,

— kópie všetkých registrácií alebo povolení vydaných pre ten istý liek v iných členských štátoch,

▼M4

— jedna alebo viac makiet vonkajšieho obalu a vnútorného obalu liekov, ktoré sa majú zaregistrovať,

▼B

— údaje o stálosti lieku.

*Článok 16*

1. Iným homeopatickým liekom ako sú tie, ktoré sú uvedené v článku 14 ods. 1, sa udelí povolenie a označia sa v súlade s ►M4 článkami 8, 10, 10a, 10b, 10c a 11 ◄.

▼B

2. Členský štát môže na svojom území zaviesť alebo ponechať v platnosti osobitné pravidlá pre ►M4 predklinické skúšky ◄ a klinické skúšky iných homeopatických liekov ako sú tie, ktoré sú uvedené v článku 14 ods. 1, v súlade s pravidlami a charakteristikou homeopatickej praxe v tomto členskom štáte.

V takom prípade dotknutý členský štát oznámi Komisii platné osobitné pravidlá.

3. Hlava IX platí pre homeopatické lieky s výnimkou tých, ktoré sú uvedené v článku 14 ods. 1.

▼M3

*KAPITOLA 2a*

**Osobitné ustanovenia uplatniteľné na tradičné rastlinné lieky**

*Článok 16a*

1. Týmto sa ustanovuje zjednodušený registračný postup (ďalej len „registrácia tradičného používania“) pre rastlinné lieky, ktoré vyhovujú všetkým nasledujúcim kritériám:

a) majú indikácie vhodné len pre tradičné rastlinné lieky, ktoré sú vzhľadom na svoje zloženie a účel určené na používanie bez dozoru lekára, a to na diagnostické účely alebo na predpisovanie alebo monitorovanie liečby;

b) sú určené výhradne na podávanie v súlade so špecifikovaným obsahom a dávkovaním;

c) sú to prípravky, ktoré sa podávajú orálne alebo sú na vonkajšie použitie alebo na inhaláciu;

d) uplynula doba tradičného používania uvedená v článku 16c ods. 1 písm. c);

e) údaje o tradičnom používaní lieku sú dostatočné; predovšetkým je dokázané, že produkt nie je za špecifikovaných podmienok užívania škodlivý a že farmakologické účinky a účinnosť lieku sú hodnoverne potvrdené jeho dlhodobým používaním a skúsenosťami.

2. Napriek ustanoveniam článku 1 ods. 30 nebude prítomnosť vitamínov alebo minerálov v rastlinnom lieku, o bezpečnosti ktorých existuje riadne zdokumentovaný dôkaz, brániť tomu, aby bol produkt podrobený registrácii v súlade s odsekom 1, a to za predpokladu, že účinok vitamínov alebo minerálov je len vedľajší pri porovnaní s účinkom rastlinných aktívnych zložiek vzhľadom na špecifikovanú požadovanú indikáciu (indikácie).

3. Avšak v prípadoch, keď kompetentné orgány rozhodnú o tom, že tradičný rastlinný liek vyhovuje kritériám pre povolenie v súlade s článkom 6 alebo pre registráciu podľa článku 14, nebudú sa tento liek vzťahovať ustanovenia tejto kapitoly.

*Článok 16b*

1. Žiadateľ a držiteľ registrácie musí mať sídlo v spoločenstve.

2. Pre získanie registrácie tradičného používania žiadateľ predloží žiadosť kompetentnému orgánu príslušného členského štátu.

*Článok 16c*

1. K žiadosti sa priložia:

a) o údaje a dokumenty:

▼M3

i) uvedené v článku 8 ods. 3 písm. a) až h), j) a k);

ii) výsledky farmaceutických testov uvedené v druhej zarážke článku 8 ods. 3 písm. i);

iii) súhrn charakteristických vlastností výrobku, bez údajov špecifikovaných v článku 11 ods. 4;

iv) v prípade kombinácií uvedených v článku 1 ods. 30 alebo článku 16a ods. 2, údaje uvedené v článku 16a ods. 1 písm. e) o kombinácii ako takej; ak jednotlivé aktívne zložky nie sú dostatočne známe, budú sa tieto údaje týkať aj jednotlivých aktívnych zložiek;

b) všetky povolenia alebo registrácie vydané žiadateľovi v inom členskom štáte alebo v tretej krajine na uvedenie lieku na trh a podrobnosti o všetkých rozhodnutiach o zamietnutí vydať povolenie alebo registráciu v členskom štáte spoločenstva alebo v tretej krajine a o odôvodnenie týchto rozhodnutí;

c) bibliografický alebo odborný dôkaz o tom, že príslušný liek alebo zodpovedajúci výrobok sa používal na liečenie v priebehu minimálne 30 rokov pred dátumom podania žiadosti, z toho minimálne 15 rokov v spoločenstve. Na žiadosť členského štátu, v ktorom bola žiadosť o registráciu na základe tradičného používania podaná, Výbor pre rastlinné lieky vypracuje stanovisko o validite dôkazu o dlhodobom používaní výrobku alebo rovnocenného produktu. Členský štát predloží výboru príslušnú dokumentáciu podporujúcu žiadosť;

d) bibliografický prehľad údajov o bezpečnosti spolu so správou experta a v prípade doplňujúcej žiadosti kompetentného orgánu aj o údaje nevyhnutne potrebné pre posúdenie bezpečnosti lieku.

Príloha I sa bude analogicky uplatňovať na údaje a dokumenty uvedené v bode a).

2. Výrobok je rovnocenný na účely odseku 1 písm. c), ak má rovnaké aktívne zložky, bez ohľadu na použité pomocné látky, má rovnaký alebo podobný požadovaný účinok, rovnaký obsah a rovnaké dávkovanie a rovnakú cestu podania ako liek uvedený v žiadosti.

3. Požiadavka týkajúca sa dôkazu o liečebnom používaní v priebehu tridsiatich rokov uvedená v odseku 1 písm. c) je splnená aj vtedy, ak uvedenie produktu na trh nebolo založené na špecifickom povolení. Rovnako je splnená aj vtedy, ak sa počas tohto obdobia znížil počet alebo obsah zložiek lieku.

4. Ak sa produkt používal v spoločenstve menej ako 15 rokov, ale ináč spĺňa podmienky zjednodušenej registrácie, členský štát, v ktorom bola žiadosť o registráciu tradičného používania podaná, postúpi výrobok Výboru pre rastlinné lieky. Členský štát predloží výboru príslušnú dokumentáciu podporujúcu žiadosť.

Výbor posúdi, či sú v plnej miere splnené ostatné kritériá zjednodušenej registrácie uvedené v článku 16a. Ak to bude výbor považovať za možné, ustanoví monografiu spoločenstva o liečivých rastlinách podľa článku 16h ods. 3, ktorú členský štát zohľadní pri prijímaní konečného rozhodnutia.

*Článok 16d*

1. Bez toho, aby bol dotknutý článok 16h ods. 1, bude sa na registrácie vydané v súlade s článkom 16a analogicky uplatňovať kapitola 4 hlavy III, a to za predpokladu, že:

a) bola ustanovená monografia spoločenstva o liečivých rastlinách v súlade s článkom 16h ods. 3 alebo

▼M3

b) rastlinný liek je zložený z rastlinných látok, prípravkov alebo ich kombinácií, ktoré sa nachádzajú v zozname uvedenom v článku 16f.

2. V prípade ostatných rastlinných liekov podľa článku 16a bude každý členský štát v rámci posudzovania žiadosti o registráciu tradičného používania náležite zohľadňovať registrácie vydané inými členskými štátmi v súlade s touto kapitolou.

*Článok 16e*

1. Vydanie registrácie tradičného používania bude zamietnuté, ak žiadosť nevyhovuje článkom 16a, 16b alebo 16c alebo ak je splnená aspoň jedna z nasledujúcich podmienok:

a) kvalitatívne a/alebo kvantitatívne zloženie nezodpovedá deklarovanému zloženiu;

b) indikácie nezodpovedajú podmienkam uvedeným v článku 16a;

c) výrobok by mohol byť za bežných podmienok používania škodlivý;

d) údaje o tradičnom používaní sú nedostatočné, predovšetkým, ak farmakologické účinky a účinnosť lieku nie sú hodnoverne potvrdené jeho dlhodobým používaním a skúsenosťami;

e) farmaceutická kvalita nie je uspokojivo preukázaná.

2. Kompetentné orgány členských štátov oznámia žiadateľovi, Komisii a ktorémukoľvek kompetentnému orgánu, ktorý o to požiada, akékoľvek svoje prijaté rozhodnutie o zamietnutí registrácie tradičného používania a dôvody tohto zamietnutia.

*Článok 16f*

1. V súlade s postupom uvedeným v článku 121 ods. 2 sa vypracuje zoznam rastlinných látok, rastlinných prípravkov a ich kombinácií určených na používanie v tradičných rastlinných liekoch. Tento zoznam bude obsahovať pre každú rastlinnú látku jej indikáciu, špecifikovaný obsah a dávkovanie, spôsob podávania a všetky ostatné informácie nevyhnutne potrebné na bezpečné používanie rastlinnej látky vo forme tradičného lieku.

2. Ak sa žiadosť o registráciu tradičného používania týka rastlinnej látky, rastlinného prípravku alebo ich kombinácie, ktoré sa nachádzajú v zozname uvedenom v odseku 1, údaje špecifikované v článku 16c ods. 1 písm. b), c) a d) sa nemusia predložiť. článok 16e ods. 1 písm. c) a d) sa neuplatňuje.

3. Ak sa rastlinná látka, rastlinný prípravok alebo ich kombinácia vyškrtne zo zoznamu uvedeného v odseku 1, registrácie vydané na základe odseku 2 pre rastlinné lieky obsahujúce túto látku budú zrušené, ak sa v priebehu troch mesiacov nepredložia údaje a dokumenty uvedené v článku 16c ods. 1

*Článok 16g*

1. Na registrácie tradičného používania vydané na základe tejto kapitoly sa bude analogicky uplatňovať článok 3 ods. 1 a 2, článok 4 ods. 4, článok 6 ods. 1, článok 12, článok 17 ods. 1, články 19, 20, 23, 24, 25, 40 až 52, 70 až 85, 101 až 108, článok 111 ods. 1 a 3, články 112, 116 až 118, 122, 123, 125, článok 126 druhý pododsek a článok 127 tejto smernice, ako aj smernice Komisie 91/356/EHS ([1])

2. Okrem požiadaviek článkov 54 až 65 bude každá etiketa a každý príbalový leták obsahovať vyhlásenie, že:

([1]) Ú. v. ES L 193, 17.7.1991, s. 30.

▼M3

a) výrobok je tradičným rastlinným liekom určeným na používanie pri špecifikovanej indikácii (indikáciách) výhradne na základe dlhodobého používania; a

b) užívateľ by sa mal poradiť s lekárom alebo s kvalifikovaným zdravotníckym pracovníkom, ak symptómy počas užívania lieku pretrvávajú alebo ak sa objavia nežiadúce účinky, ktoré nie sú uvedené v príbalovom letáku.

Členský štát môže požadovať, aby na etikete a na príbalovom letáku bol uvedený aj charakter príslušnej tradície.

3. Okrem požiadaviek článkov 86 až 99 bude akákoľvek reklama lieku zaregistrovaného na základe tejto kapitoly obsahovať nasledujúce vyhlásenie: Tradičný rastlinný liek určený na špecifikovanú indikáciu (indikácie) založenú výhradne na dlhodobom používaní.

*Článok 16h*

1. Týmto sa ustanovuje Výbor pre rastlinné lieky. Tento výbor bude súčasťou Agentúry a bude mať tieto kompetencie:

a) v súvislosti so zjednodušenými registráciami:

— vykonávať úlohy vyplývajúce z článku 16c ods. 1 a 4,

— vykonávať úlohy vyplývajúce z článku 16d,

— vypracovať návrh zoznamu rastlinných látok, rastlinných prípravkov a ich kombinácií uvedených článku 16f ods. 1, a

— určovať monografie spoločenstva pre tradičné rastlinné lieky uvedené v odseku 3 tohto článku;

b) v súvislosti s povoleniami pre rastlinné lieky má za úlohu ustanovovať monografie spoločenstva o liečivých rastlinách pre rastlinné lieky uvedené v odseku 3 tohto článku;

c) v súvislosti so žiadosťami podávanými Agentúre podľa kapitoly 4 hlavy III týkajúcimi sa rastlinných liekov uvedenými v článku 16a vykonávať úlohy ustanovené v článku 32;

d) v prípade potreby poskytovať stanovisko o rastlinných látkach, ak sú Agentúre postúpené ostatné lieky podľa kapitoly 4 hlavy III.

A nakoniec, Výbor pre rastlinné lieky bude vykonávať všetky ostatné úlohy, ktoré mu budú pridelené na základe práva spoločenstva.

Primeraná koordinácia s Výborom pre humánne lieky bude zabezpečená na základe postupu, ktorý určí výkonný riaditeľ Agentúry v súlade s článkom 57 ods. 2 nariadenia (EHS) č. 2309/93.

2. Každý členský štát vymenuje na trojročné obdobie, ktoré môže byť obnovené, jedného člena Výboru pre rastlinné lieky a jeho náhradníka.

Náhradníci budú reprezentovať neprítomných členov a budú hlasovať za nich. Členovia a náhradníci budú vybraní na základe ich významu a skúseností z oblasti hodnotenia rastlinných liekov a budú zastupovať kompetentné národné orgány.

Tento výbor môže kooptovať maximálne päť ďalších členov vybraných na základe ich špecifických vedeckých znalostí. Títo členovia budú vymenovaní na trojročné obdobie, ktoré môže byť obnovené, a nebudú mať náhradníkov.

V súvislosti s kooptovaním týchto členov výbor určí ich špecifické doplňujúce vedecké znalosti. Kooptovaní členovia sa budú vyberať spomedzi odborníkov nominovaných členskými štátmi alebo agentúrou.

Členovia tohto výboru môžu byť sprevádzaní odborníkmi v špecifickej vedeckej alebo odbornej oblasti.

▼M3

3. Výbor pre rastlinné lieky ustanoví monografie spoločenstva o liečivých rastlinách pre rastlinné lieky na uplatňovanie článku 10 ods. 1 písm. 1) bod ii), ako aj pre tradičné rastlinné lieky. Tento výbor bude plniť ďalšie povinnosti, ktoré mu budú pridelené na základe ustanovení tejto kapitoly a iných predpisov spoločenstva.

Po tom, ako sa ustanovia monografie spoločenstva o liečivých rastlinách v zmysle tohto odseku, budú ich členské štáty zohľadňovať pri posudzovaní žiadostí. Tam, kde ešte nebola ustanovená žiadna monografia spoločenstva o liečivých rastlinách, môžu sa použiť iné vhodné monografie, publikácie alebo údaje.

Ak sa ustanovia nové monografie spoločenstva o liečivých rastlinách, držiteľ registrácie zváži, či je potrebné modifikovať registráciu. Držiteľ registrácie oznámi akúkoľvek takúto modifikáciu kompetentnému orgánu príslušného členského štátu.

Monografie o liečivých rastlinách budú zverejnené.

4. Na Výbor pre rastlinné lieky sa budú analogicky uplatňovať všeobecné ustanovenia nariadenia (EHS) č. 2309/93 súvisiace s Výborom pre humánne lieky.

*Článok 16i*

Do 30. apríla 2007 Komisia preloží Európskemu parlamentu a Rade správu o uplatňovaní ustanovení tejto kapitoly.

Táto správa bude obsahovať zhodnotenie možného rozšírenia registrácie tradičného používania na ostatné kategórie liekov.

▼B

*KAPITOLA 3*

**Postupy pri povoľovaní uvedenia na trh**

▼M4

*Článok 17*

1. Členské štáty prijmú všetky vhodné opatrenia na zabezpečenie toho, aby sa vydávanie povolení na uvedenie na trh vykonávalo maximálne v priebehu 210 dní odo dňa podania platnej žiadosti.

Žiadosti o vydanie povolení na uvedenie na trh v dvoch alebo vo viacerých členských štátoch na ten istý liek sa podávajú v súlade s článkami 27 až 39.

2. Ak členský štát zaznamená, že v inom členskom štáte sa posudzuje iná žiadosť o vydanie povolenia na uvedenie na trh pre ten istý liek, dotknutý členský štát môže odmietnuť posudzovanie žiadosti a oznámiť žiadateľovi, že sa uplatňujú články 27 až 39.

*Článok 18*

Ak je členský štát v súlade s článkom 8 ods. 3 bod 1 informovaný o tom, že iný členský štát vydal povolenie pre liek, ktorý je predmetom žiadosti o vydanie povolenia na uvedenie na trh v dotknutom členskom štáte, zamietne túto žiadosť, ak nebola podaná v súlade s článkami 27 až 39.

▼B

*Článok 19*

Pri hodnotení žiadosti podanej v súlade s ►M4 článkami 8, 10, 10a, 10b a 10c ◄ príslušný orgán členského štátu:

▼B

1. musí overiť, či údaje predložené so žiadosťou vyhovujú uvedeným ►M4 článkom 8, 10, 10a, 10b a 10c ◄ a posúdia, či sú v súlade s podmienkami pre vydanie povolenia na uvedenie lieku na trh.

2. môže podrobiť liek, jeho vstupné suroviny a v prípade potreby jeho medziprodukty alebo iné zložky preskúšaniu v ►M4 úradne určenom laboratóriu na kontrolu liečiv alebo laboratóriu, ktoré členský štát určil na tento účel ◄, aby sa ubezpečil, že kontrolné metódy použité výrobcom a opísané v údajoch priložených k žiadosti v súlade s článkom 8 ods. 3 písm. h) sú uspokojivé.

3. môže v prípade potreby požiadať žiadateľa o doplnenie údajov priložených k žiadosti vo vzťahu k bodom vymenovaným v ►M4 článkoch 8 ods. 1, 10, 10a, 10b a 10c ◄. Keď príslušný orgán využije túto možnosť, plynutie časového limitu ustanoveného v článku 17 sa pozastaví až do poskytnutia požadovaných doplňujúcich informácií. Rovnako sa v prípade potreby časový limit predĺži o čas, ktorý žiadateľ potrebuje na podanie ústneho alebo písomného vysvetlenia.

*Článok 20*

Členské štáty prijmú príslušné opatrenia, aby zabezpečili, že:

(a) príslušné orgány overia, či výrobcovia a dovozcovia pochádzajúci z tretích krajín sú schopní zabezpečovať výrobu v súlade s údajmi poskytnutými podľa článku 8 ods. 3 písm. d), a/alebo vykonávať kontroly podľa metód opísaných v dokumentoch priložených k žiadosti v súlade s článkom 8 ods. 3 písm. h);

(b) príslušné orgány môžu ►M4 v odôvodnených prípadoch ◄ dovoliť výrobcom a dovozcom liekov pochádzajúcim z tretích krajín, aby niektoré štádiá výroby a/alebo niektoré kontroly uvedené v písm. a) pre nich vykonali tretie strany; v takých prípadoch sa aj overovanie príslušným orgánom uskutoční v poverenom zariadení.

*Článok 21*

1. Keď sa vydá povolenie na uvedenie na trh, príslušné orgány dotknutého členského štátu informujú držiteľa o súhrnnej charakteristike výrobku, ako bola nimi schválená.

2. Príslušné orgány prijmú všetky nevyhnutné opatrenia a zabezpečia, aby informácie uvedené v súhrnnej charakteristike boli v súlade s tými, ktoré boli prijaté pri vydaní povolenia na uvedenie na trh alebo následne po ňom.

▼M4

3. príslušné orgány bezodkladne sprístupnia verejnosti povolenie na uvedenie na trh spolu so súhrnom charakteristík výrobku pre každý liek, pre ktorý vydali povolenie.

4. Príslušné orgány vypracujú hodnotiacu správu a pripomienky k spisovej dokumentácii, týkajúcej sa výsledkov farmaceutických, predklinických a klinických skúšok príslušného lieku. Hodnotiaca správa sa aktualizuje vždy, keď sa sprístupnia nové informácie dôležité pre hodnotenie kvality, bezpečnosti alebo účinnosti príslušného lieku.

Po vymazaní akýchkoľvek informácií obchodne dôverného charakteru príslušné orgány bezodkladne sprístupnia verejnosti hodnotiacu správu spolu s odôvodnením svojho stanoviska. Odôvodnenie sa poskytne samostatne pre každú indikáciu, o ktorú bolo požiadané.

*Článok 22*

Za výnimočných okolností a po konzultácii so žiadateľom sa môže povolenie vydať s požiadavkou, aby žiadateľ vyhovel určitým

▼M4

podmienkam, týkajúcim sa predovšetkým bezpečnosti lieku a oznamovaniu príslušným orgánom všetkých nehôd, spojených s používaním lieku a s opatreniami, ktoré treba prijať. Toto povolenie sa môže vydať len na základe objektívnych, overiteľných dôvodov a musí byť založené na jednom z odôvodnení, uvedených v prílohe I. Pokračovanie platnosti takéhoto povolenia závisí od každoročného prehodnotenia týchto podmienok. Zoznam týchto podmienok sa bezodkladne sprístupní verejnosti spolu s konečnými termínmi a dátumami ich splnenia.

▼B

*Článok 23*

Po vydaní povolenia musí držiteľ povolenia, vo vzťahu k výrobným a kontrolným metódam uvedeným v článku 8 ods. 3 písm. d) a h), zohľadňovať vedecký a technologický pokrok a zaviesť všetky zmeny, ktoré môžu byť nevyhnutné, aby sa liek mohol vyrábať a kontrolovať všeobecne prijatými vedeckými metódami.

Tieto zmeny podliehajú schváleniu príslušným orgánom dotknutého členského štátu.

▼M4

Držiteľ povolenia okamžite predloží príslušnému orgánu všetky nové informácie, ktoré by mohli prispieť k zmene údajov alebo dokumentov, uvedených v článku 8 ods. 3, v článku 10, 10a, 10b a 11 alebo v článku 32 ods. 5 alebo v prílohe I.

Predovšetkým okamžite informuje príslušný orgán o každom zákaze alebo obmedzení, zavedenom príslušnými orgánmi ktorejkoľvek krajiny, v ktorej sa obchoduje s liekom na humánne použitie, a o každej inej novej informácii, ktorá by mohla mať vplyv na hodnotenie prínosu a rizík príslušného lieku, určeného na humánne použitie.

Na účely priebežného posudzovania vyváženosti rizika a prínosu môže príslušný orgán kedykoľvek požiadať držiteľa povolenia na uvedenie na trh o poskytnutie údajov, dokazujúcich, že vyváženosť rizika a prínosu zostáva priaznivá.

*Článok 23a*

Po vydaní povolenia na uvedenie na trh držiteľ povolenia informuje príslušný orgán príslušného členského štátu o dátume skutočného uvedenia na trh lieku na humánne použitie v tomto členskom štáte, zohľadňujúc aj rozličné povolené prezentácie.

Držiteľ povolenia informuje príslušný orgán aj vtedy, ak sa liek už neuvádza na trh členského štátu, buď dočasne alebo natrvalo. Takéto oznámenie za iných ako výnimočných okolností sa zašle najneskôr 2 mesiace pred prerušením uvádzania lieku na trh.

Na základe žiadosti príslušného orgánu, predovšetkým na účely dohľadu nad liekmi, držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytuje príslušnému orgánu všetky údaje, týkajúce sa objemu predaja lieku a všetky údaje o objeme predpisovania, ktoré má k dispozícii.

▼M8

*Článok 23b*

1. Komisia prijme príslušné opatrenia na preskúmanie zmien podmienok povolení na uvedenie na trh udelených v súlade s touto smernicou.

2. Komisia prijme opatrenia uvedené v odseku 1 v podobe vykonávacieho nariadenia. Toto opatrenie zamerané na zmenu nepodstatných prvkov tejto smernice jej doplnením sa prijme v súlade s regulačným postupom s kontrolou uvedeným v článku 121 ods. 2a.

▼M8

3. Pri prijímaní opatrení uvedených v odseku 1 sa Komisia snaží umožniť, aby sa predložila jediná žiadosť pre jednu alebo viac identických zmien podmienok niekoľkých povolení na uvedenie na trh.

4. Členský štát môže naďalej uplatňovať vnútroštátne ustanovenia o zmenách, platné v čase nadobudnutia účinnosti vykonávacieho nariadenia, na povolenia na uvedenie na trh udelené pred 1. januárom 1998 pre lieky povolené len v danom členskom štáte. Ak liek, ktorý podlieha vnútroštátnym ustanoveniam v súlade s týmto článkom, neskôr získa povolenie na uvedenie na trh v inom členskom štáte, vykonávacie nariadenie sa na liek vzťahuje od toho dátumu.

5. Ak sa členský štát rozhodne naďalej uplatňovať vnútroštátne ustanovenia podľa odseku 4, oznámi to Komisii. Ak sa oznámenie nepodá do 20. januára 2011, uplatňuje sa vykonávacie nariadenie.

▼M4

*Článok 24*

1. Bez toho, aby boli dotknuté odseky 4 a 5, je povolenie na uvedenie na trh platné päť rokov.

2. Povolenie na uvedenie na trh môže byť predĺžené po piatich rokoch na základe prehodnotenia vyváženosti rizika a prínosu príslušným orgánom členského štátu, ktorý vydal povolenie.

Na tieto účely držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytne príslušnému orgánu konsolidovanú verziu spisovej dokumentácie, týkajúcu sa kvality, bezpečnosti a účinnosti, vrátane všetkých zmien, zavedených od vydania povolenia na uvedenie na trh, a to najneskôr šesť mesiacov pred tým, ako povolenie na uvedenie na trh stratí svoju platnosť v súlade s odsekom 1.

3. Predĺžené povolenie na uvedenie na trh má neobmedzenú časovú platnosť, ak príslušný orgán z opodstatnených dôvodov, súvisiacich s dohľadom nad liekmi nerozhodne o ešte jednom dodatočnom päťročnom období pre ďalšie predĺženie v súlade s odsekom 2.

4. Každé povolenie, pri ktorom v priebehu troch rokov od jeho vydania nenastane skutočné uvedenie povoleného lieku na trh v členskom štáte, ktorý vydal povolenie, stráca svoju platnosť.

5. Ak sa povolený liek, pôvodne uvedený na trh v členskom štáte, ktorý vydal povolenie, už na trhu v skutočnosti nenachádza v priebehu troch po sebe nasledujúcich rokov, povolenie pre tento liek stráca svoju platnosť.

6. Príslušný orgán môže za výnimočných okolností a z dôvodu ochrany verejného zdravotníctva povoliť výnimky z odsekov 4 a 5. Takéto výnimky musia byť riadne odôvodnené.

▼B

*Článok 25*

Povolenie neovplyvňuje občiansku a trestno-právnu zodpovednosť výrobcu, a prípadne aj držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

▼M4

*Článok 26*

1. Vydanie povolenia na uvedenie na trh sa zamietne, ak po overení údajov a dokumentov, uvedených v článkoch 8, 10, 10a, 10b a 10c, sa zistí, že:

a) vyváženosť rizika a prínosu sa nepovažuje za priaznivú; alebo

b) žiadateľ nedostatočne dokázal terapeutickú účinnosť lieku; alebo

c) kvalitatívne alebo kvantitatívne zloženie lieku sa líši od deklarovaného zloženia.

▼M4

2. Vydanie povolenia sa taktiež zamietne, ak ktorýkoľvek z údajov alebo dokumentov, predložených na podporu žiadosti, nevyhovuje článkom 8, 10, 10a, 10b a 10c.

3. Žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh je zodpovedný za presnosť predložených dokumentov a údajov.

*KAPITOLA 4*

**Postup vzájomného uznávania a decentralizovaný postup**

*Článok 27*

1. Musí sa ustanoviť koordinačná skupina, ktorá sa ude zaoberať posudzovaním všetkých otázok, súvisiacich s povoleniami na uvedenie na trh pre lieky v dvoch alebo viacerých členských štátoch v súlade s postupmi, uvedenými v tejto kapitole. Agentúra zabezpečí sekretariát tejto koordinačnej skupiny.

2. Koordinačná skupina pozostáva z jedného zástupcu za každý členský štát, vymenovaného na obnoviteľné obdobie troch rokov. Členovia koordinačnej skupiny môžu byť sprevádzaní odborníkmi.

3. Koordinačná skupina vypracuje svoj vlastný rokovací poriadok, ktorý nadobúda účinnosť po tom, ako Komisia k nemu zaujme priaznivé stanovisko. Rokovací poriadok sa zverejní.

*Článok 28*

1. V prípade vydania povolenia na uvedenie na trh pre liek vo viac ako jednom členskom štáte žiadateľ predloží v týchto členských štátoch žiadosť na základe totožnej spisovej dokumentácie. Spisová dokumentácia pozostáva z informácií a dokumentov, uvedených v článkoch 8, 10, 10a, 10b, 10c a 11. Predložené dokumenty obsahujú zoznam členských štátov zaoberajúcich sa touto žiadosťou.

Žiadateľ požiada jeden členský štát, aby vystupoval v úlohe „referenčného členského štátu“ a aby vypracoval hodnotiacu správu o lieku v súlade s odsekmi 2 alebo 3.

2. Ak v čase podania žiadosti už bolo pre liek vydané povolenie na uvedenie na trh, dotknuté členské štáty uznajú povolenie na uvedenie na trh, vydané referenčným členským štátom. Na tieto účely držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiada referenčný členský štát buď o vypracovanie hodnotiacej správy o lieku alebo v prípade potreby o aktualizáciu existujúcej hodnotiacej správy. Referenčný členský štát vypracuje alebo zaktualizuje hodnotiacu správu v priebehu 90 dní od prijatia platnej žiadosti. Hodnotiacu správu spolu so schváleným súhrnom charakteristík výrobku, etiketou a príbalovým letákom zašle dotknutým členským štátom a žiadateľovi.

3. Ak v čase podania žiadosti nebolo pre liek vydané povolenie na uvedenie na trh, žiadateľ požiada referenčný členský štát o vypracovanie návrhu hodnotiacej správy, návrhu súhrnu charakteristík výrobku a návrhu etikety a príbalového letáka. Referenčný členský štát pripraví tieto návrhy v priebehu 120 dní od prijatia platnej žiadosti a zašle ich dotknutým členským štátom a žiadateľovi.

4. Dotknuté členské štáty v priebehu 90 dní od prijatia dokumentov, uvedených v odsekoch 2 a 3, schvália hodnotiacu správu, súhrn charakteristík výrobku, etiketu a príbalový leták a informujú o tom referenčný členský štát. Referenčný členský štát zaznamená dohodu všetkých strán, uzavrie postup a informuje o tom žiadateľa.

5. Každý členský štát, v ktorom bola podaná žiadosť v súlade s odsekom 1, prijme rozhodnutie v súlade so schválenou hodnotiacou správou, súhrnom charakteristík výrobku, etiketou a príbalovým letákom, a to v priebehu 30 dní od potvrdenia dohody.

▼M4

*Článok 29*

1. Ak členský štát nemôže v lehote, stanovenej v článku 28 ods. 4, schváliť hodnotiacu správu, súhrn charakteristík výrobku, etiketu a príbalový leták z dôvodu potenciálneho závažného rizika pre verejné zdravotníctvo, zašle vysvetlenie a odôvodnenie svojho stanoviska referenčnému členskému štátu, ostatným dotknutým členským štátom a žiadateľovi. Sporné body sa okamžite oznámia koordinačnej skupine.

2. Potenciálne závažné riziko pre verejné zdravotníctvo je definované v pokynoch, prijatých Komisiou.

3. V rámci koordinačnej skupiny sa všetky členské štáty, uvedené v odseku 1, čo najviac usilujú o dosiahnutie dohody v súvislosti s opatreniami, ktoré sa majú prijať. Poskytnú žiadateľovi možnosť vyjadriť ústne alebo písomne svoj názor. Ak v priebehu 60 dní od oznámenia sporných bodov členské štáty dospejú k dohode, referenčný členský štát zaznamená túto dohodu, uzavrie postup a informuje o tom žiadateľa. Uplatňuje sa článok 28 ods. 5.

4. Ak členské štáty nedosiahnu dohodu v priebehu 60-dennej lehoty, stanovenej v odseku 3, okamžite o tom informujú agentúru, aby sa uplatnil postup podľa článkov 32, 33 a 34. Agentúre sa zasiela podrobné vyhlásenie o otázkach, v ktorých členské štáty neboli schopné dosiahnuť dohodu a o príčinách ich sporu. Kópia sa zasiela žiadateľovi.

5. Hneď ako je žiadateľ informovaný o tom, že jeho vec bola postúpená agentúre, bezodkladne zašle agentúre odpisy informácií a dokumentov, uvedených v prvom pododseku článku 28 ods. 1.

6. Za okolností, uvedených v odseku 4, môžu členské štáty, ktoré schválili hodnotiacu správu, súhrn charakteristík výrobku, etiketu a príbalový leták referenčného členského štátu, na požiadanie žiadateľa vydať povolenie pre liek bez toho, aby čakali na výsledok postupu, uvedeného v článku 32. V takom prípade nemá vydané povolenie vplyv na výsledok tohto postupu.

*Článok 30*

1. Ak boli v súlade s článkami 8, 10, 10a, 10b, 10c a 11 podané dve alebo viac žiadostí o vydanie povolenia na uvedenie na trh pre konkrétny liek a ak členské štáty prijali rozdielne rozhodnutia v súvislosti s vydaním povolenia pre liek alebo v súvislosti s pozastavením či zrušením jeho platnosti, môže členský štát, Komisia, žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh postúpiť túto vec Výboru pre lieky na humánne použitie, ďalej len „Výbor“, aby sa mohol uplatniť postup, uvedený v článkoch 32, 33 a 34.

2. Aby sa podporilo zosúladenie povolení, vydaných pre lieky v spoločenstve, členské štáty každý rok posielaajú koordinačnej skupine zoznam liekov, pre ktoré sa má vypracovať harmonizovaný súhrn charakteristík výrobkov.

Koordinačná skupina zostaví zoznam, zohľadňujúci návrhy všetkých členských štátov, a zašle ho Komisii.

Komisia alebo členský štát môže po dohode s agentúrou, pri zohľadnení názorov zúčastnených strán, postúpiť tieto lieky výboru v súlade s odsekom 1.

*Článok 31*

1. V osobitných prípadoch, týkajúcich sa záujmu spoločenstva, členské štáty, Komisia, žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh postúpia vec výboru, pričom sa uplatňuje postup, uvedený v článkoch 32, 33 a 34, pred vydaním rozhodnutia o žiadosti o vydanie povolenia na uvedenie na trh, o pozastavení alebo zrušení

▼M4

platnosti povolenia alebo o akejkoľvek inej zmene, týkajúcej sa podmienok povolenia na uvedenie na trh, ktoré sa javí ako potrebné predovšetkým pri zohľadňovaní informácií, získaných v súlade s hlavou IX.

Príslušný členský štát alebo Komisia jednoznačne určia otázku, ktorá sa postupuje Výboru na posúdenie a informujú o tom žiadateľa alebo držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Členské štáty a žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytnú Výboru všetky dostupné informácie týkajúce sa príslušného problému.

2. Ak sa otázka, postúpená Výboru, týka niekoľkých liekov alebo terapeutickej triedy, agentúra môže obmedziť postup na určité špecifické časti povoľovacieho procesu.

V takom prípade sa na tieto lieky uplatňuje článok 35, ak podliehali povoľovacím postupom, uvedeným v tejto kapitole.

*Článok 32*

1. V prípade odkazu na postup, uvedený v tomto článku, Výbor posúdi príslušnú vec a vydá odôvodnené stanovisko v priebehu 60 dní odo dňa, kedy mu bola táto vec postúpená.

V prípadoch predložených Výboru v súlade s článkami 30 a 31 však Komisia môže túto lehotu predĺžiť o ďalšie obdobie, trvajúce maximálne 90 dní, pričom sa zohľadňujú názory príslušných žiadateľov alebo držiteľov povolení na uvedenie na trh.

2. Na účely posúdenia príslušného problému Výbor poverí jedného zo svojich členov funkciou spravodajcu. Okrem toho môže Výbor poveriť jednotlivých odborníkov poskytovaním poradenstva v špecifických otázkach. V rámci poverenia odborníkov Výbor definuje ich úlohy a stanoví lehotu na dokončenie týchto úloh.

3. Pred vydaním svojho stanoviska Výbor poskytne žiadateľovi alebo držiteľovi povolenia na uvedenie na trh možnosť písomného alebo ústneho prednesenia vysvetlení, a to v rámci časového limitu, stanoveného Výborom.

Stanovisko Výboru sa doplní o návrh súhrnu charakteristík výrobku a návrh textu etikety a príbalového letáka.

V prípade potreby môže Výbor vyzvať ktorúkoľvek inú osobu, aby poskytla informácie, týkajúce sa príslušného problému.

Výbor môže posunúť lehotu, uvedenú v odseku 1, aby tak umožnil žiadateľovi alebo držiteľovi povolenia na uvedenie na trh pripraviť vysvetlenia.

4. Agentúra bezodkladne informuje žiadateľa alebo držiteľa povolenia na uvedenie na trh, ak stanoviskom uvedenému výboru je, že:

a) žiadosť nevyhovuje kritériám pre vydanie povolenia; alebo

b) súhrn charakteristík výrobku, navrhnutý žiadateľom alebo držiteľom povolenia na uvedenie na trh, v súlade s článkom 11 by sa mal zmeniť; alebo

c) povolenie by sa malo vydať na základe určitých podmienok, pokladaných za dôležité pre bezpečné a účinné používanie lieku, vrátane dohľadu nad liekmi; alebo

d) platnosť povolenia na uvedenie na trh by sa mala pozastaviť, zmeniť alebo zrušiť.

Žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh môže v priebehu 15 dní od prijatia stanoviska písomne informovať agentúru o svojom zámere požiadať o prehodnotenie stanoviska. V takom prípade zašle

▼M4

agentúre podrobné odôvodnenie tejto žiadosti, a to v priebehu 60 dní od prijatia stanoviska.

V priebehu 60 dní od prijatia odôvodnenia žiadosti Výbor prehodnotí svoje stanovisko v súlade so štvrtým pododsekom článku 62 ods. 1 nariadenia (ES) č. 726/2004. Odôvodnenie záveru, ku ktorému dospeje, sa priloží k hodnotiacej správe, uvedenej v odseku 5 tohto článku.

5. V priebehu 15 dní od prijatia konečného stanoviska uvedeného výboru agentúra zašle toto stanovisko členským štátom, Komisii a žiadateľovi alebo držiteľovi povolenia na uvedenie na trh, spolu so správou, opisujúcou hodnotenie lieku a uvádzajúcou odôvodnenie jeho záverov.

