Ta dokument je mišljen zgolj kot dokumentacijsko orodje in institucije za njegovo vsebino ne prevzemajo nobene odgovornosti

►B

DIREKTIVA 2001/83/ES EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA

z dne 6. novembra 2001

o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini

(UL L 311, 28.11.2001, str. 67)

spremenjena z:

		Uradni list		
		št.	stran	datum
►M1	Direktiva Evropskega parlamenta in Sveta 2002/98/ES z dne 27. januarja 2003	L 33	30	8.2.2003
►M2	Direktiva Komisije 2003/63/ES z dne 25. junija 2003	L 159	46	27.6.2003
►M3	Direktiva 2004/24/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004	L 136	85	30.4.2004
►M4	Direktiva 2004/27/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004	L 136	34	30.4.2004
►M5	Uredba (ES) št. 1901/2006 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. decembra 2006	L 378	1	27.12.2006
►M6	Uredba (ES) št. 1394/2007 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 13. novembra 2007	L 324	121	10.12.2007
►M7	Direktiva 2008/29/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 11. marca 2008	L 81	51	20.3.2008
►M8	Direktiva 2009/53/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 18. junija 2009	L 168	33	30.6.2009

popravljena z:

►C1	Popravek, UL L 87, 31.3.2009, str. 174 (1394/2007)

▼B

DIREKTIVA 2001/83/ES EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA

z dne 6. novembra 2001

o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini

EVROPSKI PARLAMENT IN SVET EVROPSKE UNIJE STA –

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske skupnosti in zlasti člena 95 Pogodbe,

ob upoštevanju predloga Komisije,

ob upoštevanju mnenja Ekonomsko-socialnega odbora ([1]),

v skladu s postopkom, določenim v členu 251 Pogodbe ([2]),

ob upoštevanju naslednjega:

(1) Direktiva Sveta 65/65/EGS z dne 26. januarja 1965 o približevanju določb zakonov ali drugih predpisov o lastniških zdravilih ([3]), Direktiva Sveta 75/318/EGS z dne 20. maja 1975 o približevanju zakonodaje držav članic v zvezi z analiznimi, farmakološko-toksikološkimi in kliničnimi standardi ter protokoli, ki se nanašajo na preskušanje lastniških zdravil ([4]), Direktiva Sveta 75/319/EGS z dne 20. maja 1975 o približevanju določb zakonov ali drugih predpisov, ki se nanašajo na lastniška zdravila ([5]), Direktiva Sveta 89/342/EGS z dne 3. maja 1989, ki razširja obseg direktiv 65/65/EGS in 75/319/EGS in ki določa dodatne določbe za imunološka zdravila, ki obsegajo cepiva, toksine ali serume in alergene ([6]), Direktiva Sveta 89/343/EGS z dne 3. maja 1989, ki razširja obseg direktiv 65/65/EGS in 75/319/EGS in določa dodatne določbe za radiofarmacevtske izdelke ([7]), Direktiva Sveta 89/381/EGS z dne 14. junija 1989, ki razširja obseg direktiv 65/65/EGS in 75/319/EGS o približevanju določb zakonov ali drugih predpisov, ki se nanašajo na zdravila in določa posebne določbe za lastniška zdravila, pridobljena iz človeške krvi ali človeške plazme ([8]), Direktiva Sveta 92/25/EGS z dne 31. marca 1992 o prometu na debelo z zdravili za ljudi ([9]), Direktiva Sveta 92/26/EGS z dne 31. marca 1992 o razvrščanju za izdajanje zdravil za ljudi ([10]), Direktiva Sveta 92/27/EGS z dne 31. marca 1992 o označevanju zdravil za ljudi in o navodilih za uporabo ([11]), Direktiva Sveta 92/28/EGS z dne 31. marca 1992 o oglaševanju zdravil za ljudi ([12]), Direktiva Sveta 92/73/EGS z dne 22. septembra 1992, ki razširja obseg direktiv 65/65/EGS in 75/319/EGS o približevanju določb

([1]) UL C 368, 20.12.1999, str. 3.
([2]) Mnenje Evropskega parlamenta z dne 3. julija 2001 (še ni objavljeno v Uradnem listu) ter sklepa Sveta z dne 27. septembra 2001.
([3]) UL 22, 9.2.1965, str. 369/65. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo 93/39/EGS (UL L 214, 24.8.1993, str. 22).
([4]) UL L 147, 9.6.1975, str. 1. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 1999/83/ES (UL L 243, 15.9.1999, str. 9).
([5]) UL L 147, 9.6.1975, str. 13. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 2000/38/ES (UL L 139, 10.6.2000, str. 28).
([6]) UL L 142, 25.5.1989, str. 14.
([7]) UL L 142, 25.5.1989, str. 16.
([8]) UL L 181, 28.6.1989, str. 44.
([9]) UL L 113, 30.4.1992, str. 1.
([10]) UL L 113, 30.4.1992, str. 5.
([11]) UL L 113, 30.4.1992, str. 8.
([12]) UL L 113, 30.4.1992, str. 13.

▼B

zakonov ali drugih predpisov, ki se nanašajo na zdravila in določajo dodatne določbe o homeopatskih zdravilih ([1]) so bile pogosto in znatno spremenjene. Zaradi jasnosti in smotrnosti je treba te direktive kodificirati tako, da se jih združi v enotno besedilo.

(2) Osnovni cilj vseh predpisov, ki urejajo izdelavo, promet in uporabo zdravil, mora biti varovanje javnega zdravja.

(3) Ta cilj pa je treba doseči s sredstvi, ki ne bodo ovirala razvoja farmacevtske industrije ali prometa z zdravili v Skupnosti.

(4) Promet z zdravili v Skupnosti ovirajo neskladja med nekaterimi določbami na ravni držav, zlasti med določbami v zvezi z zdravili (ki ne vključujejo snovi ali kombinacij snovi, ki so živila, živalska krma ali toaletni pripravki), taka neskladja pa neposredno vplivajo na delovanje notranjega trga.

(5) Ovire je zato treba odpraviti; to pa ima za posledico približevanje ustreznih določb.

(6) Za zmanjšanje neskladij, ki še ostajajo, je treba določiti predpise za nadzor zdravil in podrobno tudi dolžnosti, ki jih imajo pristojni organi držav članic za zagotavljanje skladnosti s pravnimi zahtevami.

(7) Koncepta škodljivost in terapevtska učinkovitost lahko preučujemo samo v medsebojni povezavi in imata samo relativen pomen, odvisno od napredka znanstvenih dognanj ter namena uporabe zdravila. Ostale podrobnosti in dokumenti, ki jih je treba priložiti vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, morajo dokazovati, da je terapevtska učinkovitost izdelka veliko večja od možnih tveganj zdravila.

(8) Standardi in protokoli za izvajanje preskusov in preskušanj zdravil so učinkovito sredstvo za kontrolo zdravil in zato tudi za varovanje javnega zdravja, ter lahko olajšajo njihov pretok z določitvijo enotnih predpisov, ki veljajo za preskuse in preskušanja, pri sestavljanju dokumentacije ter preučevanju vlog.

(9) Na podlagi izkušenj je priporočljivo bolj podrobno določiti primere, pri katerih rezultatov toksikoloških in farmakoloških preskusov ali kliničnih preskušanj ni treba predložiti v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bistveno podobno zdravilu, ki je že pridobilo dovoljenje za promet, pri tem pa je treba zagotoviti, da inovativna podjetja ne bodo prikrajšana.

(10) V interesu javnega reda je, da se preskusi na ljudeh ali živalih ne izvajajo ponovno brez utemeljenega razloga.

(11) Privzemanje enakih standardov in protokolov v vseh državah članicah bo pristojnim organom omogočilo sprejemanje odločitev na podlagi enotnih preskusov in z upoštevanjem enotnih meril, da se bo mogoče izogniti razlikam pri vrednotenju.

(12) Z izjemo tistih zdravil, pri katerih se zahteva centraliziran postopek za pridobitev dovoljenja Skupnosti za promet, ki ga določa Uredba Sveta (EGS) št. 2309/93 z dne 22. julija 1993, ki določa postopke Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za ljudi in za uporabo v veterini ter ustanavlja Evropsko agencijo za vrednotenje zdravil ([2]), morajo dovoljenje za promet z zdravilom, ki ga izda pristojni organ v eni državi članici, priznati pristojni organi v drugih državah članicah, razen če obstajajo utemeljeni razlogi za domnevo, da pridobitev dovoljenja za promet z zadevnim zdravilom lahko predstavlja tveganje za javno zdravje. Če pride do nesoglasij med državami članicami

([1]) UL L 297, 13.10.1992, str. 8.
([2]) UL L 214, 24.8.1993, str. 1. Uredba, kakor jo spreminja Uredba Komisije (ES) št. 649/98 (UL L 88, 24.3.1998, str. 7).

▼B

glede kakovosti, varnosti ali učinkovitosti zdravila, je treba izdelati znanstveno oceno v skladu s standardom Skupnosti, kar bo privedlo do enotne odločitve na spornem področju, ki bo zavezujoča za vpletene države članice. Ker je to odločitev treba sprejeti po hitrem postopku, je potrebno zagotoviti tesno sodelovanje med Komisijo in državami članicami.

(13) V ta namen je treba ustanoviti Odbor za lastniška zdravila v okviru Evropske agencije za vrednotenje zdravil, ustanovljene z zgoraj omenjeno Uredbo (EGS) št. 2309/93.

(14) Ta direktiva predstavlja pomemben korak k doseganju cilja prostega pretoka zdravil. Nadaljnji ukrepi, ki bodo odpravili vse preostale ovire pri prostem pretoku lastniških zdravil, so potrebni z vidika pridobljenih izkušenj, zlasti zgoraj omenjenega Odbora za lastniška zdravila.

(15) Za boljše varovanje javnega zdravja ter v izogib nepotrebnemu podvajanju naporov pri preučevanju vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, morajo države članice sistematično pripraviti poročila o oceni zdravila za vsako zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet in si, na zahtevo, poročila medsebojno izmenjavati. Država članica bi morala biti sposobna opustiti preučevanje vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki ga hkrati aktivno preučuje druga država članica s ciljem, da bo priznala odločitev, ki jo bo ta država članica sprejela.

(16) Po vzpostavitvi notranjega trga se je mogoče odreči posebnemu nadzoru za zagotavljanje kakovosti zdravil, ki se uvažajo iz tretjih držav samo, če se Skupnost ustrezno dogovori in zagotovi, da bo država izvoznica izvajala potrebni nadzor.

(17) Sprejeti je treba posebne določbe za imunološka zdravila, homeopatska zdravila, radiofarmacevtske izdelke ter zdravila iz človeške krvi ali človeške plazme.

(18) Vsi predpisi, ki urejajo radiofarmacevtske izdelke, morajo upoštevati določbe Direktive Sveta 84/466/Euratom z dne 3. septembra 1984, ki določa osnovne ukrepe za varstvo ljudi pred sevanjem med zdravniškim pregledom ali zdravljenjem ([1]). Prav tako je treba upoštevati Direktivo Sveta 80/836/Euratom z dne 15. julija 1980, ki spreminja direktive o določitvi osnovnih varnostnih standardov za varovanje zdravja ljudi ter delavcev zaradi nevarnosti ionizirajočega sevanja ([2]), katere cilj je preprečiti izpostavljenost delavcev ali bolnikov prekomernim ali nepotrebno visokim ravnem ionizirajočega sevanja, in zlasti člen 5c navedene direktive, po kateri se zahteva predhodno dovoljenje za dodajanje radioaktivnih snovi zdravilom, kot tudi za uvoz tovrstnih zdravil.

(19) Skupnost v celoti podpira napore Sveta Evrope pri spodbujanju prostovoljnega neplačanega krvodajalstva in darovanja plazme, s čimer se ohranja samozadostnost krvnih izdelkov na celotnem območju Skupnosti, ter zagotavlja spoštovanje etičnih načel v prometu s terapevtskimi snovmi človeškega izvora.

(20) Predpisi, ki zagotavljajo kakovost, varnost in učinkovitost zdravil, pridobljenih iz človeške krvi ali človeške plazme, se morajo na enak način uporabljati v javnih in v zasebnih ustanovah, kot tudi za kri in plazmo, uvoženo iz tretjih držav.

(21) Ob upoštevanju določenih značilnosti homeopatskih zdravil, kot so na primer zelo nizka raven učinkovin, ki jih vsebujejo, ter da

([1]) UL L 265, 5.10.1984, str. 1. Direktiva razveljavljena od 13. maja 2000 z Direktivo 97/43/Euratom (UL L 180, 9.7.1997, str. 22).

([2]) UL L 246, 17.9.1980, str. 1. Direktiva, kakor jo spreminja Direktiva 84/467/Euratom (UL L 265, 5.10.1984, str. 4), razveljavljena od 13. maja 2000 z Direktivo 96/29/Euratom (UL L 314, 4.12.1996, str. 20).

▼B

je pri teh izdelkih težko uporabljati standardne statistične metode v zvezi s kliničnimi preskušanji, je zaželeno, da se uvede poseben, poenostavljen postopek registracije za tista homeopatska zdravila, ki se dajejo v promet brez terapevtskih indikacij, v farmacevtski obliki in odmerku, ki ne predstavljata tveganja za bolnika.

(22) Antropozofska zdravila, opisana v uradni farmakopeji in pripravljena po homeopatskem postopku, je pri registraciji in pridobivanju dovoljenja za promet treba obravnavati enako kot homeopatska zdravila.

(23) Zaželeno je, da se uporabnike homeopatskih zdravil najprej seznani z zelo jasno navedbo njihovih homeopatskih lastnosti in z ustreznim jamstvom o njihovi kakovosti in varnosti.

(24) Predpisi v zvezi z izdelavo, kontrolo in nadzorom homeopatskih zdravil, morajo biti usklajena tako, da omogočajo dajanje v obtok varnih in kakovostnih zdravil na celotnem območju Skupnosti.

(25) Običajni predpisi, ki urejajo pridobitev dovoljenja za promet, je treba uporabiti za homeopatska zdravila, ki se dajejo v promet s terapevtskimi indikacijami, ali v obliki, ki lahko predstavlja tveganja, kar je treba presojati v primerjavi z zaželenim terapevtskim učinkom. Zlasti države članice s tradicijo v homeopatiji bi morale uporabljati posebne predpise za vrednotenje rezultatov preskusov in preskušanj, katerih namen je ugotoviti varnost in učinkovitost teh zdravil pod pogojem, da o tem obvestijo Komisijo.

(26) Za lažji pretok zdravil in za preprečitev podvajanja nadzora, ki se že izvaja v eni državi članici, je treba določiti minimalne zahteve za izdelavo in uvoz zdravil iz tretjih držav, ter za izdajo dovoljenj v zvezi s temi zdravili.

(27) Zagotoviti je treba, da v državah članicah nadzor in kontrolo izdelave zdravil izvaja oseba, ki izpolnjuje minimalne pogoje glede usposobljenosti.

(28) Pred pridobitvijo dovoljenja za promet z imunološkim zdravilom ali izdelkom, pridobljenim iz človeške krvi ali človeške plazme, mora proizvajalec dokazati sposobnost doseganja konsistentnosti med serijami. Preden se lahko izda dovoljenje za promet z zdravilom, pridobljenim iz človeške krvi ali človeške plazme, mora proizvajalec tudi dokazati odsotnost kakršne koli specifične virusne kontaminacije v obsegu, ki ga dopušča stanje tehnologije.

(29) Uskladiti je treba pogoje, ki urejajo izdajanje zdravil javnosti.

(30) S tem v zvezi imajo osebe, ki se gibljejo znotraj Skupnosti, pravico imeti pri sebi upravičeno količino zdravil, ki so jo za osebno uporabo pridobile na zakonit način. Prav tako mora biti osebam, nastanjenim v eni državi članici, omogočeno prejemanje upravičene količine zdravil za osebno uporabo iz druge države članice.

(31) Na podlagi Uredbe (ES) št. 2309/93 za nekatera zdravila dovoljenje za promet z zdravilom izda Skupnost. V tem okviru je treba pripraviti razvrstitev za izdajanje zdravil, ki imajo dovoljenje Skupnosti za promet z zdravilom. Pomembno je izoblikovati merila, na podlagi katerih bo Skupnost sprejemala odločitve.

(32) Primerno je, da se najprej uskladijo osnovna načela, ki se nanašajo na razvrstitev za izdajanje zdravil v Skupnosti ali v zadevni državi članici, tako da se za izhodišče upoštevajo že uveljavljena načela, ki jih je s tem v zvezi sprejel Svet Evrope, kot tudi opravljeno delo na področju usklajevanja v okviru Združenih narodov v zvezi z narkotičnimi in psihotropnimi snovmi.

▼B

(33) Določbe, ki obravnavajo razvrščanje zdravil za namene izdajanja, ne kršijo nacionalnih dogovorov socialne varnosti glede nadomestila ali plačila zdravil na recept.

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

(35) Izvajati je treba nadzor nad celotno verigo distribucije zdravil, od njihove izdelave ali uvoza v Skupnost do izdajanja javnosti, da se tako zagotovijo ustrezni pogoji shranjevanja, prevoza in rokovanja s tovrstnimi izdelki. Zahteve, ki jih je treba sprejeti v ta namen, bodo znatno olajšale umik neustreznih izdelkov iz prometa ter omogočale učinkovitejši boj proti ponarejenim izdelkom.

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

(37) Za izdajo dovoljenja morajo biti izpolnjeni nekateri bistveni pogoji in odgovornost zadevne države članice je, da zagotovi izpolnjevanje teh pogojev; pri tem pa mora vsaka država članica priznati dovoljenja, ki so jih izdale druge države članice.

(38) Nekatere države članice trgovcem na debelo, ki zdravila dobavljajo lekarnam ter osebam z dovoljenjem za izdajanje zdravil širši javnosti, nalagajo določene obveznosti javnih storitev. Tem državam članicam mora biti omogočeno, da še naprej nalagajo te obveznosti trgovcem na debelo, ki opravljajo dejavnost na njihovem ozemlju. Omogočeno jim mora biti, da te obveznosti nalagajo tudi trgovcem na debelo v drugih državah članicah pod pogojem, da obveznosti niso strožje od obveznosti, ki jih ta država nalaga svojim trgovcem na debelo in da se obveznosti lahko obravnavajo kot zajamčene na podlagi varovanja javnega zdravja ter, da so sorazmerne s cilji tovrstnega varovanja.

(39) Določiti je treba predpise glede označevanja in navodil za uporabo.

(40) Določbe, ki urejajo informacije za uporabnike, morajo zagotavljati visoko stopnjo varstva potrošnika, da se na podlagi popolnih in razumljivih informacij zdravila lahko pravilno uporabljajo.

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

(42) Ta direktiva ne posega v uporabo sprejetih ukrepov v skladu z Direktivo Sveta 84/450/EGS z dne 10. septembra 1984 o približevanje zakonov in drugih predpisov v državah članicah glede zavajajočega oglaševanja ([1]).

(43) Vse države članice so sprejele dodatne posebne ukrepe v zvezi z oglaševanjem zdravil. Med temi ukrepi so neskladja. Neskladja bi lahko vplivala na delovanje notranjega trga, saj ima oglaševanje v eni državi članici lahko vpliv v drugi državi članici.

(44) Direktiva Sveta 89/552/EGS z dne 3. oktobra 1989 o koordinaciji nekaterih določb, določenih z zakonom ali drugim predpisom v državah članicah glede izvajanja dejavnosti televizijskega oddajanja ([2]) prepoveduje televizijsko oglaševanje zdravil, ki se izdajajo le na zdravniški recept v državi članici, v katere pristojnost

([1]) UL L 250, 19.9.1984, str. 17. Direktiva, kakor jo spreminja Direktiva 97/55/EGS (UL L 290, 23.10.1997, str. 18).

([2]) UL L 298, 17.10.1989, str. 23. Direktiva, kakor jo spreminja Direktiva 97/36/ES (UL L 202, 30.7.1997, str. 60).

▼B

sodi televizijska postaja. To načelo bi bilo treba razširiti na splošno še na druge medije.

(45) Tudi pri zdravilih brez recepta bi oglaševanje za širšo javnost lahko vplivalo na javno zdravje, če gre za prekomerno oglaševanje ali če je to slabo pripravljeno. Oglaševanje zdravil širši javnosti bi moralo, kadar je dovoljeno, izpolnjevati nekatera pomembna merila, ki bi jih bilo treba opredeliti.

(46) Prepovedati je treba brezplačno razdeljevanje vzorcev širši javnosti z namenom promocije.

(47) Oglaševanje zdravil osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravil, prispeva k informiranosti teh oseb. Kljub temu pa morajo za tovrstno oglaševanje veljati strogi pogoji in učinkovit nadzor, ki se nanaša zlasti na delo v okviru Sveta Evrope.

(48) Oglaševanje zdravil mora biti pod učinkovitim in ustreznim nadzorom. V tej zvezi je treba upoštevati mehanizme nadzora, ki jih opredeljuje Direktiva 84/450/EGS.

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

(50) Osebe, usposobljene za predpisovanje zdravil, morajo biti sposobne opravljati svoje funkcije objektivno, nanje pa ne smejo vplivati posredni ali neposredni finančni motivi.

(51) V določenih omejenih pogojih bi moralo biti omogočeno dajanje brezplačnih vzorcev zdravil osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravil, da bi se lahko seznanile z novimi zdravili in pridobile izkušnje pri rokovanju z njimi.