V prípade stanoviska v prospech vydania alebo ponechania povolenia na umiestnenie príslušného lieku na trh, priložia sa k stanovisku tieto dokumenty:

a) návrh súhrnu charakteristík výrobku, uvedený v článku 11;

b) podmienky, ovplyvňujúce vydanie povolenia v zmysle odseku 4 písm. c);

c) podrobné informácie o všetkých odporúčaných podmienkach alebo obmedzeniach z hľadiska bezpečného a účinného užívania lieku;

d) navrhovaný text etikety a príbalového letáka.

▼B

*Článok 33*

Do ►M4 15 dní ◄ od prijatia stanoviska Komisia pripraví návrh rozhodnutia, ktoré sa prijme vo vzťahu k žiadosti, zohľadňujúc pritom zákon spoločenstva.

V prípade návrhu rozhodnutia, ktoré predpokladá udelenie povolenia na uvedenie na trh sa priložia dokumenty uvedené v ►M4 článku 32 ods. 5 druhý pododsek ◄.

Keď návrh rozhodnutia výnimočne nie je v súlade so stanoviskom agentúry, Komisia tiež priloží podrobné vysvetlenie príčin vzniknutých rozdielov.

Návrh rozhodnutia sa doručí členským štátom a žiadateľovi ►M4 alebo držiteľovi povolenia na uvedenie na trh ◄.

▼M4

*Článok 34*

1. Komisia prijme konečné rozhodnutie v súlade s postupom, uvedeným v článku 121 ods. 3, a to v priebehu 15 dní od jeho ukončenia.

2. Rokovací poriadok Stáleho výboru, ustanoveného článkom 121 ods. 1, sa upraví tak, aby zohľadňoval jeho úlohy, vyplývajúce z tejto kapitoly.

Tieto úpravy zohľadňujú tieto ustanovenia:

a) s výnimkou prípadov, uvedených v treťom odseku článku 33, sa stanovisko Stáleho výboru vyjadruje v písomnej forme;

b) členské štáty majú 22 dní na to, aby Komisii zaslali svoje písomné pripomienky k návrhu rozhodnutia. Ak sa však má rozhodnutie prijať urýchlene, predseda môže stanoviť kratšiu lehotu, v závislosti od naliehavosti príslušného prípadu. S výnimkou výnimočných okolností, táto lehota nemôže byť kratšia ako 5 dní;

c) členské štáty musia mať možnosť predložiť písomnú žiadosť, aby sa návrh rozhodnutia prediskutoval na plenárnom zasadnutí Stáleho výboru.

▼M4

Ak podľa názoru Komisie vyvolávajú písomné pripomienky členských štátov nové otázky vedeckého a technického charakteru, ktoré neboli riešené v stanovisku, predloženom agentúrou, predseda pozastaví postup a vráti žiadosť späť tejto agentúre na ďalšie posúdenie.

Komisia prijme opatrenia, potrebné pre vykonanie tohto odseku, v súlade s postupom, uvedeným v článku 121 ods. 2.

3. Rozhodnutie, uvedené v odseku 1, je adresované členským štátom a na účely informovania sa oznámi držiteľovi povolenia na uvedenie na trh alebo žiadateľovi. Dotknuté členské štáty a referenčný členský štát buď vydajú alebo zamietnu povolenie na uvedenie na trh alebo zmenia podľa potreby jeho podmienky tak, aby zodpovedalo rozhodnutiu, a to v priebehu 30 dní od jeho oznámenia, a odvolajú sa naň. Informujú o tom Komisiu a agentúru.

▼B

*Článok 35*

1. Každá žiadosť držiteľa povolenia na uvedenie na trh o zmenu povolenia na uvedenie na trh, ktoré bolo vydané v súlade s ustanoveniami tejto kapitoly, sa predloží všetkým členským štátom, ktoré predtým povolili dotknutý liek.

▼M8 _____

▼M4 _____

▼M8 _____

▼B

2. V prípade zmierovacieho konania (arbitráže) predloženého Komisii, na uskutočnenie zmien v povolení na uvedenie na trh platí podobne postup ustanovený v článkoch 32, 33 a 34.

*Článok 36*

1. Keď členský štát usúdi, že zmena povolenia na uvedenie ne trh, ktoré bolo vydané v súlade s ustanoveniami tejto kapitoly, alebo pozastavenie jeho platnosti, alebo zrušenie je nevyhnutné z dôvodu ochrany verejného zdravia, dotknutý členský štát sa bezodkladne obráti v tejto veci na agentúru, aby uplatnila postupy ustanovené v článkoch 32, 33 a 34.

2. Bez toho, aby boli dotknuté ustanovenia článku 31, vo výnimočných prípadoch, keď je na ochranu verejného zdravia rozhodujúca rýchlosť konania, môže členský štát pozastaviť uvádzanie na trh a používanie dotknutého lieku na svojom území až do prijatia definitívneho rozhodnutia. Komisiu a ostatné členské štáty informuje o dôvodoch svojho konania najneskôr v nasledujúci pracovný deň.

*Článok 37*

Články 35 a 36 platia podobne na lieky povolené členskými štátmi po vydaní stanoviska výboru v súlade s článkom 4 smernice 87/22/EHS pred 1. januárom 1995.

*Článok 38*

1. Agentúra uverejní výročnú správu o uskutočňovaní postupov ustanovených v tejto kapitole a túto správu doručí Európskemu parlamentu a Rade ako informáciu.

▼M4

2. Minimálne raz za desať rokov Komisia zverejní správu o skúsenostiach, získaných na základe postupov, uvedených v tejto kapitole, a navrhne všetky zmeny, ktoré môžu byť potrebné na zdokonalenie týchto postupov. Komisia predkladá túto správu Európskemu parlamentu a Rade.

*Článok 39*

Článok 29 ods. 4, 5 a 6 a články 30 až 34 neplatia pre homeopatické lieky, uvedené v článku 14.

Články 28 až 34 neplatia pre homeopatické lieky, uvedené v článku 16 ods. 2.

▼B

*HLAVA IV*

## VÝROBA A DOVOZ

*Článok 40*

1. Členské štáty prijmú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili, že výroba liekov na ich území sa uskutočňuje na základe držby povolenia. Toto povolenie na výrobu sa vyžaduje bez ohľadu na to, že lieky sa vyrábajú na vývoz.

2. Povolenie uvedené v odseku 1 sa vyžaduje na kompletnú aj čiastkovú výrobu, aj na rôzne procesy rozdeľovania, balenia alebo prezentácie.

Toto povolenie sa však nevyžaduje na prípravu, rozdeľovanie alebo na zmeny balenia alebo prezentácie výlučne pre maloobchodné dodávky, keď tieto činnosti vykonávajú lekárnici v lekárňach alebo osoby s legálnym povolením vykonávať tieto činnosti v členských štátoch.

3. Povolenie uvedené v odseku 1 sa vyžaduje aj na dovoz z tretích krajín do členského štátu; Táto hlava a článok 118 sa vzťahujú rovnakým spôsobom na takýto dovoz, ako aj na výrobu.

▼M4

4. Členské štáty zašlú agentúre odpis povolenia, uvedeného v odseku 1. Agentúra vloží túto informáciu do databázy spoločenstva, uvedenú v článku 111 ods. 6.

▼B

*Článok 41*

Na získanie povolenia na výrobu musí žiadateľ splniť aspoň tieto požiadavky:

(a) špecifikovať lieky a liekové formy, ktoré sa majú vyrábať alebo dovážať, a tiež miesto, kde sa budú vyrábať a/alebo kontrolovať;

(b) mať na výrobu alebo dovoz vyššie uvedených výrobkov vyhovujúce a vhodné priestory, technické zariadenia a kontrolné vybavenie, ktoré vyhovujú zákonným požiadavkám platným v dotknutom členskom štáte pre výrobu aj kontrolu a skladovanie liekov v súlade s článkom 20;

(c) mať k dispozícii služby aspoň jednej kvalifikovanej osoby v zmysle článku 48.

Žiadateľ poskytne údaje o splnení vyššie uvedených podmienok vo svojej žiadosti.

▼B

*Článok 42*

1. Príslušný orgán členského štátu vydá povolenie na výrobu iba po overení správnosti údajov poskytnutých podľa článku 41 prostredníctvom šetrenia, ktoré vykonajú jeho agenti.

2. Aby sa zabezpečilo splnenie požiadaviek uvedených v článku 41, vydanie povolenia môže byť podmienené splnením istých povinností uložených buď pri vydaní povolenia, alebo v neskoršom termíne.

3. Povolenie platí len pre priestory špecifikované v žiadosti a na lieky a liekové formy špecifikované v tej istej žiadosti.

*Článok 43*

Členské štáty prijmú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili, že proces vydávania povolenia na výrobu nebude trvať dlhšie ako 90 dní odo dňa, kedy príslušný orgán prijal žiadosť.

*Článok 44*

Ak držiteľ povolenia na výrobu požiada o zmenu ktoréhokoľvek údaja uvedeného v písm. a) a b) prvého odseku článku 41, lehota na vybavenie tejto žiadosti nesmie byť dlhšia ako 30 dní. Vo výnimočných prípadoch sa lehota môže predĺžiť na 90 dní.

*Článok 45*

Príslušný orgán členského štátu môže požadovať od žiadateľa ďalšie informácie týkajúce sa údajov, ktoré poskytol podľa článku 41 a kvalifikovanej osoby podľa článku 48; keď si príslušný orgán uplatní toto právo, uplatnenie časového limitu uvedeného v článkoch 43 a 44 sa pozastaví, kým nebudú poskytnuté požadované údaje.

*Článok 46*

Držiteľ povolenia na výrobu je prinajmenšom povinný:

(a) mať k dispozícii služby zamestnancov, ktorí spĺňajú zákonné požiadavky platné v dotknutom členskom štáte, pokiaľ ide o výrobu aj kontrolu;

(b) nakladať s povolenými liekmi iba v súlade s právnymi predpismi dotknutého členského štátu;

(c) vopred oznámiť príslušnému orgánu akúkoľvek zamýšľanú zmenu ktoréhokoľvek z údajov poskytnutých podľa článku 41; príslušný orgán bude v každom prípade okamžite informovaný o neočakávanej výmene kvalifikovanej osoby uvedenej v článku 48;

(d) kedykoľvek umožniť agentom príslušného orgánu dotknutého členského štátu prístup do jeho priestorov;

(e) umožniť kvalifikovanej osobe uvedenej v článku 48 vykonávať si povinnosti, napríklad tým, že jej dá k dispozícii všetky potrebné zariadenia a vybavenie;

▼M4

f) dodržiavať zásady a metodické pokyny, vzťahujúce sa na správnu výrobnú prax pre lieky a ako vstupné suroviny používať len účinné látky, ktoré boli vyrobené v súlade s podrobnými metodickými postupmi, vzťahujúcimi sa na správnu výrobnú prax vstupných surovín.

▼M7

Tento bod sa takisto uplatňuje na niektoré pomocné látky, ktorých zoznam a špecifické podmienky uplatňovania sú stanovené v smernici prijatej Komisiou. Uvedené opatrenie zamerané na zmenu nepodstatných prvkov tejto smernice jej doplnením sa prijme v súlade s regulačným postupom s kontrolou uvedeným v článku 121 ods. 2a.

▼M4

*Článok 46a*

1. Na účely tejto smernice výroba účinných látok, používaných ako vstupné suroviny, zahrnuje úplnú alebo čiastočnú výrobu alebo dovoz účinnej látky, používanej vo funkcii vstupnej suroviny podľa definície, uvedenej v bode 3.2.1.1b) časti I prílohy I, ako aj rôzne procesy delenia, balenia alebo prezentácie pred jej začlenením do lieku, vrátane opätovného balenia alebo opätovného označovania etiketou, ktoré vykonáva distribútor vstupných surovín.

▼M7

2. Komisia musí byť splnomocnená na úpravu odseku 1 s cieľom zohľadniť vedecký a technický pokrok. Uvedené opatrenie zamerané na zmenu nepodstatných prvkov tejto smernice sa prijme v súlade s regulačným postupom s kontrolou uvedeným v článku 121 ods. 2a.

▼B

*Článok 47*

▼M7

Princípy a usmernenia správnej výrobnej praxe týkajúcej sa liekov, uvedenej v článku 46 písm. f), sa prijmú formou smernice. Uvedené opatrenie zamerané na zmenu nepodstatných prvkov tejto smernice jej doplnením sa prijme v súlade s regulačným postupom s kontrolou uvedeným v článku 121 ods. 2a.

▼B

Komisia uverejní podrobné pravidlá v zhode s týmito zásadami a podľa potreby ich reviduje, aby zohľadňovali technický a vedecký pokrok.

▼M4

Zásady, vzťahujúce sa na správnu výrobnú prax pre účinné látky, používané vo funkcii vstupných surovín, ktoré sú uvedené v písmene článku 46 písm. f), sa prijmú v podobe podrobných metodických pokynov.

Komisia popritom zverejní metodické pokyny o podobe a obsahu povolenia, uvedeného v článku 40 ods. 1, o správach, uvedených v článku 111 ods. 3 a o podobe a obsahu osvedčenia o správnej výrobnej praxi, uvedeného v článku 111 ods. 5.

▼B

*Článok 48*

1. Členské štáty prijmú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili, že držiteľ povolenia na výrobu bude mať trvale a sústavne k dispozícii služby aspoň jednej kvalifikovanej osoby, v súlade s podmienkami ustanovenými v článku 49, ktorá je zodpovedná najmä za vykonávanie povinností špecifikovaných v článku 51.

2. Ak držiteľ povolenia osobne spĺňa podmienky ustanovené v článku 49, môže on sám prevziať zodpovednosť uvedenú v odseku 1.

▼B

*Článok 49*

1. Členské štáty zabezpečia, aby kvalifikovaná osoba uvedená v článku 48 spĺňala ►M4 ——————— ◄ podmienky kvalifikácie uvedené v odsekoch 2 a 3.

2. Kvalifikovaná osoba musí vlastniť diplom, osvedčenie alebo doklad o úradne uznanej kvalifikácii udeleného po absolvovaní univerzitného štúdia alebo štúdia považovaného dotknutým členským štátom za rovnocenné, a ktoré zahŕňa najmenej štyri roky teoretického a praktického štúdia v niektorej z nasledujúcich vedeckých disciplín: farmácia, medicína. veterinárna medicína, chémia, farmaceutická chémia a farmaceutická technológia, biológia.

Minimálne trvanie univerzitného štúdia však musí byť tri a pol roka v prípade, že po štúdiu nasleduje obdobie teoretickej a praktickej prípravy trvajúce minimálne jeden rok, v ktorom je zahrnutá aj minimálne šesťmesačná prax v lekárni ukončená skúškou na univerzitnej úrovni.

Ak v členskom štáte existujú súčasne dva typy univerzitného štúdia alebo dva typy štúdia považované štátom za rovnocenné, pričom jedno z nich trvá štyri roky a druhé tri roky, vychádza sa z toho, že trojročné štúdium ukončené diplomom, osvedčením alebo iným dokladom o úradne uznanej kvalifikácii udeleným po ukončení univerzitného alebo rovnocenného štúdia spĺňa podmienku dĺžky trvania štúdia uvedenú v druhom pododseku, pokiaľ tieto diplomy, osvedčenia alebo doklady o úradne uznanej kvalifikácii udelené po ukončení oboch typov štúdia sa týmto štátom uznávajú ako rovnocenné.

Štúdium musí zahŕňať teoretickú aj praktickú prípravu, ktorá spočíva aspoň v týchto základných predmetoch:

— aplikovaná fyzika

— všeobecná a anorganická chémia

— organická chémia

— analytická chémia

— farmaceutická chémia, vrátane analýzy liekov

— všeobecná a aplikovaná biochémia (lekárska)

— fyziológia

— mikrobiológia

— farmakológia

— farmaceutická technológia

— toxikológia

— farmakognózia (štúdium zloženia a účinkov prírodných účinných látok rastlinného a živočíšneho pôvodu).

Štúdium týchto predmetov má byť vyvážené tak, aby dotknutá osoba mohla splniť povinnosti špecifikované v článku 51.

Pokiaľ niektoré diplomy, osvedčenia alebo iné doklady o úradne uznanej kvalifikácii uvedené v prvom pododseku nespĺňajú kritériá ustanovené v tomto odseku, príslušný orgán členského štátu zabezpečí, aby dotknutá osoba poskytla dôkaz o primeraných vedomostiach z uvedených predmetov.

3. Kvalifikovaná osoba musí mať aspoň dvojročné praktické skúsenosti v jednom alebo dvoch podnikoch, ktoré majú povolenie vyrábať lieky, v kvalitatívnej analýze liekov, kvantitatívnej analýze účinných látok a v skúšaní a kontrole potrebnej na zabezpečenie kvality liekov.

▼B

Dĺžka praxe sa môže skrátiť o jeden rok, keď univerzitné štúdium trvá najmenej päť rokov a o jeden a pol roka, keď štúdium trvá najmenej šesť rokov.

*Článok 50*

1. Osoba vykonávajúca činnosť osoby uvedenej v článku 48 od doby uplatňovania smernice 75/319/EHS v členskom štáte bez toho, aby spĺňala ustanovenia článku 49, je spôsobilá pokračovať vo vykonávaní týchto činností ►M4 v rámci spoločenstva ◄.

2. Držiteľ diplomu, osvedčenia alebo iného dokladu o úradne uznanej kvalifikácii udeleného po ukončení univerzitného štúdia – alebo štúdia, ktoré sa v dotknutom členskom štáte uznáva za rovnocenné – vo vedeckej disciplíne, ktorá mu umožňuje vykonávať činnosť osoby, ako sa uvádza v článku 48, v súlade so zákonmi daného štátu, môže – ak začal štúdium pred 21. májom 1975 – sa považovať za kvalifikovaného vykonávať v tomto štáte svoje povinnosti osoby uvedenej v článku 48 za podmienky, že sa touto činnosťou zaoberal najmenej dva roky pred 21. májom 1985 po oznámení tejto smernice v jednom alebo vo viacerých podnikoch, ktoré majú povolenie na výrobu: pri kontrole výroby a/alebo kvalitatívnej a kvantitatívnej analýze účinných látok a pri potrebnom skúšaní a kontrole, aby sa zabezpečila kvalita liekov, pod dohľadom osoby uvedenej v článku 48.

Ak dotknutá osoba nadobudla praktické skúsenosti uvedené v prvom pododseku pred 21. májom 1965, musí, v súlade s podmienkami uvedenými v prvom pododseku, absolvovať ešte jeden rok praxe bezprostredne pred vykonávaním tejto činnosti.

*Článok 51*

1. Členské štáty prijmú všetky nevyhnutné opatrenia, aby zabezpečili, že kvalifikovaná osoba uvedená v článku 48, bez toho, aby bol dotknutý jej vzťah s držiteľom povolenia na výrobu, bude v kontexte postupov uvedených v článku 52 zodpovedná za zabezpečenie:

(a) v prípade liekov vyrábaných v dotknutom členskom štáte, že každá šarža lieku bola vyrobená a skontrolovaná v súlade so zákonmi platnými v danom členskom štáte a v súlade s požiadavkami povolenia na uvedenie na trh;

▼M4

(b) v prípade liekov, pochádzajúcich z tretích krajín, nezávisle od toho, či tento výrobok bol alebo nebol vyrobený v spoločenstve, aby v členskom štáte bola každá výrobná šarža podrobená kompletnej kvalitatívnej analýze, kvantitatívnej analýze minimálne všetkých účinných látok a všetkým iným skúškam alebo kontrolám, potrebným na zabezpečenie kvality liekov v súlade s požiadavkami povolenia na uvedenie na trh.

▼B

Šarže liekov, ktoré prešli takouto kontrolou v niektorom členskom štáte, sú vyňaté z kontrol, ak sa predávajú v inom členskom štáte, a prikladá sa k nim správa o kontrole podpísaná kvalifikovanou osobou.

2. V prípade liekov dovezených z tretej krajiny, keď spoločenstvo s vyvážajúcou krajinou urobilo príslušné opatrenia, ktorými zabezpečilo, že výrobca lieku používa normy správnej výrobnej praxe minimálne rovnocenné s normami ustanovenými v spoločenstve, a že kontroly uvedené v písm. b) prvého pododseku odseku 1 sa uskutočnili vo vyvážajúcej krajine, môže byť kvalifikovaná osoba zbavená zodpovednosti za vykonávanie týchto kontrol.

3. Vo všetkých prípadoch a najmä, keď sa lieky uvoľňujú do predaja, kvalifikovaná osoba musí osvedčiť v registri alebo v rovnocennom dokumente určenom na tento účel, že každá vyrobená šarža je

▼B

v súlade s ustanoveniami tohto článku; uvedený register alebo rovnocenný dokument sa musí s prebiehajúcou činnosťou aktualizovať a musí byť k dispozícii agentom príslušného orgánu v priebehu obdobia, ktoré je určené v ustanoveniach dotknutého členského štátu, a v každom prípade najmenej päť rokov.

*Článok 52*

Členské štáty zabezpečia, aby sa plnili povinnosti kvalifikovaných osôb uvedené v článku 48 buď prostredníctvom vhodných správnych opatrení, alebo prostredníctvom profesionálneho kódexu správania, ktorý sa bude na tieto osoby vzťahovať.

Členské štáty môžu urobiť opatrenia na dočasné odvolanie takejto osoby pri začatí správneho alebo disciplinárneho konania proti nej za neplnenie si povinností.

*Článok 53*

Ustanovenia tejto hlavy platia aj na homeopatické lieky.

## HLAVA V

## OZNAČOVANIE A PRÍBALOVÝ LETÁK

*Článok 54*

Na vonkajšom obale liekov alebo, ak nie je vonkajší obal, na vnútornom obale sa musia nachádzať tieto údaje:

▼M4

(a) názov lieku, po ktorom nasleduje jeho koncentrácia a lieková forma a prípadne označenie, či je určený pre kojencov, deti alebo pre dospelých; ak liek obsahuje až tri účinné látky, uvedie sa medzinárodný neregistrovaný názov (INN – international non-proprietary name), alebo ak taký neexistuje, bežný názov;

▼B

(b) vymenovanie účinných látok vyjadrené kvalitatívne a kvantitatívne na jednotku dávky alebo podľa spôsobu podania na daný objem alebo hmotnosť, pričom sa použijú ich všeobecné názvy;

(c) lieková forma a obsah v jednotkách hmotnosti, objemu alebo počtu dávok vo výrobku;

(d) zoznam pomocných látok, o ktorých sa vie, že majú známy účinok alebo efekt a sú obsiahnuté v pokynoch uverejnených podľa článku 65. Ak je však výrobok určený na injekčné podávanie alebo topický alebo očný prípravok, musia byť uvedené všetky pomocné látky;

▼M4

(e) spôsob podania a v prípade potreby cesta podania. Ponecháva sa priestor na zápis predpísanej dávky;

(f) osobitné upozornenie, že liek sa musí uchovávať mimo dosahu a dohľadu detí;

▼B

(g) osobitné varovanie, ak to je potrebné kvôli samotnému lieku;

(h) dátum trvanlivosti zrozumiteľným spôsobom (mesiac/rok);

(i) osobitné opatrenia pre uchovávanie, ak existujú;

▼M4

(j) špecifické preventívne opatrenia, týkajúce sa zneškodňovania nevyužitých liekov alebo prípadne odpadu, vzniknutého z liekov, ako aj odkaz na akýkoľvek vhodný používaný systém ich zberu;

(k) meno a adresa držiteľa povolenia na uvedenie na trh a prípadne meno zástupcu, povereného držiteľom, aby ho reprezentoval;

▼B

(l) číslo povolenia na uvedenie lieku na trh;

(m) číslo výrobnej šarže;

▼M4

(n) v prípade liekov, dostupných bez receptu, inštrukcie o ich užívaní.

▼B

*Článok 55*

1. Údaje ustanovené ►M4 v článku 54 ◄ musia byť uvedené na iných vnútorných obaloch, ako tých, na ktoré sa vzťahujú odseky 2 a 3.

2. Na vnútorných obaloch, ktoré majú formu blistrového balenia a sú umiestnené vo vonkajšom obale, ktorý spĺňa požiadavky ustanovené v článkoch 54 a 62 musia byť uvedené minimálne nasledujúce údaje.

▼M4

— názov lieku podľa písmena a) článku 54,

▼B

— meno držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh,

— dátum trvanlivosti,

— číslo šarže.

3. Na malých vnútorných obaloch, na ktorých sa nedajú uviesť údaje ustanovené v článkoch 54 a 62 musia byť uvedené minimálne nasledujúce údaje:

▼M4

— názov lieku podľa písmena a) článku 54 a v prípade potreby cestu podávania,

▼B

— spôsob podávania,

— dátum trvanlivosti,

— číslo šarže,

— obsah v jednotkách hmotnosti, objemu alebo v kusových jednotkách.

*Článok 56*

Údaje uvedené v článkoch 54, 55 a 62 musia byť jasne čitateľné, zrozumiteľné a neodstrániteľné.

▼M4

*Článok 56a*

Názov lieku podľa článku 54 písm. a) musí byť na obale vyjadrený aj Braillovým písmom. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh musí zabezpečiť, aby bol príbalový informačný leták na požiadanie organizácií pacientov dostupný aj vo formátoch, vhodných pre nevidiacich a slabozrakých.

▼B

*Článok 57*

Bez ohľadu na článok 60, členské štáty môžu vyžadovať používanie istých foriem označovania liečivých výrobkov, čo umožní zistiť:

— cenu lieku,

— podmienky hradenia organizáciami sociálneho zabezpečenia,

— právny stav pre výdaj pacientovi v súlade s hlavou VI,

— totožnosť a pravosť.

▼M4

V prípade liekov s povolením, vydaným na základe nariadenia (ES) č. 726/2004, členské štáty musia pri uplatňovaní tohto článku dodržiavať podrobné pokyny, uvedené v článku 65 tejto smernice.

▼B

*Článok 58*

Vloženie príbalového letáka do balenia všetkých liekov je povinné, pokiaľ všetky informácie požadované článkami 59 a 62 nie sú priamo uvedené na vonkajšom obale alebo na vnútornom obale.

▼M4

*Článok 59*

1. Príbalový leták sa vypracuje v súlade so súhrnom charakteristík výrobku; obsahuje tieto informácie a v tomto poradí:

a) na účely identifikácie lieku:

   i) názov lieku, po ktorom nasleduje jeho koncentrácia a lieková forma a prípadne aj to, či je určený pre dojčatá, deti alebo pre dospelých. Bežný názov sa uvedie vtedy, keď liek obsahuje len jednu účinnú látku a keď je jeho názov vymyslený;

   ii) farmakoterapeutická skupina alebo typ aktivity, vyjadrené pomocou výrazov, ktoré pacient ľahko pochopí;

b) terapeutické indikácie;

c) zoznam informácií, ktoré je nevyhnutne potrebné vedieť pred použitím lieku:

   i) kontraindikácie;

   ii) primerané preventívne opatrenia pri užívaní;

   iii) interakcie s inými liekmi a iné interakcie (napríklad s alkoholom, tabakom, potravinami), ktoré môžu ovplyvniť pôsobenie lieku;

   iv) osobitné upozornenia;

d) nevyhnutné a bežné inštrukcie pre správne používanie, predovšetkým:

   i) dávkovanie;

   ii) spôsob a v prípade potreby aj cesta podávania;

   iii) frekvencia podávania, v prípade potreby s bližším určením vhodného času kedy sa liek môže alebo musí podávať;

   a prípadne v závislosti od charakteru výrobku:

   iv) dĺžka trvania liečby, ak by mala byť obmedzená;

   v) kroky, ktoré treba podniknúť v prípade predávkovania (ako sú príznaky, prvá pomoc);

   vi) čo robiť, ak bola vynechaná jedna dávka alebo viac dávok;

▼M4

vii) v prípade potreby indikácie rizika abstinenčného syndrómu;

viii) osobitné odporúčanie konzultovať s lekárom alebo prípadne s lekárnikom v prípade nejasností o používaní výrobku;

e) opis nežiaducich účinkov, ktoré môžu vzniknúť pri bežnom užívaní lieku, a v prípade potreby príslušné opatrenia pri vzniku nežiaduceho účinku; pacient musí byť vyslovene vyzvaný, aby svojmu lekárovi alebo lekárnikovi oznámil každý nežiaduci účinok, ktorý nie je uvedený v príbalovom letáku;

f) odkaz na čas použiteľnosti, uvedený na etikete a:

i) varovanie pred užívaním lieku po tomto dátume;

ii) prípadne osobitné preventívne opatrenia pri uchovávaní;

iii) v prípade potreby upozornenie, týkajúce sa určitých viditeľných príznakov pokazeného lieku;

iv) úplné kvalitatívne zloženie (účinných a pomocných látok) a kvantitatívne zloženie účinných látok, používajúc pri tom bežné názvy, pre každú prezentáciu lieku;

v) pre každú prezentáciu lieku liekovú formu a obsah v hmotnostných alebo objemových jednotkách alebo v jednotkách dávky;

vi) meno a adresa držiteľa povolenia na uvedenie na trh a prípadne aj mená jeho vymenovaných zástupcov v členských štátoch;

vii) názov a adresa výrobcu;

g) ak bolo pre liek v dotknutých členských štátoch vydané povolenie v súlade s článkami 28 až 39 pod rozličnými názvami, zoznam názvov, povolených pre jednotlivé členské štáty;

h) dátum poslednej revízie príbalového letáka.

2. Zoznam uvedený v písmene c) odseku 1 musí:

a) zohľadňovať konkrétne podmienky určitých kategórií užívateľov (detí, tehotných alebo dojčiacich žien, starých ľudí, osôb so špecifickými patologickými stavmi);

b) prípadne uvádzať možné účinky na schopnosť riadiť vozidlo alebo obsluhovať stroje;

c) zoznam tých pomocných látok, ktorých vedomosť je dôležitá pre bezpečné a účinné používanie lieku a ktoré sú uvedené v podrobných pokynoch, uverejnených podľa článku 65.

3. V príbalovom letáku budú vyjadrené výsledky konzultácií s cieľovou skupinou pacientov na zabezpečenie toho, aby bol čitateľný, jasný a ľahko použiteľný.

▼B

*Článok 60*

Členské štáty nesmú zakázať ani brániť uvedeniu lieku na trh na svojom území z dôvodov súvisiacich s označením alebo s príbalovým letákom, keď tieto vyhovujú požiadavkám tejto hlavy.

*Článok 61*

▼M4

1. Pri podávaní žiadosti o vydanie povolenia na uvedenie na trh sa orgánom, príslušným vydávať tieto povolenia na uvedenie na trh, predkladá jedna alebo viac makiet vonkajšieho a vnútorného obalu lieku spolu s príbalovým letákom. Príslušnému orgánu sa poskytujú aj

▼M4

výsledky hodnotení, uskutočnených v spolupráci s cieľovými skupinami pacientov.

▼B

2. Príslušný orgán odmietne vydať povolenie na uvedenie na trh, ak označenie alebo príbalový leták nezodpovedajú ustanoveniam tejto hlavy, alebo ak nie sú v súlade s údajmi uvedenými v súhrnnej charakteristike výrobku.

3. Všetky navrhnuté zmeny vzhľadu označenia alebo príbalového letáka, ktorými sa zaoberá táto hlava a nesúvisia so súhrnnou charakteristikou výrobku, musia byť predložené orgánu príslušnému na vydávanie povolení uvedenie na trh. Ak príslušný orgán nenamieta proti navrhovaným zmenám do 90 dní od oznámenia požiadavky, môže žiadateľ zmeny uskutočniť.

4. Skutočnosť, že príslušný orgán neodmietne vydať povolenie na uvedenie na trh podľa odseku 2 alebo zmenu označenia alebo príbalového letáka podľa odseku 3, nemení všeobecnú zákonnú zodpovednosť výrobcu ►M4 a ◄ držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

*Článok 62*

Vonkajší obal a príbalový leták môžu obsahovať symboly alebo piktogramy určené na objasnenie niektorých informácií uvedených v článkoch 54 a 59 ods. 1 a iné informácie zhodujúce sa so súhrnnou charakteristikou výrobku, ktoré sú užitočné ►M4 pre pacienta ◄ výchovu, s výnimkou akéhokoľvek prvku reklamnej povahy.

*Článok 63*

1. Údaje pre označovanie vymenované v článkoch 54, 59 a 62 sa uvádzajú v úradnom jazyku alebo jazykoch členského štátu, v ktorom sa výrobok uvádza na trh.

Prvý pododsek nebráni, aby tieto údaje boli uvedené v niekoľkých jazykoch za predpokladu, že vo všetkých jazykoch sa uvádzajú tie isté údaje.

▼M4

V prípade určitých liekov na ojedinelé ochorenia sa môžu údaje, vymenované v článku 54, na základe odôvodnenej žiadosti uviesť len v jednom z úradných jazykov spoločenstva.

2. Príbalový leták musí byť napísaný a navrhnutý tak, aby bol jasný a pochopiteľný a aby umožňoval užívateľom správne konať, v prípade potreby za pomoci zdravotníckych odborníkov. Príbalový leták musí byť jasne čitateľný v úradnom jazyku alebo v úradných jazykoch členského štátu, v ktorom je liek uvedený na trh.

Prvý pododsek nebráni tomu, aby bol príbalový leták vytlačený vo viacerých jazykoch, ak vo všetkých použitých jazykoch budú uvedené rovnaké informácie.

3. Ak liek nie je určený na priame dodanie pacientovi, príslušné orgány môžu vydať výnimku z povinnosti uvádzať určité údaje na etikete a v príbalovom letáku a z povinnosti, že príbalový leták musí byť napísaný v úradnom jazyku alebo v úradných jazykoch členského štátu, v ktorom je liek uvedený na trh.

▼B

*Článok 64*

Keď sa ustanovenia tejto hlavy nedodržiavajú a upozornenie dotknutej osoby ostalo bez účinku, príslušné orgány členských štátov môžu pozastaviť platnosť povolenia na uvedenie na trh do času, kým označenie

▼B

a príbalový leták dotknutého lieku nebudú uvedené do súladu s požiadavkami tejto hlavy.

▼M4

*Článok 65*

Komisia po konzultácii s členskými štátmi a dotknutými stranami vypracuje a zverejní podrobné pokyny, týkajúce sa predovšetkým:

a) znenia určitých osobitných upozornení pre určité kategórie liekov;

b) osobitných informačných potrieb, vzťahujúcich sa na lieky, ktoré sú dostupné bez receptu;

c) čitateľnosti údajov na etikete a v príbalovom letáku;

d) metód identifikácie a overovania pravosti liekov;

e) zoznamu pomocných látok, ktoré sa musia nachádzať na etikete liekov a spôsobu uvádzania týchto pomocných látok;

f) zosúladených opatrení na vykonanie článku 57.

▼B

*Článok 66*

1. Vonkajší obal a kontajner liekov obsahujúcich rádionuklidy musí byť označený v súlade s nariadeniami pre bezpečnú dopravu rádioaktívnych materiálov, ktoré ustanovila Medzinárodná agentúra pre atómovú energiu. Označenie musí okrem toho byť v zhode s ustanoveniami vysvetlenými v odsekoch 2 a 3.

2. Na štítku na ochrannom obale musia byť uvedené údaje uvedené v článku 54. Okrem toho označenie na ochrannom obale musí úplne vysvetliť kódovanie použité na nádobe, a v prípade potreby uvádzať množstvo rádioaktivity v dávke alebo v nádobe a počet kapsúl pre daný čas a deň, alebo počet mililitrov v kontajneri v prípade kvapalín.

3. Označenie nádoby musí obsahovať nasledujúce údaje:

— názov alebo kód lieku, vrátane názvu alebo chemickej značky rádionuklidu,

— číslo šarže a dátum trvanlivosti,

— medzinárodný symbol rádioaktivity,

▼M4

— názov a adresa výrobcu,

▼B

— množstvo rádioaktivity podľa odseku 2.

*Článok 67*

Príslušný orgán zabezpečí, aby bol podrobný leták s pokynmi priložený v baleniach rádioaktívnych liekov, rádionuklidových generátorov, rádionuklidových súprav alebo rádionuklidových prekurzorov. Text totho letáku musí byť v súlade s ustanoveniami článku 59. Okrem toho leták musí obsahovať všetky opatrenia, ktoré musí prijať používateľ a pacient počas prípravy a podávania lieku, a osobitné opatrenia pre zneškodňovanie obalu a jeho nepoužitého obsahu.

*Článok 68*

Bez toho, aby boli dotknuté ustanovenia článku 69, homeopatické lieky musia byť označené v súlade s ustanoveniami tejto hlavy a na štítkoch

▼B

sa jasnou a čitateľnou formou uvedie informácia o ich homeopatickej povahe.

*Článok 69*

1. Okrem jasného uvedenia slov „homeopatický liek“ na štítku, a v prípade potreby aj na príbalovom letáku sa, pri liekoch uvedených v článku 14 ods. 1, uvádzajú len nasledujúce informácie:

▼M4

— vedecký názov základu alebo základov, po ktorom nasleduje stupeň zriedenia, používajúc symboly liekopisu v súlade s článkom 1 ods. 5; ak sa homeopatický liek skladá z dvoch alebo viacerých základov, môžu sa vedecké názvy základov na etikete nahradiť vymysleným názvom,

▼B

— meno a adresa držiteľa registrácie a prípadne výrobcu,

— spôsob podávania a v prípade potreby cesta podávania,

— dátum trvanlivosti, jasne a presne (mesiac, rok),

— lieková forma,

— obsah predajného modelu,

— osobitné opatrenia pre uchovávanie, ak existujú,

— osobitné varovanie týkajúce sa lieku, ak to je potrebné,

— číslo výrobnej šarže,

— registračné číslo,

— „homeopatický liek bez schválených terapeutických indikácií“,

▼M4

— upozornenie, ktoré odporúča používateľovi, aby sa poradil s lekárom, ak príznaky pretrvávajú.

▼B

2. Bez ohľadu na odsek 1 členské štáty môžu požadovať používanie istých typov označovania, aby na nich boli uvedené:

— cena lieku,

— podmienky preplácania organizáciami sociálneho zabezpečenia.

HLAVA VI

**TRIEDENIE LIEKOV**

*Článok 70*

1. Keď sa udelí povolenie na uvedenie na trh, príslušné orgány určia zatriedenie lieku ako:

— liek viazaný na lekársky predpis,

— liek neviazaný na lekársky predpis.

Na tento účel sa použijú kritériá ustanovené v článku 71 ods. 1.

2. Príslušné orgány môžu stanoviť podkategórie liekov, ktoré môžu byť vydávané len na lekársky predpis. V takom prípade vychádzajú z tejto klasifikácie:

▼M4

(a) lieky na lekársky predpis s obnoviteľným alebo neobnoviteľným výdajom;

▼B

(b) lieky viazané na osobitný lekársky predpis;

▼M4

(c) lieky na „obmedzený“; lekársky predpis, vyhradené pre používanie v určitom špecializovanom prostredí.