(52) Osebe, usposobljene za predpisovanje ali izdajanje zdravil, morajo imeti dostop do nevtralnih, objektivnih virov informacij o zdravilih, ki so na voljo na trgu. Kljub temu pa države članice same za ta namen sprejmejo vse potrebne ukrepe z vidika razmer v državi.

(53) Vsa podjetja, ki izdelujejo ali uvažajo zdravila, bi morala vzpostaviti mehanizem za zagotavljanje skladnosti vseh informacij o zdravilu z odobrenimi pogoji uporabe.

(54) Za zagotovitev stalne varnosti zdravil v uporabi je treba sisteme farmakovigilance v Skupnosti neprestano prilagajati ob upoštevanju znanstvenega in tehničnega napredka.

(55) Upoštevati je treba spremembe, ki nastajajo kot posledica mednarodnega usklajevanja definicij, terminologije in tehnološkega razvoja na področju farmakovigilance.

(56) Naraščajoča uporaba elektronskih omrežij za posredovanje informacij o neželenih učinkih zdravil, ki so v prometu v Skupnosti, je namenjena pristojnim organom in omogoča, da so obveščeni vsi hkrati.

(57) V interesu Skupnosti je, da se zagotovi konsistentnost sistemov farmakovigilance za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku in tista, ki so pridobila dovoljenje za promet po drugih postopkih.

(58) Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom morajo biti proaktivno odgovorni za tekoče spremljanje farmakovigilance zdravil, ki so v prometu.

▼B

(59) Ukrepe, potrebne za izvajanje te direktive, je treba sprejeti v skladu z Odločbo Sveta 1999/468/ES z dne 28. junija 1999, ki določa postopke za izvrševanje pooblastil za izvajanje, danih Komisiji ([1]).

(60) Komisijo je treba pooblastiti za sprejetje vseh potrebnih sprememb Priloge I ob upoštevanju znanstvenega in tehničnega napredka.

(61) Ta direktiva ne vpliva na obveznosti držav članic v zvezi s časovnimi roki za prenos direktiv, določenih v delu B Priloge II –

SPREJELA NASLEDNJO DIREKTIVO:

NASLOV 1

OPREDELITVE POJMOV

Člen 1

V tej direktivi imajo naslednji izrazi naslednji pomen:

▼M4

_____

2. *Zdravilo:*

(a) Vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh; ali

(b) Vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko uporablja pri ali daje ljudem za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spreminjanje fizioloških funkcij prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja, ali za določitev diagnoze.

▼B

3. *Snov:*

Vsaka snov, ne glede na izvor, ki je lahko:

— človeškega izvora, npr.

človeška kri in človeški krvni izdelki,

— živalskega izvora, npr.

mikroorganizmi, cele živali, deli organov, živalski izločki, strupi, izvlečki, krvni izdelki,

— rastlinskega izvora, npr.

mikroorganizmi, rastline, deli rastlin, rastlinski izločki, izvlečki,

— kemičnega izvora, npr.

elementi, kemične snovi, ki se pojavljajo v določeni obliki v naravi, kemični izdelki, pridobljeni s kemično spremembo ali sintezo.

4. *Imunološka zdravila:*

Vsa zdravila, ki obsegajo cepiva, toksine, serume ali alergene:

(a) cepiva, toksini in serumi zajemajo zlasti:

(i) učinkovine, ki so sposobne izzvati aktivno imunost, kot npr. cepivo proti koleri, BCG, cepiva proti poliomielitisu, cepivo proti črnim kozam;

([1]) UL L 184, 17.7.1999, str. 23.

▼B

(ii) učinkovine, ki se uporabljajo za diagnosticiranje stanja imunosti, vključno zlasti s tuberkulinom in tuberkulinom PPD, toksini za Schickov in Dickov test, brucelin;

(iii) učinkovine, ki so sposobne izzvati pasivno imunost, kot npr. antitoksin za davico, globulin proti črnim kozam, antilimfocitni globulin;

(b) „alergen“ je vsako zdravilo, ki je namenjeno za določitev ali sproženje specifične pridobljene spremembe v imunološkem odzivu na alergen.

▼M6

4a. *Zdravilo za napredno zdravljenje:*

Izdelek, kakor je opredeljen v členu 2 Uredbe (ES) št. 1394/2007 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 13. novembra 2007 o zdravilih za napredno zdravljenje ([1]).

▼M4

5. *Homeopatsko zdravilo:*

Vsako zdravilo, pripravljeno iz snovi, ki se imenujejo homeopatske surovine, v skladu s homeopatskim postopkom izdelave po določilih Evropske farmakopeje, ali v odsotnosti teh, po drugih farmakopejah, ki se uradno uporabljajo v državah članicah. Homeopatsko zdravilo lahko vsebuje več učinkovin.

▼B

6. *Radiofarmacevtski izdelek:*

Vsak izdelek, ki vsebuje, takrat ko je pripravljen za uporabo, enega ali več radionuklidov (radioaktivnih izotopov), namenjenih medicinski uporabi.

7. *Radionuklidni generator:*

Vsak sistem z vgrajenim trdo vezanim starševskim radionuklidom, iz katerega nastane hčerinski radionuklid, ki se pridobiva z eluiranjem ali drugo metodo in se uporablja v radiofarmacevtskem izdelku.

8. ►M4 *Komplet* ◄*:*

Vsak pripravek, ki ga rekonstituiramo ali kombiniramo z radionuklidi v končnem radiofarmacevtskem izdelku, običajno pred dajanjem bolniku.

9. *Radionuklidni predhodnik:*

Vsak drug radionuklid, pripravljen za označevanje sevanja druge snovi pred dajanjem bolniku.

10. *Zdravila, izdelana iz človeške krvi ali človeške plazme:*

Vsa zdravila, izdelana iz sestavin krvi, ki jih industrijsko izdelujejo javne ali zasebne ustanove, kot npr. zdravila, ki vključujejo zlasti albumin, koagulacijske faktorje in imunoglobuline človeškega izvora.

11. *Neželen učinek:*

Neželen učinek zdravila je škodljiva in nenamerna reakcija, ki se pojavi pri odmerkih, ki se običajno uporabljajo pri ljudeh za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni, ali za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spremembo fiziološke funkcije.

12. *Resen neželen učinek:*

Neželena reakcija, ki ima za posledico smrt, neposredno življenjsko ogroženost, zahteva bolnišnično zdravljenje ali podaljšanje obstoječega bolnišničnega zdravljenja, ima za posledico dolgotrajno ali izrazito nezmožnost ali nesposobnost, ali pa prirojeno anomalijo/prirojeno napako.

([1]) UL L 324, 10.12.2007, str. 121.

▼B

13. *Nepričakovan neželen učinek:*

Neželena reakcija, katere vrsta, resnost ali izid ni skladna s povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

14. *Redna poročila o varnosti zdravila:*

Redna poročila, ki vsebujejo dokumentacijo, navedeno v členu 104.

15. *Študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet:*

Farmakoepidemiološka študija ali klinično preskušanje, izvedeno v skladu s pogoji dovoljenja za promet z zdravilom, katere cilj je opredelitev ali količinska določitev tveganja glede varnosti v zvezi z odobrenim zdravilom.

16. *Zloraba zdravil:*

Trajna ali posamezna namerna prekomerna uporaba zdravil, ki jo spremljajo škodljivi fizični ali psihološki učinki.

17. *Promet z zdravili na debelo:*

Za promet z zdravili na debelo se šteje nakup zdravil, hramba ter prodaja ali izvoz zdravil, razen izdajanja zdravil širši javnosti. Promet z zdravili na debelo opravljajo proizvajalci ali njihovi depozitarji, uvozniki, drugi trgovci ali pa ga opravljajo farmacevti in osebe, ki imajo v zadevni državi članici dovoljenje za izdajanje zdravil širši javnosti.

18. *Obveznost javnih storitev:*

Obveznost veletrgovcev, da zagotavljajo stalen in ustrezen izbor zdravil, s katerim zadoščajo zahtevam določenega geografskega območja in v zelo kratkem času dostavljajo zahtevane dobave celotnemu zadevnemu območju.

▼M4

18a. *Predstavnik imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:*

Oseba, običajno lokalni predstavnik, ki ga imetnik dovoljenja za promet z zdravilom imenuje za svojega predstavnika v zadevni državi članici.

▼B

19. *Zdravniški recept:*

Vsak recept, ki ga izda strokovna, za to usposobljena oseba.

▼M4

20. *Ime zdravila:*

Ime zdravila, ki je lahko izmišljeno ime, ki ne sme povzročati zamenjave s splošnim imenom, ali splošno ali znanstveno ime skupaj z blagovno znamko ali imenom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

▼B

21. *Splošno ime:*

Mednarodno nelastniško ime, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ali če tega imena ni, običajno splošno ime.

22. *Jakost zdravila:*

Vsebnost zdravilnih učinkovin, izražena količinsko na enoto odmerka, na enoto prostornine ali mase, skladno s farmacevtsko obliko.

23. *Stična ovojnina:*

Vsebnik ali druga oblika ovojnine, ki je neposredno v stiku z zdravilom.

24. *Zunanja ovojnina:*

Ovojnina, v katero je vložena stična ovojnina.

▼B

25. *Označevanje:*

Podatki na stični ali zunanji ovojnini.

26. *Navodilo za uporabo:*

Zdravilu priložen listič s podatki, namenjenimi uporabniku.

▼M4

27. *Agencija:*

Evropska agencija za zdravila, ustanovljena z Uredbo (ES) št. 726/2004 ([1]).

28. *Tveganje, povezano z uporabo zdravila:*

— vsako tveganje za zdravje bolnika ali javno zdravje, ki je povezano s kakovostjo, varnostjo ali učinkovitostjo zdravila;

— vsako tveganje neželenih vplivov na okolje.

28a. *Razmerje med tveganji in koristmi:*

Ocena pozitivnih terapevtskih učinkov zdravila glede na tveganje, kot je določeno v prvi alinei točke 28.

▼M3

29. *Tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora:*

Zdravilo rastlinskega izvora, ki izpolnjuje pogoje, določene v členu 16a(1).

30. *Zdravilo rastlinskega izvora:*

Katero koli zdravilo, ki kot učinkovine vsebuje izključno eno ali več rastlinskih snovi, enega ali več rastlinskih pripravkov, ali eno ali več takih rastlinskih snovi v kombinaciji z enim ali več takimi rastlinskimi pripravki.

31. *Rastlinske snovi:*

Vse pretežno cele, razdrobljene ali razrezane rastline, deli rastlin, alge, glive, lišaji v neobdelanem stanju, običajno so posušene, včasih tudi sveže. Nekatere izločke, ki niso posebej obdelani, tudi štejejo za rastlinske snovi. Rastlinske snovi so natančno opredeljene z delom rastline, ki se uporablja in latinskim imenom v skladu z binominalnim sistemom (rod, vrsta, varieteta in avtor).

32. *Pripravki rastlinskega izvora:*

Pripravki, pridobljeni z obdelavo rastlinskih snovi, kot so ekstrakcija, destilacija, stiskanje, frakcioniranje, prečiščevanje, koncentriranje ali fermentacija. To vključuje zdrobljene ali uprašene rastlinske snovi, tinkture, ekstrakte, eterična olja, iztisnjene sokove in pridobljene izločke.

▼B

NASLOV II

OBSEG

▼M4

Člen 2

1. Ta direktiva se uporablja za zdravila za uporabo v humani medicini, ki se dajejo na trg v Skupnosti in so bodisi industrijsko izdelana ali pripravljena z uporabo metode, ki vključuje industrijski postopek.

2. V primeru dvoma, kadar ob upoštevanju vseh značilnosti izdelka ta lahko sodi v opredelitev „zdravila“; in v opredelitev izdelka, ki je predmet druge zakonodaje Skupnosti, se uporabijo določbe te direktive.

([1]) UL L 136, 30.4.2004, str. 1.

▼M4

3. Ne glede na odstavek 1 in člen 3(4), se naslov IV te direktive uporablja za zdravila, ki so namenjena samo za izvoz ter za intermediate.

▼B

Člen 3

Ta direktiva se ne uporablja za:

1. Zdravilo, pripravljeno v lekarni po zdravniškem receptu za posameznega bolnika (splošno znano kot magistralno zdravilo).

2. Zdravilo, pripravljeno v lekarni v skladu z recepturami v farmakopeji, namenjeno za neposredno izdajo bolnikom, ki ga dobijo v zadevni lekarni (splošno znano kot galensko zdravilo).

▼M4

3. Zdravila, namenjena za raziskave in razvojna preskušanja, vendar brez vpliva na določbe Direktive 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 4. aprila 2001 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi ([1])

▼B

4. Intermediati, namenjeni za nadaljnjo obdelavo s strani pooblaščenega proizvajalca.

5. Vse radionuklide v obliki zaprtih virov.

▼M4

6. Polno kri, plazmo ali krvne celice človeškega izvora, razen za plazmo, pripravljeno po metodi, ki vključuje industrijski postopek.

▼M6

7. Katero koli zdravilo za napredno zdravljenje, kakor je opredeljeno v Uredbi (ES) št. 1394/2007, ki je pripravljeno nerutinsko v skladu s posebnimi standardi kakovosti in uporabljeno v bolnišnici v isti državi članici ob izključni poklicni odgovornosti zdravnika v skladu s posameznim receptom za posamično zdravilo za posameznega bolnika.

   Izdelavo teh izdelkov odobri pristojni organ države članice. Države članice zagotovijo, da so nacionalne zahteve po sledljivosti in farmakovigilanci kot tudi posebni standardi kakovosti iz tega odstavka enaki tistim, ki so za zdravila za napredno zdravljenje, za katera se zahteva odobritev v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila, zagotovljeni na ravni Skupnosti ([2]).

▼B

Člen 4

1. Nič v tej direktivi ne sme na kakršenkoli način odstopati od pravil Skupnosti glede varstva oseb pred sevanjem zaradi zdravniških preiskav ali zdravljenja, ali od predpisov Skupnosti, ki določajo osnovne varnostne standarde za varovanje zdravja širše javnosti in delavcev pred nevarnostmi ionizirajočega sevanja.

2. Ta direktiva ne vpliva na Odločbo Sveta 86/346/EGS z dne 25. junija 1986, ki je v imenu Skupnosti sprejel Evropski Sporazum o izmenjavi terapevtskih snovi človeškega izvora ([3]).

([1]) UL L 121, 1.5.2001, str. 34.
([2]) UL L 136, 30.4.2004, str. 1. Uredba, kakor je bila spremenjena z Uredbo (ES) št. 1901/2006 (UL L 378, 27.12.2006, str. 1).
([3]) UL L 207, 30.7.1986, str. 1.

▼B

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

4. Ta direktiva ne vpliva na uporabo nacionalne zakonodaje glede prepovedi ali omejevanja prodaje, izdajanja ali uporabe zdravil kot so kontracepcijska sredstva ali sredstva za prekinitev nosečnosti. Države članice Komisijo obvestijo o zadevni nacionalni zakonodaji.

▼M6

5. Ta direktiva in vse v njej navedene uredbe ne vplivajo na uporabo nacionalne zakonodaje, ki prepoveduje ali omejuje uporabo kakršne koli posebne vrste človeških ali živalskih celic ali prodajo, dobavo ali uporabo zdravil, ki vsebujejo te celice ali jih te celice sestavljajo ali so izdelane na njihovi podlagi, iz razlogov, ki jih ne obravnava zgoraj navedena zakonodaja Skupnosti. Države članice Komisijo obvestijo o zadevni nacionalni zakonodaji. Komisija te podatke objavi v registru.

▼M4

Člen 5

1. Država članica lahko v skladu z veljavno zakonodajo in za zadovoljevanje posebnih potreb, izvzame iz določb te direktive tista zdravila, izdana v odgovor na prostovoljno dobroverno naročilo, ki so pripravljena v skladu s specifikacijami pooblaščenega zdravstvenega delavca in, ki jih bodo posamezni bolniki uporabljali na njegovo neposredno osebno odgovornost.

2. Države članice lahko začasno izdajo dovoljenje za distribucijo zdravila, za katero ni bilo izdano dovoljenje za promet, v odgovor na domnevno ali potrjeno širjenje povzročiteljev bolezni, toksinov, kemičnih snovi ali jedrskega sevanja, ki so lahko škodljivi.

3. Brez vpliva na odstavek 1, države članice sprejmejo določbe, s katerimi zagotovijo, da imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, izdelovalci in zdravstveni delavci niso civilno ali upravno odgovorni za posledice uporabe zdravila, razen za odobrene indikacije tega zdravila, ali za posledice uporabe zdravila brez dovoljenja za promet, katerega uporabo priporoči ali zahteva pristojni organ v odgovor na domnevno ali potrjeno širjenje povzročiteljev bolezni, toksinov, kemičnih snovi ali jedrskega sevanja, ki so lahko škodljivi. Te določbe se uporabijo ne glede na to, ali je bilo izdano dovoljenje z promet v državi ali v Skupnosti.

4. Odstavek 3 ne vpliva na odgovornost za izdelke z napako, kot jo določa Direktiva Sveta 85/374/EGS z dne 25. julija 1985 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z odgovornostjo za proizvode z napako ([1]).

([1]) UL L 210, 7.8.1985, str. 29. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo 1999/34/ES Evropskega parlamenta in Sveta (UL L 141, 4.6.1999, str. 20).

▼B

NASLOV III

DAJANJE ZDRAVIL V PROMET

POGLAVJE 1

Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom

Člen 6

▼M5

1. ►M6 ►C1 Zdravilo je lahko v državi članici dano na trg samo na podlagi dovoljenja za promet, ki ga pristojni organi navedene države članice izdajo v skladu s to direktivo ali ki je bilo izdano v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004 v povezavi z Uredbo (ES) št. 1901/2006 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. decembra 2006 o zdravilih za pediatrično uporabo ([1]) in Uredbo (ES) št. 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

Kadar se prvotno dovoljenje za promet z zdravilom izda v skladu s prvim pododstavkom, se tudi za vse dodatne jakosti, farmacevtske oblike, načini uporabe zdravila, oblike pakiranj ter za vse spremembe in podaljšanja dovoljenje izda v skladu s prvim pododstavkom ali se vključi v prvotno dovoljenje za promet z zdravilom. Vsa ta dovoljenja za promet z zdravilom se štejejo kot del istega skupnega dovoljenja za promet z zdravilom, zlasti za namene uporabe člena 10(1).

1a. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je odgovoren za trženje zdravila. Imenovanje predstavnika ne razreši imetnika dovoljenja za promet z zdravilom njegove pravne odgovornosti.

▼B

2. Dovoljenje iz odstavka 1 je treba zahtevati tudi za radionuklidne generatorje, ►M4 komplete ◄, radionuklidne predhodnike radiofarmakov ter industrijsko izdelane radiofarmacevtske izdelke.

Člen 7

Dovoljenje za promet se ne zahteva za radiofarmacevtski izdelek, pripravljen v času uporabe, ko ga pooblaščena oseba ali ustanova uporablja v skladu z nacionalno zakonodajo za uporabo tovrstnih zdravil v zdravstveni ustanovi z dovoljenjem, in je proizveden izključno iz dovoljenih radionuklidnih generatorjev, ►M4 kompletov ◄ ali radionuklidnih predhodnikov v skladu z navodili proizvajalca.

Člen 8

1. Za pridobitev dovoljenja za dajanje zdravila v promet ne glede na postopek, ki ga določa Uredba (EGS) št. 2309/93, se pri pristojnem organu zadevne države članice vloži vlogo.

2. Dovoljenje za promet z zdravilom se lahko izda samo vlagatelju, ki ima sedež oziroma stalno bivališče v Skupnosti.

3. Vlogi se priložijo naslednji podatki in dokumenti v skladu s Prilogo I:

(a) Ime ali naziv podjetja in stalni naslov vlagatelja ter, kadar je to primerno, proizvajalca.

▼M4

(b) Ime zdravila.

([1]) UL L 378, 27.12.2006, str. 1.

▼M4

(c) Podatki o kakovostni in količinski sestavi zdravila, vključno z navedbo mednarodnega nelastniškega imena (INN), ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, kadar INN obstaja, ali navedba ustreznega kemijskega imena.

(ca) Ocena možnih tveganj za okolje, ki jih predstavlja zdravilo. Ta vpliv na okolje se oceni in od primera do primera predvidijo posebne ureditve za omejevanje tega vpliva.

▼B

(d) Opis postopka izdelave.

(e) Terapevtske indikacije, kontraindikacije in neželeni učinki.

(f) Odmerjanje, farmacevtska oblika, način in pot uporabe zdravila in pričakovani rok uporabnosti.

▼M4

(g) Navedejo se razlogi za previdnostne in varnostne ukrepe pri shranjevanju zdravila, pri dajanju zdravila bolnikom in pri odlaganju odpadkov, skupaj z navedbo vseh možnih tveganj, ki jih zdravilo predstavlja za okolje.

(h) Opis kontrolnih metod, ki jih izdelovalec uporablja.

(i) Rezultati:

— farmacevtskih (fizikalno-kemijskih, bioloških in mikrobioloških) preskusov,

— predkliničnih (toksikoloških in farmakoloških) preskusov,

— kliničnih preskušanj.

(ia) Podroben opis farmakovigilance in, če je to ustrezno, sistema za obvladovanje tveganj, ki ga bo uvedel predlagatelj.

(ib) Izjava, iz katere je razvidno, da klinična preskušanja, opravljena zunaj Evropske unije, izpolnjujejo etične zahteve Direktive 2001/20/ES.

(j) V skladu s členom 11 povzetek glavnih značilnosti zdravila, osnutek zunanje ovojnine z navedbami podatkov iz člena 54 in stične ovojnine zdravila z navedbami iz člena 55, skupaj z navodilom za uporabo v skladu s členom 59.

▼B

(k) Dokument, ki dokazuje, da ima proizvajalec v svoji državi dovoljenje za proizvodnjo zdravil.

(l) Kopije vseh dovoljenj za promet z zdravilom, pridobljenih v drugi državi članici ali v tretji državi, skupaj s seznamom tistih držav članic, v katerih je bila vloga za pridobitev dovoljenja za promet predložena v skladu s to direktivo in je v postopku preučevanja. Kopije povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki jih vlagatelj predlaga v skladu s členom 11 ali ki so ga odobrili pristojni organi države članice v skladu s členom 21. Kopije navodila za uporabo, predlaganega v skladu s členom 59 ali odobrenega s strani pristojnih organov države članice v skladu s členom 61. Podrobne razloge za zavrnitev pridobitve dovoljenja v Skupnosti ali v tretji državi, ter razloge za tako odločitev.

Ti podatki se redno ažurirajo.

▼M4

(m) Izvod vsakršnega dokumenta, ki zdravilo označuje kot zdravilo siroto po Uredbi (ES) št. 141/2000 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 1999 o zdravilih sirotah ([1]), skupaj s kopijo ustreznega mnenja Agencije.

([1]) UL L 18, 22.1.2000, str. 1.

▼M4

(n) Dokazilo, da ima predlagatelj na voljo storitve usposobljene osebe, odgovorne za farmakovigilanco, in ima potrebna sredstva za obvestilo o kakršnem koli neželenem učinku, ki bi se lahko pojavil v Skupnosti ali v tretji državi.

Dokumente in informacije o rezultatih farmacevtskih in predkliničnih preskusov in kliničnih preskušanj iz točke (i) prvega pododstavka morajo v skladu s členom 12 spremljati podrobni povzetki.

▼B

Člen 9

Poleg zahtev iz členov 8 in 10(1), vloga za pridobitev dovoljenja za promet radionuklidnega generatorja vsebuje tudi naslednje informacije in podrobnosti:

— splošen opis sistema in podroben opis komponent sistema, ki lahko vplivajo na sestavo ali kakovost hčerinskega nuklidnega pripravka,

— podrobnosti o kakovostni in količinski sestavi eluata ali sublimata.

▼M4

Člen 10

1. Z odstopanjem od člena 8(3)(i) in brez vpliva na zakon o varstvu industrijske in poslovne lastnine, se od predlagatelja ne zahteva predložitev rezultatov predkliničnih preskusov in kliničnih preskušanj, če lahko dokaže, da je zdravilo generična oblika zdravila, ki ima v državi članici ali v Skupnosti na podlagi člena 6 dovoljenje za promet z zdravilom najmanj osem let.

Generično zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet skladno s to določbo, ne sme biti v prometu dokler ne preteče 10 let od izdaje prvotnega dovoljenja za promet za referenčno zdravilo.

Prvi pododstavek se uporabi tudi, če referenčno zdravilo ni pridobilo dovoljenja za promet v državi članici, v kateri je bila vložena vloga za pridobitev dovoljenje za promet z generičnim zdravilom. V tem primeru predlagatelj v obrazcu za pridobitev dovoljenja navede ime države članice, v kateri je ali je bilo pridobljeno dovoljenje z promet z referenčnim zdravilom. Na zahtevo pristojnega organa države članice, v kateri se vloži vloga za pridobitev dovoljenja za promet, pristojni organ druge države članice v obdobju enega meseca izda potrdilo, da je ali je bilo pridobljeno dovoljenje za promet z referenčnim zdravilom, ter popolno sestavo referenčnega zdravila in vso drugo pomembno dokumentacijo, če je to potrebno.

Obdobje desetih let iz drugega pododstavka se podaljša na največ 11 let, če v prvih osmih letih obdobja desetih let imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pridobi dovoljenje za eno ali več novih terapevtskih indikacij, za katere se med znanstvenim ocenjevanjem pred izdajo dovoljenja ugotovi, da v primerjavi z obstoječimi terapijami prinašajo pomembne klinične koristi.

2. V tem členu:

(a) „referenčno zdravilo“; pomeni zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet na podlagi člena 6, v skladu z določbami člena 8;

(b) „generično zdravilo“; pomeni zdravilo, ki ima enako kakovostno in količinski sestavi zdravilnih učinkovin in enako farmacevtsko obliko kot referenčno zdravilo, in katerega bioekvivalenca z referenčnim zdravilom je bila dokazana z ustreznimi študijami biološke uporabnosti. Različne soli, estri, etri, izomeri, mešanice izomerov, kompleksi ali derivati zdravilne učinkovine se štejejo kot ena zdravilna učinkovina, razen če se pomembno razlikujejo glede varnosti in/ali učinkovitosti. V takih primerih mora predlagatelj predložiti dodatne podatke, ki dokazujejo varnost in/ali učinkovitost različnih

▼M4

soli, estrov ali derivatov odobrene zdravilne učinkovine. Različne peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem se štejejo za eno farmacevtsko obliko. Študij biološke uporabnosti ni treba zahtevati od predlagatelja, če lahko dokaže, da generično zdravilo izpolnjuje ustrezna merila, določena v ustreznih podrobnih smernicah.

3. Kadar zdravilo ne sodi v opredelitev generičnega zdravila iz odstavka 2(b) ali če bioekvivalence ni mogoče dokazati s študijami biološke uporabnosti ali v primeru sprememb zdravilnih učinkovin, terapevtskih indikacij, jakosti, farmacevtske oblike ali poti uporabe zdravila glede na referenčno zdravilo je treba predložiti rezultate ustreznih predkliničnih preskusov ali kliničnih preskušanj.

4. Kadar biološko zdravilo, ki je podobno referenčnemu biološkemu zdravilu ne izpolnjuje pogojev v opredelitvi generičnih zdravil, predvsem zaradi razlik v surovinah ali razlik v procesu izdelave biološkega zdravila in referenčnega biološkega zdravila, je treba predložiti rezultate ustreznih predkliničnih preskusov ali kliničnih preskušanj v zvezi s temi pogoji. Vrsta in količina dodatnih podatkov, ki jih je treba predložiti, mora biti v skladu z ustreznimi merili iz Priloge I ter podrobnih smernic. Rezultati drugih preskusov in preskušanj iz dosjeja referenčnega zdravila se ne predložijo.

5. Če se vloži vloga za novo indikacijo dobro uveljavljene učinkovine poleg določb iz odstavka 1 velja za ekskluzivnost podatkov nekumulativno obdobje enega leta, pod pogojem, da so bile opravljene pomembne predklinične ali klinične študije v zvezi z novo indikacijo.

6. Izvajanje potrebnih študij in preskusov zaradi uporabe odstavkov 1, 2, 3 in 4 in posledične praktične zahteve se ne obravnavajo kot nasprotne patentnim pravicam ali certifikatom o dodatni zaščiti zdravil.

Člen 10a

Z odstopanjem od člena 8(3)(i) in brez vpliva na zakon o varovanju industrijske in poslovne lastnine, se od predlagatelja ne zahteva predložitev rezultatov predkliničnih preskusov ali kliničnih preskušanj, če lahko dokaže, da imajo zdravilne učinkovine zdravila že dobro uveljavljeno medicinsko uporabo v Skupnosti vsaj deset let, z znano učinkovitostjo in sprejemljivo stopnjo varnosti glede na pogoje iz Priloge I. V tem primeru se rezultate preskusov in preskušanj nadomesti z ustrezno strokovno literaturo.

Člen 10b

Za zdravila, ki vsebujejo zdravilne učinkovine, ki so uporabljene v sestavi zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet, vendar tu niso uporabljene v kombinaciji za terapevtske namene, se rezultati novih predkliničnih preskusov ali novih kliničnih preskušanj v zvezi s to kombinacijo zagotovijo v skladu s členom 8(3)(i), vendar ni nujno zagotoviti znanstvenih referenc za vsako posamezno zdravilno učinkovino.

Člen 10c

Po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom lahko imetnik dovoljenja za promet dovoli uporabo farmacevtske, predklinične in klinične dokumentacije iz dosjeja o zdravilu zaradi preučevanja kasnejših vlog za druga zdravila, ki imajo enako kakovostno in količinsko sestavo zdravilnih učinkovin ter enako farmacevtsko obliko.

Člen 11

Povzetek glavnih značilnosti zdravila vsebuje naslednje podatke v spodaj navedenem zaporedju:

▼M4

1. Ime zdravila, ki mu sledi jakost in farmacevtska oblika.

2. Kakovostna in količinska sestava zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi, kar je bistvenega pomena za ustrezno dajanje zdravila. Uporablja se običajno splošno ime ali kemijsko ime.

3. Farmacevtska oblika.

4. Klinični podatki:

4.1 terapevtske indikacije;

4.2 odmerjanje in način uporabe za odrasle in, kadar je to potrebno, za otroke;

4.3 kontraindikacije;

4.4 posebna opozorila in previdnostni ukrepi pri uporabi in če gre za imunološka zdravila, vse posebne previdnostne ukrepe, ki jih morajo osebe, ki imajo opraviti s takimi zdravili in jih dajejo bolnikom, upoštevati skupaj z vsemi previdnostnimi ukrepi, ki jih mora upoštevati bolnik;

4.5 medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij;

4.6 uporaba med nosečnostjo in dojenjem;

4.7 vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji;

4.8 neželeni učinki;

4.9 preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, antidoti).

5. Farmakološki podatki:

5.1 farmakodinamične lastnosti,

5.2 farmakokinetične lastnosti,

5.3 predklinični podatki o varnosti.

6. Farmacevtski podatki:

6.1 seznam pomožnih snovi,

6.2 glavne inkompatibilnosti,

6.3 rok uporabnosti, če je potrebno po rekonstituciji zdravila ali po prvem odpiranju stične ovojnine,

6.4 posebna navodila za shranjevanje,

6.5 narava in vsebina ovojnine,

6.6 posebni previdnostni ukrepi pri odlaganju uporabljenih zdravil ali odpadkov, ki iz njih nastanejo, če je to primerno.

7. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

8. Številka(e) dovoljenja za promet z zdravili.

9. Datum prve pridobitve ali podaljšanja dovoljenja za promet.

10. Datum revizije besedila.

11. Za radiofarmacevstke izdelke, podrobne podatke o interni radiacijski dozimetriji.

12. Za radiofarmacevtske izdelke dodatna podrobna navodila za sprotno pripravo in nadzor kakovosti takega pripravka, in kadar je to primerno, še najdaljši čas shranjevanja, v katerem vmesni izdelek kot je eluat ali na mestu pripravljeno zdravilo, ustreza specifikacijam.

Za dovoljenja za promet iz člena 10, ni treba vključiti tistih delov povzetka glavnih značilnosti referenčnega zdravila, ki se nanašajo na indikacije ali farmacevtske oblike, za katere je v času, ko je bilo generično zdravilo v prometu, še vedno veljalo patentno pravo.

▼B

Člen 12

1. Predlagatelj zagotovi, da podrobne povzetke iz zadnjega pododstavka člena 8(3), preden se ti predložijo pristojnim organom, pripravijo in podpišejo strokovnjaki, ki imajo potrebne tehnične ali strokovne kvalifikacije, kar navedejo v kratkem življenjepisu.

2. Osebe, ki imajo tehnične in strokovne kvalifikacije, navedene v odstavku 1, utemeljijo vsako uporabo strokovne literature po členu 10a v skladu s pogoji iz Priloge I.

3. Podrobni povzetki so del dokumentacije, ki jo predlagatelj predloži pristojnim organom.

▼B

POGLAVJE 2

Posebne določbe, ki se uporabljajo za homeopatska zdravila

▼M4

Člen 13

1. Države članice zagotovijo, da se homeopatska zdravila, ki se izdelujejo in dajejo v promet v Skupnosti, registrirajo ali pridobijo dovoljenje za promet v skladu s členi 14, 15 in 16, razen kadar so ta zdravila zajeta z registracijo ali pridobitvijo dovoljenja za promet po nacionalni zakonodaji na dan ali pred 31. decembrom 1993. V primeru registracije se uporabita člen 28 in člen 29(1) do (3).

2. Države članice vzpostavijo poseben poenostavljen postopek registracije homeopatskih zdravil iz člena 14.

▼B

Člen 14

1. Po posebnem, poenostavljenem postopku je možno registrirati samo homeopatska zdravila, ki izpolnjujejo vse naslednje pogoje:

— da se dajejo peroralno ali zunanje,

— da na ovojnini izdelka niso navedene nobene posebne terapevtske indikacije ali druge informacije s tem v zvezi,

— da je izdelek dovolj razredčen, in je zajamčena njegova varnost; izdelek zlasti ne sme vsebovati več kot en del pratinkture na 10 000 delov, ali več kot 1/100 najmanjšega odmerka zdravilne učinkovine, ki se uporablja v alopatiji in katerih prisotnost v alopatskem zdravilu zahteva obvezno izdajo na zdravniški recept.

▼M7

Kadar to upravičujejo novi znanstveni dokazi, lahko Komisija prilagodi določbe iz tretje alinee prvega pododstavka. Ta ukrep, namenjen spreminjanju nebistvenih določb te direktive, se sprejme v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 121(2a).

▼B

Ob času registracije, države članice določijo razvrstitev glede izdajanja homeopatskega zdravila.

2. Merila in pravila postopka, predpisana v členu 4(4), členu 17(1) in členih 22 do 26, 112, 116 in 125, se smiselno uporabljajo pri posebnem, poenostavljenem postopku registracije homeopatskih zdravil, razen dokaza o terapevtski učinkovitosti.

▼M4

———————

▼B

Člen 15

Vloga za posebno poenostavljeno registracijo lahko zajema serijo zdravil, pridobljenih iz iste homeopatske surovine ali surovin. V vlogo se vključijo naslednji dokumenti, da se dokaže zlasti farmacevtska kakovost in homogenost serij zadevnih izdelkov:

— znanstveno ime ali drugo ime iz farmakopeje za homeopatsko surovino ali surovine, skupaj z navedbo različnih poti uporabe izdelka, farmacevtskih oblik ter stopnje razredčitve, ki se jo želi registrirati,

▼M4

— dosje z opisom, kako se pridobiva in nadzira homeopatska surovina ali surovine, in utemeljitvijo homeopatske uporabe surovine ali surovin, na podlagi ustrezne bibliografije,

▼B

— dokumentacija o proizvodnji in nadzoru za vsako farmacevtsko obliko ter opis metode razredčevanja in potenciranja,

— dovoljenje za proizvodnjo zadevnega zdravila,

— kopije vseh registracij ali dovoljenj za promet, pridobljenih v drugih državah članicah za isto zdravilo,

▼M4

— en ali več vzorcev zunanje in stične ovojnine zdravila v naravni velikosti v postopku registracije,

▼B

— podatke o stabilnosti homeopatskega zdravila.

Člen 16

1. Za homeopatska zdravila, ki niso navedena v členu 14(1), je treba pridobiti dovoljenje za promet in jih označiti v skladu s ►M4 členi 8, 10, 10a, 10b, 10c in 11 ◄.

2. Država članica na svojem ozemlju lahko uvede ali ohrani posebna pravila za ►M4 predklinične preskuse ◄ ter klinična preskušanja homeopatskih zdravil, ki se razlikujejo od navedenih v členu 14(1) v skladu z načeli in značilnostmi homeopatske dejavnosti, kakor se opravlja v tej državi članici.

Država članica o posebnih pravilih, ki veljajo na njenem ozemlju, obvesti Komisijo.

3. Naslov IX se uporablja za homeopatska zdravila razen navedenih v členu 14(1).

▼M3

POGLAVJE 2a

Posebne določbe, ki se uporabljajo za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

Člen 16a

1. Za zdravila rastlinskega izvora, ki izpolnjujejo vsa naslednja merila, se s tem določi poenostavljen postopek registracije (v nadaljevanju „registracija zaradi tradicionalne uporabe“):

(a) imajo terapevtske indikacije, ki so izključno primerne za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, ki so zaradi svoje sestave in namena namenjena in zasnovana za uporabo brez zdravniškega nadzora za diagnostične namene ali za predpisovanje ali spremljanje zdravljenja;

▼M3

(b) so izključno za dajanje v skladu z določeno jakostjo in odmerjanjem;

(c) so pripravki za peroralno uporabo, zunanjo uporabo in/ali za vdihavanje;

(d) obdobje tradicionalne uporabe, kakor je določeno v členu 16c(1)(c), je poteklo;

(e) podatki o tradicionalni uporabi zdravila so zadostni; zlasti izdelek dokazano ni škodljiv v določenih pogojih uporabe in farmakološki učinki ali učinkovitost zdravila so verjetni na podlagi dolgotrajne uporabe in izkušenj.

2. Ne glede na člen 1(30) prisotnost vitaminov ali mineralov v zdravilih rastlinskega izvora za varnost, za katero obstajajo dobro dokumentirani dokazi, ne preprečuje izdelku upravičenosti do registracije v skladu z odstavkom 1, pod pogojem, da vitamini ali minerali podpirajo delovanje rastlinskih učinkovin glede določene(ih) navedene(ih) terapevtske(ih) indikacij(e).

3. V primerih, ko pa pristojni organi presodijo, da tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora izpolnjuje merila za pridobitev dovoljenja za promet v skladu s členom 6 ali registracijo na podlagi člena 14, se določbe tega poglavja ne uporabljajo.

Člen 16b

1. Predlagatelj in imetnik registracije imata sedež v Skupnosti.

2. Za pridobitev registracije zaradi tradicionalne uporabe predlagatelj vlogo predloži pristojnemu organu zadevne države članice.

Člen 16c

1. Vlogi mora biti priloženo:

(a) podatki in listine:

(i) iz člena 8(3)(a) do (h), (j) in (k);

(ii) rezultati farmacevtskih preskusov iz druge alinee člena 8(3)(i);

(iii) povzetek glavnih značilnosti zdravila, brez podatkov, določenih v členu 11(4);

(iv) v primeru kombinacij, kakor je navedeno v členu 1(30) ali členu 16a(2), informacije iz člena 16a(1)(e), ki se nanašajo na kombinacijo kot tako; če posamezne učinkovine niso zadosti poznane, se podatki nanašajo tudi na posamezne učinkovine;

(b) dovoljenja za promet ali registracije, ki jih je predlagatelj pridobil v drugi državi članici ali v tretji državi za dajanje zdravila v promet, in podrobnosti kakršne koli odločitve o zavrnitvi podelitve dovoljenja ali registracije v Skupnosti ali v tretji državi in razlogi za kakršno koli tako odločitev;

(c) bibliografski ali strokovni dokazi, da je bilo zadevno ali ustrezajoče zdravilo v medicinski uporabi najmanj 30 let pred datumom vloge, vključno najmanj 15 let v Skupnosti. Na zahtevo države članice, kjer je bila predložena vloga za registracijo zaradi tradicionalne uporabe, Odbor za zdravila rastlinskega izvora pripravi mnenje o ustreznosti dokazov o dolgotrajni uporabi tega ali ustrezajočega zdravila. Država članica posredovanju predloži ustrezno dokumentacijo;

(d) bibliografski pregled podatkov o varnosti skupaj z izvedenskim poročilom, in kadar pristojni organ dodatno zahteva, podatki, ki so potrebni za oceno varnosti zdravila.

▼M3

Priloga I se uporablja po analogiji za podatke in listine, določene v točki (a).

2. Za ustrezajoče zdravilo iz odstavka 1(c) je značilno, da ima enake učinkovine ne glede na uporabljene pomožne snovi, enak ali podoben namen uporabe, enakovredno jakost in odmerjanje ter enak ali podoben način uporabe kot zdravilo, za katerega se predlaga vloga.

3. Zahteva, da se navede medicinska uporaba v obdobju 30 let iz odstavka 1(c), je izpolnjena tudi, kadar dajanje v promet izdelka ne temelji na posebnem dovoljenju. Izpolnjena je tudi, če je bilo število ali količina sestavin zdravila v navedenem obdobju zmanjšano.

4. Kadar se zdravilo v Skupnosti uporablja manj kot 15 let, vendar sicer izpolnjuje pogoje za poenostavljeno registracijo, država članica, v kateri je bila predložena vloga za registracijo zaradi tradicionalne uporabe, predloži zdravilo Odboru za zdravila rastlinskega izvora. Država članica posredovanju predloži ustrezno dokumentacijo.

Odbor preuči, ali so druga merila za poenostavljeno registracijo, kakor je navedeno v členu 16, v celoti izpolnjena. Če Odbor meni, da je mogoče, pripravi rastlinsko monografijo Skupnosti, kakor je navedena v členu 16h(3), ki jo država članica upošteva pri dokončni odločitvi.

Člen 16d

1. Brez poseganja v člen 16h(1) se Poglavje 4 Naslova III po analogiji uporablja za registracije, dodeljene v skladu s členom 16a, pod pogojem, da:

(a) je pripravljena rastlinska monografija Skupnosti v skladu s členom 16h(3); ali

(b) je zdravilo rastlinskega izvora sestavljeno iz rastlinskih snovi, pripravkov ali kombinacij iz njih, s seznama iz člena 16f.