▼B

*Článok 71*

1. Lieky sú viazané na lekársky predpis, keď:

— môžu predstavovať priamo alebo nepriamo nebezpečenstvo, aj keď sa používajú správne, ak sa užívajú bez lekárskeho dozoru, alebo

— sa často a vo veľkom rozsahu používajú nesprávne a v dôsledku toho predstavujú priame alebo nepriame nebezpečenstvo pre ľudské zdravie, alebo

— obsahujú látky alebo preparáty z nich, ktorých pôsobenie a/alebo nežiaduce účinky vyžadujú ďalší výskum, alebo

— zvyčajne ich predpisuje lekár na parenterálne podanie.

2. Pri zostavovaní podkategórie liekov viazaných na osobitný lekársky predpis členské štáty zohľadnia tieto faktory:

— liek obsahuje, v nevyňatom množstve látku klasifikovanú ako omamná látka alebo psychotropná látka v zmysle platných medzinárodných dohovorov, ako sú dohovory Organizácie spojených národov z roku 1961 a 1971, alebo

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

— liek obsahuje látku, ktorá sa z dôvodu svojej novosti alebo vlastností môže považovať za patriacu do skupiny uvedenej v druhej zarážke ako preventívne opatrenie.

3. Pri zostavovaní podkategórie liekov viazaných na obmedzený lekársky predpis členské štáty zohľadnia tieto faktory:

— liek kvôli svojim farmakologickým vlastnostiam alebo pre novosť, alebo v záujme verejného zdravotníctva, je vyhradený na liečbu, ktorá sa môže uskutočňovať iba v nemocničnom prostredí,

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

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

4. Príslušný orgán môže upustiť od uplatňovania odsekov 1, 2 a 3 so zreteľom na:

(a) maximálnu jednotlivú dávku, maximálnu dennú dávku, koncentráciu (silu), liekovú formu, niektoré typy balenia; a/alebo

(b) iné okolnosti používania, ktoré špecifikoval.

5. Ak príslušný orgán nezaradí lieky do podkategórií uvedených v článku 70 ods. 2, bez ohľadu na to zohľadní kritériá uvedené v odsekoch 2 a 3 tohto článku pri určovaní, či niektorý liek bude zatriedený ako liek viazaný iba na lekársky predpis.

▼B

*Článok 72*

Liekmi vydávanými bez lekárskeho predpisu sú tie, ktoré nespĺňajú kritériá vymenované v článku 71.

*Článok 73*

Príslušné orgány vypracujú zoznam liekov, ktoré sú na ich území viazané na lekársky predpis, s uvedením v prípade potreby kategórie triedenia. Tento zoznam budú každoročne aktualizovať.

▼M4

*Článok 74*

Ak sa príslušné orgány dozvedia nové fakty, posúdia ich a prípadne zmenia klasifikáciu lieku uplatnením kritérií uvedených v článku 71.

*Článok 74a*

Ak bola povolená zmena klasifikácie lieku na základe významných predklinických skúšok alebo klinických skúšok, príslušný orgán sa nemôže odvolávať na tieto skúšky alebo pokusy pri posudzovaní žiadosti iného žiadateľa o vydanie povolenia na uvedenie na trh alebo držiteľa povolenia na uvedenie na trh týkajúcej sa zmeny klasifikácie tej istej látky, a to v priebehu jedného roku od povolenia prvotnej zmeny.

▼B

*Článok 75*

Každý rok členské štáty oznámia Komisii a ostatným členským štátom zmeny, ktoré boli vykonané v zozname uvedenom v článku 73.

HLAVA VII

**VEĽKOOBCHODNÁ DISTRIBÚCIA LIEKOV**

*Článok 76*

►M4 1. ◄ Bez toho, aby bol dotknutý článok 6, členské štáty prijmú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili, že sa na ich území rozširujú iba také lieky, na ktoré bolo vydané povolenie na uvedenie na trh v súlade so zákonmi spoločenstva.

▼M4

2. V prípade veľkoobchodnej distribúcie a skladovania lieky podliehajú povoleniu na uvedenie na trh, vydaného podľa nariadenia (ES) č. 726/2004 alebo príslušnými orgánmi členského štátu v súlade s touto smernicou.

3. Každý distribútor, ktorý nie je držiteľom povolenia na uvedenie na trh a ktorý dováža výrobok z iného členského štátu, informuje držiteľa povolenia na uvedenie na trh a príslušný orgán v členskom štáte, do ktorého sa výrobok dováža, o svojom zámere dovážať ho. V prípade výrobkov, pre ktoré nebolo vydané povolenie v súlade s nariadením (ES) č. 726/2004, nemá toto informovanie príslušného orgánu vplyv na ďalšie postupy, zabezpečené právnymi predpismi tohto členského štátu.

▼B

*Článok 77*

1. Členské štáty prijmú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili, že veľkoobchodná distribúcia liekov bude viazaná na vlastnenie povolenia na vykonávanie veľkoobchodnej distribučnej činnosti s liekmi, v ktorom sa uvádza miesto, pre ktoré je platné.

2. Keď osoby, ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti môžu tiež podľa vnútroštátneho zákona vykonávať veľkoobchodnú distribučnú činnosť, vzťahuje sa na tieto osoby povinnosť vlastniť povolenie ustanovená v odseku 1.

3. Vlastníctvo povolenia na výrobu zahŕňa povolenie na veľkoobchodnú distribúciu liekov, na ktoré sa toto povolenie vzťahuje. Vlastníctvo povolenia na vykonávanie činnosti veľkoobchodného distribútora liekov neoslobodzuje od povinnosti vlastniť povolenie na výrobu a spĺňať podmienky ustanovené v tomto ohľade, dokonca aj v prípadoch, keď sú výroba alebo dovoz druhoradé.

4. Na požiadanie zo strany Komisie alebo ktoréhokoľvek členského štátu, členské štáty poskytnú všetky príslušné informácie týkajúce sa jednotlivých povolení, ktoré vydali podľa odseku 1.

5. Vykonávanie kontrol osôb vlastniacich povolenie vykonávať veľkoobchodnú distribučnú činnosť s liekmi a inšpekcie ich priestorov je v kompetencii členského štátu, ktorý vydal povolenie.

6. Členský štát, ktorý vydal povolenie uvedené v odseku 1, pozastaví platnosť tohto povolenia alebo ho zruší, ak sa prestanú plniť podmienky povolenia. Bezodkladne o tom informuje ostatné členské štáty a Komisiu.

7. Ak niektorý členský štát nadobudne názor, vo vzťahu k osobe vlastniacej povolenie vydané iným členským štátom podľa podmienok uvedených v odseku 1, že podmienky povolenia sa neplnia, alebo sa už neplnia, bezodkladne o tom informuje Komisiu a ostatné dotknuté členské štáty. Tieto štáty prijmú potrebné opatrenia a informujú Komisiu a prvý členský štát o prijatých rozhodnutiach a o dôvodoch týchto rozhodnutí.

*Článok 78*

Členské štáty zabezpečia, aby čas potrebný na proces vybavovania žiadosti o povolenie na veľkoobchodnú distribúciu nepresiahol 90 dní odo dňa, kedy príslušný orgán dotknutého členského štátu žiadosť dostal.

Príslušný orgán môže v prípade potreby požadovať, aby žiadateľ poskytol všetky potrebné informácie týkajúce sa podmienok povolenia. Keď orgán využije túto možnosť, lehota stanovená v prvom odseku sa pozastaví, kým požadované doplňujúce údaje nebudú poskytnuté.

*Článok 79*

Pre získanie povolenia na distribúciu musia žiadatelia spĺňať minimálne tieto požiadavky:

(a) musia mať k dispozícii vhodné priestory, zariadenia a vybavenie, aby zabezpečili správne uchovávanie a distribúciu liekov;

(b) musia mať personál, a najmä kvalifikovanú osobu určenú ako zodpovedného pracovníka, ktorý spĺňa podmienky ustanovené právnymi predpismi dotknutého členského štátu;

(c) musia sa zaviazať, že splnia povinnosti im uložené podľa podmienok článku 80.

▼B

*Článok 80*

Držitelia povolenia na distribúciu musia spĺňať minimálne tieto požiadavky:

(a) musia kedykoľvek sprístupniť priestory, zariadenia a vybavenie uvedené v článku 79 písm. a) osobám zodpovedným za ich inšpekciu;

(b) musia dostávať dodávky liekov iba od osôb, ktoré samy vlastnia povolenie na distribúciu, alebo ktoré sú oslobodené od povinnosti vlastniť takéto povolenie podľa článku 77 ods. 3;

(c) musia dodávať lieky iba osobám, ktoré samy vlastnia povolenie na distribúciu, alebo ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti v dotknutom členskom štáte;

(d) musia mať pripravený plán pre mimoriadne situácie, podľa ktorého zabezpečia účinné stiahnutie z trhu, nariadené príslušnými orgánmi alebo uskutočnené v spolupráci s výrobcom alebo držiteľom povolenia na uvedenie dotknutého lieku na trh;

(e) musia viesť záznamy buď formou faktúr o nákupe a predaji, alebo v počítači, alebo akoukoľvek inou formou, v ktorých sa uvádzajú, o každej prijatej alebo odoslanej zásielke lieku, aspoň tieto údaje:

— dátum,

▼M4

— názov lieku,

▼B

— prijaté alebo dodané množstvo,

— meno a adresa dodávateľa alebo prípadne príjemcu;

(f) musia uchovať záznamy uvedené pod písm. e) k dispozícii príslušným orgánom na účel inšpekcie po dobu piatich rokov;

(g) musia dodržiavať zásady a pravidlá správnej veľkoobchodnej distribučnej praxe liekov, ako sú ustanovené v článku 84.

▼M4

*Článok 81*

V súvislosti s dodávaním liekov do lekární a osobám, oprávneným vydávať lieky verejnosti, členské štáty nepožadujú od držiteľa distribučného povolenia, ktoré bolo vydané iným členským štátom, prísnejšie plnenie akýchkoľvek záväzkov, predovšetkým záväzkov verejnej služby, ako sú záväzky, ktorých plnenie požadujú od osôb, ktorým sami povolili vykonávať rovnocenné činnosti.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre liek a distribútori príslušného lieku, skutočne uvedeného na trh v členskom štáte, v rámci svojich zodpovedností zabezpečia primerané a plynulé dodávky tohto lieku do lekární a osobám, oprávneným vydávať lieky, tak, aby boli dostatočným množstvom zabezpečené potreby pacientov v príslušnom členskom štáte.

Opatrenia na realizáciu tohto článku by mali byť okrem toho odôvodnené ochranou záujmov verejného zdravotníctva a mali by byť primerané vzhľadom na cieľ takejto ochrany, a to v súlade s pravidlami zmluvy, predovšetkým s tými, ktoré sa týkajú voľného pohybu tovaru a konkurencie.

▼B

*Článok 82*

Pri dodávkach liekov osobe, ktorá má povolenie alebo je oprávnená vydávať lieky verejnosti v dotknutom členskom štáte musí veľkoob-

▼B

chodný distributér vlastniaci povolenie prikladať dokument, v ktorom je možné overiť:

— dátum,

▼M4

— názov a lieková forma lieku,

▼B

— dodané množstvo,

— meno a adresu dodávateľa a odosielateľa.

Členské štáty prijmú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili, že osoby, ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti budú schopné poskytnúť informácie, ktoré umožnia zistiť odbytovú cestu každého lieku.

*Článok 83*

Ustanovenia tejto hlavy nebránia uplatňovaniu prísnejších požiadaviek ustanovených členskými štátmi vo vzťahu k veľkoobchodnej distribúcii:

— omamných látok alebo psychotropných látok na svojom území,

— liekov vyrobených z krvi,

— imunologických liekov,

— rádioaktívnych liekov.

▼M4

*Článok 84*

Komisia zverejní metodické pokyny, týkajúce sa správnej distribučnej praxe. Túto problematiku konzultuje s Výborom pre lieky na humánne použitie a s Farmaceutickým výborom, ustanoveným na základe rozhodnutia Rady 75/320/EHS ([1]).

*Článok 85*

Táto hlava sa uplatňuje na homeopatické lieky,

▼B

HLAVA VIII

**REKLAMA**

*Článok 86*

1. Na účely tejto hlavy, „reklama liekov“ zahŕňa akúkoľvek formu podomového oboznamovania, agitačnú činnosť alebo podnecovanie smerujúce k podpore predpisovania, vydávania, predaja alebo spotreby lieku; rozumie sa ňou najmä:

— reklama liekov u širokej verejnosti,

— reklama liekov u osôb kvalifikovaných na ich predpisovanie alebo vydávanie,

— návštevy lekárskych zástupcov zabezpečujúcich odbyt liečiv u osôb kvalifikovaných na predpisovanie liekov,

— dodávanie vzoriek,

([1]) Ú. v. ES L 147, 9.6.1975, s. 23.

▼B

— poskytovanie podnetov smerujúcich k predpisovaniu alebo dodávaniu liekov, ako sú dary, ponuky alebo prísľuby akéhokoľvek prospechu alebo mimoriadnej odmeny, či peňažnej alebo vecnej, s výnimkou tých, ktorých hodnota je minimálna,

— sponzorovanie propagačných stretnutí, na ktorých sa zúčastňujú osoby kvalifikované na predpisovanie alebo vydávanie liekov,

— sponzorovanie vedeckých kongresov, na ktorých sa zúčastňujú osoby kvalifikované na predpisovanie alebo vydávanie liekov, a najmä s tým súvisiace preplácanie ich cestovných a ubytovacích výloh.

2. Táto hlava sa nevzťahuje na:

— označovanie a príbalové letáky, ktoré sú predmetom ustanovení hlavy V,

— korešpondenciu, ktorá môže byť doplnená materiálom nepropagačnej povahy, potrebná na zodpovedanie nejakej osobitnej otázky týkajúcej sa konkrétneho lieku,

— faktické, informatívne oznamy a odkazový materiál týkajúci sa napríklad zmien balenia, varovaní pred nežiaducimi účinkami ako súčasť všeobecných preventívnych opatrení pri liekoch, obchodných katalógoch a cenníkoch, za podmienky, že neobsahujú žiadne informácie o liekoch,

▼M4

— informácie, týkajúce sa zdravia alebo chorôb ľudí, za predpokladu, že neexistuje žiadny, ani nepriamy odkaz na lieky.

▼B

*Článok 87*

1. Členské štáty zakážu akúkoľvek reklamu liekov, na ktoré nebolo vydané povolenie na odbyt v súlade so zákonmi spoločenstva.

2. Reklama lieku sa musí v každej časti zhodovať s údajmi uvedenými v súhrnnej charakteristike výrobku.

3. Reklama liekov:

— musí podporovať racionálne používanie lieku prostredníctvom objektívnej prezentácie a bez zveličovania jeho vlastností,

— nesmie byť zavádzajúca.

▼M4

*Článok 88*

1. Členské štáty zakážu reklamu liekov pre širokú verejnosť v prípade tých liekov, ktoré:

a) sa smú vydávať len na základe lekárskeho predpisu, v súlade s hlavou VI;

b) obsahujú látky, definované medzinárodným dohovorom, napríklad Dohovormi OSN z rokov 1961 a 1971, ako psychotropné látky alebo ako omamné látky.

2. Lieky môžu byť predmetom reklamy pre širokú verejnosť, ak sú vzhľadom na svoje zloženie a účel určené na užívanie bez zásahu praktického lekára pri určovaní diagnózy alebo pri liečbe alebo sledovaní liečby, v prípade potreby, s poučením od lekárnika.

3. Členské štáty majú právo zakázať na svojom území reklamu liekov pre širokú verejnosť, ak sú uhrádzané na základe zdravotného poistenia.

▼M4

4. Zákaz, uvedený v odseku 1, sa neuplatňuje na očkovacie kampane, organizované priemyslom a schválené príslušnými orgánmi členských štátov.

5. Zákaz, uvedený v odseku 1, sa uplatňuje bez toho, aby bol dotknutý článok 14 smernice 89/552/EHS.

6. Členské štáty zakážu priamu distribúciu liekov verejnosti zo strany priemyslu na účely reklamy.

HLAVA VIIIa

**INFORMÁCIE A REKLAMA**

*Článok 88a*

V priebehu troch rokov od nadobudnutia účinnosti smernice 2004/726/ES po konzultáciách s organizáciami pacientov a spotrebiteľov, s organizáciami lekárov a lekárnikov, s členskými štátmi a s inými zúčastnenými stranami Komisia predloží Európskemu parlamentu a Rade správu o súčasných postupoch v súvislosti so zabezpečovaním informácií – predovšetkým prostredníctvom internetu – a o rizikách a prínosoch pre pacientov.

Po vykonaní analýzy uvedených údajov Komisia prípadne vypracuje návrhy, stanovujúce informačnú stratégiu, na zabezpečenie kvalitných, objektívnych, spoľahlivých a nepropagačných informácií o liekoch a o iných spôsoboch liečby a zaoberá sa otázkou spoľahlivosti informačných zdrojov.

▼B

*Článok 89*

1. Bez toho, aby bol dotknutý článok 88, každá reklama lieku na verejnosti musí:

(a) byť zostavená tak, aby bolo jasné, že správa je reklamou, a aby sa výrobok dal jasne rozpoznať ako liek;

(b) obsahovať minimálne tieto údaje:

— názov lieku, ako aj všeobecný názov, ak liek obsahuje iba jednu účinnú látku,

— informácie potrebné na správne používanie lieku,

— výslovnú a čitateľnú výzvu na starostlivé prečítanie pokynov na príbalovom letáku, alebo prípadne na vonkajšom obale.

▼M4

2. Členské štáty môžu rozhodnúť o tom, že reklama lieku pre širokú verejnosť môže napriek odseku 1 obsahovať len názov lieku alebo jeho medzinárodný neregistrovaný názov, ak taký existuje, alebo obchodnú značku, ak má slúžiť len ako reklamné pripomenutie.

▼B

*Článok 90*

Reklama lieku pre širokú verejnosť nesmie obsahovať žiadny prvok, ktorý:

(a) vyvoláva dojem, že lekárska konzultácia alebo chirurgický zákrok je nepotrebný, najmä ponúknutím diagnózy alebo navrhnutím liečenia poštou;

(b) vyvoláva dojem, že účinky užívania lieku sú zaručené, nie sú sprevádzané žiadnymi nežiaducimi účinkami, alebo sú lepšie alebo rovnaké, ako účinky inej liečby alebo lieku;

▼B

(c) tvrdí, že zdravie subjektu je možné zlepšiť užívaním lieku;

(d) tvrdí, že zdravie subjektu je možné ovplyvniť neužívaním lieku; tento zákaz neplatí pre očkovacie kampane uvedené v článku 88 ods. 4;

(e) je zameraný výlučne alebo hlavne na deti;

(f) týka sa odporúčaní vedcov, odborníkov v oblasti zdravia alebo osôb, ktoré nepatria ani k jednej z týchto skupín, ale pre svoju popularitu môžu podporiť spotrebu liekov;

(g) tvrdí, že liek je potravina, kozmetický alebo iný spotrebný výrobok;

(h) tvrdí, že bezpečnosť alebo účinnosť lieku spočíva v tom, že je prírodný;

(i) môže prostredníctvom opisu alebo podrobnej reprezentácie anamnézy viesť k mylnému samourčeniu diagnózy;

(j) odkazuje neprimerane, alarmujúco alebo klamlivo na tvrdenie vyliečenia;

(k) používa nesprávnym, alarmujúcim alebo zavádzajúcim spôsobom zobrazenia zmien v ľudskom tele, spôsobené ochorením alebo zranením, alebo pôsobením lieku na ľudské telo alebo na jeho časti.

▼M4

———————

▼B

*Článok 91*

1. Akákoľvek reklama lieku určená osobám kvalifikovaným na predpisovanie alebo vydávanie týchto výrobkov musí obsahovať:

— základné informácie zhodné so súhrnnou charakteristikou výrobku;

— zatriedenie lieku podľa jeho výdaja.

Členské štáty tiež môžu vyžadovať, aby takáto reklama obsahovala predajnú cenu alebo smernú cenu rôznych prezentácií a podmienky preplácania orgánmi sociálneho zabezpečenia.

▼M4

2. Členské štáty môžu rozhodnúť o tom, že reklama lieku pre osoby, oprávnené predpisovať alebo vydávať lieky, môže napriek odseku 1 obsahovať len názov lieku alebo jeho medzinárodný neregistrovaný názov, ak taký existuje, alebo obchodnú značku, ak má slúžiť len ako reklamné pripomenutie.

▼B

*Článok 92*

1. Celá dokumentácia týkajúca sa lieku, ktorý sa odovzdáva ako súčasť propagácie tohto výrobku osobám kvalifikovaným na jeho predpisovanie alebo vydávanie, musí obsahovať minimálne údaje vymenované v článku 91 ods. 1 a uvádzať dátum, kedy bola vypracovaná alebo naposledy revidovaná.

2. Všetky informácie obsiahnuté v dokumentácii uvedenej v odseku 1 musia byť presné, aktuálne, overiteľné a dostatočne úplné, aby príjemcovi umožnili urobiť si vlastný názor na terapeutickú hodnotu predmetného lieku.

3. Cenové ponuky, rovnako ako tabuľky a iné ilustračné prvky prevzaté z lekárskych časopisov alebo iných vedeckých prác a použité v dokumentácii uvedenej v odseku 1, musia byť reprodukované verne a musia byť presne uvedené pramene.

▼B

*Článok 93*

1. Lekárski zástupcovia dostanú vhodný výcvik od firmy, ktorá ich zamestnáva a musia mať dostatočné vedecké vedomosti, aby boli schopní poskytnúť čo najpresnejšie a najkompletnejšie informácie o lieku, ktorý propagujú.

2. Počas každej návštevy lekárski zástupcovia odovzdajú alebo dajú k dispozícii osobám, ktoré navštívili, súhrnnú charakteristiku každého lieku, ktorý predstavujú, a ak to dovoľujú právne predpisy členského štátu, spolu s podrobnými údajmi o cene a o podmienkach preplácania, ako je uvedené v článku 91 ods. 1.

3. Lekárski zástupcovia odovzdajú vedeckej službe uvedenej v článku 98 ods. 1 všetky informácie o použití lieku, ktorý propagujú, so zvláštnym odkazom na všetky nežiaduce reakcie, ktoré im ohlásili osoby, ktoré navštívili.

*Článok 94*

1. Keď sa lieky propagujú u osôb kvalifikovaných na ich predpisovanie alebo na ich vydávanie, nesmú sa týmto osobám dodávať, ponúkať ani sľubovať žiadne dary, peňažné ani vecné výhody, ani prospech, pokiaľ nie sú nízkej ceny a relevantné pre lekársku alebo lekárnickú prax.

▼M4

2. Pohostenie na propagačných podujatiach musí byť vždy prísne obmedzené len na svoj účel a nesmie sa poskytovať iným osobám ako zdravotníckym pracovníkom.

▼B

3. Osoby kvalifikované na predpisovanie alebo vydávanie liekov nesmú vyžadovať, ani prijať žiadny podnet zakázaný podľa odseku 1 alebo v rozpore s odsekom 2.

4. Odseky 1, 2 a 3 nemajú vplyv na zavedené opatrenia a obchodnú prax v členských štátoch, čo sa týka sa cien, obchodnej marže a zliav.

▼M4

*Článok 95*

Ustanovenia článku 94 ods. 1 nebrániia tomu, aby sa pohostenie priamo alebo nepriamo poskytovalo na podujatiach, určených výhradne na odborné a vedecké účely; takéto pohostenie musí byť vždy prísne obmedzené na hlavný vedecký účel podujatia; nesmie sa poskytovať iným osobám ako zdravotníckym pracovníkom.

▼B

*Článok 96*

1. Bezplatné vzorky sa poskytnú výnimočne iba osobám kvalifikovaným na ich predpisovanie a za týchto podmienok:

(a) počet vzoriek každého lieku na predpis na každý rok je obmedzený;

(b) všetky dodávky vzoriek sa uskutočnia na písomnú žiadosť predpisujúceho agenta, podpísanú a s uvedeným dátumom;

(c) dodávané vzorky musia byť evidované a musia mať primeraný systém kontroly;

▼M4

(d) žiadna vzorka nesmie byť väčšia ako najmenšie balenie na trhu;

▼B

(e) každá vzorka musí mať nápis „bezplatná lekárska vzorka – nepredajné“ alebo iné znenie s rovnakým významom;

(f) ku každej vzorke je priložená kópia súhrnnej charakteristiky výrobku;

(g) dodávať sa nesmú žiadne vzorky liekov obsahujúce psychotropné látky alebo omamné látky v zmysle medzinárodných dohovorov, ako sú dohovory Organizácie spojených národov z rokov 1961 a 1971.

2. Členské štáty môžu zaviesť ďalšie obmedzenia na distribúciu niektorých liekov.

*Článok 97*

1. Členské štáty zabezpečia primerané a účinné metódy sledovania reklamy liekov. Tieto metódy, ktoré môžu byť založené na systéme predchádzajúcej kontroly, musia v každom prípade obsahovať právnu úpravu, podľa ktorej osoby alebo organizácie, ktoré sa podľa vnútroštátnych právnych predpisov považujú za osoby, ktoré majú oprávnený záujem na zakázaní akejkoľvek reklamy, ktorá nie je v súlade s touto hlavou, môžu podať súdnu žalobu proti takej reklame, alebo obrátiť sa vo veci takej reklamy na príslušný správny orgán, aby buď rozhodol o sťažnosti, alebo aby začal príslušné súdne konanie.

2. Podľa právnych ustanovení uvedených v odseku 1, členské štáty prenesú na súdy alebo správne orgány právomoci, ktoré im umožnia, v prípadoch, keď sú takéto opatrenia nevyhnutné, zohľadniť všetky záujmy, najmä však verejný záujem:

— nariadiť ukončenie alebo začať príslušné súdne konanie vo veci vydania príkazu na ukončenie klamlivej reklamy, alebo

— ak klamlivá reklama ešte nebola uverejnená, ale uverejnenie sa bezprostredne blíži, nariadiť zakázanie alebo začať príslušné súdne konanie vo veci zákazu takého uverejnenia,

dokonca bez dôkazu o skutočnej strate, škode, úmysle alebo nedbalosti na strane propagátora.

3. Členské štáty podniknú opatrenia, aby opatrenia uvedené v druhom pododseku boli prijaté v skrátenom konaní, buď s prechodným účinkom, alebo s definitívnym účinkom.

Každý členský štát sám rozhodne, ktorú z dvoch možností uvedených v prvom pododseku si zvolí.

4. Členské štáty môžu preniesť na súdy alebo správne orgány právomoci, ktoré im umožnia, s cieľom odstrániť pokračujúce účinky klamlivej reklamy, ktorej ukončenie bolo nariadené konečným rozhodnutím:

— žiadať uverejnenie tohto rozhodnutia v plnom znení alebo v časti a v takej forme, akú považujú za primeranú,

— žiadať okrem toho uverejnenie vyhlásenia o náprave.

5. Odseky 1 až 4 nevylučujú dobrovoľnú kontrolu reklamy liekov samoregulačnými orgánmi a okrem súdneho alebo správneho konania, uvedeného v odseku 1, obrátenie sa na také orgány, ak je konanie pred takými orgánmi možné.

*Článok 98*

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vytvorí vo svojom podniku vedeckú službu, ktorá bude mať na starosti informácie o liekoch, ktoré uvádza na trh.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má tieto povinnosti:

▼B

— sprístupniť alebo odovzdať orgánom alebo úradom zodpovedným za sledovanie reklamy liekov vzorku každej reklamy vychádzajúcej z jeho podniku, spolu s vyhlásením o osobách, ktorým je určená, o spôsobe šírenia a o dátume prvého šírenia,

— zabezpečiť súlad reklamy liekov svojho podniku s požiadavkami tejto hlavy,

— overiť, či lekárski zástupcovia, ktorých zamestnáva jeho podnik boli primerane odborne zaškolení a plnia povinnosti im uložené v článku 93 ods. 2 a 3,

— poskytnúť orgánom alebo úradom zodpovedným za sledovanie reklamy liekov informácie a pomoc, o ktoré požiadajú pri výkone svojej zodpovednosti,

— zabezpečiť, aby sa rozhodnutia orgánov a úradov zodpovedných za sledovanie reklamy liekov zrealizovali bezodkladne a v plnej miere.

▼M4

3. Členské štáty nesmú zakazovať spoločnú propagáciu lieku držiteľom povolenia na uvedenie na trh a jednou alebo viacerými spoločnosťami, ktoré sú ním poverené.

▼B

*Článok 99*

Členské štáty prijmú príslušné opatrenia na zabezpečenie uplatňovania ustanovení tejto hlavy a najmä stanovia, aké tresty sa uložia, ak sa ustanovenia prijaté na vykonávanie tejto hlavy porušia.

▼M4

*Článok 100*

Reklama homeopatických liekov, uvedených v článku 14 ods. 1, podlieha ustanoveniam tejto hlavy s výnimkou článku 87 ods. 1.

V reklamách takýchto liekov sa však môžu používať len informácie, uvedené v článku 69 ods. 1.

▼B

HLAVA IX

**DOHĽAD NAD LIEKMI (FARMAKOBDELOSŤ)**

*Článok 101*

Členské štáty prijmú príslušné opatrenia, aby podnietili lekárov a iných zdravotníckych pracovníkov, aby hlásili podozrenie na nežiaduce účinky príslušným orgánom.

▼M4

Členské štáty môžu zaviesť špecifické požiadavky na lekárov a na iných zdravotníckych pracovníkov v súvislosti s nahlasovaním podozrení na závažné alebo neočakávané nežiaduce účinky.

*Článok 102*

Na účely zabezpečenia prijímania vhodných a zosúladených regulačných rozhodnutí, týkajúcich sa liekov, povolených v rámci spoločenstva, vzhľadom na získané informácie o nežiaducich účinkoch na lieky za bežných podmienok používania, členské štáty používajú systém dohľadu nad liekmi. Tento systém sa využíva na zhromažďovanie informácií, užitočných pre monitorovanie liekov, s mimoriadnym dôrazom na nežiaduce účinky u ľudí, a na vedecké hodnotenie takýchto informácií.

▼M4

Členské štáty zabezpečia, aby sa vhodné informácie, zhromaždené v rámci tohto systému, poskytovali aj iným členským štátom a Agentúre. Informácie sa vkladajú do databázy, uvedenej v písmene l) druhého pododseku článku 57 ods. 1 nariadenia (ES) č. 726/2004 a musia byť vždy dostupné pre všetky členské štáty a bezodkladne sprístupnené verejnosti.

Tento systém musí zohľadňovať aj všetky dostupné informácie o nesprávnom používaní alebo zneužívaní liekov, ktoré môžu mať vplyv na posudzovanie ich prínosu a rizík.

*Článok 102a*

Správa fondov, určených na činnosti, súvisiace s dohľadom nad liekmi, s prevádzkou komunikačných sietí a s dozorom nad trhom, podlieha neustálej kontrole príslušných orgánov, aby sa zabezpečila nezávislosť týchto činností.

▼B

*Článok 103*

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh musí mať trvale a nepretržite k dispozícii primerane kvalifikovanú osobu zodpovednú za dozor nad liekmi (farmakobdelosť).

▼M4

Táto kvalifikovaná osoba musí mať trvalé bydlisko v spoločenstve a je zodpovedná za:

▼B

(a) vybudovanie a udržiavanie systému, pomocou ktorého sa zabezpečí, že informácie o všetkých podozreniach na nežiaduce účinky, ktoré sa nahlásia personálu spoločnosti a lekárskym zástupcom, sa zhromaždia a porovnajú, aby boli prístupné aspoň na jednom mieste v rámci spoločenstva;

(b) prípravu správ uvedených v článku 104 pre príslušné orgány, v takej forme akú tieto orgány stanovia, v súlade s pokynmi uvedenými v článku 106 ods. 1;

(c) zabezpečenie rýchlej a úplnej informácie na každú požiadavku od príslušných orgánov na poskytnutie doplňujúcich informácií potrebných pre hodnotenie prospešnosti alebo rizík lieku, vrátane poskytnutia informácií o objeme predaja alebo o počte liekov predpísaných na lekársky predpis;

(d) poskytnutie akýchkoľvek ďalších informácií príslušným orgánom, ktoré sú dôležité pre vyhodnotenie prospešnosti a rizík liekov, vrátane príslušných informácií o štúdiách bezpečnosti po vydaní povolenia.

▼M4

*Článok 104*

1. Od držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa požaduje, aby viedol podrobné záznamy o všetkých podozreniach na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli buď v spoločenstve alebo v tretej krajine.

Informácie o týchto účinkoch sa, okrem výnimočných situácií, elektronicky posielajú v podobe správy v súlade s predpismi, uvedenými v článku 106 ods. 1.

2. Od držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa požaduje, aby zaznamenával všetky podozrenia na závažné nežiaduce účinky, o ktorých sa dozvie od zdravotníckych odborníkov, a aby ich okamžite hlásil príslušnému orgánu členského štátu, na území ktorého takáto udalosť vznikla, a to najneskôr do 15 dní od prijatia príslušnej informácie.

▼M4

3. Od držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa požaduje, aby zaznamenával všetky ostatné podozrenia na závažné nežiaduce účinky, ktoré zodpovedajú nahlasovacím kritériám v súlade s predpismi, uvedenými v článku 106 ods. 1, a u ktorých sa dá očakávať, že o nich držiteľ povolenia na uvedenie na trh vie, a ihneď ich oznámi príslušnému orgánu členského štátu, na území ktorého takáto udalosť vznikla, a to najneskôr do 15 dní od prijatia príslušnej informácie.

4. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zabezpečí, aby všetky podozrenia zo závažných neočakávaných nežiaducich účinkov a všetky podozrivé šírenia infekcií prostredníctvom lieku, ktoré sa prejavia na území tretej krajiny, boli okamžite oznámené v súlade s predpismi, uvedenými v článku 106 ods. 1, tak, aby agentúra a príslušné orgány členských štátov, v ktorých bolo pre liek vydané povolenie, boli informované o tejto skutočnosti, a to najneskôr do 15 dní od prijatia príslušnej informácie.

5. Odlišne od odsekov 2, 3 a 4, držiteľ povolenia na uvedenie na trh v prípade liekov, ktoré podliehajú smernici 87/22/EHS alebo ktoré vyhovujú postupom, uvedeným v článkoch 28 a 29 tejto smernice alebo ktoré boli podrobené postupom podľa článkov 32, 33 a 34 tejto smernice, zabezpečí, aby všetky podozrenia na závažné nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v spoločenstve, boli oznámené takým spôsobom, aby boli dostupné pre referenčný členský štát alebo pre ktorýkoľvek príslušný orgán, vystupujúci v úlohe referenčného členského štátu. Referenčný členský štát preberá zodpovednosť za analýzu a sledovanie takýchto nežiaducich účinkov.

6. Pokiaľ iné požiadavky neboli stanovené ako podmienka pre vydanie povolenia na uvedenie na trh alebo následne podľa predpisov, uvedených v článku 106 ods. 1, správy o všetkých nežiaducich účinkoch sa podávajú príslušným orgánom v podobe periodických aktualizovaných správ o bezpečnosti, buď okamžite na požiadanie alebo minimálne raz za šesť mesiacov počas prvých dvoch rokov od prvotného uvedenia lieku na trh a raz ročne v priebehu nasledujúcich dvoch rokov. Potom sa tieto správy podávajú v trojročných intervaloch alebo bezodkladne na požiadanie.

Periodické aktualizované správy o bezpečnosti musia obsahovať vedecké hodnotenie vyváženosti rizika a prínosu lieku.

▼M7

7. Komisia môže zmeniť a doplniť odsek 6 vzhľadom na skúsenosti získané v rámci jeho uplatňovania. Uvedené opatrenie zamerané na zmenu nepodstatných prvkov tejto smernice sa prijme v súlade s regulačným postupom s kontrolou uvedeným v článku 121 ods. 2a.

▼M4

8. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh môže po vydaní povolenia na uvedenie na trh požiadať o zmenu časových lehôt, uvedených v odseku 6, v súlade s postupom, stanoveným nariadením Komisie (ES) č. 1084/2003 ([1]).

9. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nesmie oznámiť informácie, týkajúce sa dohľadu nad liekmi, širokej verejnosti, v súvislosti s jeho povoleným liekom, bez predchádzajúceho alebo súčasného informovania príslušného orgánu.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v každom prípade zabezpečí, aby sa takéto informácie podávali objektívne a aby neboli zavádzajúce.

Členské štáty prijmú nevyhnutne potrebné opatrenia na zabezpečenie toho, aby bol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, ktorý nesplní tieto povinnosti, podrobený účinným, primeraným a odrádzajúcim postihom.

([1]) Ú. v. ES L 159, 27.6.2003, s. 1.

▼M4

*Článok 105*

1. Agentúra zriadi v spolupráci s členskými štátmi a Komisiou sieť na spracovanie údajov na účely uľahčenia výmeny informácií o dohľade nad liekmi, týkajúcom sa liekov, uvedených na trh v spoločenstve, aby mohli tieto informácie využívať všetky príslušné orgány súčasne.

2. Používaním siete, uvedenej v odseku 1, členské štáty zabezpečia, aby boli správy o podozreniach na závažné nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli na ich území, ihneď k dispozícii agentúre a ostatným členským štátom, v každom prípade najneskôr v priebehu 15 dní od ich oznámenia.

3. Členské štáty zabezpečia, aby boli správy o podozreniach na závažné nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli na ich území, ihneď k dispozícii držiteľovi povolenia na uvedenie na trh, v každom prípade najneskôr v priebehu 15 dní od ich oznámenia.

*Článok 106*

1. Aby sa uľahčila výmena informácií o dohľade nad liekmi v rámci spoločenstva, Komisia po konzultácii s agentúrou, členskými štátmi a so zúčastnenými stranami, vypracuje metodické pokyny o zbere, overovaní a prekladaní správ o nežiaducich účinkoch, vrátane technických požiadaviek na elektronickú výmenu informácií o dohľade nad liekmi v súlade s medzinárodne dohodnutými formátmi, a uverejní odkaz na medzinárodne dohodnutú lekársku terminológiu.

Držitelia povolení na uvedenie na trh, konajúc v súlade s metodickými pokynmi, používajú pri nahlasovaní nežiaducich účinkov medzinárodne dohodnutú lekársku terminológiu.

Tieto predpisy sa uverejnia v zväzku 9 pravidiel, ktoré sú platné pre lieky v Európskom spoločenstve a zohľadňujú prácu, vykonanú v oblasti medzinárodnej harmonizácie dohľadu nad liekmi.

2. Pri výklade definícií, uvedených v bodoch 11 až 16 článku 1 a zásad, naznačených v tejto hlave, používajú držitelia povolení na uvedenie na trh a príslušné orgány predpisy, uvedené v odseku 1.

*Článok 107*

1. Ak v dôsledku hodnotenia údajov dohľadu nad liekmi členský štát dospeje k názoru, že by sa mala platnosť povolenia na uvedenie na trh pozastaviť, zrušiť alebo by sa malo povolenie zmeniť v súlade s predpismi, uvedenými v článku 106 ods. 1, bezodkladne o tom informuje agentúru, ostatné členské štáty a držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

2. Ak na účely ochrany verejného zdravotníctva je potrebný neodkladný zásah, príslušný štát môže pozastaviť platnosť povolenia na uvedenie na trh pre liek, ak najneskôr nasledujúci pracovný deň o tom informuje agentúru, Komisiu a ostatné členské štáty.

Ak v súlade s odsekom 1 alebo s prvým pododsekom tohto odseku je agentúra informovaná o pozastavení alebo zrušení platnosti povolenia na uvedenie na trh, výbor vypracuje svoje stanovisko v časovej lehote, v závislosti od naliehavosti prípadu. Výbor môže v prípade zmien povolenia na uvedenie na trh vypracovať svoje stanovisko na základe žiadosti členského štátu.

Komisia môže, konajúc na základe tohto stanoviska, požiadať všetky členské štáty, v ktorých sa s liekom obchoduje, o bezodkladné prijatie dočasných opatrení.

▼M7

Rozhodnutie o konečných opatreniach týkajúcich sa výrobku sa prijme v súlade s riadiacim postupom uvedeným v článku 121 ods. 3.

*Článok 108*

Komisia prijme všetky zmeny a doplnenia, ktoré môžu byť potrebné na aktualizáciu ustanovení článkov 101 až 107 s cieľom zohľadniť vedecký a technický pokrok. Uvedené opatrenia zamerané na zmenu nepodstatných prvkov tejto smernice sa prijmú v súlade s regulačným postupom s kontrolou uvedeným v článku 121 ods. 2a.

▼B

HLAVA X

**OSOBITNÉ USTANOVENIA PRE LIEKY VYROBENÉ Z ĽUDSKEJ KRVI A PLAZMY**

▼M1

*Článok 109*

Na odber a skúšanie ľudskej krvi a plazmy sa uplatňuje smernica Európskeho parlamentu a Rady 2002/98/ES z 27. januára 2003, ktorou sa ustanovujú normy kvality a bezpečnosti pre odber, skúšanie, spracovanie, uskladňovanie a distribúciu ľudskej krvi a zložiek krvi a ktorou sa mení a dopĺňa smernica 2001/83/ES. ([1])

▼B

*Článok 110*

Členské štáty prijmú všetky potrebné opatrenia na podporu sebestačnosti spoločenstva v ľudskej krvi alebo ľudskej plazme. S týmto cieľom podporujú dobrovoľné bezplatné darcovstvo krvi a plazmy a prijmú potrebné opatrenia na rozvoj a výrobu a použitia výrobkov vyrobených z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy pochádzajúcej z dobrovoľného bezplatného darcovstva. Tieto opatrenia oznámia Komisii.

HLAVA XI

**DOZOR A SANKCIE**

*Článok 111*

▼M4

1. Príslušný orgán dotknutého členského štátu zabezpečí, aby sa dodržiavali zákonné požiadavky, platné pre lieky, a to prostredníctvom opakovaných inšpekcií a v prípade potreby neohlásených inšpekcií, a prípadne tým, že požiada úradne určené laboratórium na kontrolu liečiv alebo laboratórium, vymenované na tento účel, o vykonanie skúšania vzoriek.

Okrem toho môže príslušný orgán vykonávať neohlásené inšpekcie v priestoroch výrobcov účinných látok používaných ako vstupné suroviny alebo v priestoroch držiteľov povolenia na uvedenie na trh vždy, keď sa domnieva, že existujú dôvody predpokladať nedodržiavanie zásad a metodických pokynov o správnej výrobnej praxi, uvedených v článku 47. Tieto inšpekcie môže na požiadanie vykonávať aj členský štát, Komisia alebo agentúra.

Na účely overenia toho, či údaje predložené na účely získania osvedčenia o zhode zodpovedajú monografiám Európskeho liekopisu, môže normalizačný orgán pre nomenklatúru a normy dodržiavania kvality

([1]) Ú. v. ES L 33, 8.2.2003, s. 30.

▼M4

v zmysle dohovoru, týkajúceho sa vypracovania Európskeho liekopisu ([1]) (Európske riaditeľstvo pre kvalitu liekov), požiadať Komisiu alebo agentúru o vykonanie takejto inšpekcie, ak je príslušná vstupná surovina predmetom monografie Európskeho liekopisu.

Príslušný orgán príslušného členského štátu môže vykonať inšpekciu u výrobcu vstupnej suroviny aj na osobitnú žiadosť samotného výrobcu.

Takéto inšpekcie vykonávajú predstavitelia, ktorí zastupujú príslušné orgány, a ktorí sú oprávnení:

a) vykonávať inšpekcie výrobných a obchodných zariadení výrobcov liekov alebo účinných látok, používaných ako vstupné suroviny, a akýchkoľvek laboratórií, používaných držiteľom povolenia na výrobu na uskutočňovanie kontrol podľa článku 20;

b) odoberať vzorky aj na účely nezávislého skúšania, uskutočňovaného úradne určeným laboratóriom na kontrolu liečiv alebo laboratóriom, určeným na tento účel členským štátom;

c) preverovať všetky dokumenty, týkajúce sa predmetu inšpekcie, na základe opatrení, platných v členských štátoch k 21. máju 1975, obmedzujúcich tieto právomoci v prípade opisu výrobnej metódy;

d) vykonávať inšpekcie priestorov, archívnych záznamov a dokumentov držiteľov povolenia na uvedenie na trh alebo akýchkoľvek firiem, poverených držiteľom povolenia na uvedenie na trh realizovať činnosti, uvedené v hlave IX, a najmä v článkoch 103 a 104.

▼B

2. Členské štáty prijmú potrebné opatrenia, aby výrobné postupy použité pri výrobe imunologických liekov boli starostlivo validované, a aby umožnili zabezpečiť stálu zhodu šarží.

▼M4

3. Po každej inšpekcii, vykonanej podľa odseku 1, predstavitelia, ktorí zastupujú príslušné orgány, podávajú správu o tom, či výrobca dodržiava zásady a metodické pokyny o správnej výrobnej praxi, uvedené v článku 47, alebo prípadne požiadavky, stanovené v článkoch 101 až 108. Obsah týchto správ sa oznamuje výrobcovi alebo držiteľovi povolenia na uvedenie na trh, ktorý bol podrobený inšpekcii.

4. Bez toho, aby boli dotknuté akékoľvek úpravy medzi spoločenstvom a tretími krajinami, členský štát, Komisia alebo agentúra môžu požadovať, aby sa výrobca, pôsobiaci v tretej krajine, podrobil inšpekcii podľa odseku 1.

5. V priebehu 90 dní od inšpekcie, vykonanej podľa odseku 1, sa výrobcovi musí vydať osvedčenie o správnej výrobnej praxi, ak výsledok inšpekcie ukáže, že výrobca dodržiava zásady a metodické pokyny o správnej výrobnej praxi, stanovené právnymi predpismi spoločenstva.

Ak bola inšpekcia vykonaná ako súčasť certifikačnej procedúry pre monografie Európskeho liekopisu, musí sa vydať aj príslušné osvedčenie.

6. Členské štáty zapisujú vydané osvedčenia o správnej výrobnej praxi do databázy spoločenstva, spravovanej agentúrou v mene spoločenstva.

7. Ak výsledkom inšpekcie, vykonanej podľa odseku 1, je záver, že výrobca nedodržiava zásady a metodické pokyny o správnej výrobnej praxi, stanovené právnymi predpismi spoločenstva, táto informácia sa zapíše do databázy spoločenstva, uvedenej v odseku 6.

([1]) Ú. v. ES L 158, 25.6.1994, s. 19.

▼B

*Článok 112*

Členské štáty prijmú všetky príslušné opatrenia, aby zabezpečili, že držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, a v prípade potreby aj držiteľ povolenia na výrobu, podajú dôkaz o vykonaných kontrolách lieku a/alebo zložiek a medziproduktov výrobného procesu v súlade s postupmi ustanovenými v článku 8 ods. 3 písm. h).

*Článok 113*

Za účelom uplatňovania článku 112 členské štáty vyžadujú od výrobcov imunologických liekov, aby príslušnému orgánu predložili kópie všetkých správ o kontrole podpísané kvalifikovanou osobou v súlade s článkom 51.

*Článok 114*

1. Členský štát môže v prípadoch, keď to považuje za potrebné v záujme verejného zdravia, vyžadovať od držiteľa povolenia na uvedenie na trh:

— živej vakcíny,

— imunologického lieku používaného pri primárnej imunizácii malých detí/kojencov alebo iných rizikových skupín,

— imunologického lieku používaného v imunizačných programoch verejného zdravia,

— nových imunologických liekov alebo imunologických liekov vyrobených novými alebo zmenenými technológiami alebo nových výrobkov u konkrétneho výrobcu v priebehu prechodného obdobia, ktoré sa bežne určuje v povolení na uvedenie na trh,

aby predložil vzorky z každej šarže výrobku a/alebo lieku pred jeho uvedením na trh na preskúšanie v ►M4 úradne určenom laboratóriu na kontrolu liečiv alebo laboratóriom, vymenovaným na tento účel členským štátom ◄, pokiaľ, v prípade šarže vyrobenej v inom členskom štáte, príslušný orgán tohto členského štátu už prv nepreskúšal uvedenú šaržu a nepodal vyhlásenie o jej zhode so schválenými technickými požiadavkami. Členské štáty zabezpečia, aby sa každé také preskúmanie ukončilo do 60 dní od prijatia vzoriek.

2. Keď to je v záujme verejného zdravia ustanovené právnym predpisom niektorého členského štátu, príslušné orgány môžu vyžadovať od držiteľa povolenia na uvedenie liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy na trh, aby predložil vzorky z každej šarže výrobku a/alebo lieku na kontrolu v ►M4 úradne určenom laboratóriu na kontrolu liečiv alebo laboratóriom, vymenovaným na tento účel členským štátom ◄ pred ich uvedením do voľného obehu, pokiaľ príslušné orgány iného členského štátu už prv nepreskúšali danú šaržu a nepodali vyhlásenie o jej zhode so schválenými technickými požiadavkami. Členské štáty zabezpečia, aby sa každé také preskúmanie ukončilo do 60 dní od prijatia vzoriek.

*Článok 115*

Členské štáty prijmú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili dôkladnú validáciu výrobných a čistiacich procesov používaných pri príprave liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy, dosahovania rovnorodosti jednotlivých šarží a zaručili, pokiaľ to dovoľuje stav technológie, neprítomnosť špecifickej vírusovej kontaminácie. Z tohto dôvodu výrobcovia oznámia príslušným orgánom metódu použitú na zníženie alebo vylúčenie patogénnych vírusov, ktoré sa prenášajú liekmi vyrobenými z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy.

▼B

Príslušný orgán môže predložiť vzorky výrobku a/alebo liek na kontrolu štátnemu laboratóriu alebo inému laboratóriu určenému na tento účel, buď v priebehu preskúmavania žiadosti podľa článku 19, alebo po vydaní povolenia na uvedenie na trh.

▼M4

*Článok 116*

Príslušné orgány pozastavia, zrušia, alebo zmenia povolenie na uvedenie na trh, ak dospejú k názoru, že liek je za bežných podmienok používania škodlivý, že má nedostatočnú terapeutickú účinnosť, že vyváženosť rizika a prínosu nie je za bežných podmienok používania pozitívna alebo že nemá deklarované kvalitatívne a kvantitatívne zloženie. Terapeutická účinnosť je nedostatočná vtedy, keď sa zistí, že liek neumožňuje dosiahnuť terapeutické výsledky.

Povolenie sa pozastaví, zruší alebo zmení vtedy, ak sú údaje, pripojené k žiadosti podľa článku 8 alebo podľa článkov 10, 10a, 10b, 10c a 11, nesprávne, alebo ak neboli zmenené v súlade s článkom 23, alebo ak sa nevykonali kontrolné opatrenia podľa článku 112.

▼B

*Článok 117*

▼M4

1. Bez toho, aby boli dotknuté opatrenia, uvedené v článku 116, členské štáty podniknú všetky vhodné kroky na zabezpečenie toho, aby bol výdaj lieku zakázaný a liek bol stiahnutý z trhu, ak sa zistí, že:

a) liek je za bežných podmienok používania škodlivý; alebo

b) má nedostatočnú terapeutickú účinnosť; alebo

c) vyváženosť rizika a prínosu nie je za povolených podmienok používania priaznivá; alebo

d) nemá deklarované kvalitatívne a kvantitatívne zloženie; alebo

e) neboli vykonané kontroly lieku a/alebo jeho zložiek a kontroly medziproduktov počas výrobného procesu alebo ak nebola splnená niektorá iná požiadavka alebo povinnosť, súvisiaca s vydaním povolenia na výrobu.

▼B

2. Príslušný orgán môže obmedziť zákaz vydávať liek alebo jeho stiahnutie z trhu na tie šarže, ktoré sú predmetom sporu.

*Článok 118*

1. Príslušný orgán pozastaví alebo zruší platnosť povolenia na výrobu na niektorú kategóriu prípravkov alebo na všetky prípravky, keď sa prestane plniť ktorákoľvek z požiadaviek ustanovených v článku 41.

2. Okrem opatrení špecifikovaných v článku 117, príslušný orgán môže pozastaviť výrobu alebo dovoz liekov prichádzajúcich z tretích krajín, alebo pozastaviť platnosť povolenia na výrobu alebo povolenie zrušiť pre kategóriu prípravkov alebo pre všetky prípravky, keď nie sú v zhode s článkami 42, 46, 51 a 112.

▼M4

*Článok 119*

Ustanovenia tejto hlavy sa uplatňujú na homeopatické lieky.

▼B

HLAVA XII

**STÁLY VÝBOR**

▼M7

*Článok 120*

Komisia prijme všetky zmeny potrebné na úpravu prílohy I s cieľom zohľadniť vedecký a technický pokrok. Uvedené opatrenia zamerané na zmenu nepodstatných prvkov tejto smernice sa prijmú v súlade s regulačným postupom s kontrolou uvedeným v článku 121 ods. 2a.

▼M4

*Článok 121*

1. Komisii pri plnení úloh, súvisiacich s prispôsobovaním technickému pokroku smerníc o odstraňovaní technických prekážok pri obchodovaní v odvetví liekov, pomáha Stály výbor pre lieky na humánne použitie, ďalej len „Stály výbor“.

2. V prípade odkazu na tento odsek sa uplatňujú články 5 a 7 rozhodnutia 1999/468/ES, so zreteľom na ustanovenia článku 8 tejto smernice.

Časové obdobie, uvedené v článku 5 ods. 6 smernice 1999/468/ES, sa stanovuje na tri mesiace.

▼M7

2a. Ak sa odkazuje na tento odsek, uplatňuje sa článok 5a ods. 1 až 4 a článok 7 rozhodnutia 1999/468/ES so zreteľom na jeho článok 8.

▼M4

3. V prípade odkazu na tento odsek sa uplatňujú články 4 a 7 rozhodnutia 1999/468/ES, so zreteľom na ustanovenia článku 8 tejto smernice.

Časové obdobie, uvedené v článku 4 ods. 3 smernice 1999/468/ES, sa stanovuje na jeden mesiac.

▼M7

4. Rokovací poriadok stáleho výboru sa zverejní.

▼B

HLAVA XIII

**VŠEOBECNÉ USTANOVENIA**

▼M4

*Článok 122*

1. Členské štáty prijmú vhodné opatrenia na zabezpečenie toho, aby si dotknuté príslušné orgány vzájomne oznamovali všetky také informácie, ktoré sú vhodné na zabezpečenie toho, aby boli splnené požiadavky súvisiace s vydávaním povolení podľa článkov 40 a77, osvedčení podľa článku 111 ods. 5 alebo povolení na uvedenie na trh.

2. Členské štáty ihneď posielajú správy, uvedené v článku 111 ods. 3, príslušným orgánom iných členských štátov, ak o to požiadajú.

3. Závery, dosiahnuté v súlade s článkom 111 ods. 1, platia v celom spoločenstve.

Vo výnimočných prípadoch však, ak členský štát nie je schopný z dôvodov, súvisiacich s verejným zdravotníctvom, prijať závery, dosiahnuté po inšpekcii, podľa článku 111 ods. 1, ihneď o tom informuje Komisiu a agentúru. Agentúra informuje dotknuté členské štáty.

Ak je Komisia informovaná o týchto rozdielnych názoroch, môže po konzultácii s dotknutými členskými štátmi požiadať inšpektora, ktorý

▼M4

vykonal pôvodnú inšpekciu, aby vykonal novú inšpekciu; inšpektor môže byť sprevádzaný dvomi ďalšími inšpektormi z členských štátov, ktoré nie sú stranami v tomto spore.

▼B

*Článok 123*

1. Každý členský štát prijme všetky potrebné opatrenia, aby agentúru bezodkladne upozornil na rozhodnutia o povolení na uvedenie na trh, zamietnutí alebo zrušení povolenia na uvedenie na trh, na zrušenie rozhodnutia o zamietnutí alebo zrušení povolenia na uvedenie na trh, o zákaze dovozu alebo o stiahnutí lieku z trhu, spolu s dôvodmi, na ktorých sú tieto rozhodnutia založené.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh je povinný bezodkladne oznámiť dotknutým členským štátom všetky opatrenia, ktoré podnikol na pozastavenie alebo na stiahnutie lieku z trhu, spolu s dôvodmi týchto opatrení, ak sa pozastavenie lieku týka jeho účinnosti alebo ochrany verejného zdravia. Členské štáty zabezpečia, že sa na tieto informácie upozorní agentúra.

3. Členské štáty zabezpečia, aby sa na príslušné informácie o opatreniach podniknutých podľa odsekov 1 a 2, ktoré môžu ovplyvniť ochranu verejného zdravia v tretích krajinách, bezodkladne upozornila Svetová zdravotnícka organizácia, s kópiou pre agentúru.

4. Komisia každoročne uverejní zoznam liekov, ktoré sú v spoločenstve zakázané.

*Článok 124*

Členské štáty si navzájom odovzdajú všetky informácie potrebné na zaručenie kvality a bezpečnosti homeopatických liekov vyrobených a predávaných v spoločenstve, a najmä informácie uvedených v článkoch 122 a 123.

*Článok 125*

Každé rozhodnutie uvedené v tejto smernici, ktoré urobí príslušný orgán členského štátu, musí uvádzať podrobné dôvody, na ktorých sa zakladá.

Také rozhodnutie sa oznámi zúčastneným stranám spolu s informáciami o možnostiach odvolania sa podľa platných zákonov a o časovom limite na odvolanie sa.

▼M4

Rozhodnutia o vydaní alebo zrušení povolenia na uvedenie na trh musia byť verejne prístupné.

▼B

*Článok 126*

Povolenie na uvedenie lieku na trh sa nezamietne, nezruší a nepozastaví sa jeho platnosť z iných dôvodov okrem tých, ktoré sú uvedené v tejto smernici.

Žiadne rozhodnutie týkajúce sa pozastavenia výroby alebo dovozu liekov pochádzajúcich z tretích krajín, žiadny zákaz výdaja alebo stiahnutie lieku z trhu sa nemôže uskutočniť z iných dôvodov okrem tých, ktoré sú uvedené v článkoch 117 a 118.

▼M4

*Článok 126a*

4. V prípade neexistencie povolenia na uvedenie na trh alebo počas posudzovania žiadosti o vydanie povolenia na uvedenie na trh pre liek v inom členskom štáte v súlade s touto smernicou, môže členský štát z opodstatnených dôvodov ochrany verejného zdravotníctva povoliť uvedenie príslušného lieku na trh.

5. Ak členský štát využije túto možnosť, prijme nevyhnutne potrebné opatrenia na zabezpečenie toho, aby sa splnili požiadavky tejto smernice, najmä požiadavky, ktoré sú uvedené v hlavách V, VI, VIII, IX a XI.

6. Pred vydaním takéhoto povolenia členský štát:

a) informuje držiteľa povolenia na uvedenie na trh v členskom štáte, v ktorom je príslušný liek povolený, o úmysle vydať povolenie pre príslušný liek podľa tohto článku; a

b) požiada príslušný orgán tohto štátu o zaslanie kópie hodnotiacej správy, uvedenej v článku 21 ods. 4, a platného povolenia na uvedenie na trh pre príslušný liek.

4. Komisia vytvorí verejne prístupný register liekov, povolených podľa odseku 1. Členské štáty oznámia Komisii, ak sa niektorý liek povolí, alebo ak prestane byť povolený, podľa odseku 1, vrátane mena alebo názvu spoločnosti a trvalej adresy držiteľa povolenia. Komisia v súlade s tým upraví register liekov a sprístupní ho na príslušnej internetovej stránke.

5. Najneskôr do 30. apríla 2008 Komisia podá Európskemu parlamentu a Rade správu o uplatňovaní tohto ustanovenia s cieľom navrhnúť potrebné zmeny.

*Článok 126b*

Na účely zabezpečenia nezávislosti a prehľadnosti členské štáty zabezpečia, aby príslušníci personálu príslušného orgánu, zodpovedného za vydávanie povolení, spravodajcovia a odborníci, zaoberajúci sa vydávaním povolení a dozorom nad liekmi, nemali žiadne finančné ani iné záujmy vo farmaceutickom priemysle, ktoré by mohli ovplyvniť ich nestrannosť. Tieto osoby predkladajú ročné vyhlásenia o svojich finančných záujmoch.

Okrem toho členské štáty zabezpečia, aby príslušný orgán verejne sprístupnil svoj rokovací poriadok a rokovacie poriadky svojich výborov, programy svojich zasadnutí a záznamy zo svojich porád, doplnené o prijaté rozhodnutia, podrobnosti o hlasovaní a vysvetlivky k hlasovaniu, vrátane menšinových stanovísk.

▼B

*Článok 127*

1. Na požiadanie výrobcu, vývozcu alebo orgánov dovážajúcej tretej krajiny, členské štáty osvedčia, že výrobca liekov vlastní povolenie na výrobu. Pri vydávaní takéhoto osvedčenia členské štáty musia spĺňať tieto podmienky:

(a) zohľadnia platné ustanovenia Svetovej zdravotníckej organizácie;

(b) pri liekoch určených na vývoz, ktoré už sú povolené na ich území, poskytnú súhrnnú charakteristiku výrobku, ktorá je schválená v súlade s článkom 21.

2. Keď výrobca nevlastní povolenie na uvedenie na trh, poskytne orgánom zodpovedným za vystavenie osvedčenia uvedeného v odseku 1 vyhlásenie, v ktorom vysvetlí, prečo nemá žiadne povolenie na uvedenie na trh.

▼M4

*Článok 127a*

Ak v súlade s nariadením (ES) č. 726/2004 má byť pre liek vydané povolenie na uvedenie na trh a ak sa Vedecký výbor vo svojom stanovisku odvoláva na odporúčané podmienky alebo obmedzenia, aby sa zaručilo bezpečné a účinné používanie lieku podľa článku 9 ods. 4 písm. c) tohto nariadenia, musí sa na účely splnenia týchto podmienok alebo obmedzení prijať rozhodnutie, adresované členským štátom, v súlade s postupom, uvedeným v článkoch 33 a 34 tejto smernice.

*Článok 127b*

Členské štáty zabezpečia, aby boli k dispozícii vhodné zberné systémy pre lieky, ktoré neboli doužívané alebo ktoré expirovali.

▼B

HLAVA XIV

**ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA**

*Článok 128*

Smernice 65/65/EHS, 75/318/EHS, 75/319/EHS, 89/342/EHS, 89/343/EHS, 89/381/EHS, 92/25/EHS, 92/26/EHS, 92/27/EHS, 92/28/EHS a 92/73/EHS, zmenené a doplnené smernicami uvedenými v prílohe II, časť A, sa rušia bez toho, aby boli dotknuté povinnosti členských štátov týkajúce sa lehôt uplatňovania stanovené v prílohe II, časť B.

Odkazy na zrušené smernice sa chápu ako odkazy na túto smernicu a čítajú sa podľa tabuľky zhody v prílohe III.

*Článok 129*

Táto smernica nadobúda účinnosť v dvadsiaty deň po jej uverejnení v Úradnom vestníku Európskych spoločenstiev.

*Článok 130*

Táto smernica je adresovaná členským štátom.

▼M2

*PRÍLOHA I*

**ANALYTICKÉ, TOXIKOLOGICKO–FARMAKOLOGICKÉ A KLINICKÉ NORMY A PROTOKOLY VZŤAHUJÚCE SA NA SKÚŠANIE LIEKOV**

*OBSAH*


Úvod a všeobecné zásady . . . . .

Časť I: Štandardizované požiadavky na spisovú dokumentáciu k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh. . . . . .

1. Modul 1: Administratívne údaje . . . . .
1.1. Obsah . . . . .
1.2. Tlačivo žiadosti. . . . . .
1.3. Súhrnné vlastnosti výrobku, označovanie a príbalový leták . . . . .
1.3.1. Súhrnné vlastnosti výrobku . . . . .
1.3.2. Označovanie a príbalový leták . . . . .
1.3.3. Modely a vzorky . . . . .
1.3.4. Súhrnné vlastnosti výrobkov už schválených v členských štátoch . . . . .

1.4. Správy odborníkov . . . . .
1.5. Špecifické požiadavky na jednotlivé druhy žiadostí . . . . .
1.6. Posúdenie environmentálneho rizika . . . . .

2. Modul 2: Súhrny . . . . .
2.1. Celkový obsah . . . . .
2.2. Úvod . . . . .
2.3. Celkový súhrn o kvalite . . . . .
2.4. Neklinický (toxikologicko–farmakologický) súhrn . . . . .
2.5. Klinický súhrn . . . . .
2.6. Podrobný toxikologicko–farmakologický súhrn . . . . .
2.7. Podrobný klinický súhrn . . . . .

3. Modul 3: Chemické, farmaceutické a biologické informácie o liekoch obsahujúcich chemické a/alebo biologické účinné látky . . . . .
3.1. Formát a prezentácia . . . . .
3.2. Obsah: základné zásady a požiadavky . . . . .
3.2.1. Účinné látky . . . . .
3.2.1.1. Všeobecné informácie a informácie vzťahujúce sa na vstupné suroviny a zostatkové suroviny . . . . .
3.2.1.2. Výrobný postup pre účinnú látku (látky) . . . . .
3.2.1.3. Vlastnosti účinnej látky (látok) . . . . .
3.2.1.4. Kontrola účinnej látky (látok) . . . . .
3.2.1.5. Normy alebo referenčné látky . . . . .
3.2.1.6. Balenie a systém uzatvorenia účinnej látky . . . . .
3.2.1.7. Stálosť účinnej látky (látok) . . . . .

3.2.2. Hotový liek . . . . .
3.2.2.1. Opis a zloženie hotového lieku . . . . .
3.2.2.2. Farmaceutický vývoj . . . . .
3.2.2.3. Výrobný postup hotového lieku . . . . .
3.2.2.4. Kontrola pomocných látok . . . . .
3.2.2.5. Kontrola hotového lieku . . . . .
3.2.2.6. Normy alebo referenčné materiály . . . . .
3.2.2.7. Balenie a uzáver hotového lieku. . . . . .
3.2.2.8. Stálosť hotového lieku . . . . .

4. Modul 4: Neklinické (toxikologicko–farmakologické) správy . . . . .
4.1. Formát a prezentácia. . . . . .
4.2. Obsah: základné zásady a požiadavky . . . . .
4.2.1. Farmakológia . . . . .

▼M2


4.2.2. Farmakokinetika . . . .
4.2.3. Toxicita . . . .

5. Modul 5: Správy z klinických štúdií . . . .
5.1. Formát a prezentácia . . . .
5.2. Obsah: základné zásady a požiadavky . . . .
5.2.1. Správy z biofarmaceutických štúdií . . . .
5.2.2. Správy zo štúdií vzťahujúcich sa na farmakokinetiku pri použití na ľudských biomateriáloch . . . .
5.2.3. Správy z farmakokinetických štúdií na človeku . . . .
5.2.4. Správy z farmakodynamických štúdií na človeku . . . .
5.2.5. Správy o štúdiách účinnosti a bezpečnosti . . . .
5.2.5.1 Správy o kontrolovaných klinických štúdiách týkajúcich sa overovanej indikácie . . . .
5.2.5.2. Správy o nekontrolovaných klinických štúdiách, správy o analýze údajov získaných z viac než jednej štúdie a ostatné správy o klinických štúdiách . . . .
5.2.6. Správy o skúsenostiach po umiestnení na trh . . . .
5.2.7. Formuláre správ z prípadov a zoznam jednotlivých pacientov . . . .

Časť II: Osobitná spisová dokumentácia povolenia na umiestnenie na trh a požiadavky . . . .
1. Osvedčené lekárske použitie . . . .
2. Podstatou podobné lieky . . . .
3. Doplňujúce údaje vyžadované za špecifických okolností . . . .
4. Podobné biologické lieky . . . .
5. Viazané kombinácie liekov . . . .
6. Dokumentácia k žiadosti o povolenie za výnimočných podmienok. . . . .
7. Kombinované žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh . . . .

Časť III: Osobitné druhy liekov . . . .
1. Biologické lieky . . . .
1.1. Lieky vyrobené z plazmy . . . .
1.2. Vakcíny . . . .

2. Rádioaktívne lieky a ich prekurzory . . . .
2.1. Rádioaktívne lieky . . . .
2.2. Prekurzory rádioaktívnych liekov určené na rádioaktívne značenie. . . . .

3. Homeopatické lieky . . . .
4. Rastlinné lieky . . . .
5. Lieky na ojedinelé ochorenia . . . .

Časť IV: Lieky na inovatívnu liečbu . . . .
1. Lieky na génovú terapiu (humánne a xenogénové) . . . .
1.1. Rozmanitosť liekov na génovú terapiu . . . .
1.2. Špecifické požiadavky týkajúce sa modulu 3 . . . .

2. Lieky na somatickú bunkovú terapiu (humánne a xenogénové) . . . .
3. Špecifické požiadavky na lieky na génovú terapiu a na lieky na somatickú bunkovú terapiu (humánne a xenogénové) týkajúce sa modulov 4 a 5. . . . .
3.1. Modul 4 . . . .
3.2. Modul 5 . . . .
3.2.1. Štúdie humánnej farmakológie a účinnosti . . . .
3.2.2. Bezpečnosť . . . .

4. Špecifické údaje o liekoch na xenotransplantáciu . . . .


**Úvod a všeobecné zásady**

(1) Údaje a dokumenty pripojené k žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie na trh podľa článku 8 a 10 ods. 1 sa uvedú v súlade

▼M2

s požiadavkami ustanovenými v tejto prílohe a riadia sa metodickými pokynmi uverejnenými Komisiou v *Nariadení o liekoch v Európskom spoločenstve, zväzok 2 B, Pokyny pre žiadateľov, Humánne lieky, Forma a obsah spisovej dokumentácie, spoločný technický dokument (STD).*

(2) Údaje a dokumenty sa predkladajú v piatich moduloch: modul 1 poskytuje komunitárne špecifické administratívne údaje; modul 2 poskytuje súhrny o kvalite, o neklinických (toxikologicko–farmakologických) a klinických skúškach; modul 3 poskytuje chemické, farmaceutické a biologické informácie; modul 4 poskytuje správy o toxikologicko–farmakologických štúdiách a modul 5 poskytuje správy o klinických štúdiách. Na prezentáciu údajov a dokumentov sa zavádza spoločný formát pre všetky krajiny ICH [1] (Európske spoločenstvo, Spojené štáty americké a Japonsko). Týchto päť modulov je presne v súlade s formátom, obsahom a systémom číslovania, podrobne vymedzeným vo vyššie uvedenom zväzku 2 B, *Pokyny pre žiadateľov*.

(3) Prezentácia STD Európskeho spoločenstva je uplatniteľná pre všetky druhy žiadostí o povolenie na umiestnenie na trh bez ohľadu na uplatňovaný postup (t. j. centralizovaný, vzájomného uznávania alebo vnútroštátny) a či sú založené na úplnej alebo skrátenej forme žiadosti. Je tiež uplatniteľná na všetky druhy výrobkov, vrátane nových chemických látok (NCHL), rádioaktívnych liekov, derivátov z plazmy, vakcín, rastlinných liekov, atď.

(4) Pri zostavovaní spisovej dokumentácie k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh, žiadatelia zohľadnia tiež metodické pokyny vzťahujúce sa na kvalitu, bezpečnosť a účinnosť humánneho lieku prijaté Výborom pre lieky (CPMP) a uverejnené Európskou agentúrou na hodnotenie liekov (EMEA) a ďalšie metodické pokyny spoločenstva uverejnené Komisiou v jednotlivých zväzkoch *Nariadenia o liekoch v Európskom spoločenstve*.

(5) Pokiaľ ide o spisovú dokumentáciu, ktorá sa týka kvality (chemickej, farmaceutickej a biologickej), vzťahujú sa na ňu všetky monografie, vrátane všeobecných monografií a všeobecných kapitol *Európskeho liekopisu*.

(6) Výrobcovia musia spĺňať všetky požiadavky smernice Komisie 91/356/EHS ustanovujúcej zásady a usmernenia správnej výrobnej praxe (SVP) pre humánne lieky [2] a zásady a usmernenia k SVP, uverejnené Komisiou v *Nariadení o liekoch v Európskom spoločenstve*, zväzok 4.

(7) Do žiadosti sa zahrnú všetky informácie podstatné pre posudzovanie príslušného lieku bez ohľadu na to, či sú pre tento liek pozitívne alebo negatívne. Uvedú sa najmä všetky podstatné údaje o všetkých neúplných alebo pozastavených neklinických alebo klinických skúškach alebo o skúšaniach týkajúcich sa tohto lieku a/alebo o úplných skúškach týkajúcich sa terapeutických indikácií nezhrnutých v žiadosti.

(8) Všetky klinické skúšky, uskutočňované v rámci Európskeho spoločenstva, musia byť v súlade s požiadavkami smernice 2001/20/ES Európskeho parlamentu a Rady o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa uplatňovania dobrej klinickej praxe počas klinických pokusov s humánnymi liekmi [3]. Pri posudzovaní žiadosti sa prihliadne na výsledky klinických skúšok, uskutočnených mimo Európskeho spoločenstva, ktoré sa týkajú liekov určených na použitie v Európskom spoločenstve, ak sú navrhnuté, uskutočnené a zdokumentované podľa zásad správnej klinickej praxe a etických zásad, ktoré sú rovnocenné s ustanoveniami smernice 2001/20/ES. Tieto sa uskutočnia v súlade s etickými zásadami, ktoré sú vyjadrené napríklad v Helsinskej deklarácii.

(9) Neklinické (toxikologicko–farmakologické) štúdie sa uskutočnia v súlade s ustanoveniami týkajúcimi sa správnej laboratórnej praxe uvedenými v smerniciach Rady 87/18/EHS o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení, ktorými sa upravuje

[1] Medzinárodná konferencia o zosúladení technických požiadaviek na registráciu farmaceutík na humánne použitie.
[2] Ú. v. ES L 193, 17.7.1991, s. 30.
[3] Ú. v. ES L 121, 1.5.2001, s. 34.

▼M2

uplatňovanie zásad správnej laboratórnej praxe a jej overovania pri testovaní chemických látok ([1]) a 88/320/EHS o overovaní a kontrole správnej laboratórnej praxe (SLP) ([2]).

(10) Členské štáty tiež zabezpečia, aby sa všetky skúšky na zvieratách uskutočňovali v súlade so smernicou Rady 86/609/EHS z 24. novembra 1986 o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa ochrany zvierat používaných na pokusné a iné vedecké účely.

(11) Na účely posudzovania pomeru výhody/riziká sa má každá nová informácia, ktorá nie je v pôvodnej žiadosti a všetky informácie týkajúce sa dohľadu nad liekmi (farmakobdelosti) predložiť príslušnému orgánu. Po vydaní povolenia na umiestnenie na trh sa každá zmena údajov v spisovej dokumentácii predkladá príslušným orgánom v súlade s požiadavkami nariadení Komisie (ES) č. 1084/2003 ([3]) a (ES) č. 1085/2003 ([4]) alebo, ak je to vhodné, v súlade s vnútroštátnymi opatreniami, ako aj s požiadavkami zväzku 9 publikácie Komisie *Nariadenia o liekoch v Európskom spoločenstve*.

Táto príloha je rozdelená do štyroch častí:

— Časť I opisuje formát žiadosti, súhrn charakteristických vlastností výrobku, označovanie obalov, príbalový leták a požiadavky na formu štandardnej žiadosti (moduly 1 až 5).

— Časť II ustanovuje výnimky pre „špecifické žiadosti“, t. j. osvedčené lekárske použitie, v podstate podobné výrobky, viazané kombinácie, výrobky biologicky podobné, výnimočné okolnosti a kombinované žiadosti (založené z časti na bibliografických a z časti na vlastných štúdiách).

— Časť III sa zaoberá „Požiadavkami na osobitnú žiadosť“ pre biologické lieky (základná spisová dokumentácia o plazme, základná spisová dokumentácia vakcínového antigénu), pre rádioaktívne lieky, homeopatické lieky, rastlinné lieky a špecifické lieky.

— Časť IV sa zaoberá „Liekmi na inovatívnu liečbu“ a pojednáva o špecifických požiadavkách na lieky na génovú terapiu (využívajúce humánny autológový alebo alogénový systém alebo xenogénový systém), na lieky na bunkovú terapiu ľudského, ako aj živočíšneho pôvodu a na lieky na xenogénovú transplantáciu.

## ČASŤ I

## NORMALIZOVANÉ POŽIADAVKY NA SPISOVÚ DOKUMENTÁCIU K ŽIADOSTI O POVOLENIE NA UMIESTNENIE NA TRH

1. MODUL 1: ADMINISTRATÍVNE ÚDAJE

1.1. **Obsah**

Uvedie sa obsah modulov 1 až 5 spisovej dokumentácie k predkladanej žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh.

1.2. **Tlačivo žiadosti**

Liek, ktorý je predmetom žiadosti, sa identifikuje pomocou jeho názvu a názvu účinnej látky (látok), liekovou formou, spôsobom podávania, koncentráciou účinnej látky a konečnou prezentáciou, vrátane balenia.

Meno a adresa žiadateľa sa uvedie spolu s názvami a adresami výrobcov a miest zapojených do jednotlivých stupňov výroby (vrátane výrobcu hotového výrobku a výrobcu (výrobcov) účinnej látky (látok)) a v prípade potreby aj meno a adresa dovozcu.