2. Za druga zdravila rastlinskega izvora, kakor so navedena v členu 16a, vsaka država članica pri ovrednotenju vloge za registracijo zaradi tradicionalne uporabe upošteva registracije, ki jih je dodelila druga država članica v skladu s tem poglavjem.

Člen 16e

1. Registracija zaradi tradicionalne uporabe se zavrne, če vloga ni skladna s členi 16a, 16b ali 16c, ali če je izpolnjen najmanj eden od naslednjih pogojev:

(a) kakovostna in/ali količinska sestava ne ustreza deklarirani;

(b) terapevtske indikacije niso v skladu s pogoji, določenimi v členu 16a;

(c) zdravilo bi bilo lahko škodljivo v običajnih pogojih uporabe;

(d) podatki o tradicionalni uporabi niso zadostni, zlasti če farmakološki učinki ali učinkovitost niso verjetni na podlagi dolgotrajne uporabe in izkušenj;

(e) farmacevtska kakovost ni zadovoljivo dokazana.

2. Pristojni organi držav članic obvestijo predlagatelja, Komisijo in pristojni organ, ki to zahteva, o vseh sklepih o zavrnitvi registracije zaradi tradicionalne uporabe in o razlogih za zavrnitev.

Člen 16f

1. V skladu s postopkom iz člena 121(2) se vzpostavi seznam rastlinskih snovi, pripravkov ter kombinacij iz njih. Seznam za vsako

▼M3

rastlinsko snov vsebuje terapevtsko indikacijo, določeno jakost in odmerjanje, način uporabe in kakršne koli druge informacije, ki so potrebne za varno uporabo rastlinske snovi kot tradicionalnega zdravila rastlinskega izvora.

2. Če se vloga za registracijo zaradi tradicionalne uporabe nanaša na rastlinsko snov, pripravek ali kombinacijo iz njih, ki je na seznamu iz odstavka 1, ni treba zagotoviti podatkov, določenih v členu 16c(1)(b)(c) in (d). Člen 16e(1)(c) in (d) se ne uporablja.

3. Če rastlinska snov, pripravek ali kombinacija iz njih preneha biti vključena v seznam iz odstavka 1, se registracije na podlagi odstavka 2 za zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo to snov, prekličejo, razen če se v treh mesecih ne predložijo podatki in listine iz člena 16c(1).

Člen 16g

1. Za registracijo zaradi tradicionalne uporabe, dodeljeno na podlagi tega poglavja, se po analogiji uporabljajo členi 3(1) in (2), 4(4), 6(1), 12, 17(1), 19, 20, 23, 24, 25, 40 do 52, 70 do 85, 101 do 108, 111(1) in (3), 112, 116 do 118, 122, 123, 125, 126, drugi pododstavek, in 127 te direktive in tudi Direktiva Komisije 91/356/EGS ([1]).

2. Poleg zahtev členov 54 do 65 mora ovojnina in navodilo za uporabo vsebovati navedbo, da:

(a) je zdravilo tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora za uporabo za določene terapevtske indikacije izključno na podlagi dolgotrajne uporabe; in

(b) naj se uporabnik posvetuje z zdravnikom ali usposobljenim strokovnjakom za zdravstveno varstvo, če med uporabo zdravila simptomi še naprej vztrajajo ali če se pojavijo škodljivi neželeni učinki, ki niso navedeni v navodilu za uporabo.

Država članica lahko zahteva, da je na ovojnini in v navodilih za uporabo navedena tudi vrsta zadevne tradicije.

3. Poleg zahtev členov 86 do 99 mora vsako oglaševanje zdravila, registriranega v skladu s tem poglavjem, vsebovati naslednjo izjavo: Tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora za uporabo za določene terapevtske indikacije, izključno na podlagi dolgotrajne uporabe.

Člen 16h

1. Ustanovi se Odbor za zdravila rastlinskega izvora. Odbor je del Agencije in ima naslednje pristojnosti:

(a) glede poenostavljenih registracij:

— opravlja naloge, ki izhajajo iz člena 16c(1) in (4),

— opravlja naloge, ki izhajajo iz člena 16d,

— pripravi osnutek seznama rastlinskih snovi, pripravkov in kombinacij iz njih, kakor je navedeno v členu 16f(1), in

— pripravi monografije Skupnosti za zdravila rastlinskega izvora, kakor je navedeno v odstavku 3 tega člena;

(b) glede dovoljenj za promet z zdravili rastlinskega izvora pripravi rastlinske monografije Skupnosti za zdravila rastlinskega izvora, kakor je navedeno v odstavku 3 tega člena;

(c) glede posredovanj Agenciji v skladu s poglavjem 4 naslova III, v zvezi z zdravili rastlinskega izvora, kakor so navedena v členu 16a, opravlja naloge, določene v členu 32;

([1]) UL L 193, 17.7.1991, str. 30.

▼M3

(d) kadar so v skladu s poglavjem 4 naslova III na Agencijo posredovana kakršna koli druga zdravila, ki vsebujejo rastlinske snovi, kadar je to primerno, daje mnenje o rastlinski snovi.

Odbor za zdravila rastlinskega izvora opravlja kakršne koli druge naloge, ki jih nanj prenese zakonodaja Skupnosti.

Ustrezna koordinacija z Odborom za zdravila za ljudi se zagotovi s postopkom, ki ga določi izvršni direktor Agencije v skladu s členom 57(2) Uredbe (EGS) 2309/93.

2. Vsaka država članica za triletni mandat, ki se lahko podaljša, imenuje v Odbor za zdravila rastlinskega izvora enega člana in enega namestnika.

Namestniki zastopajo in glasujejo za člane, ko so le-ti odsotni. Člani in namestniki so izbrani za svojo vlogo in izkušnje pri ovrednotenju zdravil rastlinskega izvora in zastopajo pristojne nacionalne organe.

Navedeni odbor lahko kooptira največ pet dodatnih članov, ki so izbrani na podlagi posebne znanstvene usposobljenosti. Ti člani se imenujejo za triletni mandat, ki se lahko podaljša, in nimajo namestnikov.

Zaradi kooptiranja takih članov navedeni odbor ugotovi posebno dopolnilno znanstveno usposobljenost dodatnega člana (članov). Kooptirane člane se izbere med strokovnjaki, ki jih predlagajo države članice ali Agencija.

Člane navedenega odbora lahko spremljajo strokovnjaki na posebnih znanstvenih ali tehničnih področjih.

3. Odbor za zdravila rastlinskega izvora pripravi rastlinske monografije Skupnosti za zdravila rastlinskega izvora v zvezi z uporabo člena 10(1)(a)(ii) in tudi tradicionalna zdravila rastlinskega izvora. Navedeni odbor izpolnjuje odgovornosti, ki jih ima po določbah tega poglavja in na podlagi druge zakonodaje Skupnosti.

Ko so rastlinske monografije v smislu tega odstavka pripravljene, jih države članice upoštevajo pri pregledovanju vloge. Kadar taka rastlinska monografija Skupnosti še ni pripravljena, se lahko sklicujejo na druge ustrezne monografije, objave ali podatke.

Kadar se pripravijo nove rastlinske monografije Skupnosti, mora imetnik registracije preučiti, ali je treba skladno spremeniti dokumentacijo o registraciji. Imetnik registracije mora pristojni organ zadevne države članice obvestiti o kakršnikoli taki spremembi.

Rastlinske monografije se objavijo.

4. Splošne določbe Uredbe (EGS) št. 2309/93, ki se nanašajo na Odbor za zdravila za ljudi, se po analogiji uporabljajo za Odbor za zdravila rastlinskega izvora.

Člen 16i

Komisija pred 30. aprilom 2007 Evropskemu parlamentu in Svetu predloži poročilo o uporabi določb tega poglavja.

Poročilo vključuje oceno možne razširitve registracije zaradi tradicionalne uporabe na druge skupine zdravil.

▼B

POGLAVJE 3

Postopki za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom

▼M4

Člen 17

1. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da zagotovijo, da se postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom zaključi v 210 dneh od predložitve popolne vloge.

Vloge za dovoljenje za promet z zdravilom v dveh ali več državah članicah za isto zdravilo se vložijo v skladu s členi 27 do 39.

2. Kadar država članica ugotovi, da se vloga za pridobitev dovoljenja za promet za isto zdravilo že obravnava v drugi državi članici, zadevna država članica prekine obravnavo vloge in svetuje predlagatelju, da ravna v skladu s členi 27 do 39.

Člen 18

Kadar je država članica v skladu s členom 8(3)(1) obveščena, da je druga država članica izdala dovoljenje za promet z zdravilom, ki je predmet vloge za pridobitev dovoljenja za promet v zadevni državi članici, ta država zavrne vlogo, razen če je bila ta vložena v skladu s členi 27 do 39.

▼B

Člen 19

Za preučitev vloge, predložene v skladu s ►M4 členi 8, 10, 10a, 10b in 10c ◄, pristojni organ države članice:

1. mora preveriti, ali so podrobni podatki, predloženi v vlogi, v skladu s ►M4 členi 8, 10, 10a, 10b in 10c, ◄ in preučiti, če so izpolnjeni pogoji za izdajo dovoljenja za dajanje zdravila v promet (dovoljenje za promet z zdravilom).

2. lahko zdravilo, njegove vhodne snovi, in če je potrebno, vmesne spojine ali druge sestavine predloži v preskušanje ►M4 Uradnemu kontrolnemu laboratoriju za analizno preskušanje zdravil ali laboratoriju, ki ga je za ta namen pooblastila država članica ◄, da se zagotovi, da so kontrolne metode, ki jih je uporabil proizvajalec in so opisane v podrobnih podatkih vloge, zadovoljive in v skladu s členom 8(3)(h).

3. lahko zahteva od vlagatelja, kadar je to primerno, da dopolni podrobne podatke v vlogi glede postavk iz ►M4 členov 8(3), 10, 10a, 10b in 10c ◄. Če pristojni organ izkoristi to možnost, časovni roki iz člena 17 začasno prenehajo teči do predložitve zahtevanih dodatnih informacij. Prav tako časovni roki prenehajo teči za čas, ki ga vlagatelj potrebuje, kadar je to primerno, za ustno ali pisno obrazložitev.

Člen 20

Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe, da zagotovijo:

(a) da pristojni organi preverijo, da so proizvajalci in uvozniki zdravil iz tretjih držav sposobni proizvajati zdravilo v skladu s podrobnimi podatki, predloženimi po členu 8(3)(d) in/ali izvajati kontrole po metodah, opisanih v podrobnih podatkih vloge, v skladu s členom 8(3)(h);

▼B

(b) da pristojni organi lahko dovolijo proizvajalcem in uvoznikom zdravil iz tretjih držav, da ►M4 v utemeljenih primerih ◄ določene faze proizvodnje in/ali določene kontrole iz točke (a) izvedejo tretje osebe; v takih primerih se preverjanje s strani pristojnih organov opravi v pooblaščeni ustanovi.

Člen 21

1. Ko pristojni organ zadevne države članice izda dovoljenje za promet z zdravilom, imetnika dovoljenja obvesti o povzetku glavnih značilnosti zdravila, kot ga je organ odobril.

2. Pristojni organi sprejmejo vse potrebne ukrepe, da zagotovijo, da so podatki v povzetku skladni s sprejetimi ob izdaji dovoljenja za promet z zdravilom ali pozneje.

▼M4

3. Pristojni organi nemudoma javno objavijo dovoljenje za promet skupaj s povzetkom glavnih značilnosti za vsako zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet.

4. Pristojni organi izdelajo poročilo o oceni zdravila in pripombe na dokumentacijo v zvezi z rezultati farmacevtskih in predkliničnih preskusov ter kliničnih preskušanj zadevnega zdravila. Poročilo o oceni zdravila se dopolnjuje vedno, ko so na voljo novi podatki, ki so pomembni za vrednotenje kakovosti, varnosti ali učinkovitosti zadevnega zdravila.

Pristojni organi nemudoma javno objavijo poročilo o oceni zdravila skupaj z razlogi za svoje stališče, po izbrisu vseh podatkov poslovno zaupne narave. Utemeljitev se predloži ločeno za vsako indikacijo, za katero je pridobljeno dovoljenje za promet.

Člen 22

V izjemnih okoliščinah in po posvetu z predlagateljem se dovoljenje za promet lahko izda, pod pogojem da predlagatelj izpolni določene pogoje, predvsem v zvezi z varnostjo zdravila, obveščanjem pristojnih organov o vseh dogodkih v zvezi z uporabo zdravila, ter potrebnimi ukrepi. Tako dovoljenje se lahko izda samo, če obstajajo objektivni in preverljivi razlogi, in mora temeljiti na enem od razlogov iz Priloge I. Nadaljevanje dovoljenja za promet je vezano na vsakoletno ponovno oceno teh pogojev. Seznam pogojev je treba brez odlašanja javno objaviti skupaj s končnimi roki in datumi izpolnitve.

▼B

Člen 23

Po izdaji dovoljenja za promet mora imetnik dovoljenja, glede postopkov proizvodnje in nadzora, predpisanih v členu 8(3)(d) in (h) upoštevati znanstveni in tehnični napredek in uvajati vse zahtevane spremembe, da bi omogočil proizvodnjo in preverjanje zdravila po splošno sprejetih znanstvenih postopkih.

Tovrstne spremembe odobri pristojni organ zadevne države članice.

▼M4

Imetnik dovoljenja za promet pristojnemu organu brez odlašanja sporoči vse nove informacije, ki lahko zahtevajo spremembe podrobnih podatkov ali dokumentov iz členov 8(3), 10, 10a, 10b in 11, ali 32(5), ali Priloge I.

Predvsem mora imetnik dovoljenja za promet nemudoma obvestiti pristojni organ o vsaki prepovedi ali omejitvi, ki jo pristojni organi katere koli države, v kateri je zdravilo za uporabo v humani medicini

▼M4

v prometu, ter o vseh novih informacijah, ki bi lahko vplivale na oceno koristi in tveganj zadevnega zdravila za uporabo v humani medicini.

Zaradi stalnega ocenjevanja razmerja med tveganji in koristmi lahko pristojni organ imetnika dovoljenja za promet z zdravilom kadarkoli prosi, da sporoči podatke, ki dokazujejo, da razmerje med tveganji in koristmi ostaja ugodno.

Člen 23a

Po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom imetnik dovoljenja za promet pristojnemu organu države članice, ki je dovoljenje izdala, sporoči datum začetka dejanskega prometa z zdravilom za uporabo v humani medicini v tej državi članici, in pri tem upošteva različne odobrene oblike pakiranj.

Imetnik obvesti pristojni organ tudi, če zdravilo ni več v prometu v državi članici, bodisi začasno ali stalno. Razen v izjemnih okoliščinah, se tako obvestilo pošlje najmanj 2 meseca pred prekinitvijo dajanja zdravila v promet.

Na zahtevo pristojnega organa, predvsem v smislu farmakovigilance, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pristojnemu organu predloži vse podatke v zvezi z obsegom prodaje zdravila ter vse razpoložljive podatke v zvezi s številom izdanih receptov.

▼M8

Člen 23b

1. Komisija sprejme ustrezne dogovore za pregled sprememb pogojev dovoljenja za promet, izdanega v skladu s to direktivo.

2. Komisija sprejme dogovore iz odstavka 1 v obliki izvedbene uredbe. Ta ukrep, namenjen spreminjanju nebistvenih določb te direktive z njenim dopolnjevanjem, se sprejme v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 121(2a).

3. Pri sprejemanju dogovorov iz odstavka 1 si Komisija prizadeva za možnost predložitve ene vloge za eno ali več enakih sprememb večjega števila dovoljenj za promet.

4. Države članice lahko še naprej uporabljajo nacionalne določbe o spremembah, ki veljajo na dan začetka veljavnosti izvedbene uredbe, za dovoljenja za promet, izdana pred 1. januarjem 1998 za zdravila, za katera je bilo izdano dovoljenje le v tej državi članici. Kadar se za zdravilo, za katerega veljajo nacionalne določbe v skladu s tem členom, naknadno izda dovoljenje za promet v drugi državi članici, velja zanj od tega datuma naprej izvedbena uredba.

5. Kadar se država članica odloči, da bo še naprej uporabljala nacionalne določbe na podlagi odstavka 4, o tem obvesti Komisijo. Če Komisije ne obvesti do 20. januarja 2011, se uporablja izvedbena uredba.

▼M4

Člen 24

1. Brez vpliva na odstavka 4 in 5, dovoljenje za promet z zdravilom velja pet let.

2. Dovoljenje za promet se lahko podaljša po petih letih na podlagi ponovne ocene razmerja med tveganji in koristmi, ki jo opravi pristojni organ države članice, ki dovoljenje izda. V ta namen imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pristojnemu organu predloži konsolidirano različico dokumentacije glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti, ki zajema vse spremembe, uvedene od izdaje dovoljenja za promet, najmanj šest mesecev pred datumom izteka veljavnosti dovoljenja za promet v skladu z odstavkom 1.

▼M4

3. Po prvem podaljšanju dovoljenje za promet velja za neomejeno obdobje, razen če se pristojni organ na podlagi utemeljenih razlogov v zvezi s farmakovigilanco odloči za še eno podaljšanje za obdobje petih let v skladu z odstavkom 2.

4. Vsako dovoljenje za promet z zdravilom, ki mu v treh letih od izdaje ne sledi dejansko dajanje odobrenega zdravila na trg države članice, ki je dovoljenje izdala, preneha veljati.

5. Če zdravilo, za katero je izdano dovoljenje za promet in ki je bilo predhodno dano v promet v državi članici, ki je dovoljenje izdala, ni več na trgu v obdobju treh zaporednih let, dovoljenje za to zdravilo preneha veljati.

6. Pristojni organ lahko v izjemnih okoliščinah in v interesu javnega zdravja odobri izjeme od odstavkov 4 in 5. Take izjeme morajo biti ustrezno utemeljene.

▼B

Člen 25

Dovoljenje za promet ne vpliva na civilno in kazensko odgovornost proizvajalca, in kadar je to primerno, imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

▼M4

Člen 26

1. Dovoljenje za promet z zdravilom se zavrne, če se po preverjanju podrobnih podatkov in dokumentov, navedenih v členih 8, 10, 10a, 10b in 10c dokaže, da:

(a) razmerje med tveganji in koristmi zdravila ni ugodno; ali

(b) predlagatelj terapevtske učinkovitosti ni zadovoljivo podprl z dokazi; ali

(c) kakovostna in količinska sestava zdravila ne ustreza deklarirani.

2. Dovoljenje za promet se zavrne tudi, če v podporo vloge predloženi podrobni podatki ali dokumenti niso skladni s členi 8, 10, 10a, 10b in 10c.

3. Predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je odgovoren za točnost dokumentov in predloženih podatkov.

POGLAVJE 4

Postopek z medsebojnim priznavanjem in decentraliziran postopek

Člen 27

1. V skladu s postopki iz tega poglavja se ustanovi skupina za usklajevanje, ki preučuje vsa vprašanja, povezana s pridobitvijo dovoljenj za promet z zdravilom v dveh ali več državah članicah. Agencija zagotovi sekretariat za to skupino za usklajevanje.

2. Skupino za usklajevanje sestavlja po en predstavnik vsake države članice, imenovan za obdobje treh let z možnostjo obnovitve. Člane skupine za usklajevanje lahko spremljajo strokovnjaki.

3. Skupina za usklajevanje pripravi svoj poslovnik, ki začne veljati takoj po odobritvi s strani Komisije. Poslovnik se javno objavi.

▼M4

Člen 28

1. Za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v več kot eni državi članici, predlagatelj predloži vlogo na podlagi enakega dosjeja v teh državah članicah. Dosje zajema informacije in dokumente iz členov 8, 10, 10a, 10b, 10c in 11. Predloženi dokumenti vsebujejo seznam držav članic, ki jih vloga zadeva.

Predlagatelj zaprosi eno od držav članic, da deluje kot „referenčna država članica“; in pripravi poročilo o oceni zdravila v skladu z odstavkom 2 ali 3.

2. Kadar je v času vložitve vloge dovoljenje za promet z zdravilom že izdano, zadevne države članice priznajo dovoljenje za promet, ki ga je izdala referenčna država članica. V ta namen imetnik dovoljenja za promet z zdravilom prosi referenčno državo članico, da bodisi pripravi poročilo o oceni zdravila ali, če je to potrebno, z zadnjimi podatki dopolni obstoječe poročilo o oceni zdravila.Referenčna država članica pripravi ali ažurira poročilo o oceni zdravila v 90 dneh od prejetja popolne vloge. Poročilo o oceni zdravila se skupaj z odobrenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila, ovojnino in navodilom za uporabo pošlje zadevnim državam članicam in predlagatelju.

3. Kadar zdravilo v času vloge še ni pridobilo dovoljenja za promet, predlagatelj referenčno državo članico prosi, da pripravi osnutek poročila o oceni zdravila, osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila ter osnutek ovojnine in navodila za uporabo. Referenčna država članica pripravi osnutke teh dokumentov v 120 dneh od prejema popolne vloge in jih pošlje zadevnim državam članicam in predlagatelju.

4. V 90 dneh od prejema dokumentov iz odstavkov 2 in 3, zadevne države članice odobrijo poročilo o oceni zdravila, povzetek glavnih značilnosti zdravila ter ovojnino in navodilo za uporabo, ter o tem obvestijo referenčno državo članico. Referenčna država članica zabeleži strinjanje vseh strank, zaključi postopek in o tem obvesti predlagatelja.

5. Vsaka država članica, v kateri se vloži vloga v skladu z odstavkom 1, v 30 dneh po potrditvi strinjanja sprejme odločitev v skladu z odobrenim poročilom o oceni zdravila, povzetkom glavnih značilnosti zdravila ter ovojnino in navodilom za uporabo.

Člen 29

1. Če država članica v obdobju iz člena 28(4) ne more odobriti poročila o oceni zdravila, povzetka glavnih značilnosti zdravila, ovojnine in navodila za uporabo zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje, navede podrobne razloge za svoje stališče in o tem obvesti referenčno državo članico, druge zadevne države članice in predlagatelja. O točkah nestrinjanja je nemudoma obveščena tudi skupina za usklajevanje.

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

3. V skupini za usklajevanje se vse države članice iz odstavka 1 kar najbolj potrudijo, da dosežejo dogovor o potrebnem ukrepanju. Predlagatelju dajo možnost, da svoje stališče izrazi ustno ali pisno. Če države članice v 60 dneh od obvestila o točkah nestrinjanja dosežejo dogovor, referenčna država članica zabeleži dogovor, zaključi postopek in o tem obvesti predlagatelja. Uporabi se člen 28(5).

4. Če države članice ne dosežejo dogovora v 60-dnevnem roku iz odstavka 3, o zadevi nemudoma obvestijo Agencijo zaradi uporabe postopka iz členov 32, 33 in 34. Agenciji je treba predložiti podrobno poročilo glede zadev, o katerih države članice niso mogle doseči dogovora, ter razloge za njihovo nestrinjanje. Kopija se pošlje predlagatelju.

▼M4

5. Takoj ko predlagatelj prejme obvestilo, da je bila zadeva predana Agenciji, ji nemudoma pošlje kopijo informacij in dokumentov iz prvega pododstavka člena 28(1).

6. V okoliščinah iz odstavka 4, države članice, ki so odobrile poročilo o oceni zdravila, povzetek glavnih značilnosti zdravila ter ovojnino in navodilo za uporabo referenčne države članice, lahko na zahtevo predlagatelja izdajo dovoljenje za promet z zdravilom, ne da bi počakale na rezultat postopka iz člena 32. V tem primeru izdano dovoljenje ne vpliva na rezultat tega postopka.

Člen 30

1. Če je bilo v skladu s členi 8, 10, 10a, 10b, 10c in 11 predloženih več vlog za pridobitev dovoljenja za promet z določenim zdravilom in so države članice sprejele različne odločitve v zvezi s pridobitvijo dovoljenja za promet z določenim zdravilom, preklicem ali umikom, lahko država članica, Komisija ali pa predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zadevo predloži Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini, v nadaljnjem besedilu „odbor“, za uporabo postopka iz členov 32, 33 in 34.

2. Zaradi spodbujanja usklajenosti dovoljenj za promet za zdravila, izdanih v Skupnosti, države članice vsako leto pošljejo skupini za usklajevanje seznam zdravil, za katere je treba pripraviti usklajen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Skupina za usklajevanje na podlagi predlogov držav članic pripravi seznam in ga pošlje Komisiji.

Komisija ali država članica lahko v soglasju z Agencijo in ob upoštevanju stališč zainteresiranih strank ta zdravila predloži odboru v skladu z odstavkom 1.

Člen 31

1. Države članice, Komisija, predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom lahko v posebnih primerih, kadar gre za interese Skupnosti, zadevo predložijo odboru za uporabo postopka iz členov 32, 33 in 34, pred sprejetjem odločitve glede prošnje za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, glede preklica ali umika dovoljenja za promet, ali kakršne koli spremembe pogojev pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom, ki je potrebna, zlasti ob upoštevanju informacij, zbranih v skladu z naslovom IX.

Zadevna država članica ali Komisija jasno opredeli vprašanje, predloženo odboru v obravnavo, in obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Države članice in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom odboru pošljejo vse razpoložljive informacije v zvezi z omenjeno zadevo.

2. Če se odboru v obravnavo predloži več zdravil ali terapevtska skupina, lahko Agencija omeji postopek na nekatere posebne dele dovoljenja za promet.

V tem primeru se za ta zdravila uporabi člen 35 le, če jih zajemajo postopki izdaje dovoljenja iz tega poglavja.

Člen 32

1. Pri sklicu na postopek iz tega člena, odbor obravnava zadevo in izda obrazloženo mnenje v 60 dneh od dneva, ko mu je bila zadeva predložena.

▼M4

Pri zadevah, predloženih odboru v skladu s členi 30 in 31, odbor lahko to obdobje podaljša za največ 90 dni, ob upoštevanju stališč zadevnih predlagateljev ali imetnikov dovoljenja za promet z zdravili.

V nujnem primeru se odbor na predlog svojega predsednika lahko odloči tudi za krajši rok.

2. Za obravnavo zadeve lahko odbor enega svojih članov imenuje za poročevalca. Odbor lahko imenuje tudi posamezne strokovnjake za svetovanje o posebnih vprašanjih. Pri imenovanju strokovnjakov Odbor opredeli njihove naloge in določi rok za dokončanje teh nalog.

3. Preden odbor da svoje mnenje, da imetniku dovoljenja za promet z zdravilom možnost, da da pisno ali ustno obrazložitev v roku, ki ga določi odbor.

Mnenje odbora mora spremljati osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila ter osnutek besedila ovojnine in navodila za uporabo.

Če je primerno, lahko odbor povabi katero koli drugo osebo, da zagotovi informacije v zvezi z zadevo, ki jo odbor obravnava.

Odbor lahko začasno prekine časovni rok iz odstavka 1, da imetniku dovoljenja za promet z zdravilom omogoči, da pripravi obrazložitve.

4. Agencija takoj obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, kadar odbor meni:

(a) da vloga ne izpolnjuje meril za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom; ali

(b) da je treba dopolniti povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga predlaga predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 11; ali

(c) da je izdajo dovoljenja treba odobriti pod določenimi pogoji, glede na pogoje, ki so bistveni za varno in učinkovito uporabo zdravila, vključno s farmakovigilanco; ali

(d) da je treba dovoljenje za promet z zdravilom preklicati, spremeniti ali umakniti.

V 15 dneh od prejetja mnenja lahko predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v pisni obliki uradno obvesti Agencijo, da bo zahteval ponoven pregled mnenja. V tem primeru v 60 dneh od prejetja mnenja Agenciji pošlje podrobne utemeljitve za zahtevo.

V 60 dneh po prejetju utemeljitev za zahtevo odbor ponovno preuči svoje mnenje v skladu s četrtim pododstavkom člena 62(1) Uredbe (ES) št. 726/2004. Razloge za sprejeto odločitev priloži poročilu o oceni zdravila iz odstavka 5 tega člena.

5. V 15 dneh od sprejetja mnenja, Agencija pošlje končno mnenje odbora državam članicam, Komisiji in predlagatelju ali imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, skupaj s poročilom o oceni zdravila in navedbo razlogov za svoje sklepe.

Če gre za mnenje, ki je v prid izdaji dovoljenja za promet ali ohranitvi dovoljenja za dajanje zadevnega zdravila na trg, se k mnenju priložijo naslednji dokumenti:

(a) osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila, kot je določeno v členu 11;

(b) pogoji, ki vplivajo na izdajo dovoljenja v smislu odstavka 4(c);

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

(d) predlog besedila za ovojnino in navodilo za uporabo.

▼B

Člen 33

V ►M4 15-ih dneh ◄ po prejetju mnenja Komisija pripravi osnutek odločbe, ki jo je treba ob upoštevanju zakonodaje Skupnosti sprejeti glede vloge.

Če osnutek odločbe predvideva izdajo dovoljenja za promet z zdravilom, je treba priložiti dokumente ►M4 iz drugega pododstavka člena 32(5) ◄.

Kadar, izjemoma, osnutek odločbe ni v skladu z mnenjem Agencije, Komisija priloži tudi podrobno obrazložitev razlogov za razhajanja.

Osnutek odločbe pošlje državam članicam in vlagatelju ►M4 ali imetniku dovoljenja za promet z zdravilom. ◄

▼M4

Člen 34

1. Komisija sprejme končno odločitev v skladu z in v roku 15 dni po zaključku postopka iz člena 121(3).

2. Poslovnik Stalnega odbora, ustanovljenega s členom 121(1), se prilagodi zaradi upoštevanja nalog, za katere je zadolžen v skladu s tem poglavjem.

Prilagoditve vključujejo naslednje določbe:

(a) razen v primeru, navedenem v tretjem odstavku člena 33, se mnenje Stalnega odbora da v pisni obliki;

(b) države članice imajo na voljo 22 dni, da Komisiji predložijo pisne pripombe na osnutek odločbe. Če je sprejetje odločbe nujno, lahko predsednik glede na stopnjo nujnosti zadeve določi krajši časovni rok. Ta časovni rok, razen v izjemnih okoliščinah, ne sme biti krajši od 5 dni;

(c) vsaka država članica sme v pisni obliki zahtevati, da o osnutku odločbe razpravlja tudi Stalni odbor na svojem plenarnem zasedanju.

Kadar po mnenju Komisije pisne pripombe države članice odpirajo pomembna nova vprašanja znanstvene ali tehnične narave, ki niso bila navedena v mnenju Agencije, predsednik začasno ustavi postopek in vlogo vrne Agenciji v nadaljnjo obravnavo.

Določbe, potrebne za izvajanje tega odstavka, sprejme Komisija v skladu s postopkom iz člena 121(2).

3. Odločba, navedena v odstavku 1, se naslovi na vse države članice in pošlje v vednost imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ali predlagatelju. Zadevne države članice in referenčna država članica odobrijo ali zavrnejo izdajo dovoljenja za promet z zdravilom, ali spremenijo pogoje izdaje dovoljenja za promet z zdravilom, kot je potrebno za uskladitev z odločbo, v 30 dneh od uradnega obvestila o njej in se nanjo sklicujejo. O tem ustrezno obvestijo Komisijo in Agencijo.

▼B

Člen 35

1. Vsaka vloga imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za spremembo dovoljenja za promet, ki je bilo odobreno v skladu z določbami tega poglavja, se predloži vsem državam članicam, ki so predhodno izdale dovoljenje za promet z zadevnim zdravilom.

▼M8

_____

▼M4 _____

▼M8 _____

▼B

2. V primeru arbitraže, predložene Komisiji, se smiselno uporabi postopek iz členov 32, 33 in 34 tudi za spremembe dovoljenj za promet z zdravili.

Člen 36

1. Kadar država članica meni, da je potrebna sprememba dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bilo odobreno v skladu z določbami tega poglavja, ali začasni preklic ali ukinitev zaradi varovanja javnega zdravja, zadevna država članica takoj predloži zadevo Agenciji za uporabo postopkov iz členov 32, 33 in 34.

2. Brez poseganja v določbe člena 31, lahko država članica v izjemnih primerih, kadar je hitro ukrepanje bistveno za zaščito javnega zdravja, do sprejetja dokončne odločitve začasno ustavi prodajo in uporabo zadevnega zdravila na svojem ozemlju. O vzrokih takega ukrepanja obvesti Komisijo in ostale države članice najpozneje naslednji delovni dan.

Člen 37

Člena 35 in 36 se smiselno uporabljata za zdravila, za katere so države članice izdale dovoljenja na podlagi mnenja Odbora, ki ga je dal v skladu s členom 4 Direktive 87/22/EGS pred 1. januarjem 1995.

Člen 38

1. Agencija objavi letno poročilo o izvajanju postopkov iz tega poglavja ter poročilo pošlje Evropskemu parlamentu in Svetu v informacijo.

▼M4

2. Najmanj vsakih deset let Komisija objavi poročilo o izkušnjah, pridobljenih na podlagi postopkov iz tega poglavja in predlaga morebitne spremembe, potrebne za izboljšanje teh postopkov. Komisija to poročilo predloži Evropskemu parlamentu in Svetu.

Člen 39

Člen 29(4), (5) in (6) ter členi 30 do 34 se ne uporabljajo za homeopatska zdravila iz člena 14.

Členi 28 do 34 se ne uporabljajo za homeopatska zdravila iz člena 16(2).

▼B

NASLOV IV

PROIZVODNJA IN UVOZ

Člen 40

1. Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe, da na svojem ozemlju zagotovijo proizvodnjo zdravil na podlagi izdanega dovoljenja. Dovoljenje za proizvodnjo zdravil se zahteva tudi, če so proizvedena zdravila namenjena za izvoz.

▼B

2. Dovoljenje iz odstavka 1 se zahteva za celoten in del postopka proizvodnje, ter za različne postopke delitve zdravila na manjše enote, pakiranja ali opremljanja zdravil.

To dovoljenje se ne zahteva za pripravo, delitev zdravila na manjše enote, spremembe v pakiranju ali opremljanju zdravil, kadar se ti postopki izvajajo izključno za promet na drobno prek farmacevtov v lekarnah ali prek oseb, ki so v državah članicah zakonito pooblaščene za izvajanje tovrstnih postopkov.

3. Dovoljenje iz odstavka 1 se zahteva tudi za uvoz zdravil iz tretjih držav v državo članico; ta naslov in člen 118 se uporabljata hkrati za uvoz in za proizvodnjo.

▼M4

4. Države članice pošljejo Agenciji kopijo dovoljenja za promet iz odstavka 1. Agencija informacijo vnese v podatkovno bazo Skupnosti iz člena 111(6).

▼B

Člen 41

Za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravila mora vlagatelj izpolnjevati najmanj naslednje zahteve:

(a) navede zdravila in farmacevtske oblike, ki jih bo proizvajal ali uvažal, ter mesto proizvodnje in/ali kontrole;

(b) za proizvodnjo ali uvoz zdravil mora imeti na voljo primerne in ustrezne prostore, tehnično opremo ter potrebno opremo za kontrolo, ki so v skladu s pravnimi zahtevami, ki jih je zadevna država članica določila za proizvodnjo in kontrolo ter shranjevanje zdravil, skladno s členom 20;

(c) imeti mora na voljo najmanj eno odgovorno osebo v smislu člena 48.

Vlagatelj v svoji vlogi predloži podrobne podatke o razpolaganju z zgoraj naštetim.

Člen 42

1. Pristojni organ države članice izda dovoljenje za proizvodnjo zdravil potem, ko njegovi zastopniki s pregledom preverijo točnost podrobnih podatkov, predloženih v skladu s členom 41.

2. Da se zagotovi izpolnjevanje zahtev iz člena 41, se dovoljenje lahko izda pogojno glede na izpolnjevanje nekaterih obveznosti, ki se vlagatelju naložijo ob izdaji dovoljenja ali pozneje.

3. Dovoljenje velja samo za prostore, navedene v vlogi, ter za zdravila in farmacevtske oblike, navedene v isti vlogi.

Člen 43

Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe, da zagotovijo, da čas, potreben za postopek izdaje dovoljenja za proizvodnjo ne presega 90 dni od dneva, ko pristojni organ prejme vlogo.

Člen 44

Če imetnik dovoljenja za proizvodnjo zahteva spremembo katerega koli podrobnega podatka iz točk (a) in (b) prvega odstavka člena 41, čas postopka v zvezi s to zahtevo ne presega 30 dni. V izjemnih primerih se sme rok podaljšati na 90 dni.

▼B

Člen 45

Pristojni organ države članice od vlagatelja lahko zahteva nadaljnje informacije o predloženih podrobnih podatkih na podlagi člena 41 in v zvezi z odgovorno osebo, omenjeno v členu 48; kadar zadevni pristojni organ uporabi to pravico, časovni roki iz členov 43 in 44 prenehajo teči do predložitve zahtevanih dodatnih podatkov.

Člen 46

Imetnik dovoljenja za proizvodnjo mora obvezno najmanj:

(a) imeti na voljo storitve osebja, ki izpolnjuje pravne zahteve, ki obstajajo v državi članici, glede proizvodnje in kontrole;

(b) imeti na voljo zdravila, za katera je bilo izdano dovoljenje za promet samo v skladu z zakonodajo zadevnih držav članic;

(c) predhodno obvestiti pristojni organ o vseh spremembah, ki jih želi izvesti v zvezi s katerimi koli podrobnimi podatki na podlagi člena 41; pristojni organ mora biti v vsakem primeru takoj obveščen, če se odgovorna oseba iz člena 48 nepričakovano zamenja;

(d) dovoliti zastopnikom pristojnega organa zadevne države članice dostop do prostorov ob vsakem času;

(e) omogočiti odgovorni osebi iz člena 48, da opravlja svoje dolžnosti, na primer s tem, da so ji na voljo vsa potrebna sredstva;

▼M4

(f) upoštevati načela in smernice dobre proizvodne prakse za zdravila in uporabiti kot vhodne snovi samo zdravilne učinkovine, ki so bile izdelane v skladu s podrobnimi smernicami dobre proizvodne prakse za vhodne snovi.

▼M7

Ta točka se uporablja tudi za nekatere pomožne snovi, seznam teh snovi pa skupaj s posebnimi pogoji za uporabo določa direktiva, ki jo sprejme Komisija. Ta ukrep, namenjen spreminjanju nebistvenih določb te direktive z njenim dopolnjevanjem, se sprejme v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 121(2a).

▼M4

Člen 46a

1. Za namene te direktive, izdelava zdravilnih učinkovin, ki se uporabljajo kot vhodne snovi, zajema tako celotno kot delno izdelavo ali uvoz zdravilne učinkovine, ki se uporabi kot vhodna snov, kot je določeno v točki 3.2.1.1 (b) dela I Priloge I, ter različne postopke delitve na manjše enote, pakiranja ali opremljanja pred njihovo vključitvijo v zdravilo, vključno s ponovnim pakiranjem ali ponovnim označevanjem, kot ga opravlja distributer vhodnih snovi.

▼M7

2. Komisija ima pooblastila, da prilagodi odstavek 1, da se upošteva znanstveni in tehnični napredek. Ta ukrep, namenjen spreminjanju nebistvenih določb te direktive, se sprejme v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 121(2a).

▼B

Člen 47

▼M7

Načela in smernice dobrih proizvodnih praks za zdravila iz člena 46(f) se sprejmejo v obliki direktive. Ta ukrep, namenjen spreminjanju nebistvenih določb te direktive z njenim dopolnjevanjem, se sprejme v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 121(2a).

▼B

Podrobne smernice, usklajene s temi načeli, bo Komisija objavila in ponovno pregledala ob potrebnem upoštevanju tehničnega in znanstvenega napredka.

▼M4

Načela dobre proizvodne prakse za zdravilne učinkovine, uporabljene kot vhodne snovi iz točke (f) člena 46, se sprejmejo v obliki podrobnih smernic.

Komisija tudi objavi smernice o obliki in vsebini dovoljenja iz člena 40(1), o poročilih iz člena 111(3) ter o obliki in vsebini certifikata dobre proizvodne prakse iz člena 111(5).

▼B

Člen 48

1. Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe, da zagotovijo, da ima imetnik dovoljenja za proizvodnjo trajno in nenehno na voljo najmanj eno odgovorno osebo, v skladu s pogoji iz člena 49, ki je odgovorna zlasti za izvajanje dolžnosti, opredeljenih v členu 51.

2. Če imetnik dovoljenja za proizvodnjo osebno izpolnjuje pogoje iz člena 49, lahko sam prevzame odgovornost iz odstavka 1.

Člen 49

1. Države članice zagotovijo, da odgovorna oseba iz člena 48 izpolnjuje ►M4 ———— ◄ pogoje glede usposobljenosti, določene v odstavkih 2 in 3.

2. Odgovorna oseba ima diplomo, spričevalo ali drugo dokazilo o formalnih kvalifikacijah, ki se podeljuje ob zaključku univerzitetnega študija ali programa, ki ga zadevna država članica priznava kot enakovrednega, ki obsega najmanj štiri leta teoretičnega in praktičnega študija v eni od naštetih znanstvenih strok: farmacija, medicina, veterinarska medicina, kemija, farmacevtska kemija in tehnologija, biologija.

Univerzitetni študij lahko traja najmanj tri leta in pol, kadar študiju sledi obdobje teoretičnega in praktičnega usposabljanja, ki traja najmanj eno leto in vključuje najmanj šestmesečno usposabljanje v javni lekarni in se zaključi z izpitom na univerzitetni ravni.

Kadar v državi članici obstajata hkrati dva univerzitetna programa ali dva izobraževalna programa, ki ju država priznava kot enakovredna, in kadar eden od programov traja štiri leta in drugi tri leta, in če se triletni program zaključi z diplomo, spričevalom ali drugim dokazilom o formalnih kvalifikacijah, ki se podeljuje ob zaključku univerzitetnega študija, ali priznanega enakovrednega programa, se šteje, da kandidat izpolnjuje pogoje trajanja izobraževanja, navedenega v drugem pododstavku, če država članica priznava diplome, spričevala ali druga dokazila o formalnih kvalifikacijah, ki se podeljujejo ob zaključku obeh programov študija, kot enakovredne.

Program mora obsegati teoretični in praktični del študija, ki temelji na najmanj naslednjih osnovnih predmetih:

— uporabna fizika

— splošna in anorganska kemija

— organska kemija

— analizna kemija

— farmacevtska kemija, vključno z analizo zdravil

— splošna in uporabna biokemija (medicinska)

— fiziologija

▼B

— mikrobiologija

— farmakologija

— farmacevtska tehnologija

— toksikologija

— farmakognozija (študij sestave in učinkov naravnih zdravilnih učinkovin rastlinskega in živalskega izvora).