Žiadateľ označí druh žiadosti a v prípade poskytnutia vzoriek uvedie, o aké vzorky ide.

K administratívnym údajom sa priložia kópie povolenia na výrobu, ako sú definované v článku 40, spolu so zoznamom krajín, v ktorých bolo vydané povolenie, kópie všetkých súhrnných charakteristík výrobku v súlade s článkom 11, ako boli schválené členskými štátmi a zoznamom krajín, v ktorých bola žiadosť podaná.

([1]) Ú. v. ES L 15, 17.1.1987, s. 29.
([2]) Ú. v. ES L 145, 11.6.1988, s. 35.
([3]) Pozri stranu 1 tohto úradného vestníka.
([4]) Pozri stranu 24 tohto úradného vestníka.

▼M2

Žiadateľ poskytne, okrem iného, tak ako je určené v tlačive žiadosti, údaje o lieku, ktoré je predmetom žiadosti, právny základ pre žiadosť, navrhovaného držiteľa povolenia na umiestnenie na trh a výrobcu (výrobcov), informácie o štatúte lieku na ojedinelé ochorenia, vedecké stanoviská a pediatrický vývojový program.

1.3. **Súhrnná charakteristika výrobku, označovanie a príbalový leták**

1.3.1. *Súhrnná charakteristika výrobku*

Žiadateľ navrhne súhrnnú charakteristiku výrobku v súlade s článkom 11.

1.3.2. *Označovanie a príbalový leták*

Poskytne sa návrh textu na označenie vnútorného a vonkajšieho obalu, ako aj pre príbalový leták. Tieto majú byť v súlade s povinnými bodmi uvedenými v hlave V o označovaní liekov na humánne použitie (článok 63) a o príbalovom letáku (článok 59).

1.3.3. *Modely a vzorky*

Žiadateľ poskytne vzorky a/alebo modely vnútorného a vonkajšieho obalu, etikiet a príbalových letákov pre príslušný liek.

1.3.4. *Súhrnné vlastnosti výrobkov už povolených v členských štátoch*

K administratívnym údajom sa priložia kópie všetkých súhrnných charakteristík výrobku v súlade s článkami 11 a 21, ako už boli prípadne schválené niektorými členskými štátmi a zoznam krajín, v ktorých bola žiadosť podaná.

1.4. **Správy odborníkov**

V súlade s článkom 12 ods. 2 sa musia poskytnúť podrobné správy odborníkov o ich poznámkach k dokumentácii a údajom, ktoré sú súčasťou spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh a najmä o moduloch 3, 4 a 5 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentácia, toxikologicko–farmakologická a klinická dokumentácia). Vyžaduje sa, aby sa odborníci kriticky vyjadrili k otázkam vo vzťahu ku kvalite lieku a výskumom uskutočneným na zvieratách a ľuďoch a uviedli všetky údaje podstatné pre posudzovanie.

Tieto požiadavky sa naplnia poskytnutím úplného súhrnu o kvalite, podrobného toxikologicko–farmakologického súhrnu (údaje o štúdiách uskutočnených na zvieratách) a klinického súhrnu, ktoré sú súčasťou modulu 2 spisovej dokumentácie k žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie na trh. V module 1 sa poskytne vyhlásenie podpísané odborníkmi, spolu so stručnou informáciou o ich vzdelaní, odbornej príprave a profesionálnej praxi. Odborníci majú mať vhodnú odbornú alebo profesionálnu kvalifikáciu. Uvedie sa profesionálny vzťah odborníka k žiadateľovi.

1.5. **Špecifické požiadavky pre jednotlivé druhy žiadostí**

Špecifické požiadavky pre jednotlivé druhy žiadostí sú uvedené v časti II tejto prílohy.

1.6. **Posúdenie environmentálneho rizika**

Ak je to vhodné, žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie na trh majú obsahovať prehľad posúdenia rizika vyhodnocujúceho environmentálne riziko v dôsledku používania liekov a/alebo ich zneškodňovania a tiež návrh opatrení na príslušné označenie. Na riziko pre životné prostredie súvisiace s uvedením liekov obsahujúcich alebo pozostávajúcich z GMO (geneticky modifikované organizmy) sa odkazuje v súlade s článkom 2 smernice 2001/18/ES Európskeho parlamentu a Rady z 12. marca 2001 o zámernom uvoľnení geneticky modifikovaných organizmov do životného prostredia a o zrušení smernice Rady 90/220/EHS ([1]).

Informácie týkajúce sa rizika pre životné prostredie sa uvedú ako príloha k modulu 1.

Informácie sa uvádzajú v súlade s ustanoveniami smernice 2001/18/ES, berúc do úvahy všetky metodické pokyny uverejnené Komisiou v súvislosti so zavedením uvedenej smernice.

([1]) 1) Ú. v. ES L 106, 17.4.2001, s. 1.

▼M2

Informácia pozostáva z:

— úvodu;

— kópie každého písomného súhlasu alebo súhlasov s uváženým prepúšťaním GMO do životného prostredia pre výskumné a vývojové účely v súlade s časťou B smernice 2001/18/ES;

— informácií vyžadovaných v prílohách II až IV smernice 2001/18/ES, vrátane metód stanovenia a dôkazu, ako aj špecifický kód GMO, plus akúkoľvek doplňujúcu informáciu o GMO alebo o výrobku vo vzťahu k posúdeniu environmentálneho rizika;

— správu o vyhodnotení environmentálneho rizika (SVRŽP), pripravenej na základe informácií špecifikovaných v prílohách III a IV smernice 2001/18/ES a v súlade s prílohou II smernice 2001/18/ES;

— berúc do úvahy vyššie uvedené informácie a správu o vyhodnotení environmentálneho rizika, záver s návrhom vhodnej stratégie na reguláciu rizika, ktorá zahŕňa, v súvislosti s predmetným GMO a výrobkom, plán monitoringu po zavedení do predaja a určenie všetkých špecifických údajov, ktoré sa majú objaviť v súhrnnej charakteristike výrobku, na etikete a v príbalovom letáku;

— príslušné opatrenia na informovanie verejnosti.

Má obsahovať dátum a podpis autora, informáciu o autorovom vzdelaní, odbornej príprave a profesionálnej praxi a vyhlásenie o autorovom vzťahu k žiadateľovi.

2. MODUL 2: SÚHRNY

Cieľom tohto modulu je zhrnúť chemické, farmaceutické a biologické údaje, toxikologicko–farmakologické údaje a klinické údaje uvedené v moduloch 3, 4 a 5 spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh a poskytnúť správy/prehľady opísané v článku 12 tejto smernice.

Uvedú a analyzujú sa problémové body. Poskytnú sa súhrny faktov vrátane tabuliek. Tieto správy majú poskytovať odkazy na tabuľky alebo na informácie obsiahnuté v hlavnej dokumentácii v module 3 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentácia), module 4 (toxikologicko–farmakologická dokumentácia) a module 5 (klinická dokumentácia).

Informácie obsiahnuté v module 2 sa uvedú v súlade s formátom, obsahom a systémom číslovania určeným vo zväzku 2 v *Pokynoch pre žiadateľov*. Prehľady a súhrny majú byť v súlade so základnými zásadami a požiadavkami, ako sú tu ďalej stanovené:

2.1. **Celkový obsah**

Modul 2 má obsahovať obsah vedeckej dokumentácie predkladanej v moduloch 2 až 5.

2.2. **Úvod**

Dodajú sa informácie o farmakologickej skupine, type účinku a navrhovanom klinickom použití lieku, pre ktorý sa žiada povolenie na umiestnenie na trh.

2.3. **Celkový súhrn o kvalite**

V celkovom súhrne kvalitatívnych údajov sa poskytne prehľad informácií týkajúcich sa chemických, farmaceutických a biologických údajov.

Dôraz sa kladie na kľúčové problémové parametre a body týkajúce sa hľadiska kvality, ako aj zdôvodnenie, ak sa nepostupuje podľa príslušných smerníc. Po tomto dokumente nasleduje vymedzenie rozsahu a obmedzenia pre príslušné podrobné údaje uvedené v module 3.

2.4. **Celkový neklinický (toxikologicko-farmakologický) súhrn**

Vyžaduje sa komplexné a kritické zhodnotenie toxikologicko–farmakologického vyhodnotenia lieku na zvieratách/in vitro. Má obsahovať diskusiu a zdôvodnenie stratégie skúšok a odchýlky od príslušných metodických pokynov.

▼M2

S výnimkou biologických liekov má obsahovať vyhodnotenie nečistôt a rozkladných produktov a ich potenciálnych farmakologických a toxikologických účinkov. Diskutované majú byť dôsledky všetkých odchýlok stereoizomérnej a chemickej čistoty a druhu a obsahu nečistôt jednotlivých zlúčenín použitých v toxikologicko–farmakologických štúdiách a výrobku určeného na trh.

Pri biologických liekoch sa hodnotí porovnateľnosť materiálu použitého v neklinických štúdiách, klinických štúdiách a v lieku určenom na trh.

Každá nová pomocná látka má byť predmetom špecifického hodnotenia na bezpečnosť.

Na základe toxikologicko-farmakologických štúdií sa určia vlastnosti lieku a majú byť diskutované závery o bezpečnosti lieku pre zamýšľané klinické použitie u ľudí.

2.5. **Celkový klinický súhrn**

Cieľom celkového klinického súhrnu je poskytnúť kritickú analýzu klinických údajov obsiahnutých v klinickom súhrne a module 5. Poskytne sa prístup od klinického vývoja lieku, vrátane konceptu kritickej štúdie, prijaté rozhodnutia a prevedenie štúdií.

Poskytne sa stručný prehľad klinických zistení, vrátane dôležitých obmedzení, ako aj vyhodnotenie výhod a rizík založené na záveroch klinických štúdií. Vyžaduje sa interpretácia takým spôsobom, pri ktorom pozorovania (zistenia) vzťahujúce sa na účinnosť a bezpečnosť odôvodnia navrhované dávkovanie výrobku a navrhované indikácie, ako aj hodnotenie spôsobu, ktorým súhrnná charakteristika výrobku a iné postupy prispievajú k optimalizácii ziskov (výhod) a k zvládnutiu rizík.

Vysvetlia sa sporné otázky účinnosti alebo bezpečnosti, ku ktorým sa došlo pri vývoji a sporné nevyriešené otázky.

2.6. **Podrobný neklinický (toxikologicko-farmakologický) súhrn**

Výsledky farmakologických, farmakokinetických a toxikologických štúdií uskutočnených na zvieratách/in vitro sa poskytnú ako faktové textové a tabuľkové súhrny, ktoré sa uvedú v tomto poradí:

— Úvod

— Textový farmakologický súhrn

— Tabuľkový farmakologický súhrn

— Textový farmakokinetický súhrn

— Tabuľkový farmakokinetický súhrn

— Textový toxikologický súhrn

— Tabuľkový toxikologický súhrn

2.7. **Podrobný klinický súhrn**

Poskytne sa podrobný súhrn faktov klinických informácií o lieku, korý je uvedený v module 5. Tento má obsahovať výsledky všetkých biofarmaceutických štúdií, klinických farmakologických štúdií a štúdií klinickej účinnosti a bezpečnosti. Vyžaduje sa zhrnutie jednotlivých štúdií.

Súhrnné klinické informácie sa uvedú v tomto poradí:

— Biofarmaceutický súhrn a priradené analytické metódy

— Súhrn klinických farmakologických štúdií

— Súhrn klinickej účinnosti

— Súhrn klinickej bezpečnosti

— Zhrnutie jednotlivých štúdií

▼M2

3. MODUL 3: CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ INFORMÁCIE O LIEKOCH OBSAHUJÚCICH CHEMICKÉ A/ALEBO BIOLOGICKÉ ÚČINNÉ LÁTKY

3.1. **Formát a prezentácia**

Všeobecný charakter modulu 3 je takýto:

— Obsah

— Modul údajov

— *Účinná látka*

*Všeobecné informácie*

— Názov

— Štruktúra

— Všeobecné vlastnosti

*Výroba*

— Výrobca (výrobcovia)

— Opis výrobného postupu a kontrolného postupu

— Kontrola surovín

— Kontrola kľúčových stupňov a medziproduktov

— Postup validácie a/alebo hodnotenie procesov

— Vývoj výrobného postupu

*Charakterizácia*

— Určenie štruktúry a iných charakteristík

— Nečistoty

*Kontrola účinnej látky*

— Špecifikácia

— Analytické postupy

— Validácia analytických postupov

— Analýzy šarží

— Zdôvodnenie špecifikácie

Normy alebo referenčné materiály

Systém uzatvorenia balenia

*Stálosť*

— Súhrn o stálosti a závery

— Poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie

— Údaje o stálosti

— *Hotový liek*

*Opis a zloženie lieku*

*Farmaceutický vývoj*

— Zložky lieku

— Účinná látka

— Pomocné látky

— Liek

— Vývoj zloženia

— Prekročenie dávkovania

— Fyzikálno-chemické a biologické vlastnosti

▼M2

— Vývoj výrobného postupu

— Systém uzatvorenia balenia

— Mikrobiologické vlastnosti

— Kompatibilita

*Výroba*

— Výrobca (výrobcovia)

— Zloženie šarže

— Opis výrobného postupu a kontrolného postupu

— Kontrola kľúčových stupňov a medziproduktov

— Postup validácie a/alebo hodnotenie procesov

*Kontrola pomocných látok*

— Špecifikácie

— Analytické postupy

— Validácia analytických postupov

— Zdôvodnenie špecifikácií

— Pomocné látky humánneho a živočíšneho pôvodu

— Nové pomocné látky

*Kontrola hotového liečiva*

— Špecifikácia

— Analytické postupy

— Validácia analytických postupov

— Analýzy šarží

— Charakterizácia nečistôt

— Odôvodnenie špecifikácie (-í)

Normy alebo referenčné materiály

Systém uzatvorenia balenia

*Stálosť*

— Súhrn o stálosti a závery

— Poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie

— Údaje o stálosti

— *Prílohy*

— Zariadenia a vybavenie (iba pre biologické lieky)

— Zhodnotenie bezpečnosti cudzorodých látok

— Pomocné látky

— *Komunitárne doplňujúce informácie*

— Schéma validácie postupu hodnotenia lieku

— Zdravotnícke pomôcky

— Osvedčenia o vhodnosti

— Lieky obsahujúce alebo pri výrobe, ktorých sa používajú vo výrobnom postupe suroviny živočíšneho a/alebo ľudského pôvodu (postup prenosnej špongiformnej encefalitídy)

— Odkazy na literatúru

3.2. **Obsah: základné zásady a požiadavky**

(1) Poskytnú sa chemické, farmaceutické a biologické údaje, ktoré majú zahŕňať všetky podstatné informácie o účinnej látke

▼M2

(látkach) a hotovom lieku o vývoji, výrobnom postupe, charakteristikách a vlastnostiach, o operáciach a požiadavkách na kontrolu kvality, ako aj opis zloženia a prezentácie lieku.

(2) Poskytnú sa dva hlavné moduly informácií týkajúce sa účinnej látky (látok) a hotového lieku.

(3) Tento modul má navyše poskytnúť podrobné informácie o vstupných surovinách použitých počas výrobných operácií účinnej látky (látok) a pomocných látok hotového lieku.

(4) Všetky postupy a metódy použité pri výrobe a kontrole účinnej látky a hotového lieku majú byť opísané dostatočne podrobne, aby umožnili reprodukovateľnosť kontrolných skúšok, uskutočnených na požiadanie kompetentného orgánu. Všetky postupy skúšok majú zodpovedať súčasnému stavu vedeckého pokroku a majú byť validované. Poskytnú sa výsledky validačných štúdií. V prípade skúšobných postupov obsiahnutých v *Európskom liekopise* sa tento opis nahradí vhodným podrobným odkazom na monografiu (monografie) a všeobecnú kapitolu (kapitoly).

(5) Monografie *Európskeho liekopisu* sa uplatnia na všetky látky, prípravky a liekové formy, ktoré obsahuje. Čo sa týka ostatných látok, každý členský štát môže vyžadovať dodržiavanie svojho vlastného národného liekopisu.

Ak sa však látka zaradená do *Európskeho liekopisu* alebo do liekopisu členského štátu pripravila metódou vedúcou k vzniku nečistôt nekontrolovaných v monografii liekopisu, musia byť uvedené tieto prímesi a ich maximálna prípustná medza obsahu a musí byť pre ne opísaný vhodný skúšobný postup. V prípadoch, keď špecifikácia obsiahnutá v *Európskom liekopise* alebo v národnom liekopise členského štátu môže byť nedostatočná na zabezpečenie kvality látky, príslušné orgány môžu od držiteľa povolenia na umiestnenie na trh požadovať viac vhodných špecifikácií. Príslušné orgány budú o tom informovať zodpovedné orgány pre predmetný liekopis. Držiteľ povolenia na umiestnenie na trh poskytne orgánom zodpovedným pre daný liekopis údaje o potvrdených nedostatkoch monografie a použité doplňujúce špecifikácie.

V prípade analytických postupov obsiahnutých v *Európskom liekopise* sa opis nahradí v každom príslušnom odseku vhodným podrobným odkazom na monografiu (monografie) a všeobecnú kapitolu (kapitoly).

(6) V prípade vstupných surovín pre účinnú látku (látky) alebo pomocnú látku (látky) neopísaných ani v *Európskom liekopise* ani v liekopise členského štátu, môže byť akceptovaný súlad s monografiou liekopisu tretej krajiny. V týchto prípadoch žiadateľ predloží kópiu monografie doplnenú zhodnotením analytických postupov obsiahnutých v monografii a v prípade potreby preklady.

(7) Ak je účinná látka a/alebo vstupná surovina predmetom monografie *Európskeho liekopisu*, žiadateľ môže požiadať o osvedčenie zhody, ak je vydávaný Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liekov a uviesť ho v príslušnej časti tohto modulu. Tieto osvedčenia o zhode s monografiou *Európskeho liekopisu* sa považujú za náhradu príslušných údajov zodpovedajúcich častí opísaných v tomto module. Výrobca vydá žiadateľovi písomnú záruku, že výrobný postup nebol pozmenený od vydania osvedčenia o zhode Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liekov.

(8) Pre presne definované účinné látky môže výrobca účinnej látky alebo žiadateľ zostaviť podrobný opis:

i) výrobného postupu,

ii) kontroly kvality počas výroby a

iii) procesu validácie,

aby ich výrobca účinnej látky predložil ako samostatný dokument priamo príslušným orgánom ako základná spisová dokumentácia účinnej látky.

▼M2

V takomto prípade však výrobca môže poskytnúť žiadateľovi všetky údaje, ktoré môžu byť potrebné pri neskoršom prevzatí zodpovednosti za liek. Výrobca písomne potvrdí žiadateľovi, že zabezpečí reprodukovateľnosť jednotlivých šarží a nepozmení výrobný postup alebo špecifikácie bez toho, aby o tom informoval žiadateľa. Dokumenty a údaje dokladané k žiadosti pri takejto zmene sa poskytnú príslušným orgánom; tieto dokumenty a údaje budú tiež doložené žiadateľovi, ak sa týkajú zmenenej časti základnej spisovej dokumentácie účinnej látky.

(9) Žiadateľ musí preukázať, že osobitné opatrenia týkajúce sa prevencie prenosu zvieracích špongiformných encefalopatií (materiály pochádzajúce z prežúvavcov) v každom stupni výrobného postupu sú v súlade s materiálmi použitými v *Metodických pokynoch pre minimalizovanie rizika prenosu nositeľa (agensu) zvieracej špongiformnej encefalopatie prostredníctvom liekov* a v ich aktualizovaných dodatkoch, uverejnených Komisiou v *Úradnom vestníku Európskej únie*. Súlad s uvedenými metodickými pokynmi sa môže preukázať buď, prednostne, osvedčením o zhode s príslušnou monografiou *Európskeho liekopisu*, ktorý vydáva Európske riaditeľstvo pre kvalitu liekov alebo predložením vedeckých údajov dokazujúcich túto zhodu.

(10) Pre cudzorodé látky sa poskytnú informácie vyhodnocujúce riziko so zreteľom na potenciálne znečistenie cudzorodými látkami, či už vírusového alebo iného charakteru, v súlade s príslušnými metodickými pokynmi a príslušnými všeobecnými monografiami a všeobecnými kapitolami *Európskeho liekopisu*.

(11) Opíšu sa primerané podrobnosti o každom špeciálnom zariadení a vybavení, ktoré môže byť použité v ktoromkoľvek stupni výrobného postupu a pri kontrolných operáciách.

(12) Ak je to vhodné a potrebné, poskytne sa značka CE vyžadovaná legislatívou spoločenstva o zdravotníckych pomôckach.

Osobitná pozornosť sa venuje výberu týchto prvkov.

3.2.1. *Účinná látka (látky)*

3.2.1.1. Všeobecné informácie a informácie vzťahujúce sa na vstupné suroviny a ostatné suroviny

a) Poskytne sa informácia o názve účinnej látky, vrátane odporučeného medzinárodného nechráneného názvu (INN), prípadne názvu podľa *Európskeho liekopisu*, v prípade potreby, chemický názov (názvy).

Poskytne sa štruktúrny vzorec, vrátane relatívnej a absolútnej stereochémie, molekulový vzorec a relatívna molekulová hmotnosť. Pre biotechnologické lieky sa prípadne uvedie schematická sekvencia aminokyselín a relatívna molekulová hmotnosť.

Poskytne sa zoznam fyzikálno–chemických a iných podstatných vlastností účinnej látky, vrátane biologickej účinnosti biologických liekov.

b) Na účely tejto prílohy sa „vstupnými surovinami“ rozumejú všetky suroviny, z ktorých sa účinná látka vyrába alebo extrahuje.

Pri biologických liekoch sa „vstupnými surovinami“ rozumie akákoľvek látka biologického pôvodu ako sú mikroorganizmy, orgány a tkanivá, či už rastlinného alebo živočíšneho pôvodu, bunky alebo tekutiny (vrátane krvi alebo plazmy) humánneho alebo živočíšneho pôvodu a biotechnologické bunkové konštrukcie (bunkové substráty, ako aj rekombinantné, vrátane primárnych buniek).

Biologický liek je liek, ktorého účinná látka je biologická látka. Biologická látka je látka, ktorá je vyrobená alebo extrahovaná z biologického zdroja a na ktorej charakterizáciu a stanovenie kvality je potrebná kombinácia fyzikálnych, chemických a biologických skúšok, ako aj znalosť výrobného postupu a jeho kontroly. Za biologické lieky sa považujú: imunologické lieky a lieky získané z ľudskej krvi a plazmy, definované v odsekoch 4 a 10 článku 1, lieky v pôsobnosti časti A prílohy nariadenia (EHS) č. 2309/93 a lieky na inovatívnu terapiu definované v časti IV tejto prílohy.

▼M2

Akékoľvek iné látky použité pri výrobe alebo extrakcii účinnej látky (látok), ale z ktorých nie je priamo odvodená účinná látka, ako sú činidlá, kultivačné média, plodové teľacie sérum, prísady a tlmivé roztoky použité pri chromatografii, atď. sa považujú za zostatkové suroviny.

3.2.1.2. Výrobný postup účinnej látky (látok)

a) Opis výrobného postupu účinnej látky predstavuje žiadateľov záväzok k výrobe účinnej látky. Primerane sa opíše výrobný postup a postup kontroly, poskytnú sa požadované informácie ustanovené v metodických pokynoch uverejnených agentúrou EMEA.

b) Uvedú sa všetky suroviny potrebné na výrobu účinnej látky (látok), s určením, v ktorom stupni výroby sa každá surovina použije. Poskytnú sa informácie o kvalite a kontrole týchto surovín. Poskytnú sa informácie preukazujúce, že suroviny vyhovujú normám, ktoré sú pre ne stanovené.

Uvedú sa zostatkové suroviny a tiež sa preukáže ich kvalita a kontrola.

Poskytne sa názov, adresa a zodpovednosť každého výrobcu, vrátane dodávateľov a každé navrhované miesto alebo zariadenie zahrnuté vo výrobe a skúškach.

c) Biologických liekov sa týkajú tieto doplňujúce požiadavky.

Opíše sa a preukáže pôvod a história vstupných surovín.

Vo vzťahu k osobitným opatreniam na prevenciu prenosu zvieracích špongiformných encefalopatií musí žiadateľ preukázať, že účinné látky sú v súlade s *Metodickými pokynmi pre minimalizovanie rizika prenosu nositeľa (agensu) zvieracej špongiformnej encefalopatie prostredníctvom liekov* a s ich aktualizovanými dodatkami, uverejnenými Komisiou v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Ak sa používajú bunkové kultúry, preukáže sa, že vlastnosti buniek ostávajú nezmenené pri výrobe a po nej.

Semená, bunkové kultúry, zdroje séra a plazmy a iné materiály biologického pôvodu a vždy, keď je to možné, východiskové suroviny, z ktorých sú vyrobené, sa skúšajú na cudzorodé látky.

Ak sa nedá vyhnúť prítomnosti patogénnych cudzorodých látok, príslušný materiál sa použije, iba ak sa preukáže, že ďalším spracovaním sa zabezpečí ich eliminácia a/alebo inaktivácia; tento postup sa má validovať.

Vždy, keď je to možné, výroba vakcín vychádza zo systému šarží zárodkov a z potvrdených bunkových kultúr. Pri bakteriálnych a vírusových vakcínach sa charakteristika infekčnej látky preukáže na zárodkoch. Okrem toho, pri živých vakcínach sa na zárodkoch preukáže stálosť charakteristík; ak je tento dôkaz nedostatočný, stálosť charakteristík sa preukáže aj vo výrobnom štádiu.

Pri liekch vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy sa v súlade s opatreniami ustanovenými v časti III tejto prílohy opíše a preukáže pôvod a kritéria a postupy odberov, dopravy a skladovania vstupných materiálov.

Opíšu sa výrobné zariadenia a vybavenie.

d) Primerane sa opíšu skúšky a vstupné kritéria uskutočňované v každom kľúčovom stupni, informácie o kvalite a kontrole medziproduktov a validáciou procesov a/alebo hodnotiacich štúdií.

e) Ak sa nedá vyhnúť prítomnosti patogénnych cudzorodých látok, príslušný materiál sa použije, iba ak sa ďalším spracovaním zabezpečí ich eliminácia a/alebo inaktivácia a v odseku zaoberajúcim sa vyhodnotením bezpečnosti voči vírusom sa preukáže validácia postupu.

f) Poskytne sa opis a diskusia podstatných zmien vo výrobnom postupe pri vývoji a/alebo pri výrobe v mieste výroby účinnej látky.

3.2.1.3. Charakterizácia účinnej látky (látok)

Poskytnú sa údaje objasňujúce štruktúru a ostatné vlastnosti účinnej látky (látok).

▼M2

Poskytne sa potvrdenie štruktúry účinnej látky (látok) založené na akýchkoľvek fyzikálno–chemických a/alebo chemických a/alebo biologických metódach, ako aj informácie o nečistotách.

3.2.1.4. Kontrola účinnej látky (látok)

Poskytnú sa podrobné informácie o špecifikáciách použitých na rutinnú kontrolu účinnej látky (látok), zdôvodnenie výberu týchto špecifikácií, o analytických metódach a ich validácii.

Uvedú sa výsledky kontrol uskutočnených na jednotlivých šaržiach vyrobených počas vývoja.

3.2.1.5. Normy alebo referenčné látky

Určia sa a podrobne sa opíšu normy a referenčné prípravky. Prípadne sa použije chemický a biologický referenčný materiál z *Európskeho liekopisu*.

3.2.1.6. Balenie a systém uzatvorenia účinnej látky

Poskytne sa opis balenia a systému (systémov) uzatvorenia a ich špecifikácie.

3.2.1.7. Stálosť účinnej látky (látok)

a) Zhrnú sa typy uskutočnených štúdií, použité protokoly a výsledky týchto štúdií.

b) Vo vhodnom formáte sa uvedú podrobné výsledky štúdii stálosti, vrátane informácií o analytických postupoch použitých na získavanie údajov a validácie týchto postupov.

c) Poskytne sa poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie

3.2.2. *Hotový liek*

3.2.2.1. Opis a zloženie hotového lieku

Poskytne sa opis hotového lieku a jeho zloženia. Táto informácia má zahrňovať opis liekovej formy a zloženie s uvedením všetkých zložiek hotového lieku, ich množstva v jednotke balenia, funkcie zložiek:

— aktívnej látky (látok),

— pomocnej látky (látok), bez ohľadu na ich charakter alebo použité množstvo, vrátane farbív, konzervačných látok, pomocných látok, stabilizátorov, zahusťujúcich látok, emulgátorov, látok upravujúcich chuť a vôňu atď.

— konštitučných látok na prípravu liekových foriem (tvrdé tobolky, mäkké tobolky, rektálne čapíky, obaľované tablety, filmovou vrstvou poťahované tablety) určených na perorálne použitie,

— tieto údaje sa doplnia všetkými podstatnými údajmi týkajúcimi sa typu obalu a prípadne spôsobu uzatvorenia, spolu s podrobnými pokynmi na použitie a zaobchádzanie s liekom a ktoré sa budú dodávať spolu s liekom.

„Zvyčajnou terminológiou“ používanou pri opise zložiek lieku sa bez ohľadu na uplatňovanie ostatných ustanovení článku 8 ods. 3 písm. c) rozumie:

— pri výrobkoch uvedených v *Európskom liekopise* alebo, ak nie sú v ňom, tak v národnom liekopise niektorého z členských štátov, hlavný názov, podľa príslušnej monografie s odkazom na príslušný liekopis,

— pri iných látkach medzinárodný nechránený názov (INN) odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou alebo, ak takýto názov nemá presné vedecké označenie (názov); látky, ktoré nemajú medzinárodný nechránený názov ani presné vedecké označenie, opíšu sa vo vyhlásení o tom, ako a z čoho sa pripravili a prípadne sa doplnia všetky iné dôležité podrobnosti,

▼M2

— pri farbivách označenie kódom „E“, ktorým im bol priradený v smernici Rady 78/25/EHS z 12. decembra 1977 o aproximácii právnych predpisov členských štátov týkajúcich sa farbív, ktoré sa môžu pridávať do liekov ([1]) a/alebo smernice Európskeho parlamentu a Rady 94/36/ES z 30. júna 1994 o farbivách na použitie v potravinách ([2]).

Aby sa dalo uviesť „kvantitatívne zloženie“ účinnej látky (látok) hotových liekov, je potrebné, v závislosti od príslušnej liekovej formy, určiť množstvo alebo počet jednotiek biologickej aktivity buď na jednotku dávky, alebo jednotku hmotnosti alebo objemu každej účinnej látky.

Účinné látky prítomné vo forme zlúčenín alebo ich derivátov sa kvantitatívne stanovia celkovou hmotnosťou a ak je to potrebné alebo významnejšie, hmotnosťou účinnej frakcie molekuly.

Pri liekch obsahujúcich účinnú látku, ktorá je po prvý krát predmetom žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh v ktoromkoľvek členskom štáte, kvantitatívne zloženie účinnej látky, ktorá je soľou alebo hydrátom, sa systematicky vyjadruje celkovou hmotnosťou účinnej frakcie molekuly. Všetky následne povolené lieky v členských štátoch majú mať kvantitatívne zloženie uvedené pre tú istú účinnú látku rovnakým spôsobom.

Jednotky biologickej aktivity sa použijú pri látkach, ktoré sa nemôžu definovať chemicky. V prípadoch, keď bola Svetovou zdravotníckou organizáciou definovaná jednotka biologickej aktivity, použije sa táto jednotka. Keď medzinárodná jednotka nebola definovaná, jednotky biologickej aktivity sa vyjadria takým spôsobom, aby sa poskytli jednoznačné informácie o aktivite použitej látky, v prípade potreby sa použijú jednotky *Európskeho liekopisu*.

3.2.2.2. Farmaceutický vývoj

Táto kapitola má byť venovaná informáciám o vývojových štúdiách uskutočnených tak, aby určenie zloženia, liekovej formy, výrobného postupu, systémov uzatvorenia balenia, mikrobiologických vlastností a návodu na použitie zodpovedali určenému účelu použitia uvedenému v spisovej dokumentácii k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh.

Štúdie opísané v tejto kapitole sa odlišujú od rutinných kontrolných skúšok realizovaných v závislosti od špecifikácií. Kritické parametre formulácie a výrobné vlastnosti ovplyvňujúce reprodukovateľnosť šarží, účinnosť lieku a kvalitu lieku sa majú identifikovať a opísať. Doplňujúce podporné údaje, v prípade potreby, sa majú uviesť s odkazom na príslušné kapitoly modulu 4 (správy o neklinických štúdiách) a modulu 5 (správy o klinických štúdiách) spisovej dokumentácie k žiadosti o umiestnenie na trh.

a) Preukáže sa znášanlivosť (kompatibilita) účinnej látky s pomocnými látkami a základné fyzikálno-chemické vlastnosti účinnej látky, ktoré môžu ovplyvniť účinnosť hotového výrobku alebo v prípade kombinovaných výrobkov vzájomnú znášanlivosť jednotlivých účinných látok.

b) Dokumentuje sa výber pomocných látok, najmä vo vzťahu k ich príslušným funkciám a koncentrácii.

c) Poskytne sa opis vývoja hotového výrobku s ohľadom na navrhovaný spôsob podávania a použitia.

d) Musí sa odôvodniť každé prekročenie dávkovania.

e) Čo sa týka fyzikálno–chemických a biologických vlastností, uvedie sa a zdokumentuje každý parameter podstatný pre účinnosť hotového výrobku.

f) Uvedie sa výber a optimalizácia výrobného postupu, ako aj rozdiely medzi výrobným postupom (postupmi) použitým na výrobu základných klinických šarží a postupom použitým na výrobu navrhovaného hotového lieku.

g) Preukáže sa vhodnosť obalu a systému uzatvorenia použitého na skladovanie, prepravu a použitie hotového výrobku. Môže byť potrebné posúdiť možnú interakcia lieku s obalom.

([1]) 1) Ú. v. ES L 11, 14.1.1978, s. 18.
([2]) 2) Ú. v. ES L 237, 10.9.1994, s. 13.

▼M2

h) Mikrobiologické vlastnosti zloženia vo vzťahu k nesterilným a sterilným výrobkom majú byť v súlade s ustanoveniami *Európskeho liekopisu* a majú byť zdokumentované.

i) Aby sa poskytla primeraná a podporná informácia pri označovaní, doloží sa znášanlivosť (kompatibilita) hotového výrobku s roztokom na rekonštitúciu alebo dávkovacím zariadením.

3.2.2.3. Výrobný postup hotového liečiva

a) Opis spôsobu výroby priložený k žiadosti o povolenie umiestnenia na trh podľa článku 8 ods. 3 písm. d) sa vypracuje takým spôsobom, aby poskytoval primeraný prehľad o povahe použitých operácií.

Na tento účel má obsahovať aspoň:

— zmienku o rôznych štádiách výroby, vrátane kontrolných operácií a zodpovedajúcich kritériách akceptovateľnosti, aby bolo možné posúdiť, či by postupy použité pri výrobe liekovej formy mohli vyvolať negatívne zmeny zložiek,

— v prípade nepretržitej výroby všetky údaje týkajúce sa opatrení na zabezpečenie homogénnosti hotového výrobku,

— experimentálne štúdie vyhodnocujúce výrobný postup, ak sa použije neštandardný spôsob výroby alebo kde je kritický pre výrobok,

— pri sterilných liekch podrobnosti o procese sterilizácie a/alebo použitých aseptických postupoch,

— podrobné zloženie šarže.

Poskytne sa názov, adresa a miera zodpovednosti každého výrobcu, vrátane zmluvných dodávateľov a každé navrhované miesto výroby alebo zariadenie zahrnuté do výroby a skúšok.

b) Zahrnú sa údaje týkajúce sa kontrolných skúšok výrobku, ktoré sa môžu uskutočniť v medzistupňoch výrobného postupu s cieľom zabezpečenia konzistentnosti výrobného postupu.

Keď žiadateľ výnimočne navrhuje analytickú metódu na skúšky hotového výrobku, ktorá nezahrňuje stanovenie všetkých účinných látok (alebo všetkých pomocných látok, ktoré sú predmetom rovnakých požiadaviek ako aktívne látky), tieto skúšky sú nevyhnutné pre kontrolu zhody výrobku s uvádzaným zložením.

To isté sa platí, keď kontrola kvality hotového lieku závisí od kontrolných skúšok v priebehu výroby, najmä ak kvalita lieku je závislá od spôsobu jeho výroby.

c) Poskytnú sa opis, dokumentácia a výsledky štúdií vyhodnocovania kritických stupňov alebo kritických skúšok použitých vo výrobe.

3.2.2.4. Kontrola pomocných látok

a) Uvedie sa zoznam všetkých surovín potrebných na výrobu pomocných látok s uvedením, v ktorom štádiu výroby sa každá z nich použije. Poskytnú sa informácie o kvalite a kontrole týchto surovín. Poskytnú sa informácie preukazujúce, že tieto suroviny zodpovedajú normám primeraným k ich určenému použitiu.

Všetky farbivá musia spĺňať požiadavky smerníc 78/25/EHS a/alebo 94/36/ES. Okrem toho musia farbivá spĺňať zmenené a doplnené kritéria čistoty, ustanovené smernicou 95/45/ES.

b) Pre každú pomocnú látku sa podrobne uvedú špecifikácie a ich zdôvodnenie. Opíšu sa analytické postupy a ich validácia.

c) Osobitná pozornosť sa venuje pomocným látkam humánneho alebo živočíšneho pôvodu.

Čo sa týka osobitných opatrení na prevenciu prenosu zvieracích špongiformných encefalopatií, žiadateľ musí, aj pre pomocné látky, preukázať, z ktorých sa liek vyrába, že sú v zhode s *Metodickými pokynmi pre minimalizovanie rizika prenosu nositeľa (agensu) zvieracej špongiformnej encefalopatie prostredníctvom liekov* a s ich aktualizovanými dodatkami, uverejnenými Komisiou v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

▼M2

Zhoda s uvedenými metodickými pokynmi sa môže, najlepšie, preukázať predložením buď osvedčenia o zhode s príslušnou monografiou *Európskeho liekopisu* o prenosných špongiformných encefalopatiách alebo predložením vedeckých údajov dokazujúcich túto zhodu.

d) Nové pomocné látky:

Pre pomocné látky po prvý krát použité v lieku alebo pri novom spôsobe jeho podávania, sa poskytnú úplné údaje o ich výrobe, charakterizácii a kontrolách, s odkazmi na podporné údaje o toxikologicko-farmakologickej a klinickej bezpečnosti, v súlade s vyššie opísaným formátom pre účinnú látku.