Študij teh predmetov mora biti uravnotežen tako, da zadevni osebi omogoča izpolnjevanje pogojev, navedenih v členu 51.

Če diplome, spričevala ali druga dokazila o formalnih kvalifikacijah, omenjeni v prvem pododstavku, ne izpolnjujejo meril, ki jih določa ta odstavek, pristojni organ države članice zagotovi, da zadevna oseba predloži dokaz o ustreznem znanju iz naštetih predmetov.

3. Odgovorna oseba v najmanj dveh letih pridobi praktične izkušnje v enem ali več podjetjih, ki imajo dovoljenje za izdelavo zdravil, iz dejavnosti kakovostne analize zdravil, količinske analize zdravilnih učinkovin ter preskušanja in preverjanja za potrebe zagotavljanja kakovosti zdravil.

Trajanje praktičnega dela se lahko skrajša za eno leto, če univerzitetni program traja najmanj pet let, ter za eno leto in pol, če program traja najmanj šest let.

Člen 50

1. Oseba, vključena v dejavnosti iz člena 48, je od dneva uporabe Direktive 75/319/EGS v državi članici, ne glede na določbe člena 49, primerna za nadaljevanje opravljanja dejavnosti ►M4 v Skupnosti ◄.

2. Imetnik diplome, spričevala ali drugega dokazila o formalnih kvalifikacijah, podeljene ob zaključku univerzitetnega študija — ali programa, ki ga zadevna država članica priznava kot enakovrednega — v znanstveni stroki, ki mu omogoča, da opravlja dejavnosti osebe iz člena 48 v skladu z zakonodajo te države — se lahko, če je pričel s programom pred 21. majem 1975 — šteje kot usposobljen za izvajanje nalog iz člena 48 v tej državi, pod pogojem, da je predhodno opravljal naslednje dejavnosti najmanj dve leti pred 21. majem 1985 po uradnem obvestilu o tej direktivi, v enem ali več podjetjih, ki imajo dovoljenje za izdelavo: nadzor proizvodnje in/ali kakovostna in količinska analiza zdravilnih učinkovin, in potrebno preskušanje in preverjanje pod neposrednim nadzorom osebe iz člena 48 za zagotavljanje kakovosti zdravil.

Če je zadevna oseba pridobila praktične izkušnje iz prvega pododstavka pred 21. majem 1965, se, v skladu s pogoji iz prvega pododstavka, od osebe zahteva, da pridobi še eno dodatno leto praktičnih izkušenj pred začetkom opravljanja navedene dejavnosti.

Člen 51

1. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da zagotovijo, da je odgovorna oseba iz člena 48 brez poseganja v njen odnos z imetnikom dovoljenja za proizvodnjo, odgovorna v smislu postopkov iz člena 52, za zagotavljanje naslednjega:

(a) pri zdravilih, ki se proizvajajo v zadevnih državah članicah, da je vsaka posamezna serija zdravil proizvedena in preverjena v skladu z veljavno zakonodajo v tej državi članici ter v skladu z zahtevami dovoljenja za promet z zdravilom;

▼M4

(b) pri zdravilih iz tretjih držav, ne glede na to, ali je bilo zdravilo izdelano v Skupnosti, da je bila v državi članici v celoti izvedena kakovostna analiza vsake posamezne serije, količinska analiza vsaj

▼M4

vseh zdravilnih učinkovin ter vsi ostali preskusi ali preverjanja, potrebni za zagotavljanje kakovosti zdravil v skladu z zahtevami dovoljenja za promet z zdravilom.

▼B

Serije zdravil, na katerih so bile v državi članici izvedene take kontrole, so oproščene kontrol, če se dajejo v promet v drugi državi članici, priložijo pa se jim poročila o kontroli, s podpisom odgovorne osebe.

2. Pri zdravilih, uvoženih iz tretje države, kadar se Skupnost ustrezno dogovori z državo izvoznico, ki zagotovi, da za proizvajalca zdravila veljajo standardi dobre proizvodne prakse, ki so najmanj enakovredni standardom, predpisanim v Skupnosti, ter da se kontrole iz točke (b) prvega pododstavka odstavka 1 izvedejo v državi izvoznici, je odgovorna oseba razbremenjena odgovornosti za izvedbo teh kontrol.

3. V vseh primerih, zlasti kadar se zdravila dajo v promet, mora usposobljena oseba potrditi v registru ali enakovrednem dokumentu, predpisanem za ta namen, da vsaka posamezna proizvodna serija izpolnjuje določbe tega člena; ta register ali enakovredni dokument je treba ažurirati z zadnjimi podatki v zvezi z opravljenim delom in mora biti na voljo zastopnikom pristojnega organa tako dolgo, kot to predvidevajo določbe zadevne države članice, v vsakem primeru pa najmanj pet let.

Člen 52

Države članice z ustreznimi upravnimi ukrepi ali z zavezo, da je odgovorna oseba dolžna ravnati v skladu s strokovnim kodeksom ravnanja, zagotovijo, da odgovorna oseba iz člena 48 izpolnjuje svoje dolžnosti.

Države članice lahko predpišejo, da se taka oseba začasno suspendira, če je bil proti njej sprožen upravni ali disciplinski postopek zaradi neizpolnjevanja obveznosti.

Člen 53

Določbe tega naslova se uporabljajo tudi za homeopatska zdravila.

NASLOV V

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Člen 54

Na zunanji ovojnini ali, kadar zunanje ovojnine ni, na stični ovojnini zdravil se navedejo naslednji podatki:

▼M4

(a) ime zdravila, ki mu sledi jakost in farmacevtska oblika in, če je to ustrezno, ali je zdravilo namenjeno dojenčkom, otrokom ali odraslim; če zdravilo vsebuje največ tri zdravilne učinkovine, je treba dodati mednarodno nelastniško ime (INN) ali, če to ne obstaja, splošno ime;

▼B

(b) kakovostna in količinska navedba zdravilnih učinkovin, izražena na enoto odmerka, ali glede na način uporabe zdravila za dano prostornino ali maso, z uporabo splošnih imen;

(c) farmacevtsko obliko in vsebino, izraženo v enotah mase, prostornine ali v številu odmerkov zdravila;

(d) seznam pomožnih snovi, za katera je znano, da imajo priznano delovanje ali učinek in so vključena v ►M4 podrobne smernice ◄, objavljene v skladu s členom 65. Če se zdravilo injicira

▼B

ali je namenjeno topikalni uporabi ali uporabi za oči, je treba navesti vse pomožne snovi;

▼M4

(e) postopek, in če je potrebno, pot uporabe zdravila. Zagotoviti je treba prostor, kamor se vpiše predpisan odmerek zdravila;

(f) posebno opozorilo, da je zdravilo treba shranjevati nedosegljivo otrokom;

▼B

(g) posebno opozorilo, če je glede na zdravilo to potrebno;

(h) jasno izražen datum izteka roka uporabnosti (mesec/leto);

(i) posebna navodila za shranjevanje, če obstajajo;

▼M4

(j) posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neuporabljenih zdravil ali iz njih nastalih odpadnih snovi, če je to primerno, kot tudi napotitev na vsak ustrezen uveljavljen sistem zbiranja teh snovi;

(k) ime in naslov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in, če je to primerno, ime predstavnika, ki ga za zastopanje imenuje imetnik dovoljenja za promet;

▼B

(l) številko dovoljenja za promet z zdravilom;

(m) proizvajalčeva številka serije;

▼M4

(n) če gre za zdravila, ki se izdajajo brez recepta, navodila za uporabo zdravil.

▼B

Člen 55

1. Vsi podrobni podatki ►M4 iz člena 54 ◄ se navedejo na stičnih ovojninah, razen tistih, omenjenih v odstavkih 2 in 3.

2. Na stični ovojnini v obliki pretisnega omota, ki je vložen v zunanjo ovojnino, ki je v skladu z zahtevami iz členov 54 in 62, se navedejo najmanj naslednji podatki:

▼M4

— ime zdravila, kakor je določeno v točki (a) člena 54,

▼B

— ime imetnika dovoljenja za promet z zdravilom,

— datum izteka roka uporabnosti,

— številka serije.

3. Na majhnih stičnih ovojninah, na katerih podatkov iz členov 54 in 62 ni mogoče navesti, se navedejo najmanj naslednji podatki:

▼M4

— ime zdravila, kakor je določeno v točki (a) člena 54 in, če je potrebno, pot uporabe zdravila,

▼B

— postopek uporabe zdravila,

— datum izteka roka uporabnosti,

— številka serije,

— vsebina, izražena z maso, prostornino ali enoto.

▼B

Člen 56

Podatki iz členov 54, 55 in 62 morajo biti čitljivi, razumljivi in neizbrisljivi.

▼M4

Člen 56a

Ime zdravila, kot je navedeno v točki (a) člena 54 mora biti na ovojnini izpisano tudi v Braillovi pisavi. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi, da so na zahtevo organizacij bolnikov navodilo za uporabo in ostale informacije o zdravilu na voljo v oblikah, ki so primerne za slepe in slabovidne.

▼B

Člen 57

Ne glede na člen 60, lahko države članice zahtevajo uporabo nekaterih posebnih oznak zdravil, da s tem omogočijo ugotavljanje:

— cene zdravila,

— pogojev za nadomestilo stroškov organizacij socialne varnosti,

— pravni status glede izdajanja zdravila bolniku v skladu z naslovom VI,

— identifikacijo in avtentičnost.

▼M4

Za zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet na podlagi Uredbe (ES) št. 726/2004, države članice pri uporabi tega člena upoštevajo podrobne smernice iz člena 65 te direktive.

▼B

Člen 58

V pakiranje zdravila je treba obvezno priložiti navodilo za uporabo, če niso vse informacije, ki jih zahtevata člena 59 in 62, neposredno navedene na zunanji ali na stični ovojnini.

▼M4

Člen 59

1. Navodilo za uporabo je sestavljeno v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila; v naslednjem vrstnem redu vsebuje:

(a) za identifikacijo zdravila:

(i) ime zdravila, ki mu sledi jakost in farmacevtska oblika in, če je ustrezno, navedba, ali je zdravilo namenjeno dojenčkom, otrokom ali odraslim. Splošno ime se navede, če zdravilo vsebuje le eno zdravilno učinkovino in če je ime izmišljeno;

(ii) farmakoterapevtsko skupino ali način delovanja v bolniku lahko razumljivem jeziku;

(b) terapevtske indikacije;

(c) seznam podatkov, ki jih je treba poznati pred uporabo zdravila:

(i) kontraindikacije;

(ii) ustrezni previdnostni ukrepi za uporabo;

(iii) oblike medsebojnega delovanja z drugimi zdravili ter druge oblike interakcij (npr. alkohol, tobak, hrana), ki lahko vplivajo na delovanje zdravila;

▼M4

(iv) posebna opozorila;

(d) običajni podatki, ki so potrebni za pravilno uporabo, zlasti:

(i) odmerjanje,

(ii) postopek, in če je potrebno, pot uporabe zdravila;

(iii) pogostost uporabe zdravila, po potrebi z navedbo primernega časa, ko se zdravilo sme ali mora jemati; in če je to primerno, odvisno od narave zdravila:

(iv) trajanje zdravljenja, kadar bi moralo biti omejeno;

(v) ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru prevelikega odmerjanja (npr. simptomi, nujni postopki);

(vi) način ukrepanja, če je bolnik izpustil enega ali več odmerkov;

(vii) navedba, če je to potrebno, glede tveganja zaradi učinkov ob prenehanju jemanja zdravil;

(viii) posebno priporočilo, da se glede pojasnil o uporabi zdravila posvetujemo z zdravnikom ali farmacevtom;

(e) opis neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo pri običajni uporabi zdravila in, če je potrebno, ukrepe, ki jih je treba sprejeti v takem primeru; bolnika je treba izrecno pozvati, da o vseh neželenih učinkih, ki niso navedeni v navodilu, takoj obvesti zdravnika ali farmacevta;

(f) napotitev glede datuma izteka roka uporabnosti, navedenega na ovojnini, z:

(i) opozorilom, da se zdravilo po navedenem datumu izteka roka uporabnosti ne sme uporabljati;

(ii) kadar je primerno, posebnimi navodili za shranjevanje;

(iii) kadar je potrebno, opozorilom v zvezi z določenimi vidnimi znaki kvarjenja;

(iv) popolno kakovostno sestavo (zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi) ter količinsko sestavo zdravilnih učinkovin, z uporabo splošnih imen, posebej za vsako obliko pakiranja zdravila;

(v) za vsako obliko pakiranja zdravila, farmacevtsko obliko in vsebino v masi, prostornini ali enotah odmerkov;

(vi) imenom in naslovom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in, če je to primerno, imenom predstavnika, ki ga imetnik dovoljenja imenuje v državah članicah;

(vii) imenom in naslovom izdelovalca;

(g) če je zdravilo pridobilo dovoljenje za promet v skladu s členi 28 do 39 pod različnimi imeni v zadevnih državah članicah, seznam odobrenih imen v vsaki državi članici;

(h) datum zadnje revizije navodila za uporabo.

2. Seznam iz točke (c) odstavka 1:

(a) upošteva posebne pogoje nekaterih skupin uporabnikov (otrok, nosečnic ali doječih mater, starejših, oseb s posebnimi patološkimi stanji);

(b) omeni, če je to ustrezno, morebitne učinke na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji;

(c) navede tiste pomožne snovi, za katere je znano, da so pomembne za varno in učinkovito uporabo zdravil in ki so zajete v podrobnih smernicah, objavljenih v skladu s členom 65.

▼M4

3. Navodilo za uporabo odraža rezultate posvetovanja s ciljnimi skupinami bolnikov z namenom zagotoviti, da so berljiva, jasna in enostavna za uporabo.

▼B

Člen 60

Na svojem ozemlju države članice ne smejo prepovedati ali ovirati dajanja zdravil v promet v zvezi z označevanjem ali navodilom za uporabo, kadar sta v skladu z zahtevami tega naslova.

Člen 61

▼M4

1. V vlogi za pridobitev dovoljenja za promet se organom, pristojnim za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom, predloži eden ali več osnutkov zunanje in stične ovojnine zdravila ter osnutek navodila za uporabo. Pristojnemu organu se sporočijo tudi rezultati ocen, opravljenih v sodelovanju s ciljnimi skupinami bolnikov.

▼B

2. Pristojni organ zavrne pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, če označevanje ali navodilo za uporabo nista v skladu z določbami tega naslova ali če nista v skladu s podrobnimi podatki iz povzetka glavnih značilnosti zdravila.

3. Vse predlagane spremembe z vidika označevanja ali navodila za uporabo, zajete v tem naslovu, ki niso povezane s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, se predložijo organom, pristojnim za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom. Če pristojni organi ne nasprotujejo predlagani spremembi v 90 dneh po predložitvi vloge, vlagatelj spremembo lahko uveljavi.

4. Dejstvo, da pristojni organ ne zavrne pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi odstavka 2, ali spremembe označevanja ali navodila za uporabo na podlagi odstavka 3, ne spremeni splošne pravne odgovornosti proizvajalca ►M4 in ◄ imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Člen 62

Zunanja ovojnina in navodilo za uporabo lahko vsebujeta simbole ali piktograme, katerih namen je razjasnitev nekaterih informacij iz členov 54 in 59(1) in drugih informacij v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, ki so koristne ►M4 za bolnika ◄, z izjemo vseh elementov, ki so promocijske narave.

Člen 63

1. Podrobni podatki za označevanje iz členov 54, 59 in 62 so napisani v uradnem jeziku ali jezikih države članice, kjer je zdravilo v prometu.

Prvi pododstavek ne preprečuje navedbe teh podrobnih podatkov v več jezikih pod pogojem, da se isti podatki navedejo v vseh jezikih, ki se uporabljajo.

▼M4

Za nekatera zdravila sirote se podrobni podatki iz člena 54 lahko na podlagi utemeljene zahteve navedejo samo v enem izmed uradnih jezikov Skupnosti.

2. Navodilo za uporabo mora biti napisano in oblikovano na jasen in razumljiv način, tako da uporabnikom omogoča, da pravilno ukrepajo,

▼M4

če je potrebno tudi s pomočjo zdravstvenih delavcev. Navodilo za uporabo mora biti čitljivo v uradnem jeziku ali jezikih države članice, kjer je zdravilo v prometu.

Prvi pododstavek na preprečuje tiskanja navodil za uporabo v več jezikih pod pogojem, da se iste informacije navedejo v vseh jezikih, ki se uporabljajo.

3. Pristojni organi lahko določijo, da na ovojnini in na navodilih za uporabo določenih zdravil ni obvezna navedba nekaterih podrobnih podatkov ali da mora biti navodilo za uporabo v uradnem jeziku ali jezikih države članice, kjer je zdravilo v prometu, če zdravilo ni namenjeno neposredno bolniku.

▼B

Člen 64

Kadar se določbe tega naslova ne upoštevajo in se zadevna oseba ne odzove na poslani opomin, pristojni organi države članice lahko začasno umaknejo dovoljenje za promet z zdravilom, dokler sporna ovojnina in navodilo za uporabo zdravila nista v skladu z zahtevami tega naslova.

▼M4

Člen 65

V posvetovanju z državami članicami in zadevnimi strankami, Komisija pripravlja in objavlja zlasti podrobne smernice o:

(a) obliki navajanja nekaterih posebnih opozoril za določene skupine zdravil;

(b) potrebah po določenih informacijah v zvezi z zdravili, ki se izdajajo brez recepta;

(c) čitljivosti podrobnih podatkov na ovojnini in navodilu za uporabo;

(d) načinih za identifikacijo in ugotavljanje avtentičnosti zdravil;

(e) seznamu pomožnih snovi, ki jih je treba navesti na ovojnini zdravil, ter načinu, kako je treba te pomožne snovi navesti;

(f) usklajenih določbah za izvajanje člena 57.

▼B

Člen 66

1. Zunanja ovojnina in vsebnik zdravil, ki vsebujejo radionuklide, se označita v skladu s predpisi o varnem prevozu radioaktivnih snovi, ki jih je določila Mednarodna agencija za atomsko energijo. Oznaka mora biti tudi v skladu z določbami odstavkov 2 in 3.

2. Nalepka na zaščitni ovojnini vsebuje podrobne podatke iz člena 54. Nalepka na zaščitni ovojnini v celoti pojasnjuje uporabljene kode na viali in navaja, kadar je to potrebno, za navedeni čas in datum, skupno radioaktivnost na odmerek ali na vialo, ter število kapsul ali, pri tekočinah, število mililitrov v vsebniku.

3. Na viali so oznake z naslednjimi informacijami:

— ime ali koda zdravila, vključno z imenom ali kemijskim simbolom radionuklida,

— identifikacija serije ter datum izteka roka uporabnosti,

— mednarodni simbol za radioaktivnost,

▼M4

— ime in naslov izdelovalca,

▼B

— skupno radioaktivnost, kakor je navedeno v odstavku 2.

Člen 67

Pristojni organ zagotovi, da je v vsakem pakiranju pri radiofarmacevtskih izdelkih, radionuklidnih generatorjih, radionuklidnih kompletih ali radionuklidnih predhodnikih priloženo podrobno navodilo za uporabo. Besedilo navodila za uporabo je sestavljeno v skladu z določbami člena 59. Navodilo za uporabo poleg tega vključuje tudi varnostne ukrepe, ki jih morata uporabnik in bolnik upoštevati med pripravo in dajanjem zdravila, ter posebne varnostne ukrepe za odstranjevanje ovojnine in neuporabljene vsebine.

Člen 68

Brez poseganja v določbe člena 69 se homeopatska zdravila označujejo v skladu z določbami tega naslova, na ovojnini pa mora biti v jasni in čitljivi obliki oznaka o homeopatski naravi izdelka.

Člen 69

1. Poleg jasne navedbe besed „homeopatsko zdravilo“, ovojnina, in kadar je to primerno, navodilo za uporabo zdravila iz člena 14(1), vsebuje tudi naslednje in nobenih drugih informacij:

▼M4

— znanstveno ime homeopatske surovine ali surovin, ki mu sledi stopnja razredčitve z uporabo simbolov iz farmakopeje, v skladu s členom 1(5); če je homeopatsko zdravilo sestavljeno iz dveh ali več surovin, se lahko poleg znanstvenih imen surovin na ovojnini navede tudi izmišljeno ime,

▼B

— ime in naslov osebe, odgovorne za dajanje zdravila v promet, in kadar je to primerno, proizvajalca,

— postopek uporabe homeopatskega zdravila, in če je potrebno, pot,

— jasno naveden datum izteka roka uporabnosti (mesec, leto),

— farmacevtsko obliko,

— vsebina pakiranja, ki je v prodaji,

— posebna navodila za shranjevanje, če obstajajo,

— posebno opozorilo za zdravilo, če je potrebno,

— proizvajalčeva številka serije,

— številko registracije,

— „homeopatsko zdravilo brez odobrenih terapevtskih indikacij“,

▼M4

— opozorilo z nasvetom uporabniku, da se posvetuje z zdravnikom, če se znaki bolezni ne izboljšajo.

▼B

2. Ne glede na odstavek 1, države članice lahko zahtevajo uporabo nekaterih vrst oznak za prikaz:

— cene zdravila,

— pogoje za nadomestilo s strani organov socialnega varstva.

▼B

NASLOV VI

RAZVRŠČANJE ZDRAVIL

Člen 70

1. Ko je dovoljenje za promet z zdravilom izdano, pristojni organi razvrstijo zdravilo v skupino:

— zdravil, ki se izdajajo le na recept,

— zdravil, ki se izdajajo brez recepta.

V ta namen se uporabljajo merila iz člena 71(1).

2. Pristojni organi lahko določijo podskupine za zdravila, ki se izdajajo le na recept. Podskupine so naslednje:

▼M4

(a) zdravila, ki se izdajajo na obnovljiv ali neobnovljiv zdravniški recept;

▼B

(b) zdravila, ki se izdajajo na poseben zdravniški recept;

▼M4

(c) zdravila, ki se izdajajo na „omejen“; zdravniški recept in so namenjena izključno za uporabo na določenih specializiranih področjih.

▼B

Člen 71

1. Zdravila so predmet zdravniškega recepta, kadar:

— bi verjetno lahko predstavljala neposredno ali posredno nevarnost tudi ob pravilni uporabi, če bi se uporabljala brez zdravniškega nadzora, ali

— se pogosto in v veliki meri nepravilno uporabljajo, kar bi kot posledica verjetno lahko predstavljalo neposredno ali posredno nevarnost za človekovo zdravje, ali

— vsebujejo snovi ali pripravke iz teh snovi, katerih delovanje in/ali neželene učinke je treba nadalje raziskati, ali

— jih običajno predpisuje zdravnik in so namenjena parenteralni uporabi.

2. Kadar države članice določijo podskupine zdravil, ki so predmet zdravniškega recepta, upoštevajo naslednje dejavnike:

— zdravilo vsebuje snov v količini, ki ni izvzeta iz posebnih določil konvencije in se uvršča med narkotične in psihotropne snovi v smislu mednarodno veljavnih konvencij, kot sta konvenciji Združenih narodov iz leta 1961 in 1971, ali

— zdravilo verjetno lahko ob nepravilni uporabi predstavlja precejšnje tveganje za medicinsko zlorabo, vodi do zasvojenosti ali zlorabe v nedovoljene namene, ali

— zdravilo vsebuje snov, ki bi se zaradi svoje novosti ali lastnosti lahko obravnavala kot da sodi v skupino, predvideno v drugi alinei kot previdnostni ukrep.

3. Kadar države članice določijo podskupine zdravil, ki so namenjena izključno za uporabo na določenih specializiranih področjih, upoštevajo naslednje dejavnike:

— zdravilo je, zaradi svojih farmacevtskih lastnosti ali novosti ali zaradi varovanja javnega zdravja, namenjeno za zdravljenja, ki jih je mogoče spremljati samo v bolnišničnem okolju,

▼B

— zdravilo se uporablja za zdravljenje stanj, ki jih je treba diagnosticirati v bolnišničnem okolju ali v institucijah z ustrezno diagnostično opremo, čeprav se dajanje zdravila in spremljanje lahko izvajata drugod, ali

— zdravilo je namenjeno za ambulantne bolnike, toda njegova uporaba lahko povzroči zelo resne neželene učinke, kar zahteva recept zdravnika specialista in poseben nadzor med zdravljenjem.

4. Pristojni organ lahko opusti uporabo odstavkov 1, 2 in 3 ob upoštevanju:

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

(b) drugih okoliščin uporabe, ki jih podrobno navede.

5. Če pristojni organ zdravil ne razvrsti v podskupine iz člena 70(2), mora kljub temu pri odločanju upoštevati merila iz odstavkov 2 in 3 tega člena, ali zdravilo razvrstiti kot zdravilo, ki se izdaja le na recept.

Člen 72

Zdravila, ki niso predmet recepta, so tista zdravila, ki ne ustrezajo merilom iz člena 71.

Člen 73

Pristojni organi pripravijo seznam zdravil, ki se na njihovem ozemlju izdajajo le na recept in, če je potrebno, podrobno navedejo skupino razvrstitve. Seznam letno ažurirajo.

▼M4

Člen 74

Ko so pristojni organi obveščeni o novih dejstvih, preučijo, in če je potrebno, spremenijo razvrstitev zdravil ob upoštevanju meril iz člena 71.

Člen 74a

Kadar se sprememba razvrstitve zdravila odobri na podlagi pomembnih predkliničnih preskusov ali kliničnih preskušanj, se pristojni organ eno leto od odobritve prvotne spremembe ne sme sklicevati na rezultate teh preskusov ali preskušanj pri preučevanju vloge drugega predlagatelja ali imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za spremembo razvrstitve iste učinkovine.

▼B

Člen 75

Vsako leto države članice obvestijo Komisijo in druge države članic o spremembah seznama iz člena 73.

NASLOV VII

PROMET Z ZDRAVILI NA DEBELO

Člen 76

►M4 1. ◄ Brez poseganja v člen 6, države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da na svojem ozemlju zagotovijo distribucijo samo

▼B

tistih zdravil, za katere je bilo izdano dovoljenje za promet v skladu z zakonodajo Skupnosti.

▼M4

2. Za promet z zdravili na debelo in skladiščenje velja za zdravila dovoljenje za promet z zdravilom, izdano na podlagi Uredbe (ES) št. 726/2004 ali s strani pristojnih organov države članice v skladu s to direktivo.

3. Vsak distributer, ki ni imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ki uvozi zdravilo iz druge države članice, o svoji nameri za uvoz zdravila obvesti imetnika dovoljenja za promet in pristojni organ v državi članici, v katero se zdravilo uvozi. V primeru zdravil, za katere ni bilo izdano dovoljenje za promet na podlagi Uredbe (ES) št. 726/2004, obvestilo pristojnim organom ne vpliva na dodatne postopke, ki jih predvideva zakonodaja te države članice.

▼B

Člen 77

1. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da zagotovijo, da je promet z zdravili na debelo mogoč le na podlagi dovoljenja za promet z zdravilom, ki trgovcu na debelo omogoča vključitev v promet z zdravili na debelo z navedbo kraja, za katerega velja.

2. Da se osebe, ki so po nacionalni zakonodaji pooblaščene za izdajo zdravil ali so jih upravičene izdajati širši javnosti, lahko vključijo v promet z zdravili na debelo, morajo pridobiti dovoljenje, predpisano v odstavku 1.

3. Posedovanje dovoljenja za izdelavo zdravil vključuje dovoljenje za promet z zdravili na debelo, ki jih dovoljenje obsega. Posedovanje dovoljenja za opravljanje dejavnosti trgovca na debelo na področju zdravil ne daje oprostitve obveznosti posedovanja dovoljenja za proizvodnjo ter obveznosti prilagajanja za to določenim pogojem, četudi sta proizvodnja ali uvoz sekundarna.

4. Na zahtevo Komisije ali katere koli države članice, države članice dostavijo vse ustrezne informacije o posameznih dovoljenjih, ki so jih izdale v skladu z odstavkom 1.

5. Preverjanja oseb, ki so pooblaščene za opravljanje dejavnosti prometa z zdravili na debelo, ter inšpekcijski pregled njihovih prostorov je odgovornost države članice, ki je izdala dovoljenje.

6. Država članica, ki je izdala dovoljenje iz odstavka 1, dovoljenje začasno prekliče ali ukine, če niso izpolnjeni pogoji dovoljenja. Država članica o tem takoj obvesti ostale države članice in Komisijo.

7. Če država članica meni, da oseba, ki ima dovoljenje, ki ga je izdala druga država članica po pogojih odstavka 1, pogojev dovoljenja ne izpolnjuje, ali ne izpolnjuje več, o tem takoj obvesti Komisijo in vpleteno državo članico. Ta sprejme potrebne ukrepe in obvesti Komisijo in prvo državo članico o sprejetih odločitvah ter razlogih zanje.

Člen 78

Države članice zagotovijo, da čas postopka za preučitev vloge za dovoljenje za promet z zdravili na debelo ne preseže 90 dni od dneva, ko pristojni organ zadevne države članice prejme vlogo.

Če je potrebno, pristojni organ od vlagatelja lahko zahteva, da predloži vse potrebne informacije glede pogojev dovoljenja. Če organ uporabi to možnost, rok, ki ga določa prvi odstavek, preneha teči do predložitve zahtevanih dodatnih informacij.

▼B

Člen 79

Za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili na debelo morajo vlagatelji izpolnjevati naslednje minimalne zahteve:

(a) imeti morajo ustrezne in primerne prostore, instalacije in opremo, tako da zagotovijo ustrezno shranjevanje in distribucijo zdravil;

(b) imeti morajo osebje in zlasti usposobljeno osebo, ki je uradno imenovana kot odgovorna in izpolnjuje pogoje, predpisane z zakonodajo zadevne države članice;

(c) zagotavljati morajo izpolnjevanje pogojev, ki so njihova dolžnost po določbah člena 80.

Člen 80

Imetniki dovoljenja za promet z zdravili na debelo morajo izpolnjevati naslednje minimalne pogoje:

(a) prostori, instalacije in oprema iz člena 79(a) morajo biti vedno dostopni osebam, odgovornim za inšpekcijski pregled;

(b) z zdravili se smejo oskrbovati samo pri osebah, ki so tudi same imetniki dovoljenja za promet z zdravili na debelo ali pa jim v skladu z določbami člena 77(3) takega dovoljenja ni treba pridobiti;

(c) zdravila smejo izdajati samo osebam, ki imajo tudi dovoljenje za promet z zdravili na debelo, ki imajo v zadevni državi članici uradno dovoljenje za izdajanje ali imajo pravico izdajati zdravila širši javnosti;

(d) imeti morajo načrt ukrepov ob izrednih dogodkih, ki zagotavlja učinkovito izvajanje vsakega odpoklica zdravila iz prometa, ki ga odredi pristojni organ ali ga izvede v sodelovanju s proizvajalcem zdravila ali z imetnikom dovoljenja za promet z zadevnim zdravilom;

(e) voditi morajo dokumentacijo v obliki nabavnih/prodajnih računov, na računalniku ali v katerikoli drugi obliki, ki o vsakem izvršenem prejetju ali odpremi zdravil vsebuje najmanj naslednje podatke:

— datum,

▼M4

— ime zdravila,

▼B

— prejeta ali izdana količina,

— ime in naslov dobavitelja ali prejemnika, kot je primerno;

(f) dokumentacijo, navedeno pod (e), ki mora biti na voljo pristojnim organom za inšpekcijski pregled, morajo hraniti za obdobje petih let;

(g) ravnati morajo v skladu z načeli in smernicami dobre distribucijske prakse za zdravila, kot jih določa člen 84.

▼M4

Člen 81

V zvezi z dobavo zdravil farmacevtom in osebam, ki imajo dovoljenje za izdajo ali smejo izdajati zdravila širši javnosti, države članice imetniku dovoljenja za promet z zdravili na debelo, ki mu ga je izdala druga država članica, ne nalagajo nobenih obveznosti, zlasti obveznosti javnih storitev, ki bi bile strožje od obveznosti, naloženih osebam, katerim so same izdale dovoljenje za opravljanje enakovrednih dejavnosti.

▼M4

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in distributerji omenjenega zdravila, ki je dejansko na trgu v državi članici, v okviru svojih pristojnosti zagotovijo ustrezno in neprekinjeno dobavo tega zdravila farmacevtom in osebam, ki imajo dovoljenje za prodajo zdravil, tako da so pokrite potrebe bolnikov v zadevni državi članici. Načini izvajanja tega člena morajo biti utemeljeni, predvsem z varovanjem javnega zdravja, biti v sorazmerju s ciljem takega varovanja, in v skladu z določbami Pogodbe, zlasti z določbami glede prostega pretoka blaga in konkurence.

▼B

Člen 82

K vsem dobavam zdravil osebi, ki ima dovoljenje ali pravico izdajati zdravila javnosti v zadevni državi članici, mora pooblaščeni trgovec na debelo priložiti dokument, na podlagi katerega je možno ugotoviti:

— datum,

▼M4

— ime in farmacevtsko obliko zdravila,

▼B

— dobavljeno količino,

— ime in naslov dobavitelja in pošiljatelja.

Države članice sprejmejo ustrezne ukrepe, da zagotovijo, da so osebe, ki so pooblaščene za izdajanje ali imajo pravico izdajati zdravila širši javnosti, sposobne predložiti informacije, ki omogočajo sledljivost distribucijske poti vsakega zdravila.

Člen 83

Določbe tega naslova ne smejo preprečiti uporabe strožjih zahtev, ki jih države članice določijo v zvezi s prometom na debelo za:

— narkotične ali psihotropne snovi na svojem ozemlju,

— zdravila, pridobljena iz krvi,

— imunološka zdravila,

— radiofarmacevtske izdelke.

▼M4

Člen 84

Komisija objavi smernice dobre distribucijske prakse. V ta namen se posvetuje z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini in Farmacevtskim odborom, ustanovljenim s Sklepom Sveta 75/320/EGS ([1]).

Člen 85

Ta naslov se uporablja za homeopatska zdravila.

([1]) UL L 147, 9.6.1975, str. 23.

▼B

NASLOV VIII

OGLAŠEVANJE

Člen 86

1. Za namen tega naslova izraz „oglaševanje zdravil“ vključuje vse oblike obveščanja, vključno z obveščanjem od vrat do vrat, agitiranjem ali spodbujanjem z namenom, da se spodbuja predpisovanje, izdajanje, prodaja ali potrošnja zdravil; vključuje zlasti:

— oglaševanje zdravil širši javnosti,

— oglaševanje zdravil osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravil,

— obiske strokovnih sodelavcev za prodajo zdravil pri osebah, usposobljenih za predpisovanje zdravil,

— dajanje vzorcev,

— določila glede spodbujanja k predpisovanju ali izdajanju zdravil z darili, ponujanjem ali obljubljanjem koristi ali premij, v denarju ali v naravi, razen če je dejanska vrednost daril majhna,

— sponzoriranje promocijskih srečanj, ki jih obiskujejo osebe, usposobljene za predpisovanje ali izdajanje zdravil,

— sponzoriranje znanstvenih kongresov, ki se jih udeležujejo osebe, usposobljene za predpisovanje ali izdajanje zdravil, zlasti v obliki plačila stroškov njihovih potovanj in bivanja s tem v zvezi.

2. Naslov ne vključuje:

— označevanja in priloženega navodila za uporabo, kar urejajo določbe naslova V,

— dopisovanja, po možnosti s priloženimi gradivi, ki niso promocijske narave in so potrebna kot odgovor na specifična vprašanja o določenem zdravilu,

— informativnih objav o dejstvih ter referenčna gradiva, na primer v zvezi s spremembami na ovojnini, opozorili o neželenih učinkih kot delu splošnih previdnostnih ukrepov, prodajnih katalogov in cenikov, ki ne vključujejo navedb o lastnostih zdravila,

▼M4

— informacije v zvezi z zdravjem ljudi ali boleznimi pod pogojem, da ni nobenega napotila, tudi posrednega ne, na zdravila.

▼B

Člen 87

1. Države članice prepovejo vsakršno oglaševanje zdravila, za katerega dovoljenje za promet ni bilo pridobljeno v skladu z zakonodajo Skupnosti.

2. Vsi elementi oglaševanja zdravila morajo biti v skladu s podrobnimi podatki, navedenimi v povzetku glavnih značilnostih zdravila.

3. Oglaševanje zdravila:

— spodbuja smotrno uporabo zdravila, s tem da zdravilo predstavlja objektivno in brez pretiravanja o njegovih lastnostih,

— ni zavajajoče.

▼M4

Člen 88

1. Države članice prepovejo oglaševanje širši javnosti zdravil, ki:

(a) se izdajajo le na recept, v skladu z naslovom VI;

(b) vsebujejo psihotropne ali narkotične snovi, kot so navedene v mednarodnih konvencijah, kot sta konvenciji Združenih narodov iz leta 1961 in 1971.

2. Širši javnosti je dovoljeno oglaševati zdravila, ki so zaradi svoje sestave in namena, namenjena in oblikovana za uporabo brez posredovanja zdravnika za diagnostične namene ali za predpisovanje ali spremljanje zdravljenja, po nasvetu farmacevta, če je to potrebno.

3. Države članice lahko na svojem ozemlju prepovejo oglaševanje zdravil širši javnosti, za katere je možno nadomestilo stroškov.

4. Prepoved iz odstavka 1 se ne uporablja v primeru kampanj za cepljenje, ki ga izvaja industrija in ga odobrijo pristojni organi držav članic.

5. Prepoved iz odstavka 1 se uporablja brez vpliva na člen 14 Direktive 89/552/EGS.

6. Države članice prepovejo neposredno razdeljevanje zdravil javnosti s strani industrije v promocijske namene.

NASLOV VIIIa

OBVEŠČANJE IN OGLAŠEVANJE

Člen 88a

V treh letih po začetku veljavnosti Uredbe 2004/726/ES Komisija po posvetovanju z organizacijami bolnikov in potrošnikov, organizacijami zdravnikov in farmacevtov, državami članicami in drugimi zainteresiranimi strankami Evropskemu parlamentu in Svetu predloži poročilo o obstoječi praksi glede zagotavljanja informacij – predvsem prek interneta – ter o tveganjih in koristih za bolnike.

Po analizi zgornjih podatkov Komisija, če je to primerno, da predloge o strategiji obveščanja za zagotavljanje kakovostnih, objektivnih, zanesljivih in nepromocijskih informacij o zdravilih ter drugih oblikah zdravljenja ter stališče do vprašanja odgovornosti virov informacij.

▼B

Člen 89

1. Brez poseganja v člen 88, se celotno oglaševanje širši javnosti zdravila:

(a) pripravi tako, da je jasno, da gre za reklamno sporočilo ter, da je izdelek jasno predstavljen kot zdravilo;

(b) da vključuje najmanj naslednje podatke:

— ime zdravila, kot tudi splošno ime, če zdravilo vsebuje samo eno zdravilno učinkovino,

— informacije, potrebne za pravilno uporabo zdravila,

— jasno čitljivo povabilo uporabniku, da natančno prebere navodila na navodilu za uporabo ali na zunanji ovojnini, odvisno od primera.

▼M4

2. Države članice se lahko odločijo, da oglaševanje zdravila širši javnosti lahko, ne glede na odstavek 1, vključuje samo ime zdravila

▼M4

ali njegovo mednarodno nelastniško ime, če to obstaja, ali blagovno znamko, če služi izključno kot opomnik.

▼B

Člen 90

Oglaševanje zdravila širši javnosti ne sme vsebovati podatkov, ki:

(a) dajejo vtis, da sta posvet z zdravnikom ali kirurški poseg nepotrebna, zlasti z nudenjem diagnoze ali predlogom zdravljenja po pošti;

(b) nakazujejo, da so učinki jemanja zdravila zagotovljeni, da ni neželenih učinkov ali da je boljše kot ali enakovredno drugemu zdravljenju ali drugemu zdravilu;

(c) nakazujejo, da se zdravje osebe lahko izboljša z jemanjem zdravila;

(d) nakazujejo, da bi zdravje osebe lahko bilo prizadeto brez jemanja zdravila; ta prepoved se ne uporablja za kampanje o cepljenju iz člena 88(4);

(e) je usmerjen izključno ali pretežno k otrokom;

(f) se sklicuje na priporočila znanstvenikov, zdravstvenih strokovnjakov ali oseb, ki niso ne eno ne drugo, pa bi zaradi svoje slave lahko spodbujali potrošnjo zdravil;

(g) nakazujejo, da je zdravilo živilo, kozmetični ali drug potrošniški izdelek;

(h) nakazujejo, da se varnost in učinkovitost zdravila pripisuje dejstvu, da je naravnega izvora;

(i) bi zaradi opisa ali podrobne predstavitve anamneze lahko privedel do napačne samodiagnoze;

(j) ob uporabi neprimernih, vznemirljivih ali zavajajočih izrazov o možnostih okrevanja;

(k) uporablja neprimerne, vznemirljive ali zavajajoče izraze, slikovne predstavitve sprememb v človeškem telesu, ki jih je povzročila bolezen ali poškodba, ali delovanje zdravila na človeško telo ali dele telesa.

▼M4

———————

▼B

Člen 91

1. Oglaševanje zdravil osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravil, vsebuje:

— osnovne informacije v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila,

— razvrstitev zdravila glede na izdajanje.

Države članice lahko tudi zahtevajo, da oglaševanje zdravila osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravila, vključuje prodajno ceno ali okvirno ceno za različne oblike pakiranja ter pogoje za nadomestilo stroškov s strani organov socialnega varstva.

▼M4

2. Države članice se lahko odločijo, da oglaševanje zdravila osebam, usposobljenim za predpisovanje in izdajanje zdravila, ne glede na odstavek 1, vključuje samo ime zdravila, ali njegovo mednarodno nelastniško ime, če to obstaja, ali blagovno znamko, če služi izključno kot opomnik.

▼B

Člen 92

1. Dokumentacija v zvezi zdravilom, ki se kot del njegove promocije pošilja osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravil, vsebuje najmanj podatke iz člena 91(1) in navaja datum, ko je bila pripravljena ali nazadnje revidirana.

2. Vse informacije v dokumentaciji iz odstavka 1, morajo biti točne, usklajene z zadnjim stanjem, preverljive in dovolj popolne, da prejemniku omogočijo, da si ustvari lastno mnenje o terapevtski vrednosti zadevnega zdravila.