Poskytne sa dokument obsahujúci podrobné chemické, farmaceutické a biologické informácie. Tieto informácie sa uvedú usporiadané v rovnakom poradí ako v kapitole venovanej účinnej látke (látkam) v module 3.

Informácie o pomocnej látke alebo o novej pomocnej látke (látkach) môžu byť uvedené ako samostatný dokument vo forme opísanej v príslušných odsekoch. Ak žiadateľ nie je výrobcom novej pomocnej látky, uvedený samostatný dokument sa sprístupní žiadateľovi, aby ho mohol predložiť príslušnému orgánu.

Doplňujúce informácie o štúdiách toxicity novej pomocnej látky sa poskytnú v module 4 tejto spisovej dokumentácie.

Klinické štúdie sa poskytnú v module 5.

3.2.2.5. Kontrola hotového lieku

Pri kontrole hotového lieku je šarža lieku jednotka, ktorá zahŕňa modul jednotiek lieku, ktoré boli vyrobené z rovnakého počiatočného množstva suroviny a prešli rovnakou sériou výrobných a/alebo sterilizačných operácií, alebo v prípade nepretržitého procesu, modul jednotiek vyrobených v určitom časovom intervale.

Ak to nie je primerane preukázané, maximálna povolená odchýlka obsahu účinnej látky nemá v čase výroby presiahnuť ± 5 %.

Poskytne sa podrobná informácia o špecifikáciách, (prepúšťanie a distribúcia, čas skladovania) zdôvodnenie ich výberu, analytické metódy a ich validácia.

3.2.2.6. Normy alebo referenčné materiály

Určia sa a podrobne sa opíšu normy a referenčné prípravky použité na skúšky hotového lieku v prípade, že neboli poskytnuté v časti týkajúcej sa účinnej látky.

3.2.2.7. Balenie a uzáver hotového lieku

Poskytne sa opis obalu a systému (systémov) uzatvorenia, vrátane identifikácie každého materiálu na vnútorný obal a jeho špecifikácie. Špecifikácie majú obsahovať opis a určenie typu. Prípadne sa zahrnú neliekopisné metódy (aj s ich validáciou).

Pre vonkajší obalový materiál bez priamej funkcie sa poskytne iba stručný opis. Pre funkčné obalové materiály sa poskytne doplňujúca informácia.

3.2.2.8. Stálosť hotového lieku

a) Zhrnú sa druhy uskutočnených skúšok, protokoly postupov a výsledky štúdií.

b) Vo vhodnej forme sa uvedú podrobné výsledky štúdií stálosti, vrátane informácií o analytických metódach použitých na získanie údajov a o validácii týchto metód; v prípade vakcín, ak je to potrebné, sa uvedie informácia o kumulatívnej stálosti.

c) Poskytne sa poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie

4. MODUL 4: TOXIKOLOGICKO-FARMAKOLOGICKÉ SPRÁVY

4.1. **Formát a prezentácia údajov a dokumentov**

Všeobecný charakter modulu 4 je takýto:

▼M2

— Obsah

— Správy o štúdiách

— *Farmakológia*

— Primárna farmakodynamika

— Sekundárna farmakodynamika

— Farmakológia bezpečnosti

— Farmakodynamické interakcie

— *Farmakokinetika*

— Analytické metódy a správy o ich validácii

— Absorpcia

— Distribúcia

— Metabolizmus

— Vylučovanie

— Farmakokinetické interakcie (toxikologicko–farmakologické)

— Iné farmakokinetické štúdie

— *Toxicita*

— Toxicita po jednorázovom podaní

— Toxicita po opakovanom podaní

— Genotoxicita

— In vitro

— In vivo (vrátane podporných toxikologicko-kinetických hodnotení)

— Karcinogenita

— Dlhodobé štúdie

— Krátko- a strednodobé štúdie

— Iné štúdie

— Reprodukčná a vývojová toxicita

— Plodnosť a predčasný zárodkový (embryonálny) vývoj

— Zárodkový a plodový vývoj

— Vývoj pred narodením a po narodení (prenatálny a postnatálny vývoj)

— Štúdie, pri ktorých predchodcovia (mladé zvieratá) sú liečení a/alebo budú neskoršie hodnotení

— Lokálna tolerancia

— *Ostatné toxikologické štúdie*

— Antigenicita

— Imunotoxicita

— Mechanistické štúdie

— Závislosť

— Metabolity

— Nečistoty

— Iné

— Odkazy na literatúru

4.2. **Obsah: základné zásady a požiadavky**

Osobitná pozornosť sa má venovať týmto vybraným bodom.

▼M2

1. Farmakologické a toxikologické skúšky musia preukázať:

   a) potenciálnu toxicitu výrobku a jeho všetky nebezpečné alebo nežiadúce toxické účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u ľudí pri navrhovaných podmienkach použitia; tieto účinky sa musia posúdiť vo vzťahu k patologickým podmienkam;

   b) farmakologické vlastnosti výrobku, v kvalitatívnom aj kvantitatívnom vzťahu k navrhnutému použitiu u ľudí. Všetky výsledky musia byť spoľahlivé a všeobecne použiteľné. Vždy, keď je to možné, pri navrhovaní experimentálnych metód a pri vyhodnocovaní výsledkov sa použijú matematické a štatistické postupy.

   Okrem toho je pre klinických lekárov potrebné uviesť informáciu o terapeutickom a toxikologickom potenciáli výrobku.

2. Pri biologických liekch ako sú imunologické lieky a lieky vyrobené z ľudskej krvi a plazmy môže byť nevyhnutné prispôsobiť požiadavky tohto modulu jednotlivým výrobkom; preto žiadateľ odôvodní uskutočnený program skúšok.

   Pri stanovovaní programu skúšok sa do úvahy vezme toto:

   všetky skúšky vyžadujúce opakované podanie produktu sa navrhnú tak, aby zohľadnili možnú indukciu protilátok a ich vzájomné pôsobenie;

   zohľadní sa hodnotenie reprodukčnej funkcie, zárodkovej/plodovej a perinatálnej toxicity, mutagénneho potenciálu a karcinogénneho potenciálu. Ak sú okrem účinných látok podozrivé aj iné zložky, môže zhodnotenie ich odstránenia nahradiť štúdiu.

3. Preskúma sa toxicita a farmakokinetika pomocnej látky po prvý krát použitej vo farmaceutickej oblasti.

4. Keď je možný značný rozklad počas skladovania lieku, posúdi sa toxicita rozkladných produktov.

4.2.1. *Farmakológia*

Farmakologické štúdie sa uberajú v dvoch líniách prístupu:

— Po prvé, primerane sa preskúmajú a opíšu účinky, na ktorých je založené navrhované terapeutické použitie. Keď je to možné, uznávané a overené skúšky sa použijú nielen in vitro ale aj in vivo. Nové experimentálne techniky sa musia opísať tak podrobne, aby ich bolo možné reprodukovať. Výsledky sa vyjadria kvantitatívne, napríklad krivkami závislosti účinku od dávky účinku od času, atď. Vždy, keď je to možné, porovnajú sa s údajmi týkajúcimi sa látky alebo látok s podobnými terapeutickými účinkami.

— Po druhé, žiadateľ má preskúmať potenciálne farmakodynamické účinky látky na fyziologické funkcie. Tento výskum sa uskutoční pri vystavení dávkam v predpokladanom intervale a pri vyšších dávkach. Experimentálne techniky, pokiaľ nie sú štandardnými postupmi, sa musia opísať tak podrobne, aby ich bolo možné reprodukovať a skúšajúci musí overiť ich právoplatnosť. Preskúmajú sa akékoľvek podozrivé modifikácie účinkov vyplývajúce z opakovaného podávania látky.

Pre farmakodynamické interakcie lieku sa skúšky kombinácií účinných látok môžu uskutočniť buď sledovaním farmakologických prejavov alebo prejavov terapeutických účinkov. V prvom prípade má farmakodynamická štúdia preukázať tie interakcie, ktoré môžu vytvoriť cennú kombináciu pre terapeutické použitie. V druhom prípade, keď sa vedecké overenie kombinácie hľadá cez terapeutické experimenty, výskum má preukázať, či účinky očakávané od kombinácie sa môžu preukázať na zvieratách a aspoň sa preskúma význam akýchkoľvek súbežných efektov.

4.2.2. *Farmakokinetika*

Farmakokinetika znamená štúdium správania sa účinnej látky a jej metabolitov v organizme a zahŕňa štúdium absorpcie, distribúcie, metabolizmu (biotransformácií) a vylučovania týchto látok.

Štúdium týchto rôznych fáz sa môže uskutočniť fyzikálnymi, chemickými alebo prípadne biologickými metódami a pozorovaním skutočnej farmakodynamickej aktivity samotnej látky.

▼M2

Informácie o distribúcii a vylučovaní sú potrebné pri chemoterapeutických výrobkoch (antibiotiká atď.), pri výrobkoch, ktorých použitie spočíva na nefarmakodynamickom účinku (napr. početné diagnostické prostriedky atď.) a vo všetkých prípadoch, keď sú tieto získané údaje nepostrádateľné pre podanie človeku.

In vitro štúdie sa môžu pre porovnanie so živočíšnym materiálom tiež prednostne uskutočniť na materiále humánneho pôvodu (napr. viazanie na proteíny, metabolizmus, vzájomná interakcia liekov).

Potrebný je farmakokinetický výskum všetkých farmakologicky účinných látok. V prípade nových kombinácií známych látok, ktoré boli preskúmané v súlade s ustanoveniami tejto smernice, sa nemusia vyžadovať farmakokinetické štúdie, ak je ich vynechanie odôvodnené skúškami toxicity a terapeutickým experimentovaním.

Farmakokinetický program má byť navrhnutý tak, aby umožnil porovnanie a extrapoláciu medzi zvieratami a ľuďmi.

4.2.3. *Toxicita*

a) Toxicita po jednorazovom podaní (akútna toxicita)

Skúškou akútnej toxicity sa rozumie kvalitatívne a kvantitatívne štúdium toxických reakcií, ktoré môžu vzniknúť po jednorazovom podaní účinnej látky alebo látok obsiahnutých v lieku v proporciách a fyzikálno–chemickom stave, v akom sú prítomné v skutočnom výrobku.

Skúšky akútnej toxicity sa musia uskutočniť v súlade s príslušnými smernicami uverejnenými Európskou agentúrou pre hodnotenie liekov.

b) Toxicita po opakovanom podaní (subakútna alebo chronická toxicita)

Cieľom skúšok toxicity po opakovanom podaní je odhaliť akékoľvek fyziologické a/alebo anatomicko-patologické zmeny vyvolané opakovaným podávaním účinnej látky alebo kombinácie účinných látok, ktoré sa skúmajú a stanoviť, ako tieto zmeny súvisia s dávkovaním.

Vo všeobecnosti je žiaduce, aby sa vykonali dve skúšky: jedna krátkodobá, trvajúca od dvoch do štyroch týždňov, druhá dlhodobá. Trvanie druhej skúšky závisí od podmienok klinického použitia. Jej cieľom je experimentálne opísať potenciálne nežiadúce účinky, na ktoré by sa mala klásť pozornosť pri klinických štúdiách. Dĺžka je stanovená v príslušných smerniciach uverejnených agentúrou EMEA.

c) Genotoxicita

Účelom štúdia mutagénneho a klastogénneho potenciálu je odhaliť zmeny, ktoré môže látka spôsobiť na genetickom materiále jednotlivcov alebo buniek. Mutagénne látky môžu predstavovať riziko pre zdravie, keďže vystavenie mutagénnym látkam prináša riziko vyvolania mutácie plodov s možnosťou dedičných porúch a riziko somatických mutácií vrátane tých, ktoré vedú k rakovine. Tieto štúdie sú povinné pre každú novú látku.

d) Karcinogenita

Bežne sa vyžadujú skúšky zamerané na odhalenie karcinogénnych účinkov:

1. Tieto štúdie sa uskutočnia pri akomkoľvek lieku, pri ktorom sa predpokladá klinické použitie počas dlhšej časti života pacienta, neprerušene alebo opakovane prerušovaným spôsobom.

2. Tieto štúdie sa odporúčajú pre niektoré lieky, ak je podozrenie o ich karcinogénnom potenciáli, napr. pri výrobku tej istej triedy alebo podobnej štruktúry alebo na základe štúdie toxicity po opakovanom podaní.

3. Nie sú potrebné štúdie s jednoznačne genotoxickými látkami, o ktorých sa predpokladá, že sú karcinogénne na viac druhov, vyvodzujúc z toho riziko pre ľudí. Ak takýto liek je určený na chronické podávanie ľuďom, môže byť potrebná chronická štúdia na včasnú detekciu tumorigénnych účinkov.

▼M2

e) Reprodukčná a vývojová toxicita

Preskúmanie možnosti poškodenia samčej alebo samičej reprodukčnej funkcie, ako aj škodlivých účinkov na potomstvo sa uskutoční pomocou vhodných skúšok.

Tieto skúšky zahŕňajú štúdie účinku na reprodukčnú funkciu dospelých samcov a samíc, štúdie toxických a teratogénnych (plod poškodzujúcich) účinkov vo všetkých štádiách vývojových štádiách od počatia po pohlavnú dospelosť, ako aj skrytých účinkov, keď skúmaný liek bolo podávané samici počas gravidity.

Vynechanie týchto skúšok sa musí primerane zdôvodniť.

V závislosti od určeného použitia lieku, môžu byť zárukou doplňujúce štúdie sledujúce vývoj pri podávaní lieku potomstvu.

Štúdie zárodkovej/plodovej toxicity sa majú bežne uskutočniť na dvoch druhoch cicavcov, jeden má byť iný ako hlodavec. Perinatálne a postnatálne štúdie sa uskutočnia aspoň na jednom druhu. Ak je známe, že metabolizmus lieku u niektorého druhu je podobný ako u človeka, je žiaduce zaradiť tento druh. Tiež je žiaduce, aby to bol tento istý druh ako pri štúdiách toxicity pri opakovanom podaní.

Pri stanovení stratégie štúdií sa vezme do úvahy stav vedeckého poznania v čase podávania žiadosti.

f) Lokálna znášanlivosť

Účelom štúdia lokálnej znášanlivosti je zistiť, či sa liek (účinné látky aj pomocné látky) znáša s tými miestami na tele, ktoré môžu prísť do kontaktu s liekom v dôsledku jeho podávania pri klinickom použití. Stratégia skúšok má byť taká, aby sa mohli rozlíšiť akékoľvek mechanické účinky podávania alebo čisto fyzikálno-chemické pôsobenie výrobku od toxikologických alebo farmakodynamických účinkov.

Skúšky lokálnej znášanlivosti sa majú uskutočniť s prípravkami vyvinutými na humánne použitie, s použitím nosiča a/alebo pomocných látok pri podávaní kontrolnej skupine (skupinám). Podľa potreby sa zahrnú pozitívne kontroly/referenčné látky.

Stratégia skúšok lokálnej znášanlivosti (výber druhov, trvanie, početnosť a spôsob podávania) bude závisieť od skúmaného problému a navrhovaných podmienok podávania pri klinickom použití. V prípade potreby sa uskutoční skúška vratnosti (reverzibility) lokálnych poškodení.

Štúdie na zvieratách sa môžu nahradiť overenými in vitro skúškami za predpokladu, že výsledky skúšok porovnateľnej kvality a užitočnosti pre účel overenia bezpečnosti.

Scitlivujúci potenciál chemikálií nanášaných na pokožku (napr. dermálnu, rektálnu, vaginálnu) má byť overený aspoň na jednom v súčasnosti dostupnom skúšobnom systéme (skúška na morčatách alebo lokálna skúška na lymfatických uzlinách).

5. MODUL 5: SPRÁVY O KLINICKÝCH ŠTÚDIÁCH

5.1. **Formát a prezentácia údajov a dokumentov**

Všeobecný charakter modulu 5 je takýto:

— Obsah správ o klinických štúdiách

— Tabuľkový zoznam všetkých klinických štúdií

— Správy o klinických štúdiách

— *Správy o biofarmaceutických štúdiách*

— Správy o štúdiu biologickej dostupnosti

— Správy o porovnávacej štúdii biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti

— Správa o štúdiu korelácie in vitro – in vivo

— Správy o bioanalytických a analytických metódach

▼M2

— *Správy o štúdiách týkajúcich sa farmakokinetiky na humánnych biomateriáloch*

— Správy o štúdiu viazania na proteíny plazmy

— Správy o štúdiách metabolizmu a interakciách v pečeni

— Správy o štúdiách na iných humánnych biomateriáloch

— *Správy o farmakokinetických štúdiách na človeku*

— Správy o štúdiu farmakokinetiky a počiatočnej tolerantnosti zdravých jedincov

— Správy o štúdiu farmakokinetiky a počiatočnej tolerantnosti pacientov

— Správa o štúdiu vnútorných faktorov farmakokinetiky

— Správy o štúdiu vonkajších faktorov farmakokinetiky

— Správy o štúdiu populačnej farmakokinetiky

— *Správy o farmakodynamických štúdiách na človeku*

— Správy o štúdiu farmakodynamiky a farmakokynetiky/farmakodynamiky zdravých jedincov

— Správy o štúdiu farmakodynamiky a farmakokynetiky/farmakodynamiky pacientov

— *Správy o štúdiách účinnosti a bezpečnosti*

— Správy o kontrolovaných klinických štúdiách vo vzťahu k uvádzanej indikácií

— Správy o neriadených klinických štúdiách

— Správy o analýze údajov získaných z viac ako jednej štúdie vrátane všetkých formálne začlenených analýz, meta–analýz a krížových analýz.

— Ostatné správy o štúdiách

— *Správy o skúsenostiach po umiestnení na trh*

— Odkazy na literatúru

5.2. **Obsah: základné zásady a požiadavky**

Osobitná pozornosť sa má venovať týmto vybraným častiam.

a) Klinické údaje, ktoré sa majú poskytnúť podľa článkov 8 ods. 3 bod i) a 10 ods. 1, musia umožniť zaujať dostatočne dobre podložené a vedecky platné stanovisko k tomu, či liek spĺňa určené kritéria pre udelenie povolenia na umiestnenie na trh. V dôsledku toho je základnou požiadavkou, aby sa uviedli výsledky všetkých klinických skúšok, bez ohľadu na to, či sú priaznivé alebo nie.

b) Klinickým skúškam musia vždy predchádzať príslušné farmakologické a toxikologické skúšky vykonané na zvieratách v súlade s požiadavkami modulu 4 tejto prílohy. Skúšajúci sa musí oboznámiť so závermi vyvodenými z farmakologických a toxikologických štúdií a z toho dôvodu mu musí žiadateľ poskytnúť aspoň brožúru pre skúšajúceho, pozostávajúcu zo všetkých dôležitých informácií, ktoré sú známe pred začatím klinických skúšok, vrátane chemických, farmaceutických a biologických údajov, toxikologických, farmakokinetických a farmakodynamických údajov u zvierat a výsledkov predchádzajúcich klinických skúšok, s príslušnými údajmi zdôvodňujúcimi podstatu, rozsah a trvanie navrhnutej skúšky; na požiadanie sa poskytnú kompletné farmakologické a toxikologické správy. Pri materiáloch ľudského alebo živočíšneho pôvodu sa použijú všetky dostupné prostriedky, aby sa zabezpečila bezpečnosť pred prenosom infekčných činiteľov pred začatím pokusu.

c) Držiteľ povolenia na umiestnenie na trh musí pre základné dokumenty klinických skúšok (vrátane prípadných formulárov správ), iných ako je zdravotná dokumentácia pacienta dohodnúť, že budú uchované vlastníkmi týchto údajov:

— najmenej 15 rokov po skončení alebo prerušení pokusu,

▼M2

— alebo najmenej dva roky po udelení posledného povolenia na umiestnenie na trh Európskeho spoločenstva a keď v Európskom spoločenstve nie sú schvaľované alebo plánované žiadosti o povolenie umiestnenia na trh,

— alebo najmenej na dva roky po formálnom prerušení klinického vývoja skúmaného výrobku.

Zdravotná dokumentácia pacientov by mala byť uchovaná v súlade na maximálnu dobu povolenú nemocnicou, inštitúciou alebo súkromnou praxou.

Dokumenty môžu byť uchované na dlhšiu dobu, ak je to vyžadované platnými regulačnými požiadavkami alebo so súhlasom zadávateľa. Povinnosťou zadávateľa je informovať nemocnicu, inštitúciu alebo súkromnú prax, že tieto dokumenty už nie je potrebné ďalej uchovávať.

Zadávateľ alebo iný vlastník údajov uchová všetku ostatnú dokumentáciu týkajúcu sa skúšok tak dlho, kým je výrobok povolený. Táto dokumentácia má zahŕňať: protokol obsahujúci odôvodnenie, ciele a štatistickú stratégiu a metodológiu pokusu s podmienkami, za ktorých boli uskutočnené a organizované a podrobné údaje o skúšanom výrobku, referenčnom lieku a/alebo použitom placebe; štandardné pracovné postupy; brožúru pre skúšajúceho; všetky písomné stanoviská k protokolu a postupom; záznamy o pozorovaní každého jednotlivca, zúčastneného na pokusoch; záverečnú správu; osvedčenie (osvedčenia) o audite, ak je k dispozícii. Záverečnú správu uchová zadávateľ alebo následný vlastník päť rokov po uplynutí doby platnosti povolenia pre like..

Okrem toho držiteľ povolenia na umiestnenie na trh môže pre skúšky vykonané v rámci Európskeho spoločenstva urobiť akékoľvek doplňujúce úpravy archivácie dokumentácie, ktoré sú v súlade s ustanoveniami smernice 2001/20/ES a podrobnými vykonávacími predpismi.

Zdokumentuje sa akákoľvek zmena vlastníctva údajov.

Všetky údaje a dokumenty sa na požiadanie sprístupnia príslušným orgánom.

d) Údaje z každej klinickej skúšky musia obsahovať dostatok podrobností, aby bolo možné objektívne posúdiť:

— protokol obsahujúci odôvodnenie, ciele a štatistickú stratégiu a metodológiu skúšky s podmienkami, za ktorých boli uskutočnené a organizované a podrobné údaje o použitom skúšanom lieku;

— osvedčenie (osvedčenia) o audite, ak je k dispozícii;

— zoznam skúšajúcich a každý skúšajúci uvedie svoje meno, adresu, funkcie, kvalifikáciu a klinické povinnosti, miesto, kde bola skúška uskutočnená a modul informácií jednotlivo o každom pacientovi, vrátane záznamov o pozorovaní každého jednotlivca, zúčastneného na skúškach;

— záverečná správa podpísaná skúšajúcim a pri multicentrických skúškach všetkými skúšajúcimi alebo koordinujúcim (hlavným) skúšajúcim.

e) Vyššie uvedené údaje o klinických skúškach sa doručia príslušným orgánom. Po dohode s príslušnými orgánmi môže žiadateľ vynechať časť týchto informácií. Na požiadanie sa bezodkladne poskytne kompletná dokumentácia.

Skúšajúci vo svojich záveroch o experimentálnych poznatkoch vyjadrí záver o neškodnosti výrobku pri normálnych podmienkach použitia na jeho toleranciu, účinnosť a uvedie akékoľvek užitočné informácie týkajúce sa indikácií a kontraindikácií, dávkovania a priemernej dĺžky liečby, ako aj všetky osobitné opatrenia, ktoré je potrebné urobiť počas liečby ako aj klinické príznaky predávkovania. V správe o výsledkoch multricentrickej štúdie hlavný skúšajúci vyjadrí vo svojich záveroch názor na neškodnosť a účinnosť skúšaného lieku v mene všetkých centier.

f) Pre každú skúšku sa zhrnú klinické pozorovania a uvedie sa:

▼M2

1. počet a pohlavie skúšaných jedincov;

2. výber a rozdelenie pacientov zaradených do výskumu podľa veku a porovnávacie skúšky;

3. počet pacientov predčasne stiahnutých zo skúšok a príčiny tohto stiahnutia;

4. keď sa kontrolované skúšky uskutočnili za vyššie uvedených podmienok, či kontrolná skupina:

   — nedostávala žiadnu liečbu,

   — dostávala placebo,

   — dostávala iný liek so známym účinkom,

   — dostávala inú liečbu, ako je liečba pomocou liekov;

5. početnosť výskytu pozorovaných nežiadúcich účinkov;

6. podrobnosti týkajúce sa pacientov, ktorí môžu byť vystavení väčšiemu riziku, napr. starší ľudia, deti, ženy počas gravidity alebo menštruácie alebo takých, ktorých fyziologické alebo patologické podmienky vyžadujú osobitnú pozornosť;

7. parametre alebo kritériá hodnotenia účinnosti a výsledky podľa týchto parametrov;

8. štatistické vyhodnotenie výsledkov, keď si to vyžaduje stratégia skúšok a príslušné premenné činitele.

g) Okrem toho skúšajúci vždy zaznamená:

1. akýkoľvek náznak návyku, narkománie alebo problémov pacientov po vysadení lieku;

2. všetky pozorované interakcie s iným liekmi, ktoré boli podávané súčasne;

3. kritériá pre vyradenie určitých pacientov zo skúšok;

4. všetky úmrtia, ktoré sa vyskytli počas skúšok alebo v období po nich.

h) Údaje týkajúce sa nových kombinácií liekov musia byť identické s tými, ktoré sa požadujú pre nové lieky a musia dokazovať bezpečnosť a účinnosť kombinácie.

i) Musí byť zdôvodnené úplné alebo čiastočné vynechanie údajov. Ak by sa v priebehu skúšok vyskytli neočakávané výsledky, musia sa vykonať a prehľadne uviesť ďalšie predklinické toxikologické a farmakologické skúšky.

j) Ak je liek určený na dlhodobé podávanie, uvedú sa všetky modifikácie farmakologického účinku po opakovanom podávaní, ako aj stanovenie dávkovania pre dlhodobé podávanie.

5.2.1. *Správy o biofarmaceutických štúdiách*

Poskytnú sa správy o štúdiu biologickej dostupnosti, správy o porovnávacej štúdii biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti, správy o štúdiu korelácie in vitro – in vivo a správy o bioanalytických a analytických metódach.

Okrem toho sa urobí zhodnotenie biologickej dostupnosti, keď je potrebné preukázať biologickú dostupnosť liekov uvedených v článku 10 ods. 1 písm. a).

5.2.2. *Správy o štúdiách vo vzťahu k farmakokinetike na ľudských biomateriáloch*

Na účely tejto smernice sa pod ľudskými biomateriálmi rozumejú akékoľvek proteíny, bunky, tkanivá a príbuzné materiály pochádzajúce z ľudských zdrojov, ktoré sa použijú in vitro alebo ex vivo na hodnotenie farmakokinetických vlastností liekov.

V tomto ohľade sa poskytnú správy o štúdiu viazania na proteíny plazmy, o štúdiu metabolizmu a interakciách v pečeni a štúdií na iných humánnych biomateriáloch.

▼M2

5.2.3. *Správy o farmakokinetických štúdiách na človeku*

a) Opíšu sa tieto farmakokinetické vlastnosti:

— absorpcia (rýchlosť a rozsah),

— distribúcia,

— metabolizmus,

— vylučovanie.

Opíšu sa klinicky významné vlastnosti obsahujúce dosah kinetických údajov na režim dávkovania, najmä pre rizikových pacientov a rozdiely medzi človekom a zvieracími druhmi, ktoré sa použili pri predklinických skúškach.

Okrem štandardnej multivzorkovej farmakokinetickej štúdie, aj populačná farmakokinetická analýza založená na rozptyle vzoriek počas klinických štúdií môže prispieť k vyjasneniu otázok o príspevku vnútorných a vonkajších činiteľov na premenlivosť závislosti farmakokinetickej odozvy od dávkovania. Poskytnú sa správy o štúdiu farmakokinetiky a počiatočnej tolerantnosti zdravých jedincov a pacientov, správy o farmakokinetických štúdiách na stanovenie vplyvu vnútorných a vonkajších činiteľov a správy o štúdiu populačnej farmakokinetiky.

b) Ak sa má liek podávať súbežne s inými liekmi, uvedú sa údaje o skúškach spoločného podávania, uskutočnených na preukázanie možnosti modifikácie farmakologického účinku.

Preskúmajú sa farmakokinetické interakcie medzi účinnou látkou a inými liekmi alebo látkami.

5.2.4. *Správy o farmakodynamických štúdiách na človeku*

a) Preukáže sa vzájomný vzťah farmakodynamického účinku a účinnosti, vrátane:

— vzťahu medzi dávkou a účinkom a jeho vývoji s časom,

— odôvodnením dávky a podmienok podávania,

— ak je to možné, spôsobom účinku.

Opíšu sa farmakodynamické účinky, ktoré nesúvisia s účinnosťou.

Preukázanie farmakodynamických účinkov u ľudí samo o sebe nie je postačujúce na odôvodnenie záverov týkajúcich sa akéhokoľvek terapeutického účinku.

b) Ak sa má liek podávať súbežne s inými liekmi, uvedú sa údaje o skúškach spoločného podávania, uskutočnených na preukázanie možnosti modifikácie farmakologického účinku.

Preskúmajú sa farmakodynamické interakcie medzi účinnou látkou a inými liekmi alebo látkami.

5.2.5. *Správy o štúdiách účinnosti a bezpečnosti*

5.2.5.1. Študijné správy o kontrolovaných klinických štúdiách týkajúcich sa overovanej indikácie

Vo všeobecnosti sa klinické skúšky uskutočňujú ako „kontrolované/-riadené klinické skúšky“ a ak je to možné, metódou náhodnosti (randomizácie) a primerane voči placebu alebo voči uznávanému lieku s overenou terapeutickou hodnotou; akákoľvek iná stratégia sa musí zdôvodniť. Liečba kontrolných skupín sa mení od prípadu k prípadu a tiež závisí od etických úvah a terapeutickej oblasti; teda môže byť v niektorých prípadoch viac zameraná na porovnanie účinnosti nového lieku s účinnosťou už zavedeného lieku s overenou terapeutickou hodnotou, než na porovnanie s účinkom placeba.

1. Pokiaľ to je možné, a najmä pri skúškach, kde nie je možné objektívne merať účinok výrobku, je potrebné podniknúť kroky, aby nedošlo k skresleniu, vrátane použitia metód náhodnosti (randomizácie) a metód dvojitej porovnávacej skúšky.

2. Protokol o skúške musí obsahovať podrobný opis štatistických metód, ktoré sa majú použiť, počet a pacientov a dôvody pre ich zaradenie do skúšky (vrátane výpočtov štatistickej významnosti

▼M2

skúšky), použitú úroveň významnosti a opis jednotky štatistického výpočtu. Zdokumentujú sa opatrenia na predídenie skreslenia výsledkov, najmä metódy náhodnosti. Zaradenie veľkého počtu pacientov do skúšky sa nesmie považovať za primeranú náhradu pre správne vykonanú kontrolovanú skúšku.

Poskytne sa prehľad údajov o bezpečnosti, berúc do úvahy metodické pokyny uverejnené Komisiou, s osobitným dôrazom na prípady, keď bola zmenená dávka alebo bola potrebná súbežná liečbu, prípady vedúce k vyradeniu alebo smrti. Určia sa všetci rizikoví pacienti alebo skupina rizikových pacientov a osobitná pozornosť sa venuje potenciálne citlivejším pacientom, ktorí môžu byť zastúpení malým počtom, napr. deti, gravidné ženy, slabší starší ľudia, ľudia s anomáliami v metabolizme alebo vylučovaní, atď. Opíšu sa dôsledky štúdie posudzovania bezpečnosti pre možné použitie lieku.

5.2.5.2. Správy o nekontrolovaných klinických štúdiách, správy o analýze údajov získaných z viac než jednej štúdie a ostatné správy o klinických štúdiách

Poskytnú sa tieto správy.

5.2.6. *Správy o skúsenostiach po umiestnení na trh*

Ak je liek už povolený v iných krajinách, uvedú sa informácie týkajúce sa nežiadúcich účinkov daného lieku a liekov, ktoré obsahujú tú istú účinnú látku (látky), ak je to možné, vo vzťahu k spotrebe.

5.2.7. *Formuláre správ z prípadov a zoznam jednotlivých pacientov*

Pri predkladaní v súlade s príslušnými metodickými pokynmi uverejnenými agentúrou EMEA, sa poskytnú formuláre správ z prípadových štúdií a zoznam jednotlivých pacientov a uvedú sa v rovnakom poradí ako správy o klinických štúdiách a označia sa podľa druhu štúdie.

ČASŤ II

## OSOBITNÁ SPISOVÁ DOKUMENTÁCIA POVOLENIA NA UMIESTNENIE NA TRH A POŽIADAVKY

Niektoré lieky majú také špecifické vlastnosti, že je potrebné upraviť všetky požiadavky kladené na spisová dokumentácia k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh, stanovené v časti I tejto prílohy.

1. OSVEDČENÉ LEKÁRSKE POUŽITIE

Pre lieky, ktorých účinná látka (látky) majú „osvedčené lekárske použitie“ podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod ii) s uznanou účinnosťou a prijateľnou úrovňou bezpečnosti, sa uplatňujú tieto osobitné pravidlá.

Žiadateľ predloží moduly 1, 2 a 3 opísané v časti I tejto prílohy.

V moduloch 4 a 5 sa uvedie podrobná vedecká bibliografia týkajúca sa neklinických a klinických charakteristík.

Na preukázanie osvedčeného lekárskeho použitia sa uplatnia tieto osobitné pravidlá:

a) Činitele, ktoré musia byť vzaté do úvahy na preukázanie osvedčeného lekárskeho použitia zložiek lieku, sú:

— čas používania látky,

— kvantitatívne hľadiská použitia látky,

— miera vedeckého záujmu o použitie látky (preukázaná v publikovanej vedeckej literatúre) a

— súlad vedeckých hodnotení.

Pre rôzne látky môžu byť na stanovenie osvedčeného použitia preto potrebné rôzne dlhé časové obdobia, avšak časové obdobie vyžadované na stanovenie osvedčeného lekárskeho použitia zložky lieku nesmie byť kratšie ako jedno desaťročie od prvého a zdokumentovaného použitia tejto látky ako lieku v spoločenstve.

b) Dokumentácia predložená žiadateľom by mala zahrňovať všetky hľadiská bezpečnosti a/alebo posudzovania účinnosti a musí obsahovať alebo poskytnúť odkazy na prehľad príslušnej literatúry, berúc do úvahy štúdie pred a po umiestnení na trh a najmä porovnávacie epidemiologické štúdie. Musí byť poskytnutá kompletná

▼M2

dokumentácia, priaznivá aj nepriaznivá. So zreteľom na opatrenia pre „osvedčené lekárske použitie“ je hlavne potrebné objasniť, že „bibliografický odkaz“ na iné zdroje dôkazu (štúdie po umiestnení na trh, epidemiologické štúdie, atď.) a zjednodušene všetky skúšky sa môžu považovať ako platné overenie bezpečnosti a účinnosti výrobku, ak žiadosť uspokojivo vysvetľuje a potvrdzuje použitie týchto zdrojov informácií.

c) Osobitná pozornosť musí byť venovaná každej chýbajúcej informácii a musí byť uvedené zdôvodnenie, prečo môže byť podporené preukázanie prijateľnej úrovne bezpečnosti a/alebo účinnosti aj keď chýbajú niektoré štúdie.

d) Neklinické a/alebo klinické prehľady musia vysvetliť platnosť akýchkoľvek preložených údajov, ktoré sa týkajú iného výrobku, než ako je výrobok určený na umiestnenie na trh. Musí byť poskytnuté posúdenie, či sa môže študovaný výrobok napriek existujúcim rozdielom považovať za podobný k výrobku, pre ktorý sa podáva žiadosť o povolenie na umiestnenie na trh.

e) Význam majú najmä skúsenosti po umiestnení na trh u iných výrobkov obsahujúcich tie isté zložky a žiadatelia by mali osobitne zdôrazniť tento bod.

2. PODSTATOU PODOBNÉ LIEKY

a) Žiadosti predkladané podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod i) (podstatou podobné výrobky) majú obsahovať údaje opísané v moduloch 1, 2 a 3 časti I tejto prílohy za predpokladu, že držiteľ pôvodného povolenia na umiestnenie na trh udelil žiadateľovi súhlas s odkazovaním na obsah jeho modulov 4 a 5.

b) Žiadosti predkladané podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod iii) (podstatou podobné výrobky, t. j. generiká) majú obsahovať údaje opísané v moduloch 1, 2 a 3 časti I tejto prílohy spolu s údajmi preukazujúcimi biologickú dostupnosť a biologickú rovnocennosť s pôvodným liekom za predpokladu, že pôvodný liek nie je biologickým liekom (pozri časť II, 4 Podobné biologické lieky).

Pri týchto výrobkoch sa neklinické/klinické prehľady/súhrny majú sústrediť najmä na tieto prvky:

— dôvody na uplatňovanie podobnosti podstaty;

— súhrn nečistôt v šaržiach účinnej látky (látok), ako aj nečistoty v hotovom výrobku (a keď počas skladovania vznikajú príslušné rozkladné produkty) tak, ako je navrhovaný na použitie v prípade, že výrobok má byť umiestnený na trh s vyhodnotením týchto nečistôt;

— vyhodnotenie štúdií biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, prečo neboli štúdie uskutočnené podľa metodického postupu o „výskume biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti“;

— aktualizáciu publikovanej literatúry týkajúcej sa látky v podávanej žiadosti. „Súhrn aktualizácie“ na tento účel môžu byť prijateľné časopisy uverejňujúce prehľadné články;

— každé tvrdenie v súhrne charakteristík výrobku o neznámych alebo usudzovaných vlastnostiach lieku a/alebo jeho terapeutickej skupiny by malo byť diskutované v neklinických/klinických prehľadoch/-súhrnoch a podložené publikovanou literatúrou a/alebo doplňujúcimi štúdiami.

— ak žiadateľ preukazuje podobnosť podstaty, tak by mal, ak je to uplatniteľné, poskytnúť doplňujúce údaje na preukázanie rovnocennej bezpečnosti a účinnosti rôznych solí, esterov alebo iných derivátov povolenej účinnej látky.

3. DOPLŇUJÚCE ÚDAJE VYŽADOVANÉ ZA ŠPECIFICKÝCH OKOLNOSTÍ

Ak účinná látka podstatou podobného lieku obsahuje rovnakú terapeuticky účinnú časť molekuly ako pôvodne povolený výrobok, ale je vo forme inej soli, esteru, komplexu alebo iného derivátu tak sa preukazuje, že sa nezmenení farmakokinetika tejto účinnej časti molekuly, farmakodynamika a/alebo toxicita, ktoré by mohli mať vplyv

▼M2

na vzťah bezpečnosti a účinnosti. Ak to tak nie je, táto kombinácia (derivát) sa posudzuje ako nová účinná látka.

Ak je liek určený na rozdielne terapeutické použitie alebo je v inej liekovej forme alebo má byť podávaný rozdielnymi cestami podania alebo v iných dávkach alebo iným spôsobom dávkovania, poskytnú sa výsledky príslušných toxikologických a farmakologických skúšok a/alebo klinických skúšok.

4. PODOBNÉ BIOLOGICKÉ LIEKY

Ustanovenia článku 10 ods. 1 písm. a) bod iii) môžu byť nepostačujúce v prípade biologických liekov. Ak informácie požadované v prípade podstatou podobných výrobkov (generík) neumožňuje preukázanie podobnosti podstaty dvoch biologických liekov, poskytnú sa doplňujúce údaje, najmä toxikologické a klinické vlastnosti.

Ak je biologický liek, definovaný v časti I, článku 3.2 tejto prílohy, predmetom povolenia na umiestnenie na trh iným žiadateľom a po uplynutí lehoty na ochranu údajov pôvodného lieku, na ktorý tento liek odkazuje a ktorému bolo udelené povolenie na umiestnenie na trh v spoločenstve, uplatňuje sa tento postup.

— Informácie sa nemajú obmedziť na moduly 1, 2 a 3 (farmaceutické, chemické a biologické údaje), doplnené údajmi o biologickej rovnocennosti a biologickej dostupnosti. Druh a rozsah doplňujúcich údajov (napr. toxikologické alebo iné neklinické a vhodné klinické údaje) sa určia od prípadu k prípadu na základe súladu s príslušnými vedeckými usmerneniami.

— Kvôli rôznorodosti biologických liekov príslušné orgány, berúc do úvahy špecifické vlastnosti každého jednotlivého lieku, určia potrebu určitých štúdií na umiestnenie v module 4 a 5.

Všeobecné zásady, ktoré sa majú uplatniť, sú uvedené v metodických pokynoch zohľadňujúcich vlastnosti daného biologického lieku uverejneného agentúrou EMEA. V prípade, že pôvodne povolený liek má viac než jednu indikáciu, musí byť preukázaná účinnosť a bezpečnosť lieku, o ktorom je tvrdené, že je podobný alebo, ak je to potrebné, preukáže sa každá jednotlivá uvádzaná indikácia.

5. VIAZANÉ KOMBINÁCIE LIEČIV

Žiadosti na základe článku 10 ods. 1 písm. b) sa týkajú nových liekov vyrobených aspoň z dvoch účinných látok, ktoré neboli doteraz povolené ako liek s viazanou kombináciou.

Pri týchto žiadostiach sa poskytne úplná spisová dokumentácia (moduly 1 až 5) pre liek s viazanou kombináciou. Ak je to možné, poskytnú sa informácie týkajúce sa miest výroby, vedľajších činidiel a zhodnotenia bezpečnosti.

6. DOKUMENTÁCIA K ŽIADOSTIAM O POVOLENIE ZA VÝNIMOČNÝCH PODMIENOK

Keď žiadateľ môže preukázať, ako je stanovené v článku 22, že nie je schopný poskytnúť komplexné údaje o účinnosti a bezpečnosti za normálnych podmienok používania, pretože:

— indikácie, pre ktoré je predmetný výrobok určený, sa vyskytujú tak zriedka, že od žiadateľa sa logicky nemôže očakávať, že poskytne úplné dôkazy, alebo

— pri súčasnom stave vedeckého poznania nie je možné poskytnúť úplné informácie, alebo

— zhromažďovanie takýchto údajov je v rozpore so všeobecne uznanými zásadami lekárskej etiky,

povolenie na umiestnenie na trh sa môže udeliť za určitých špecifických podmienok.

Tieto podmienky môžu zahŕňať toto:

— žiadateľ dokončí určitý program štúdií v priebehu časového obdobia stanoveného príslušným orgánom a výsledky tohto výskumu budú podkladom na prehodnotenie profilu prospešnosti a rizika.

▼M2

— predmetný liek sa môže vydávať len na lekársky predpis a môže sa podávať len pod prísnym lekárskym dohľadom, podľa možnosti v nemocnici a v prípade rádioaktívnych liekov len oprávnenou osobou,

— príbalový leták a akákoľvek lekárska informácia upozorní praktického lekára na skutočnosť, že dostupné údaje o predmetnom lieku ešte nie sú v niektorých špecifických aspektoch postačujúce.

7. KOMBINOVANÉ ŽIADOSTI O POVOLENIE NA UMIESTNENIE NA TRH

Pod kombinovanými žiadosťami o povolenie na umiestnenie na trh sa rozumie spisová dokumentácia žiadostí o povolenie na umiestnenie na trh, v ktorých modul 4 a/alebo 5 pozostávajú z kombinácie správ o obmedzených neklinických a/alebo klinických štúdiách uskutočnených žiadateľom a z bibliografických odkazov. Všetky ostatné moduly majú mať štruktúru v súlade s jej opisom v časti I tejto prílohy. Príslušné orgány postupujú pri prijímaní navrhnutého formátu odovzdaného žiadateľom od prípadu k prípadu.

ČASŤ III

**OSOBITNÉ DRUHY LIEKOV**

Táto časť stanovuje špecifické požiadavky týkajúce sa osobitnej povahy niektorých liekov.

1. BIOLOGICKÉ LIEKY

1.1. **Lieky vyrobené z plazmy**

Pre lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy sa obmedzuje platnosť opatrení pre modul 3 spisovej dokumentácie k žiadosti uvedených v „Informácii týkajúcej sa vstupných surovín“; pre vstupné a zostatkové suroviny vyrobené z ľudskej krvi/plazmy sa nahrádza základnou spisovou dokumentáciou o plazme, ktorá je osvedčená v súlade s touto časťou.

a) Z á s a d y

Na účely tejto prílohy:

— sa základnou spisovou dokumentáciou o plazme rozumie samostatná dokumentácia oddelená od spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh, ktorá poskytuje všetky podstatné podrobné informácie o charakteristikách celej ľudskej plazmy používanej ako vstupná surovina a/alebo zostatková surovina na výrobu čiastkových/medzistupňových frakcií, zložka pomocnej látky (látok) a účinnej látky (látok), ktoré sú súčasťou lieku alebo zdravotníckej pomôcky vo vzťahu k smernici 2000/70/ES Európskeho parlamentu a Rady zo 16. novembra 2000, ktorou sa mení a dopĺňa smernica Rady 93/42/EHS pokiaľ ide o zdravotnícke pomôcky, ku ktorým patria stabilizované deriváty ľudskej krvi alebo plazmy ([1]);

— každé stredisko alebo zariadenie na výrobu frakcií/spracovanie ľudskej plazmy spracuje a aktualizuje modul podrobných podstatných informácií týkajúcich sa základnej spisovej dokumentácie o plazme;

— žiadateľ o povolenie na umiestnenie na trh alebo držiteľ povolenia na umiestnenie na trh predloží agentúre EMEA základnú spisovú dokumentáciu o plazme. Ak je žiadateľ o povolenie na umiestnenie na trh alebo držiteľ povolenia na umiestnenie na trh iný ako držiteľ základnej spisovej dokumentácie o plazme, základná spisová dokumentácia o plazme sa sprístupní žiadateľovi alebo držiteľovi povolenia na umiestnenie na trh na jeho predloženie príslušnému orgánu. V každom prípade žiadateľ alebo držiteľ povolenia na umiestnenie na trh nesú zodpovednosť za liek;

— príslušný orgán, ktorý vyhodnocuje povolenie na umiestnenie na trh, počká na vydanie osvedčenia agentúrou EMEA pred rozhodnutím o žiadosti;

— každá spisová dokumentácia povolenia na umiestnenie na trh, ktorá obsahuje zložku vyrobenú z ľudskej plazmy má obsahovať odkaz

([1]) Ú. v. ES L 313, 13.12.2000, s. 22.

▼M2

na základnú spisovú dokumentáciu o plazme, ktorá zodpovedá plazme použitej ako vstupná/zostatková surovina.

b) O b s a h

V súlade s ustanoveniami článku 109 zmenenými a doplnenými smernicou 2002/98/ES, ktorá sa týka požiadaviek na darcov a skúškach darov, má základná spisová dokumentácia o plazme obsahovať informácie o plazme použitej ako vstupná/zostatková surovina, predovšetkým:

1. Pôvod plazmy:

   i) informácie o strediskách alebo zariadeniach, v ktorých sa uskutočňuje odber krvi/plazmy, vrátane dozoru a overenia a epidemiologické údaje o krvou prenosných infekciách;

   ii) informácie o strediskách alebo zariadeniach, v ktorých sa uskutočňujú skúšky darov a zdrojov plazmy, vrátane dozoru a potvrdenia o štatúte;

   iii) kritéria pre výber/vyradenie darcov krvi/plazmy;

   iv) miestny systém organizácie, ktorý umožňuje nastúpiť cestu akéhokoľvek daru od zariadenia na odber krvi/plazmy až po hotové výrobky a naopak.

2. Kvalita plazmy a bezpečnosť:

   i) súlad s monografiami *Európskeho liekopisu*;

   ii) skúšky darov a zdrojov krvi/plazmy na prítomnosť nositeľov infekcií, vrátane informácií o metódach skúšok a v prípade zdrojov plazmy overenie údajov o použitých skúškach;

   iii) technické vlastnosti vakov na odber krvi a plazmy, vrátane informácie o použitých antikoagulačných roztokoch;

   iv) podmienky pri skladovaní a preprave plazmy;

   v) postupy pre stiahnutie z trhu a/alebo prípadné karantény;

   vi) charakterizácia zdroja plazmy.

3. Miestny systém, na jednej strane medzi výrobcom lieku z plazmy a/alebo výrobcom frakcií/spracovateľom plazmy a na druhej strane medzi odberom krvi/plazmy a skúšobnými strediskami alebo zariadeniami, ktorý určuje podmienky ich spolupráce a uzatvárania vzájomných dohôd.

   Okrem toho má základná spisová dokumentácia o plazme poskytovať zoznam liekov, pre ktoré je táto základná spisová dokumentácia o plazme platný, či už bolo pre tieto lieky vydané povolenie na umiestnenie na trh alebo je tento liek v povoľovacom konaní, vrátane liekov uvedených v článku 2 smernice 2001/20/ES Európskeho parlamentu a Rady týkajúcej sa uplatňovania dobrej klinickej praxe počas klinických pokusov s humánnymi liekmi

c) Posudzovanie a certifikácia

— Pri liekoch, ktorým doteraz nebolo vydané povolenie na umiestnenie na trh, žiadateľ predloží príslušnému orgánu úplnú spisovú dokumentáciu doplnenú samostatnou základnou spisovou dokumentáciou o plazme, ak taká ešte nebola vystavená.

— Základná spisová dokumentácia o plazme je predmetom vedeckého a odborného posudzovania vykonaného agentúrou EMEA. Pozitívne vyhodnotenie je podkladom pre vystavenie osvedčenia o zhode základnej spisovej dokumentácie o plazme s právnymi predpismi spoločenstva, ktorá sa má doplniť hodnotiacou správou. Vydané osvedčenie je platné v celom spoločenstve.

— Základná spisová dokumentácia o plazme sa má aktualizovať a každoročne opätovne osvedčiť.

— Zmeny údajov základnej spisovej dokumentácie o plazme sa musia vykonať postupom ustanoveným nariadením Komisie (ES) č. 542/95, ([1]) ktorá sa týka preskúmania zmien podmienok platných

([1]) Ú. v. ES L 55, 11.3.1995, s. 15.

▼M2

pre povolenie na uvedenie na trh spadajúce pod pôsobnosť nariadenia Rady (EHS) č. 2309/93 z 22. júla 1993 na základe ktorého sa stanovujú postupy spoločenstva v oblasti povoľovania a kontroly liekov pre použitie v humánnej a veterinárnej medicíne a zruaďuje sa Európska agentúra na hodnotenie liekov ([1]). Podmienky posudzovania týchto zmien sú ustanovené nariadením (ES) č. 1085/2003.

— Ako druhý stupeň opatrení v prvom, druhom, treťom a štvrtom odseku, príslušný orgán, ktorý udelí alebo udelil povolenie na umiestnenie na trh, vezme do úvahy certifikáciu, opätovnú certifikáciu alebo zmeny základnej spisovej dokumentácie o plazme príslušného/–ých lieku (liekov).

— Odlišne od ustanovení druhej zarážky tohto bodu (vyhodnotenie a certifikácia) je, keď základná spisová dokumentácia o plazme sa vzťahuje len na liek vyrobený z krvi/plazmy, ktorého povolenie na umiestnenie na trh je platné len v jednom členskom štáte; vedecké a odborné vyhodnotenie takejto základnej spisovej dokumentácie o plazme uskutoční príslušný vnútroštátny orgán tohto členského štátu.

1.2. **Vakcíny**

Pre vakcíny na humánne použitie, s výnimkou ustanovení modulu 3 o „účinnej látke (látkach)“ sa použijú tieto požiadavky, ak sú založené na systéme použitia základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu.

Vyžaduje sa, aby spisová dokumentácia k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh vakcíny inej ako ľudskej chrípkovej vakcíny obsahoval základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu pre každý vakcínový antigén, ktorý je účinnou látkou tejto vakcíny.

a) **Zásady**

Na účely tejto prílohy:

— sa pod základnou spisovou dokumentáciou vakcínového antigénu rozumie samostatná časť spisovej dokumentácie k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh, ktorá poskytuje všetky podstatné podrobné informácie o biologickej, farmaceutickej a chemickej povahe týkajúcej sa každej účinnej látky, ktorá je súčasťou lieku. Táto samostatná časť môže byť spoločná pre jednu alebo viac jednozložkových (monovalentných) a/alebo zložených (polyvalentných) vakcín uvádzaných tým istým žiadateľom alebo držiteľom povolenia na umiestnenie na trh;

— vakcína môže obsahovať jeden alebo niekoľko rôznych vakcínových antigénov. Vo vakcíne je toľko účinných látok, koľko vakcínových antigénov;

— zložená vakcína obsahuje aspoň dva rôzne vakcínové antigény, účelom ktorých je prevencia proti jednej alebo niekoľkým infekčným chorobám;

— jednozložková (monovalentná) vakcína je vakcína, ktoré obsahuje jeden vakcínový antigén, účelom ktorého je prevencia proti jednej infekčnej chorobe.

b) **Obsah**

Základná spisová dokumentácia vakcínového antigénu má obsahovať tieto informácie vybrané z príslušnej časti (účinná látka) modulu 3 o „kvalitatívnych údajoch“ uvedené v časti I tejto prílohy:

Účinná látka:

1. Všeobecná informácia, vrátane zhody s príslušnou monografiou (monografiami) *Európskeho liekopisu*.

2. Informácie o výrobe účinnej látky; pod týmto nadpisom musí byť pokrytý výrobný postup, informácie o vstupných a zostatkových surovinách, špecifických opatreniach pre TSE, ohodnotení bezpečnosti pred cudzorodými látkami a o zariadeniach a vybavení.

3. Charakterizácia účinnej látky.

([1]) Ú. v. ES L 214, 24.8.1993, s. 1.

▼M2

4. Kontrola kvality účinnej látky.

5. Normy alebo referenčné látky.

6. Obal a systém uzatvorenia účinnej látky.

7. Stálosť účinnej látky.

c) **Posudzovanie a certifikácia**

— Pri nových vakcínach, ktoré obsahujú nový vakcínový antigén, žiadateľ predloží príslušnému orgánu úplnú spisovú dokumentáciu k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh obsahujúci základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu pre každý jeden vakcínový antigén, ktorý je súčasťou novej vakcíny, ak taká základná spisová dokumentácia ešte nebola vystavená. Vedecké a odborné posudzovanie základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu vykoná agentúra EMEA. Pozitívne vyhodnotenie je podkladom pre vystavenie osvedčenia o zhode s právnymi spoločenstva pre každú základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu, ktorý sa má doplniť hodnotiacou správou. Osvedčenie je platné v celom spoločenstve.

— Ustanovenia v prvej zarážke platia pre každú vakcínu, ktorá je zložená z novej kombinácie vakcínových antigénov, bez ohľadu na to, či už bol jeden alebo viac týchto vakcínových antigénov súčasťou povolených vakcín v spoločenstve.

— Zmeny v obsahu základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu pre vakcínu povolenú v spoločenstve sú predmetom vedeckého a odborného posudzovania, ktoré v súlade s postupom ustanoveným v nariadení Komisie (ES) č. 1085/2003 vykonáva agentúra EMEA. V prípade pozitívneho stanoviska agentúra vydá osvedčenie o zhode s právnymi predpismi spoločenstva pre základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu. Vydané osvedčenie je platné v celom spoločenstve.

— Odlišne od ustanovení prvej, druhej a tretej zarážky tohto bodu (posudzovanie a certifikácia) je, keď základná spisová dokumentácia vakcínového antigénu prislúcha len vakcíne, na ktorú povolenie na umiestnenie na trh nebolo/nebude vydané podľa postupu spoločenstva a povoľovaná vakcína obsahuje vakcínové antigény, ktoré neboli posudzované postupom spoločenstva. To za predpokladu, že vedecké a odborné posúdenie vyššie uvedenej základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu a jeho následných zmien vykoná príslušný vnútroštátny orgán, ktorý vydal povolenie na umiestnenie na trh.

— Ako druhý stupeň ustanovení v prvej, druhej, tretej a štvrtej zarážke, príslušný orgán, ktorý udelí alebo udelil povolenie na umiestnenie na trh, vezme do úvahy certifikáciu, opätovnú certifikáciu alebo zmeny základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu príslušného/–ých lieku (liekov).

## 2. RÁDIOAKTÍVNE LIEKY A ICH PREKURZORY

### 2.1. Rádioaktívne lieky

Na účely tejto kapitoly má žiadosť založená na článkoch 6 ods. 2 a 9 poskytnúť úplnú spisovú dokumentáciu, ktorá obsahuje tieto špecifické podrobnosti:

*Modul 3*

a) V kontexte súprav rádioaktívnych liekov, ktoré majú byť rádioaktívne označené po dodaní od výrobcu, je za účinnú látku považovaná tá zložka lieku, ktorého úlohou je niesť alebo viazať rádionuklid. Opis metód výroby súprav rádioaktívnych liekov má zahŕňať podrobnosti o výrobe súpravy a podrobnosti o jej odporučenom záverečnom spracovaní na vytvorenie rádioaktívneho lieku. Potrebné špecifikácie rádionuklidu sa opíšu v súlade, ak je taká, so všeobecnou monografiou alebo špecifickými monografiami *Európskeho liekopisu*. Okrem toho sa opíšu všetky zlúčeniny rozhodujúce pre rádioaktívne označenie. Tiež sa opíše štruktúra rádioaktívne označenej účinnej látky.

Pri rádionuklidoch sa diskutujú prebiehajúce jadrové reakcie.

▼M2

V generátore sa materské aj dcérske rádionuklidy považujú za účinné látky.

b) Poskytnú sa podrobnosti o povahe rádionuklidu, identita izotopu, predpokladané nečistoty, nosič, použitie a špecifická aktivita.

c) Vstupné materiály, vrátane materiálov, ktoré majú byť ožarované.

d) Poskytne sa posúdenie chemickej/rádiochemickej čistoty a jej vzťah k biologickej distribúcii.

e) Opíše sa rádionuklidová čistota, rádiochemická čistota a špecifická aktivita.

f) Pri generátoroch sa vyžadujú podrobnosti o skúškach materských a dcérskych rádionuklidov. Pri eluátoch z generátora sa poskytnú podrobnosti o skúškach materských rádionuklidov a iných zložiek systému generátora.

g) Požiadavka na vyjadrenie obsahu účinných látok prostredníctvom hmotnosti účinných zložiek sa uplatní len pri súpravách rádioaktívnych liekov. Pri rádionuklidoch sa rádioaktivita vyjadrí v becquereloch v daný dátum a v prípade potreby o danom čase s odkazom na časové pásmo. Určí sa druh žiarenia.

h) Pri súpravách špecifikácie hotového lieku majú zahrňovať skúšky charakteristík výrobku po rádioaktívnom označení. Zahrnú sa primerané kontroly rádiochemickej a rádionuklidovej čistoty rádioaktívne označenej zlúčeniny. Identifikuje sa a ohodnotí akýkoľvek materiál podstatný pre rádioaktívne označenie.

i) Pri rádionuklidových generátoroch, rádionuklidových súpravách a rádioaktívne označených produktoch sa uvedú údaje o stálosti. Zdokumentuje sa stálosť rádioaktívnych liekov vo viacdávkových liekovkách počas použitia.

*Modul 4*

Pri rádioaktívnych liekch sa uznáva, že toxicita môže byť spojená s dávkou žiarenia. Pri diagnóze je to dôsledkom použitia rádioaktívnych liekov; pri terapii je to žiadúca vlastnosť. Hodnotenie bezpečnosti a účinnosti rádioaktívnych liekv sa preto zameria na požiadavky na lieky a na aspekty dozimetrie žiarenia. Zdokumentuje sa vystavenie orgánov/tkanív žiareniu. Podľa špecifikovaného, medzinárodne uznávaného systému sa pre konkrétny spôsob podávania vypočíta odhadovaná absorbovaná dávka žiarenia.

*Modul 5*

Ak je to uplatniteľné, poskytnú sa výsledky klinických skúšok; inak sa poskytnú zdôvodnené klinické prehľady.

2.2. **Prekurzory rádioaktívnych liekov určené na rádioaktívne označovanie**

V špecifickom prípade prekurzora rádioaktívneho lieku určeného výhradne na rádioaktívne označovanie, je primárnym cieľom uviesť informácie, ktoré sa týkajú možných dôsledkov nízkej účinnosti rádioaktívneho označovania alebo disociácie rádioaktívne označeného konjugátu in vivo, t. j. otázky týkajúce sa účinkov vyvolaných voľným nuklidom u pacienta. Okrem toho je tiež potrebné uviesť podstatné informácie týkajúce sa rizík spojených s výkonom povolania, t. j. vystavenie nemocničného personálu žiareniu a environmentálnych rizík.

Ak je to uplatniteľné, poskytnú sa predovšetkým tieto informácie:

*Modul 3*

Ustanovenia modulu 3 sa uplatňujú, ak je to možné, pri registrácii prekurzorov rádioaktívnych liekov, ako je vyššie určené (zarážky a) až i)).

*Modul 4*

Čo sa týka toxicity pri jednorazovej a opakovanej dávke, poskytnú sa výsledky štúdií uskutočnené v súlade s ustanoveniami týkajúcimi sa správnej laboratórnej praxe ustanovenými smernicami Rady 87/18/EHS a 88/320/EHS, iba ak by boli inak zdôvodnené.

▼M2

Štúdie mutagenity rádionuklidov sa v tomto prípade nepovažujú za potrebné.

Uvedú sa informácie týkajúce sa chemickej toxicity a vystavenia príslušnému „vyhasnutému“ nuklidu.

*Modul 5*

Klinické informácie o klinických štúdiách s použitím samotného prekurzora sa nepovažujú za podstatné v prípade prekurzora rádioaktívnych liekov určených výhradne na rádioaktívne označovanie.

Avšak uvedú sa informácie preukazujúce klinickú užitočnosť prekurzora rádioaktívneho lieku pri naviazaní na molekuly príslušného nosiča.

3. HOMEOPATICKÉ LIEKY

Tento oddiel ustanovuje špecifické ustanovenia pre moduly 3 a 4 žiadosti pre homeopatické lieky ako sú definované v článku 1 ods. 5

*Modul 3*

Ustanovenia modulu 3 sú s týmito úpravami platné pre dokumenty predložené v súlade s článkom 15 pri zjednodušenej registrácii homeopatických liekov uvedených v článku 14 ods. 1, ako aj pre dokumenty na povolenie ostatných homeopatických liekov uvedených v článku 16 ods. 1

a) Názvoslovie

Latinský názov homeopatického materiálu opísaného v základnej dokumentácii k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh musí byť v súlade s latinským názvom *Európskeho liekopisu* alebo, ak tam názov pre neho nie je, v súlade s platným liekopisom členského štátu. Poskytne sa príslušný tradičný názov (názvy) používaný v každom členskom štáte.

b) Kontrola vstupných surovín

Údaje a dokumenty o vstupných surovinách, t. j. o všetkých použitých surovinách vrátane zostatkových surovín, ako aj medziproduktoch až po finálne zriedenie, ktoré musia byť obsiahnuté v hotovom lieku, sprevádzajúce žiadosť, sa doplnia o údaje o homeopatickom základe.

Všeobecné požiadavky na kvalitu platia pre všetky vstupné a zostatkové suroviny, ako aj pre medziprodukty až po finálne zriedenie, ktoré sú obsiahnuté v hotovom lieku. Ak je to možné, vyžaduje sa stanovenie, ak sú prítomné, toxických zložiek, ak ich kvalita nemôže byť kontrolovaná po finálnom zriedení pre vysoký stupeň zriedenia. Úplne sa musí popísať každý stupeň výrobného postupu od vstupných surovín až po finálne zriedenie hotového lieku.

V prípade uplatnenia zriedení, tieto stupne zriedenia by mali byť urobené v súlade s homeopatickými výrobnými metódami ustanovenými v príslušnej monografii *Európskeho liekopisu* alebo, ak také nie sú opísané, v súlade s platným liekopisom členského štátu.

c) Kontrolné skúšky hotového lieku

Pre hotové homeopatické lieky platia všeobecné požiadavky na kvalitu; akékoľvek výnimky musia byť žiadateľom náležite zdôvodnené.

Uskutoční sa identifikácia a stanovenie všetkých toxikologicky významných zložiek. Ak môže byť potvrdené, že identifikácia a/alebo stanovenie všetkých toxikologicky významných zložiek nie je možné, napr. pre ich zriedenie v hotovom lieku, kvalita sa preukáže celkovým posúdením postupu výroby a zriedenia.

d) Skúšky stálosti

Musí sa preukázať stálosť hotového lieku. Údaje o stabilite homeopatického materiálu sú vo všeobecnosti platné aj pre produkty z neho získané zriedením/rozotrením. Ak identifikácia alebo stanovenie účinnej látky nie sú možné pre vysoký stupeň zriedenia, môžu byť posudzované údaje o stálosti liekovej formy.

▼M2

*Modul 4*

Ustanovenia modulu 4 sa pri zjednodušenej registrácii homeopatického lieku uvedeného v článku 14 ods. 1 uplatňujú s týmito špecifikáciami.

Akákoľvek chýbajúca informácia musí byť zdôvodnená, t. j. musí zdôvodniť, prečo môže byť prijaté preukázanie prijateľnej miery bezpečnosti, hoci niektoré štúdie chýbajú.

4. RASTLINNÉ LIEKY

Pri rastlinných liekch majú žiadosti poskytnúť úplnú spisovú dokumentáciu, v ktorej sú zahrnuté tieto špecifické podrobnosti.

*Modul 3*

Pri povoľovaní rastlinného lieku sa uplatňujú ustanovenia modulu 3, vrátane zhody s monografiou (monografiami) *Európskeho liekopisu*. Zohľadní sa pritom stupeň vedeckého poznania v čase podania žiadosti.

Posudzujú sa tieto špecifické aspekty pre rastlinné lieky:

1. Rastlinné látky a rastlinné prípravky

Na účely tejto prílohy sa pojem „rastlinné látky a prípravky“ považujú za rovnocenné s pojmom „rastlinné lieky a rastlinné liečivé prípravky“, ako sú definované v *Európskom liekopise*.

Vo vzťahu k názvosloviu rastlinných látok sa poskytne dvojslovný vedecký názov rastliny (rod, druh, odroda a autor) a chemotyp (ak sa dá uviesť), časti rastlín, definícia rastlinnej látky, iné názvy (synonymá uvedené v iných liekopisoch) a laboratórny kód.

Vo vzťahu k názvosloviu rastlinných prípravkov sa poskytne dvojzložkový vedecký názov rastliny (rod, druh, odroda a autor) a chemotyp (ak sa dá uviesť), časti rastlín, definícia rastlinného prípravku, podiel rastlinnej látky v rastlinnom prípravku, extrakčné rozpúšťadlo (rozpúšťadlá), iné názvy (synonymá uvedené v iných liekopisoch) a laboratórny kód.

Na zdokumentovanie časti štruktúry rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) sa poskytnú, ak je to uplatniteľné, údaje o fyzikálnej forme, opis zložiek so známou terapeutickou účinnosťou alebo markéry (molekulový vzorec, relatívna molekulová hmotnosť, štruktúrny vzorec vrátane relatívnej a absolútnej stereochémie), ako aj ostatných zložiek.

Na zdokumentovanie časti o výrobcovi rastlinnej látky sa v prípade potreby uvedie názov, adresa a zodpovednosť každého dodávateľa, vrátane subdodávateľov a každé navrhované miesto alebo zariadenie zapojené do výroby/zberu a skúšok rastlinnej látky.

Na zdokumentovanie časti o výrobcovi rastlinného prípravku sa v prípade potreby uvedie názov, adresa a zodpovednosť každého výrobcu, vrátane subdodávateľov a každé navrhované miesto výroby alebo zariadenie zapojené do výroby a skúšok rastlinného prípravku.

Čo sa týka opisu výrobného postupu a procesu kontroly rastlinnej látky, poskytnú sa informácie, ktoré primerane opíšu pestovanie a zber rastliny vrátane geografického zdroja liečivej rastliny a podmienky pestovania, zberu, sušenia a skladovania.

Čo sa týka opisu výrobného postupu a procesu kontroly rastlinného prípravku, poskytnú sa informácie, ktoré primerane opíšu výrobný postup rastlinného prípravku vrátane opisu spracovania, rozpúšťadiel a činidiel, čistiacich operácií a štandardizácie.

Vo vzťahu k vývoju výrobného postupu sa v prípade potreby poskytne stručný súhrn opisujúci vývoj rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov), berúc do úvahy navrhovaný spôsob podávania a použitia. V prípade potreby sa vyhodnotia výsledky porovnávajúce fytochemické zloženie rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) použitých v podporných bibliografických údajoch a rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) obsiahnutých ako účinná látka v rastlinnom lieku, ktorý je predmetom žiadosti.

Čo sa týka objasnenia štruktúry a iných charakteristík rastlinnej látky, poskytnú sa informácie o botanickej, makroskopickej, mikroskopickej

▼M2

a fytochemickej charakterizácii a ak je to potrebné, o biologickej aktivite.

Čo sa týka objasnenia štruktúry a iných charakteristík rastlinného prípravku, poskytnú sa informácie o fyto- a fyzikálno-chemickej charakterizácii a ak je to potrebné, o biologickej aktivite.

V prípade potreby sa uvedú špecifikácie rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Ak je to možné, uvedú sa analytické postupy použité na skúšky rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Vo vzťahu k vyhodnoteniu analytických postupov, sa poskytnú, pokiaľ je to možné, informácie o analytickom hodnotení vrátane experimentálnych údajov z analytických postupov použitých na skúšky rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Čo sa týka analýz šarží, poskytne sa, ak je to možné, opis šarží a výsledky analýzy šarží rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) vrátane sa šarží lieku.

Ak je to možné, poskytne sa zdôvodnenie špecifikácií rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Ak je to možné, poskytnú sa informácie o normách alebo referenčných materiáloch použitých pri skúškach rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Ak je rastlinná látka alebo rastlinný prípravok predmetom monografie, žiadateľ môže požiadať o osvedčenie vhodnosti, ktorý vydáva Európske riaditeľstvo pre kvalitu liekov.

2. Rastlinné lieky

Vo vzťahu k vývoju liekovej formy by sa mal poskytnúť stručný súhrn opisujúci vývoj rastlinného lieku, berúc do úvahy navrhovaný spôsob podávania a použitia. V prípade potreby sa vyhodnotia výsledky porovnávajúce fytochemické zloženie výrobkov použitých v podporných bibliografických údajoch a rastlinného lieku, ktorý je predmetom žiadosti.

5. LIEKY NA OJEDINELÉ OCHORENIA

— V prípade lieku na ojedinelé ochorenie sa v zmysle nariadenia (ES) č. 141/2000 môžu uplatniť všeobecné ustanovenia časti II–6 (výnimočné okolnosti). Žiadateľ musí potom v neklinických a klinických súhrnoch preukázať dôvody, pre ktoré nie je možné poskytnúť úplné informácie a poskytnúť preukázanie rovnováhy medzi výhodami a rizikom daného špecifického lieku.

— Ak sa žiadateľ o povolenie na umiestnenie špecifického lieku na trh odvoláva na ustanovenia článku 10 ods. 1 písm. a) bod ii) a časti II–1 tejto prílohy (osvedčené lekárske použitie), systematické a zdokumentované použitie danej látky sa môže odkázať, ako výnimka, na použitie tejto látky v súlade s ustanoveniami článku 5 tejto smernice.

## ČASŤ IV

## LIEKY NA INOVATÍVNU LIEČBU

Lieky na inovatívnu liečbu sú založené na výrobnom postupe zameranom na rôzne biomolekuly vytvorené prenosom génov a/alebo buniek, ktorých biologické vlastnosti boli zmenené a ktoré sa používajú ako účinné látky alebo sú súčasťou účinných látok.

Prezentácia údajov a dokumentov o týchto liekoch v spisovej dokumentácii k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh má spĺňať požiadavky na formát, ako sú opísané v časti I tejto prílohy.

Uplatnia sa moduly 1 až 5. Pre uvážené vypustenie geneticky zmenených organizmov do životného prostredia treba venovať pozornosť prechovaniu geneticky zmenených organizmov v príjemcovi a možnej replikácii a/alebo zmene geneticky zmenených organizmov pri vypustení do životného prostredia. Informácie týkajúce sa environmentálneho rizika sa poskytnú v prílohe k modulu 1.

▼M2

1. **LIEKY NA GÉNOVÚ TERAPIU (HUMÁNNE A XENOGÉNOVÉ)**

Na účely tejto prílohy sa liekom na génovú terapiu rozumie výrobok získaný sériou výrobných postupov, ktorých cieľom je pri uskutočnení in vivo alebo ex vivo preniesť profylaktický, diagnostický alebo terapeutický gén (t. j. časť nukleovej kyseliny) do ľudských/živočíšnych buniek a jeho následnej expresii in vivo. Prenos génu zahrňuje expresiu systému obsiahnutého v systéme jeho podania známym pod pojmom vektor, ktorý môže byť nielen vírusového, ale aj nevírusového pôvodu. Vektor môže byť tiež obsiahnutý v ľudskej alebo živočíšnej bunke.

1.1. **Rozmanitosť liekov na génovú terapiu**

a) Lieky na génovú terapiu založené na alogénových (patriacich inému jedincovi rovnakému druhu) alebo xenogénových (patriacich inému druhu) bunkách.

Vektor sa pripraví na použitie a uchováva sa pred jeho prenosom do hostiteľských buniek.

Bunky sa získajú vopred a môžu sa spracovať ako bunková kultúra (zberná kultúra alebo kultúra vytvorená dodaním primárnych buniek) s obmedzenou životaschopnosťou.

Účinnou látkou sú bunky geneticky zmenené vektorom.

Môžu sa uskutočniť doplňujúce stupne, aby sa získal hotový výrobok. Takýto liek je v podstate určené na podávanie určitému počtu pacientov.

b) Lieky na génovú terapiu s použitím vlastných (pacientových) ľudských buniek

Účinná látka je šaržou vektora pripraveného na použitie, uschovaného pred jeho prenosom do vlastných buniek.

Môžu sa uskutočniť doplňujúce stupne, aby sa získal hotový výrobok.

Tieto výrobky sa pripravujú z buniek získaných zo samotného pacienta. Bunky sa potom geneticky zmenia s použitím hotového vektora obsahujúceho príslušné gény, ktoré boli dopredu pripravené a ktoré predstavujú účinnú látku. Prípravok sa spätne zavedie do pacienta a je apriori určený pre jediného pacienta. Celý výrobný postup od odberu buniek z pacienta až po ich zavedenie naspäť sa posudzuje ako jeden zákrok.

c) Podávanie vektorov pripravených na použitie s vloženým (profylaktickým, diagnostickým alebo terapeutickým) genetickým materiálom

Účinná látka je šarža vektora pripravená na použitie.

Môžu sa uskutočniť doplňujúce stupne, aby sa získal hotový výrobok. Tento druh výrobku sa podáva viacerým pacientom.

Prenos genetického materiálu sa môže uskutočniť priamym zavedením vektora pripraveného na použitie do príjemcov.

1.2. **Špecifické požiadavky týkajúce sa modulu 3**

Lieky na génovú terapiu zahŕňajú:

— čistú nukleovú kyselinu,

— komplexné nukleové kyseliny alebo nevírusové vektory,

— vírusové vektory,

— geneticky zmenené bunky.

Pri ostatných liekoch sa rozoznávajú tri hlavné prvky výrobného procesu:

— vstupné suroviny: materiály, z ktorých sa vyrába účinná látka, ako je príslušný gén, exprimovaný plazmid, bunková kultúra a zásoba vírusu alebo nevírusového vektora;

— účinná látka: rekombinantný vektor, vírus, plazmidy, bunky produkujúce vírus, in vitro geneticky zmenené bunky;

▼M2

— hotový liek: účinná látka v liekovej forme v jej finálnom bezprostrednom obale pre určené lekárske použitie. V závislosti od druhu lieku na génovú terapiu, môže spôsob podávania a podmienky použitia vyžadovať liečenie buniek pacienta ex vivo (pozri 1.1.b).

Osobitná pozornosť sa má venovať týmto bodom:

a) Poskytnú sa podstatné vlastnosti lieku na génovú terapiu vrátane jeho expresie v cielenej populácii buniek. Poskytnú sa informácie týkajúce sa zdroja, štruktúry, charakterizácie a overenia kódu génovej sekvencie vrátane neporušenosti a stálosti. Okrem terapeutického génu sa poskytne úplná sekvencia ostatných génov, regulačných prvkov a kostry vektora.

b) Poskytnú sa informácie, ktoré sa týkajú charakterizácie vektora použitého na prenos a zavedenie génu. Tieto musia obsahovať fyzikálno–chemickú charakterizáciu a/alebo biologickú/imunologickú charakterizáciu.

Pri liekoch, ktoré využívajú mikroorganizmy, ako sú baktérie alebo vírusy umožňujúce prenos génu (biologický prenos génu), sa poskytnú údaje o patogenéze rodičovskej línie a o jeho tropizme pre špecifické tkanivá a druhy buniek, ako aj o závislosti bunkového cyklu od interakcie.

Pri liekoch, ktoré využívajú nebiologický spôsob na umožnenie prenosu génu, sa poskytnú údaje o fyzikálno-chemických vlastnostiach jednotlivých zložiek, ako aj ich spoločnej kombinácie.

c) Zásady pre vytváranie bunkových kultúr alebo dávky semena a ich charakterizáciu sa primerane uplatnia na lieky na génovú terapiu.

d) Poskytnú sa údaje o zdroji hostiteľských buniek pre rekombinantný vektor.