3. Navedbe in preglednice ter ostalo slikovno gradivo iz medicinskih revij ali drugih znanstvenih del se v dokumentaciji iz odstavka 1 verodostojno povzame s točno navedbo virov.

Člen 93

1. Podjetje, ki zaposluje strokovne sodelavce za prodajo zdravil, jim mora omogočati ustrezno usposabljanje; imeti morajo dovolj strokovnega znanja, da lahko posredujejo informacije, ki so v največji možni meri natančni in popolni podatki o zdravilu, ki je predmet njihove promocije.

2. Ob vsakem obisku strokovni sodelavci za prodajo zdravil obiskanim osebam posredujejo ali jim dajo na voljo povzetke glavnih značilnosti zdravila za vsako predstavljeno zdravilo, skupaj s podrobnostmi o ceni in pogojih za nadomestilo plačila, navedenega v členu 91(1), če zakonodaja države članice to dovoljuje.

3. Strokovni službi, navedeni v členu 98(1), strokovni sodelavci za prodajo zdravil prenesejo vse informacije o uporabi zdravil, ki jih oglašujejo, s posebno navedbo kakršnih koli neželenih učinkov, o katerih so jim poročale obiskane osebe.

Člen 94

1. Pri promocijah zdravil se ne sme dajati, ponujati ali obljubljati daril, denarnih ugodnosti ali nuditi materialne koristi osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravil, razen če so ti majhne vrednosti in se lahko uporabljajo za opravljanje zdravstvene ali lekarniške dejavnosti.

▼M4

2. Gostoljubnost med promocijskimi srečanji mora biti vedno strogo omejena na glavni namen srečanja, deležni pa je smejo biti samo zdravstveni delavci.

▼B

3. Osebe, usposobljene za predpisovanje ali izdajanje zdravil, se ne smejo potegovati za ali sprejemati kakršnih koli materialnih spodbud, ki so prepovedane na podlagi odstavka 1 ali so v nasprotju z odstavkom 2.

4. Odstavki 1, 2 in 3 ne vplivajo na obstoječe ukrepe ali poslovno prakso držav članic v zvezi s cenami, maržami ali popusti.

▼M4

Člen 95

Določbe člena 94(1) ne preprečujejo gostoljubnosti, neposredne ali posredne, ob dogodkih, katerih cilji so v celoti strokovni ali znanstveni; ponujeno gostoljubje mora biti vedno strogo omejeno na glavni znanstveni cilj srečanja; deležni so ga lahko samo zdravstveni delavci.

▼B

Člen 96

1. Brezplačne vzorce se izjemoma daje samo osebam, usposobljenim za njihovo predpisovanje, pod naslednjimi pogoji:

(a) število vzorcev za vsako zdravilo na recept mora biti vsako leto omejeno;

(b) vse vzorce se dostavi na pisno prošnjo, ki jo predpisovalec podpiše in opremi z datumom;

(c) o prejetih vzorcih se vodi ustrezen sistem nadzora in odgovornosti;

▼M4

(d) noben vzorec ne sme biti večji od najmanjšega pakiranja na trgu;

▼B

(e) vsak vzorec mora biti označen z napisom „brezplačen zdravniški vzorec — ni za prodajo“, ali z drugimi besedami z enakim pomenom;

(f) vsem vzorcem je priložen izvod povzetka glavnih značilnosti zdravila;

(g) ne sme se dajati vzorcev zdravil, ki vsebujejo psihotropne ali narkotične snovi v smislu mednarodnih konvencij, kot sta konvenciji Združenih narodov iz leta 1961 in 1971.

2. Države članice lahko še dodatno omejijo razdeljevanje vzorcev nekaterih zdravil.

Člen 97

1. Države članice zagotovijo ustrezne in učinkovite postopke za nadzor oglaševanja zdravil. Postopki, ki lahko temeljijo na sistemu predhodnega preučevanja in presoje, v vsakem primeru vključujejo pravne predpise, na podlagi katerih osebe ali organizacije, ki se po zakonodaji države članice štejejo, da imajo pravno utemeljen interes za prepoved vsakega oglaševanja, ki je v neskladju s tem naslovom, lahko pravno ukrepajo proti tovrstnemu oglaševanju ali prijavijo tak oglas upravnemu organu, ki je pristojen za odločanje o pritožbah ali za sprožitev ustreznega sodnega postopka.

2. Po pravnih predpisih iz odstavka 1 države članice dodelijo sodiščem ali upravnim organom pristojnosti, ki jim omogočajo, da v primerih, kadar sodijo, da so taki ukrepi potrebni, in ob upoštevanju vseh vpletenih interesov, zlasti interesa javnosti:

— odredijo prenehanje oglaševanja, ali sprožijo ustrezen sodni postopek za izdajo odredbe o prenehanju zavajajočega oglaševanja, ali

— če zavajajoči oglas še ni objavljen, se pa objava bliža, zahtevajo prepoved ali sprožijo ustrezen sodni postopek za prepoved take objave,

tudi brez dokaza o dejanski izgubi ali škodi ali nameri ali malomarnosti s strani oglaševalca.

3. Države članice pripravijo določbe, da se ukrepi iz drugega pododstavka sprejmejo po pospešenem postopku z začasnim ali dokončnim učinkom.

Države članice same odločijo, katero od obeh možnosti iz prvega pododstavka bodo izbrale.

4. S ciljem odstranitve nadaljnjih učinkov zavajajočega oglaševanja, za prenehanje katerega je bil izdan dokončen sklep, države članice lahko dodelijo sodiščem ali upravnim organom pristojnosti, ki jim omogočajo:

▼B

— da zahtevajo objavo takega sklepa v celoti ali delno in v obliki, kakršni menijo, da je ustrezna,

— da dodatno zahtevajo objavo popravka.

5. Odstavki 1 do 4 ne izključujejo prostovoljnega nadzora oglaševanja zdravil, ki ga opravljajo samonadzorni organi in možnosti, da se zatečejo k takim organom, če je poleg sodnih ali upravnih postopkov iz odstavka 1, postopek pred takim organom možen.

Člen 98

1. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v svojem podjetju vzpostavi strokovno službo, odgovorno za informacije o zdravilih, ki jih daje v promet.

2. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

— da na voljo ali sporoči organom ali službam, odgovornim za nadzor oglaševanja zdravil, vzorec vsakega oglasa, ki prihaja iz njegovega podjetja skupaj z izjavo, v kateri so navedene osebe, na katere je oglas naslovljen, način razširjanja oglasa ter datum prvega oglaševanja,

— zagotovi, da je oglaševanje zdravil, ki ga izvaja podjetje, v skladu z zahtevami tega naslova,

— preveri, da so strokovni sodelavci za prodajo zdravil, ki jih podjetje zaposluje, ustrezno usposobljeni in izpolnjujejo zahteve iz člena 93(2) in (3),

— organom ali službam za nadzor oglaševanja zdravil predloži zahtevane informacije in nudi pomoč, ki jo zahtevajo za izvajanje svojih pristojnosti,

— zagotovi, da se sklepi organov ali služb za nadzor oglaševanja zdravil, takoj in v celoti upoštevajo.

▼M4

3. Države članice ne smejo prepovedati sodelovanja pri promociji zdravila med imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom in enega ali več podjetij, ki jih ta imenuje.

▼B

Člen 99

Države članice sprejmejo ustrezne ukrepe, da zagotovijo, da se določbe tega naslova izvajajo ter določijo zlasti kazni za kršitev določb, sprejetih za izvajanje tega naslova.

▼M4

Člen 100

Za oglaševanje homeopatskih zdravil iz člena 14(1) se uporabljajo določbe tega naslova, z izjemo člena 87(1).

Za oglaševanje teh zdravil se smejo uporabljati le informacije, navedene v členu 69(1).

▼B

NASLOV IX

FARMAKOVIGILANCA

Člen 101

Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe za spodbujanje zdravnikov in drugih zdravstvenih strokovnjakov, da pristojnim organom poročajo o vseh domnevnih neželenih učinkih.

▼M4

Države članice lahko uvedejo posebne zahteve do zdravnikov in drugih zdravstvenih delavcev v zvezi s poročanjem o domnevnih resnih ali nepričakovanih neželenih učinkih.

Člen 102

Da zagotovijo sprejetje ustreznih in usklajenih ureditvenih odločb o zdravilih, za katere je bilo izdano dovoljenje v Skupnosti, ter ob upoštevanju informacij o neželenih učinkih zdravila v predpisanih pogojih uporabe, države članice vzpostavijo sistem farmakovigilance. Sistem se uporablja za zbiranje podatkov, koristnih pri nadzoru zdravil, s posebno navedbo neželenih učinkov pri ljudeh, ter za znanstveno ovrednotenje teh informacij. Države članice zagotovijo, da se ustrezne informacije, zbrane v okviru tega sistema, sporočijo drugim državam članicam in Agenciji. Informacije se zabeležijo v podatkovni bazi iz točke (l) drugega pododstavka člena 57(1) Uredbe (ES) št. 726/2004 in so stalno dostopne vsem državam članicam ter brez odlašanja tudi širši javnosti. Ta sistem upošteva vse razpoložljive informacije o nepravilni uporabi in zlorabi zdravil, ki lahko vplivajo na ocenjevanje koristi in tveganj zdravila.

Člen 102a

Upravljanje sredstev, namenjenih za dejavnosti, ki so povezane s farmakovigilanco, delovanjem komunikacijskih mrež in tržnim nadzorom, je pod stalnim nadzorom pristojnih organov, da se zagotovi njihova neodvisnost.

▼B

Člen 103

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ima nenehno na voljo ustrezno usposobljeno osebo, ki je odgovorna za farmakovigilanco.

▼M4

Ta usposobljena oseba ima prebivališče v Skupnosti in je odgovorna za naslednje:

▼B

(a) vzpostavitev in vzdrževanje sistema, ki zagotavlja zbiranje in primerjavo podatkov o vseh domnevnih neželenih učinkih, o katerih se poroča osebju podjetja, ter zdravstvenim sodelavcem, da so dostopni vsaj na enem mestu v Skupnosti;

(b) pripravo poročil za pristojne organe iz člena 104, v obliki, kot jo določijo organi v skladu z navodili iz člena 106(1);

(c) zagotavljanje, da se na vse zahteve pristojnih organov za predložitev dodatnih informacij, potrebnih za vrednotenje koristi in tveganj, povezanih z zdravilom, odgovori v celoti in takoj, vključno s predložitvijo podatkov o obsegu prodaje ali številu receptov, predpisanih za zadevno zdravilo;

▼B

(d) predložitev pristojnim organom vseh drugih informacij, ki so pomembne za vrednotenje koristi in tveganj, povezanih z zdravilom, vključno z ustreznimi informacijami iz študij o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet.

▼M4

Člen 104

1. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vodi podrobno dokumentacijo o vseh domnevnih neželenih učinkih, ki se pojavljajo v Skupnosti ali v tretji državi.

Razen v izjemnih okoliščinah, neželene učinke sporoča elektronsko v obliki poročila v skladu s smernicami iz člena 106(1).

2. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vodi dokumentacijo o vseh domnevnih neželenih učinkih, na katere ga opozorijo zdravstveni delavci, in pristojnemu organu države članice, na ozemlju katere se pojavijo, poroča takoj, najkasneje pa v 15 dneh po prejetju informacije.

3. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vodi dokumentacijo in takoj poroča o vseh drugih domnevnih resnih neželenih učinkih, ki izpolnjujejo merila o poročanju v skladu s smernicami iz člena 106(1), za katere se utemeljeno pričakuje, da je o njih obveščen, pristojnemu organu države članice, na ozemlju katere so se pojavili, najpozneje v 15 dneh po prejetju informacije.

4. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi, da o vseh domnevnih resnih in nepričakovanih neželenih učinkih in vseh domnevnih prenosih katere koli nalezljive bolezni z zdravilom, ki se pojavijo na ozemlju tretje države, takoj poroča v skladu s smernicami iz člena 106(1), tako da so Agencija in pristojni organi držav članic, v katerih je bilo izdano dovoljenje za promet z zdravilom, o tem obveščeni, najpozneje v 15 dneh po prejetju informacije.

5. Z odstopanjem od odstavkov 2, 3 in 4, če gre za zdravila, ki jih obravnava Direktiva 87/22/EGS, ali za zdravila, ki so pridobila dovoljenja za promet po postopkih iz členov 28 in 29 te direktive, ali za zdravila, ki so bila predmet postopkov iz členov 32, 33 in 34 te direktive, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dodatno zagotovi, da se o vseh domnevnih resnih neželenih učinkih, ki se pojavljajo v Skupnosti, poroča tako, da so informacije dostopne referenčni državi članici ali vsakemu pristojnemu organu, ki opravlja vlogo referenčne države članice. Referenčna država članica prevzame odgovornost za analizo in spremljanje takih neželenih učinkov.

6. Če kot pogoj za izdajo dovoljenja niso bile postavljene drugačne zahteve, ali pozneje kakor določajo smernice, navedene v členu 106(1), se poročila o vseh neželenih učinkih predložijo pristojnim organom v rednih ažuriranih poročilih o varnosti zdravila, takoj na zahtevo ali najmanj vsakih šest mesecev po izdaji dovoljenja in do dajanja zdravila na trg. Redna ažurirana poročila o varnosti zdravila se predložijo tudi takoj na zahtevo ali vsaj vsakih šest mesecev v prvih dveh letih po začetku dajanja zdravila na trg in enkrat letno v naslednjih dveh letih. Po tem se poročila predložijo v triletnih intervalih, ali takoj na zahtevo.

Redna ažurirana poročila o varnosti zdravila vsebujejo znanstveno vrednotenje koristi in tveganj, povezanih z zdravili.

▼M7

7. Komisija lahko predpiše določbe za spremembo odstavka 6 glede na izkušnje, pridobljene med izvajanjem. Ta ukrep, namenjen spreminjanju nebistvenih določb te direktive, se sprejme v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 121(2a).

▼M4

8. Po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom lahko imetnik dovoljenja za promet zaprosi za spremembo obdobij, ki jih določa odstavek 6, v skladu s postopkom določenim z Uredbo Komisije (ES) št. 1084/2003 ([1]).

9. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom širši javnosti ne sme sporočati informacij o zadevah v zvezi s farmakovigilanco zdravila, za katero se izda dovoljenje, ne da bi o tem predhodno ali istočasno obvestil pristojni organ.

V vsakem primeru imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi, da se vsaka taka informacija predstavi objektivno in ni zavajajoča.

Države članice sprejmejo potrebne ukrepe za zagotovitev, da za imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ki ne izpolnjuje teh obveznosti, veljajo učinkovite, sorazmerne in odvračalne sankcije.

Člen 105

1. Agencija v sodelovanju z državami članicami ter Komisijo vzpostavi mrežo za obdelavo podatkov, ki bo omogočala izmenjavo informacij o farmakovigilanci zdravil, ki so v prometu v Skupnosti in katere namen je omogočiti hkratno delitev podatkov med vsemi pristojnimi organi.

2. Z uporabo mreže, predvidene v odstavku 1, države članice zagotovijo, da so poročila o domnevnih resnih neželenih učinkih, ki so se pojavili na njihovem ozemlju, takoj na voljo Agenciji ter drugim državam članicam, najpozneje pa v 15 dneh od njihovega obvestila.

3. Države članice zagotovijo, da so poročila o domnevnih resnih neželenih učinkih, ki so se pojavili na njihovem ozemlju, takoj na voljo imetniku dovoljenja za promet, najpozneje pa v 15 dneh od njihovega obvestila.

Člen 106

1. Za lažjo izmenjavo informacij o farmakovigilanci v Skupnosti, Komisija, po posvetovanju z Agencijo, državami članicami in zainteresiranimi strankami, izdela navodila za zbiranje, preverjanje in predstavitev poročil o neželenih učinkih, vključno s tehničnimi zahtevami za elektronsko izmenjavo podatkov o farmakovigilanci v skladu z mednarodno dogovorjenimi oblikami ter objavi napotilo na mednarodno sprejeto medicinsko terminologijo.

V skladu z navodili, imetniki dovoljenj za promet z zdravili za poročanje o neželenih učinkih uporabijo mednarodno sprejeto medicinsko terminologijo. Navodila se objavijo v zvezku 9 Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti ob upoštevanju mednarodne harmonizacije na področju farmakovigilance.

2. Za razlago opredelitev pojmov navedenih v točkah (11) do (16) člena 1 ter načel, opisanih v tem naslovu, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ter pristojni organi upoštevajo navodila iz odstavka 1.

([1]) UL L 159, 27.6.2003, str. 1.

▼M4

Člen 107

1. Kadar država članica glede na rezultate vrednotenja podatkov o farmakovigilanci meni, da je treba dovoljenje za promet z zdravilom začasno preklicati, ga umakniti ali spremeniti v skladu z navodili iz člena 106(1), o tem takoj obvesti Agencijo, ostale države članice ter imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

2. Če so potrebni nujni ukrepi za varovanja javnega zdravja, zadevna država članica lahko začasno prekliče dovoljenje za promet z zdravilom, pod pogojem, da o tem obvesti Agencijo, Komisijo in druge države članice najpozneje naslednji delovni dan.

Če se Komisijo o začasnih preklicih in umikih obvesti v skladu z odstavkom 1, ali v skladu s prvim pododstavkom tega odstavka, odbor pripravi mnenje v časovnem roku, ki se določi glede na nujnost zadeve. Odbor lahko na zahtevo države članice pripravi svoje mnenje o spremembah. Na podlagi tega mnenja, Komisija lahko od držav članic, v katerih je zdravilo v prometu, zahteva, da takoj sprejmejo začasne ukrepe.

▼M7

Odločitev o končnih ukrepih v zvezi z izdelkom se sprejme v skladu z upravljalnim postopkom iz člena 121(3).

Člen 108

Komisija sprejme morebitne spremembe, potrebne za posodobitev določb iz členov 101 do 107 zaradi upoštevanja znanstvenega in tehničnega napredka. Ti ukrepi, namenjeni spreminjanju nebistvenih določb te direktive, se sprejmejo v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 121(2a).

▼B

NASLOV X

POSEBNE DOLOČBE O ZDRAVILIH, PRIDOBLJENIH IZ ČLOVEŠKE KRVI IN PLAZME

▼M1

Člen 109

Za zbiranje in testiranje človeške krvi in človeške plazme se uporablja Direktiva 2002/98/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 27. januarja 2003 o določitvi standardov kakovosti in varnosti za zbiranje, testiranje, predelavo, shranjevanje in razdeljevanje človeške krvi in komponent krvi ter o spremembi Direktive 2001/83/ES ([1]).

▼B

Člen 110

Države članice sprejmejo potrebne ukrepe za spodbujanje samozadostnosti Skupnosti pri oskrbi s človeško krvjo ali človeško plazmo. V ta namen spodbujajo prostovoljno, neplačano darovanje krvi in plazme ter sprejmejo potrebne ukrepe za razvoj proizvodnje in uporabe zdravil, pridobljenih iz človeške krvi ali človeške plazme, ki prihaja iz prostovoljnega in neplačanega darovanja. O takih ukrepih obvestijo Komisijo.

([1]) UL L 33, 8.2.2003, str. 30.

▼B

NASLOV XI

NADZOR IN SANKCIJE

Člen 111

▼M4

1. Pristojni organ zadevne države članice s ponavljajočimi inšpekcijskimi pregledi in, če je potrebno, z nenapovedanimi pregledi, ter s prošnjo za testiranje vzorcev, naslovljeno na Uradni kontrolni laboratorij za preskušanje zdravil ali laboratorij, pooblaščen za ta namen, zagotovi, da se pravne zahteve, ki urejajo področje zdravil, izpolnjujejo.

Pristojni organ lahko opravi nenapovedane inšpekcijske preglede tudi v prostorih izdelovalcev zdravilnih učinkovin, uporabljenih kot vhodne snovi, ali v prostorih imetnikov dovoljenja za promet z zdravili, če so mnenja, da obstajajo razlogi za sum o neupoštevanju načel in smernic dobre proizvodne prakse iz člena 47. Inšpekcijski pregledi se lahko opravijo tudi na zahtevo države članice, Komisije ali Agencije.

Z namenom preveriti, ali so podatki, predloženi za pridobitev certifikata ustreznosti monografijam Evropske farmakopeje, lahko organ za standardizacijo nomenklature in kakovostnih norm v smislu konvencije o podrobni razčlenitvi Evropske farmakopeje (Evropska direkcija za kakovost zdravil) Komisijo ali Agencijo prosi, da zahteva tak inšpekcijski pregled, če je zadevna vhodna snov predmet monografije Evropske farmakopeje ([1]).

Pristojni organ zadevne države članice lahko opravi inšpekcijski pregled pri izdelovalcih vhodnih snovi na posebno zahtevo samega izdelovalca.

Inšpekcijske preglede opravljajo uradne osebe, ki predstavljajo pristojni organ, in so pooblaščene za:

(a) inšpekcijski pregled proizvodnih ali poslovnih zgradb izdelovalcev zdravil ali zdravilnih učinkovin, uporabljenih kot vhodne snovi, in vseh laboratorijev, ki jih imetnik dovoljenja za izdelavo uporablja za izvajanje kontrole v skladu s členom 20;

(b) jemanje vzorcev, tudi za neodvisne preskuse, ki jih opravlja Uradni kontrolni laboratorij za preskušanje zdravil ali laboratorij, ki ga za ta namen pooblasti država članica;

(c) pregled vseh dokumentov v zvezi