Zdokumentujú sa vlastnosti humánneho zdroja, ako sú vek, pohlavie, výsledky mikrobiálnych a vírusových skúšok, kritéria vyradenia a krajina pôvodu.

Pre bunky živočíšneho pôvodu sa poskytnú podrobné informácie, ktoré sa týkajú týchto bodov:

— pôvod zvierat,

— chov a ošetrovanie zvierat,

— transgénne zvieratá (metódy získavania, charakterizácia transgénnych buniek, povaha zavedeného génu),

— opatrenia na prevenciu a monitorovanie infekcií pri zdroji zvierat darcov,

— depistáž infekčných činiteľov,

— zariadenia,

— kontrola vstupných a zostatkových surovín.

Poskytne sa opis metódy odberu buniek vrátane miesta odberu, druhu tkaniva, postupe odberu, preprave, skladovaní a možnosti presného určenia ich cesty; tiež sa zdokumentujú kontroly uskutočnené počas procesu odberu.

e) Ako dôležitá časť dokumentácie sa predloží vyhodnotenie vírusovej bezpečnosti, ako aj možnosti presného určenia cesty výrobkov od darcu až po hotový liek. Napríklad sa musí vylúčiť prítomnosť príslušného replikačného vírusu v zásobách príslušných nereplikačných vírusových vektorov.

2. LIEKY NA SOMATICKÚ BUNKOVÚ TERAPIU (HUMÁNNE A XENOGÉNOVÉ)

Na účely tejto prílohy sa pod liekmi na somatickú bunkovú terapiu rozumie u človeka použitie autológových (pochádzajúcich zo samotného pacienta), alogénových (pochádzajúcich z iného človeka) alebo xenogénových (živočíšneho pôvodu) živých somatických buniek, ktorých biologické vlastnosti boli podstatne zmenené v dôsledku ich spracovania, aby sa ovplyvnením metabolizmu alebo cez farmakologické alebo imunologické pôsobenie dosiahol terapeutický, diagnostický alebo preventívny účinok. Uvedené spracovanie zahŕňa expanziu

▼M2

alebo aktiváciu populácie autológových buniek ex vivo (napr. adopčnou imunoterapiou), použitie alogénových alebo xenogénových buniek spojených so zdravotníckymi pomôckami použitými ex vivo alebo in vivo (napr. mikrokapsule, skelety vnútorných matríc, bez ohľadu na ich biologickú odbúrateľnosť).

Špecifické požiadavky na lieky na bunkovú terapiu pre modul 3

Lieky na somatickú bunkovú terapiu zahŕňajú:

— bunky spracované s cieľom zmeny ich imunologických, metabolických alebo iných funkčných vlastností z kvalitatívneho alebo kvantitatívneho hľadiska;

— triedené, vybrané a spracované bunky, ktoré sú následne podrobené výrobnému procesu, aby sa z nich získal hotový liek;

— spracované bunky v zmesi s nebunkovými zložkami (napr. biologické alebo inertné matrice alebo zdravotnícke pomôcky) napomáhajúcimi podstate cieleného účinku v hotovom výrobku;

— autológové bunkové deriváty exprimované in vitro za špecifických kultivačných podmienok;

— geneticky zmenené alebo inak spracované bunky s cieľom expresie dopredu neexprimovaných homologických alebo nehomologických funkčných vlastností.

Celý výrobný postup od odberu buniek z pacienta (v prípade autológových liekov) až po ich zavedenie pacientovi naspäť sa posudzuje ako jeden zákrok.

Pri ostatných liekoch sa rozoznávajú tri hlavné prvky výrobného procesu:

— vstupné suroviny: materiály, z ktorých sa vyrába účinná látka, t. j. orgány, tkanivá, telesné tekutiny alebo bunky;

— účinná látka: spracované bunky, fragmenty buniek, množiace sa bunky alebo bunky použité v spojení s inertnými matricami a zdravotníckymi pomôckami;

— hotový liek: účinná látka v liekovej forme v jej finálnom bezprostrednom obale pre určené lekárske použitie.

a) Všeobecné informácie o účinnej látke (látkach)

Účinné látky liekov na bunkovú terapiu pozostávajú z buniek, ktoré sú výsledkom spracovania in vitro a ktoré vykazujú profylaktické, diagnostické alebo terapeutické vlastnosti líšiace sa od pôvodných fyziologických a biologických buniek.

V tejto časti sa opíše druh predmetných buniek a kultúr. Poskytnú sa údaje o tkanivách, orgánoch alebo biologických tekutinách, z ktorých sú bunky „vyrobené“, ako aj o autológovej, alogénovej alebo xenogénovej povahe darovaných surovín a ich geografickom pôvode. Pri alogénových bunkách sa musí osobitná pozornosť venovať úplne prvému stupňu v procese, ktorý zahŕňa výber darcov. Poskytnú sa údaje o druhu spracovania a fyziologickej úlohe buniek, ktoré sú použité ako účinná látka.

b) Informácie, ktoré sa týkajú vstupných surovín pre účinnú látku

1. Ľudské somatické bunky

Humánne lieky na somatickú bunkovú terapiu sa vyrábajú zo stanoveného počtu (zdrojový modul) životaschopných buniek, ktoré sa „vyrábajú“ vo výrobnom procese vychádzajúc či už z úrovne orgánov alebo tkanív získaných od ľudí, alebo z úrovne presne určených systémov bunkových kultúr, kde sa zdrojový modul buniek zakladá na spojitých líniách buniek. Na účely tejto kapitoly sa pod účinnou látkou rozumie zdrojový modul zárodočných ľudských buniek a pod hotovým liekom sa rozumie zdrojový modul zárodočných ľudských buniek v liekovej forme pre určené lekárske použitie.

Poskytnú sa úplné údaje o vstupných surovinách a každom stupni výrobného postupu vrátane aspektov vírusovej bezpečnosti.

▼M2

1. Orgány, tkanivá, telesné tekutiny a bunky humánneho pôvodu

Uvedú sa údaje o charakteristikách humánneho zdroja ako vek, pohlavie, mikrobiologický stav, vyraďovacie kritériá a krajina pôvodu.

Poskytne sa opis odberu vrátane miesta, druhu, operačného postupu, vytvárania zdrojového modulu, prepravy, skladovania a možnosti presného určenia ich cesty, ako aj uskutočnených kontrolách odberu.

2. Systémy bunkových kultúr

Príslušné požiadavky vymedzené v časti I sa uplatnia pre prípravu a kontrolu kvality systémov bunkových kultúr. Tieto môžu byť podstatné v prípade alogénových alebo xenogénových buniek.

3. Pomocné suroviny alebo pomocné zdravotnícke pomôcky

Poskytnú sa informácie o použití akýchkoľvek zostatkových surovín (napr. rozpustné faktory, rastové faktory, kultivačné médiá) alebo prípadných pomocných výrobkoch a zdravotníckych pomôcok, napr. zariadeniach na triedenie buniek, biokompatibilné polyméry, matrice, vlákna, nosiče v zmysle biologickej kompatibility, funkcie, ako aj rizika infekčných činiteľov.

2. Živočíšne somatické bunky (xenogénové)

Poskytnú sa podrobné informácie týkajúce sa týchto bodov:

— pôvod zvierat,

— chov a ošetrovanie zvierat,

— geneticky zmenené zvieratá (metódy vytvorenia, charakterizácia transgénnych buniek, povaha zavedeného alebo vybratého génu),

— opatrenia na prevenciu a ochranu pred infekciami u chovných zvierat/darcov,

— depistáž infekčných činiteľov vrátane vertikálne prenosných mikroorganizmov (tiež endogénnych retrovírusov),

— zariadenia,

— systémy bunkových kultúr,

— kontrola vstupných a zostatkových surovín.

a) Informácie o výrobnom procese účinných látok a konečného produktu

Zdokumentujú sa jednotlivé stupne výrobného postupu, ako sú oddelenie orgánov/tkanív, výber predmetných bunkových populácií, in vitro kultivácia buniek, zmena buniek pomocou fyzikálno-chemických činidiel alebo prenosu génov.

b) Charakterizácia účinnej látky (látok)

Poskytnú sa všetky podstatné informácie o príslušnej populácii buniek v zmysle určenia ich identity (druh pôvodu, cytogenetický profil, morfologická analýza), čistota (cudzorodé mikrobiálne činitele a bunkové prímesi), potenciál (stanovená biologická aktivita) a vhodnosť (karyológia a skúšky na tvorbu nádorov) pre určené lekárske použitie.

c) Farmaceutický vývoj hotového lieku

Okrem použitých špecifických metód podávania (vnútrožilná infúzia, lokálne vstreknutie, transplantačná chirurgia) sa poskytnú informácie tiež o použití možných pomocných zdravotníckych pomôcok (biokompatibilné polyméry, matrice, vlákna, nosiče) v zmysle biologickej kompatibility a trvanlivosti.

d) Možnosť presného určenia cesty výrobkov

Poskytne sa podrobná schéma priebehu, ktorá zabezpečuje možnosť presného určenia cesty výrobkov od darcu až po hotový liek.

▼M2

3. ŠPECIFICKÉ POŽIADAVKY NA LIEKY NA GÉNOVÚ TERAPIU A NA SOMATICKÚ BUNKOVÚ TERAPIU (HUMÁNNYCH A XENOGÉNOVÝCH) TÝKAJÚCE SA MODULOV 4 A 5

3.1. **Modul 4**

Uznáva sa, že štandardné požiadavky ustanovené v module 4 týkajúce sa neklinického skúšania liekov nemusia byť vždy primerané pre lieky na génovú a somatickú bunkovú terapiu pre ich unikátne a rozmanité štruktúrne a biologické vlastnosti príslušného výrobku vrátane vysokého stupňa druhovej osobitosti, osobitosti objektu, imunologických bariér a rozdielov v pleiotropnej odpovedi.

Zdôvodnenie princípov, ktoré boli podkladom pre neklinický vývoj a kritéria použité pre výber príslušných druhov a modelov sa poskytnú v primeraných podkapitolách modulu 2.

Na podporu extrapolácie špecifických zistení o funkčných dôsledkoch a toxicite k in vitro účinnosti výrobkov u človeka sa môže ukázať potrebné určiť alebo vyvinúť nové živočíšne modely. Poskytne sa vedecké zdôvodnenie použitia týchto živočíšnych modelov chorôb na podporu preukázania bezpečnosti a overenia koncepcie účinnosti.

3.2. **Modul 5**

Musí byť preukázaná účinnosť liekov na inovatívnu liečbu, ako je opísané v module 5. Avšak pre niektoré výrobky a pre niektoré terapeutické indikácie nie je možné uskutočniť štandardné klinické pokusy. Akákoľvek odchýlka od platných smerníc sa musí zdôvodniť v module 2.

Klinický vývoj liekov na inovatívnu liečbu má určité charakteristické rysy zložitosti a nestabilnej povahe účinných látok. Vyžaduje doplňujúce zváženie otázok, ktoré sa týkajú životaschopnosti, množenia sa, migrácie a diferencovania buniek (pri somatickej bunkovej terapii), a to kvôli osobitným klinickým okolnostiam, za ktorých sa výrobok používa alebo kvôli osobitnému spôsobu účinku prostredníctvom expresie génu (pri somatickej génovej terapii).

V žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie liekov na inovatívnu liečbu na trh sa musí opísať osobitné riziko spojené s takýmito výrobkami vyplývajúce z potenciálnej kontaminácie cudzorodými činiteľmi. Osobitný dôraz sa musí klásť na jednej strane na prvotné štádia vývoja vrátane výberu darcov v prípade liekov na bunkovú terapiu a na druhej strane na celkový terapeutický zákrok vrátane na primerané zaobchádzanie a podávanie výrobku.

Okrem toho by mal v prípade potreby modul 5 žiadosti obsahovať údaje o opatreniach na dohľad a kontrolu funkcii a vývoja živých buniek v príjemcovi na zabránenie prenosu infekčných činiteľov na príjemcu a na minimalizáciu akéhokoľvek potencionálneho rizika pre zdravie obyvateľstva.

3.2.1. *Štúdie humánnej farmakológie a účinnosti*

Štúdie humánnej farmakológie by mali poskytnúť informácie o očakávanom spôsobe účinku, očakávanej účinnosti založenej na overených výstupoch, biodistribúcii, primeraných dávkach, harmonograme a metódach podávania alebo na spôsobe použitia vhodného pre štúdie účinnosti.

Štandardné farmakokinetické štúdie nemusia byť relevantné pre niektoré výrobky na inovatívnu liečbu. Niekedy nie sú možné štúdie na zdravých dobrovoľníkoch a pri klinických pokusoch je obtiažne určiť stanovenie dávok a kinetiky. Avšak je potrebné preskúmať distribúciu a in vivo správanie sa výrobku vrátanie množenia sa a dlhodobej funkcie, ako aj navyše distribúciu génového výrobku a a trvanlivosť žiadúcej expresie génu. Použijú sa vhodné skúšky a v prípade potreby sa vyvinú skúšky na sledovanie bunkového výrobku alebo bunky exprimujúce požadovaný gén v ľudskom tele a na sledovanie funkcií buniek, ktoré boli podané alebo prenesené.

Ohodnotenie účinnosti a bezpečnosti lieku na inovatívnu terapiu musí zahŕňať dôkladný opis a ohodnotenie celkového liečebného postupu vrátane osobitných spôsobov podávania (ako je prenos buniek in vivo, in vitro spracovanie alebo chirurgických techník) a skúšania možného súbežného liečenia (vrátane imunosupresívneho, antivírusového, cytotoxického liečenia).

▼M2

Celkový postup musí byť preskúšaný v klinických postupoch a opísaný v informáciách o výrobku.

3.2.2. *Bezpečnosť*

Posúdia sa otázky bezpečnosti vyplývajúce z imunologickej odpovede na lieky alebo na exprimované bielkoviny, imunologické odmietnutie, potlačenie imunitnej reakcie a zlyhanie zariadení na imunologickú ochranu.

Určitá inovatívna génová terapia a lieky na somatickú bunkovú terapiu (napr. xenogénovú bunkovú terapiu a určité výrobky na prenos génov) môžu obsahovať častice schopné replikácie a/alebo infekčné činitele. Pacient môže byť nevyhnutne sledovaný na rozvinutie možných infekcií a/alebo ich patologických dôsledkov počas fáz pred a/alebo po prijatí; toto sledovanie môže byť nevyhnutné rozšíriť na osoby prichádzajúce do tesného kontaktu s pacientov vrátane zdravotníckeho personálu.

Riziko kontaminácie potenciálne prenosnými činiteľmi nemôže byť úplne vylúčené pri použití určitých liekov na somatickú bunkovú terapiu a určitých liekov na prenos génov. Avšak riziko sa môže minimalizovať primeranými opatreniami opísanými v module 3.

Opatrenia zavedené vo výrobnom postupe musia byť doplnené doplňujúcimi skúšobnými metódami, postupmi na kontrolu kvality a primeranými metódam dohľadu, ktoré musia byť opísané v module 5.

Použitie určitých inovatívnych liekov na somatickú bunkovú terapiu môže byť nevyhnutne dočasne alebo úplne obmedzené na zariadenia, ktoré preukázali odborné znalosti a prostriedky na zabezpečenie sledovania bezpečnosti pacientov. Podobný prístup sa môže týkať určitých liekov na génovú terapiu, ktoré sú spojené s potenciálnym rizikom infekčných činiteľov schopných replikácie.

Posúdia sa aspekty dlhodobého sledovania vývoja neskorších komplikácií a tieto sa uvedú v predloženej žiadosti.

V prípade potreby žiadateľ musí predložiť podrobný plán zvládnutia rizika zahrňujúci klinické a laboratórne údaje o pacientovi, zistené epidemiologické údaje a ak je to relevantné, údaje z archívov o tkanivových vzorkách darcu a príjemcu. Takýto systém je potrebný na zabezpečenie možnosti presného určenia cesty lieku a rýchlej reakcie na podozrivé prejavy nepriaznivých prípadov.

4. ŠPECIFICKÉ ÚDAJE O LIEKOCH NA XENOTRANSPLANTÁCIU

Na účely tejto prílohy sa pod xenotransplantáciou rozumie akýkoľvek postup, ktorý zahŕňa transplantáciu, implantáciu alebo infúziu do ľudského príjemcu či už živých tkanív alebo orgánov vyoperovaných zo zvierat, ako aj ľudských telesných tekutín, buniek, tkanív alebo orgánov, ktoré boli podrobené ex vivo kontaktu so živými nehumánnymi živočíšnymi bunkami, tkanivami alebo orgánmi.

Osobitný dôraz sa kladie na vstupné suroviny.

Vo vzťahu k nim sa podľa osobitných smerníc poskytnú informácie, ktoré sa týkajú týchto bodov:

— pôvod zvierat,

— chov a ošetrovanie zvierat,

— geneticky zmenené zvieratá (metódy získavania, charakterizácia transgénnych buniek, povaha zavedeného alebo vybratého génu),

— opatrenia na prevenciu a monitorovanie infekcií pri zdroji zvierat darcov,

— depistáž infekčných činiteľov,

— zariadenia,

— kontrola vstupných a zostatkových surovín,

— možnosť presného určenia cesty výrobkov.

▼B

*PRÍLOHA II*

ČASŤ A

**Zrušené smernice s ich následnými zmenami a doplnkami (podľa článku 128)**

Smernica Rady 65/65/EHS (Ú. v. ES 22, 9. 2. 1965, s. 369/65)

Smernica Rady 66/454/EHS (Ú. v. ES 144, 5. 8. 1966, s. 2658/66)

Smernica Rady 75/319/EHS (Ú. v. ES L 147, 9.6.1975, s. 13)

Smernica Rady 83/570/EHS (Ú. v. ES L 332, 28.11.1983, s. 1)

Smernica Rady 87/21/EHS (Ú. v. ES L 15, 17.1.1987, s. 36)

Smernica Rady 89/341/EHS (Ú. v. ES L 142, 25.5.1989, s. 11)

Smernica Rady 92/27/EHS (Ú. v. ES L 113, 30.4.1992, s. 8)

Smernica Rady 93/39/EHS (Ú. v. ES L 214, 24.8.1993, s. 22)

Smernica Rady 75/318/EHS (Ú. v. ES L 147, 9.6.1975, s. 1)

Smernica Rady 83/570/EHS

Smernica Rady 87/19/EHS (Ú. v. ES L 15, 17.1.1987, s. 31)

Smernica Rady 89/341/EHS

Smernica Komisie 91/507/EHS (Ú. v. ES L 270, 26.9.1991, s. 32)

Smernica Rady 93/39/EHS

Smernica Komisie 1999/82/ES (Ú. v. ES L 243, 15.9.1999, s. 7)

Smernica Komisie 1999/83/ES (Ú. v. ES L 243, 15.9.1999, s. 9)

Smernica Rady 75/319/EHS

Smernica Rady 78/420/EHS (Ú. v. ES L 123, 11.5.1978, s. 26)

Smernica Rady 83/570/EHS

Smernica Rady 89/341/EHS

Smernica Rady 92/27/EHS

Smernica Rady 93/39/EHS

Smernica Komisie 2000/38/ES (Ú. v. ES L 139, 10.6.2000, s. 28)

Smernica Rady 89/342/EHS (Ú. v. ES L 142, 25.5.1989, s. 14)

Smernica Rady 89/343/EHS (Ú. v. ES L 142, 25.5.1989, s. 16)

Smernica Rady 89/381/EHS (Ú. v. ES L 181, 28.6.1989, s. 44)

Smernica Rady 92/25/EHS (Ú. v. ES L 113, 30.4.1992, s. 1)

Smernica Rady 92/26/EHS (Ú. v. ES L 113, 30.4.1992, s. 5)

Smernica Rady 92/27/EHS

Smernica Rady 92/28/EHS (Ú. v. ES L 113, 30.4.1992, s. 13)

Smernica Rady 92/73/EHS (Ú. v. ES L 297, 13.10.1992, s. 8)

▼B

ČASŤ B

**Lehota na zavedenie do vnútroštátnych právnych predpisov (podľa článku 128)**

| Smernica | Termín pre zavedenie |
|---|---|
| Smernica 65/65/EHS | 31. december 1966 |
| Smernica 66/454/EHS | - |
| Smernica 75/318/EHS | 21. november 1976 |
| Smernica 75/319/EHS | 21. november 1976 |
| Smernica 78/420/EHS | - |
| Smernica 83/570/EHS | 31. október 1985 |
| Smernica 87/19/EHS | 1. júl 1987 |
| Smernica 87/21/EHS | 1. júl 1987<br>1. január 1992 ([1]) |
| Smernica 89/341/EHS | 1. január 1992 |
| Smernica 89/342/EHS | 1. január 1992 |
| Smernica 89/343/EHS | 1. január 1992 |
| Smernica 89/381/EHS | 1. január 1992 |
| Smernica 91/507/EHS | 1. január 1992 ([2])<br>1. január 1995 ([3]) |
| Smernica 92/25/EHS | 1. január 1993 |
| Smernica 92/26/EHS | 1. január 1993 |
| Smernica 92/27/EHS | 1. január 1993 |
| Smernica 92/28/EHS | 1. január 1993 |
| Smernica 92/73/EHS | 31. december 1993 |
| Smernica 93/39/EHS | 1. január 1995 ([4])<br>1. január 1998 ([5]) |
| Smernica 1999/82/ES | 1. január 2000 |
| Smernica 1999/83/ES | 1. marec 2000 |
| Smernica 2000/38/ES | 5. december 2001 |

([1]) Termín pre zavedenie týkajúci sa Grécka, Španielska a Portugalska.
([2]) Okrem oddielu A, bod 3.3 v časti II prílohy.
([3]) Termín na zavedenie týkajúci sa oddielu A, bod 3.3 v časti II prílohy.
([4]) S výnimkou ohľadne článku 1 ods. 6.
([5]) Termín na zavedenie týkajúci sa článku 1 ods. 7.

▼B

*PRÍLOHA III*

**TABUĽKA ZHODY**

| Táto smernica | 65/65/EHS | 75/318/EHS | 75/319/EHS | 89/342/EHS | 89/343/EHS | 89/381/EHS | 92/25/EHS | 92/26/EHS | 92/27/EHS | 92/28/EHS | 92/73/EHS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Čl. 1 ods. 1 až 3 | Čl. 1 ods. 1 až 3 | | | | | | | | | | |
| Čl. 1 ods. 4 | | | príloha | Čl. 1 ods. 1 a 2 | | | | | | | |
| Čl. 1 ods. 5 | | | | | | | | | | | Čl. 1 |
| Čl. 1 ods. 6 až 9 | | | | | Čl. 1 ods. 2 | | | | | | |
| Čl. 1 ods. 10 | | | | | | Čl. 1 ods. 1 | | | | | |
| Čl. 1 ods. 11 až 16 | | | Čl. 29b, prvý odsek | | | | | | | | |
| Čl. 1 ods. 17 a 18 | | | | | | | Čl. 1 ods. 2 | | | | |
| Čl. 1 ods. 19 | | | | | | | | Čl. 1 ods. 2, druhá veta | | | |
| Čl. 1 ods. 20 až 26 | | | | | | | | | Čl. 1 ods. 2 | | |
| Čl. 1 ods. 27 | | | Čl. 8 ods. 1 | | | | | | | | |
| Čl. 1 ods. 28 | | | Čl. 10 ods. 1 | | | | | | | | |
| Čl. 2 | Čl. 2 ods. 1 | | | | | | | | | | |
| Čl. 3 ods. 1 a 2 | Čl. 1 ods. 4 a 5<br>Čl. 2 ods. 3, 1. zarážka | | | | | | | | | | |
| Čl. 3 ods. 3 a 4 | Čl. 2 ods. 3, 2.a 3. zarážka | | | | | | | | | | |
| Čl. 3 ods. 5 | | | | | Čl. 1 ods. 1 | | | | | | |
| Čl. 3 ods. 6 | | | | | | Čl. 1 ods. 2 | | | | | |

▼B

| Táto smernica | 65/65/EHS | 75/318/EHS | 75/319/EHS | 89/342/EHS | 89/343/EHS | 89/381/EHS | 92/25/EHS | 92/26/EHS | 92/27/EHS | 92/28/EHS | 92/73/EHS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Čl. 4 ods. 1 | | | | | Čl. 1 ods. 3 | | | | | | |
| Čl. 4 ods. 2 | | | | | | Čl. 1 ods. 3 | | | | | |
| Čl. 4 ods. 3 | Čl. 3, 2.pododsek | | | | | | | | | | |
| Čl. 4 ods. 4 | Čl. 6 | | | | | | | | | | |
| Čl. 5 | Čl. 2 ods. 4 | | | | | | | | | | |
| Čl. 6 ods. 1 | Čl. 3 ods. 1 | | | | | | | | | | |
| Čl. 6 ods. 2 | | | | | Čl. 2, 1.veta | | | | | | |
| Čl. 7 | | | | | Čl. 2, 2.veta | | | | | | |
| Čl. 8 ods. 1 a 2 | Čl. 4 ods. 1 a 2 | | | | | | | | | | |
| Čl. 8 ods. 3 písm. a) až e) | Čl. 4, 3. odsek, bod 1 až 5 | Čl. 1, 1. odsek | | | | | | | | | |
| Čl. 8 ods. 3 písm. f) až i) | Čl. 4, 3. odsek, bod 6 až 8.1 | | | | | | | | | | |
| Čl. 8 ods. 3 písm. j) až l) | Čl. 4, 3. odsek, bod 9 až 11 | | | | | | | | | | |
| Čl. 9 | | | | | Čl. 3 | | | | | | |
| Čl. 10 ods. 1 | Čl. 4, 3. odsek, bod 8.2 | | | | | | | | | | |
| Čl. 10 ods. 2 | | Čl. 1, 2.odsek | | | | | | | | | |
| Čl.11,bod 1 až 5.3 | Čl. 4a, bod 1 až 5.3 | | | | | | | | | | |
| Čl. 11, bod 5.4 | Čl. 4a, bod 5.4 | | | Čl. 3 | | | | | | | |

▼B

| Táto smernica | 65/65/EHS | 75/318/EHS | 75/319/EHS | 89/342/EHS | 89/343/EHS | 89/381/EHS | 92/25/EHS | 92/26/EHS | 92/27/EHS | 92/28/EHS | 92/73/EHS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Čl. 11, bod 5.5 až 6.4 | Čl. 4a, body 5.5 až 6.4 | | | | | | | | | | |
| Čl. 11, bod 6.5 | Čl. 4a, bod 6.6 | | | | | | | | | | |
| Čl. 11, bod 7 | Čl. 4a, bod 6.5 | | | | | | | | | | |
| Čl. 11, body 8 až 9 | | | | | Čl. 4 | | | | | | |
| Čl. 12 ods. 1 | | | Čl. 1 | | | | | | | | |
| Čl.12 ods. 2 a 3 | | | Čl. 2 | | | | | | | | |
| Čl. 13 | | | | | | | | | | | Čl. 6 ods. 1 a 2 |
| Čl. 14 ods. 1 a 2 | | | | | | | | | | | Čl. 7 ods. 1 a 4 |
| Čl. 14 ods. 3 | | | | | | | | | | | Čl. 4, 2. odsek |
| Čl. 15 | | | | | | | | | | | Čl. 8 |
| Čl. 16 | | | | | | | | | | | Čl. 9 |
| Čl. 17 | Čl. 7 | | | | | | | | | | |
| Čl. 18 | Čl. 7a | | | | | | | | | | |
| Čl. 19 | | | Čl. 4 | | | | | | | | |
| Čl. 20 | | | Čl. 5 | | | | | | | | |
| Čl. 21 | Čl. 4b | | | | | | | | | | |
| Čl. 22 | Čl. 10 ods. 2 | | | | | | | | | | |
| Čl. 23 | Čl. 9a | | | | | | | | | | |
| Čl. 24 | Čl. 10 ods. 1 | | | | | | | | | | |
| Čl. 25 | Čl. 9 | | | | | | | | | | |
| Čl. 26 | Čl. 5 | | | | | | | | | | |

▼B

| Táto smernica | 65/65/EHS | 75/318/EHS | 75/319/EHS | 89/342/EHS | 89/343/EHS | 89/381/EHS | 92/25/EHS | 92/26/EHS | 92/27/EHS | 92/28/EHS | 92/73/EHS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Čl. 27 | | | Čl. 8 | | | | | | | | |
| Čl. 28 ods. 1 | | | Čl. 9 ods. 3 | | | | | | | | |
| Čl. 28 ods. 2 | | | Čl. 9 ods. 1 | | | | | | | | |
| Čl. 28 ods. 3 | | | Čl. 9 ods. 2 | | | | | | | | |
| Čl. 28 ods. 4 | | | Čl. 9 ods. 4 | | | | | | | | |
| Čl. 29 | | | Čl. 10 | | | | | | | | |
| Čl. 30 | | | Čl. 11 | | | | | | | | |
| Čl. 31 | | | Čl. 12 | | | | | | | | |
| Čl. 32 | | | Čl. 13 | | | | | | | | |
| Čl. 33 | | | Čl. 14 ods. 1 | | | | | | | | |
| Čl. 34 | | | Čl. 14 ods. 2 až 4 | | | | | | | | |
| Čl. 35 | | | Čl. 15 | | | | | | | | |
| Čl. 36 | | | Čl. 15a | | | | | | | | |
| Čl. 37 | | | Čl. 15b | | | | | | | | |
| Čl. 38 | | | Čl. 15c | | | | | | | | |
| Čl. 39 | | | Čl. 14 ods. 5 | | | | | | | | |
| Čl. 40 | | | Čl. 16 | | | | | | | | |
| Čl. 41 | | | Čl. 17 | | | | | | | | |
| Čl. 42 | | | Čl. 18 | | | | | | | | |
| Čl. 43 | | | Čl. 20 ods. 1 | | | | | | | | |
| Čl. 44 | | | Čl. 20 ods. 2 | | | | | | | | |
| Čl. 45 | | | Čl. 20 ods. 3 | | | | | | | | |
| Čl. 46 | | | Čl. 19 | | | | | | | | |
| Čl. 47 | | | Čl.19a | | | | | | | | |

▼B

| Táto smernica | 65/65/EHS | 75/318/EHS | 75/319/EHS | 89/342/EHS | 89/343/EHS | 89/381/EHS | 92/25/EHS | 92/26/EHS | 92/27/EHS | 92/28/EHS | 92/73/EHS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Čl. 48 | | | Čl. 21 | | | | | | | | |
| Čl. 49 | | | Čl. 23 | | | | | | | | |
| Čl. 50 | | | Čl. 24 | | | | | | | | |
| Čl. 51 ods. 1 a 2 | | | Čl. 22 ods. 1 | | | | | | | | |
| Čl. 51 ods. 3 | | | Čl. 22 ods. 2 | | | | | | | | |
| Čl. 52 | | | Čl. 25 | | | | | | | | |
| Čl. 53 | | | | | | | | | | | Čl. 3 |
| Čl. 54 | | | | | | | | | Čl. 2 ods. 1 | | |
| Čl. 55 | | | | | | | | | Čl. 3 | | |
| Čl. 56 | | | | | | | | | Čl. 4 ods. 1 | | |
| Čl. 57 | | | | | | | | | Čl. 5 ods. 2 | | |
| Čl. 58 | | | | | | | | | Čl. 6 | | |
| Čl. 59 | | | | | | | | | Čl. 7 ods. 1 a 2 | | |
| Čl. 60 | | | | | | | | | Čl. 5 ods. 1 a Čl. 9 | | |
| Čl. 61 | | | | | | | | | Čl. 10 ods. 1 až 4 | | |
| Čl. 62 | | | | | | | | | Čl. 2 ods. 2 a Čl. 73 | | |
| Čl. 63 ods. 1 | | | | | | | | | Čl. 4 ods. 2 | | |
| Čl. 63 ods. 2 | | | | | | | | | Čl. 8 | | |
| Čl. 63 ods. 3 | | | | | | | | | Čl. 10 ods. 5 | | |
| Čl. 64 | | | | | | | | | Čl. 11 ods. 1 | | |
| Čl. 65 | | | | | | | | | Čl. 12 | | |
| Čl. 66 | | | | | Čl. 5 | | | | | | |

▼B

| Táto smernica | 65/65/EHS | 75/318/EHS | 75/319/EHS | 89/342/EHS | 89/343/EHS | 89/381/EHS | 92/25/EHS | 92/26/EHS | 92/27/EHS | 92/28/EHS | 92/73/EHS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Čl. 67 | | | | | Čl. 6 ods. 1 | | | | | | |
| Čl. 68 | | | | | | | | | | | Čl. 2 ods. 2 |
| Čl. 69 | | | | | | | | | | | Čl. 7 ods. 2 a 3 |
| Čl. 70 | | | | | | | | Čl. 2 | | | |
| Čl. 71 | | | | | | | | Čl. 3 | | | |
| Čl. 72 | | | | | | | | Čl. 4 | | | |
| Čl. 73 | | | | | | | | Čl. 5 ods. 1 | | | |
| Čl. 74 | | | | | | | | Čl. 5 ods. 2 | | | |
| Čl. 75 | | | | | | | | Čl. 6 ods. 2 | | | |
| Čl. 76 | | | | | | | Čl. 2 | | | | |
| Čl. 77 | | | | | | | Čl. 3 | | | | |
| Čl. 78 | | | | | | | Čl. 4 ods. 1 | | | | |
| Čl. 79 | | | | | | | Čl. 5 | | | | |
| Čl. 80 | | | | | | | Čl. 6 | | | | |
| Čl. 81 | | | | | | | Čl. 7 | | | | |
| Čl. 82 | | | | | | | Čl. 8 | | | | |
| Čl. 83 | | | | | | | Čl. 9 | | | | |
| Čl. 84 | | | | | | | Čl. 10 | | | | |
| Čl. 85 | | | | | | | | | | | Čl. 9 |
| Čl. 86 | | | | | | | | | | Čl. 1 ods. 3 a 4 | |
| Čl. 87 | | | | | | | | | | Čl. 2 | |
| Čl. 88 | | | | | | | | | | Čl. 3 ods. 1 až 6 | |
| Čl. 89 | | | | | | | | | | Čl. 4 | |

▼B

| Táto smernica | 65/65/EHS | 75/318/EHS | 75/319/EHS | 89/342/EHS | 89/343/EHS | 89/381/EHS | 92/25/EHS | 92/26/EHS | 92/27/EHS | 92/28/EHS | 92/73/EHS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Čl. 90 | | | | | | | | | | Čl. 5 | |
| Čl. 91 | | | | | | | | | | Čl. 6 | |
| Čl. 92 | | | | | | | | | | Čl. 7 | |
| Čl. 93 | | | | | | | | | | Čl. 8 | |
| Čl. 94 | | | | | | | | | | Čl. 9 | |
| Čl. 95 | | | | | | | | | | Čl. 10 | |
| Čl. 96 | | | | | | | | | | Čl. 11 | |
| Čl. 97 ods. 1 až 4 | | | | | | | | | | Čl. 12 ods. 1 a 2 | |
| Čl. 97 ods. 5 | | | | | | | | | | Čl. 12 ods. 4 | |
| Čl. 98 | | | | | | | | | | Čl. 13 | |
| Čl. 99 | | | | | | | | | | Čl. 14 | |
| Čl. 100 | | | | | | | | | | | Čl. 6 ods. 3 |
| Čl. 101 | | | Čl. 29e | | | | | | | | |
| Čl. 102 | | | Čl. 29a | | | | | | | | |
| Čl. 103 | | | Čl. 29c | | | | | | | | |
| Čl. 104 | | | Čl. 29d | | | | | | | | |
| Čl. 105 | | | Čl. 29f | | | | | | | | |
| Čl.106 ods. 1 | | | Čl. 29g | | | | | | | | |
| Čl.106 ods. 2 | | | Čl. 29b, 2. odsek | | | | | | | | |
| Čl. 107 | | | Čl. 29h | | | | | | | | |
| Čl. 108 | | | Čl. 29i | | | | | | | | |
| Čl. 109 | | | | | | Čl. 3 ods. 1 až 3 | | | | | |
| Čl. 110 | | | | | | Čl. 3 ods. 4 | | | | | |

▼B

| Táto smernica | 65/65/EHS | 75/318/EHS | 75/319/EHS | 89/342/EHS | 89/343/EHS | 89/381/EHS | 92/25/EHS | 92/26/EHS | 92/27/EHS | 92/28/EHS | 92/73/EHS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Čl. 111 ods. 1 | | | Čl. 26, 1. a 2. odsek | | | | | | | | |
| Čl. 111 ods. 2 | | | | Čl. 4 ods. 1 | | | | | | | |
| Čl. 111 ods. 3 | | | Čl. 26, 3. odsek | | | | | | | | |
| Čl. 112 | Čl. 8 | | Čl. 27 | | | | | | | | |
| Čl. 113 | | | | Čl. 4 ods. 2 | | Čl. 4 ods. 2 | | | | | |
| Čl. 114 ods. 1 | | | | Čl. 4 ods. 3 | | | | | | | |
| Čl. 114 ods. 2 | | | | | | Čl. 4 ods. 3 | | | | | |
| Čl. 115 | | | | | | Čl. 4 ods. 1 | | | | | |
| Čl. 116 | Čl. 11 | | | | | | | | | | |
| Čl. 117 | | | Čl. 28 | | | | | | | | |
| Čl. 118 | | | Čl. 29 | | | | | | | | |
| Čl. 119 | | | | | | | | | | | Čl. 4 ods. 1 |
| Čl. 120 | | Čl. 2a, 1. odsek | | | | | | | | | |
| Čl. 121 | | Čl. 2b | Čl. 37a | | | | | | | | |
| Čl. 122 | | | Čl. 30 | | | | | | | | |
| Čl. 123 | | | Čl. 33 | | | | | | | | |
| Čl. 124 | | | | | | | | | | | Čl. 5 |
| Čl. 125 | Čl. 12 | | Čl. 31 | | | | Čl. 4 ods. 2 | | Čl. 11 ods. 2 | Čl. 12 ods. 3 | |
| Čl. 126, 1. odsek | Čl. 21 | | | | | | | | | | |
| Čl. 126, 2. odsek | | | Čl. 32 | | | | | | | | |
| Čl. 127 | | | Čl. 28a | | | | | | | | |
| Čl. 128 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

▼B

| Táto smernica | 65/65/EHS | 75/318/EHS | 75/319/EHS | 89/342/EHS | 89/343/EHS | 89/381/EHS | 92/25/EHS | 92/26/EHS | 92/27/EHS | 92/28/EHS | 92/73/EHS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Čl. 129 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Čl. 130 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Príloha I | | Príloha | | | | | | | | | |
| Príloha II | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Príloha III | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |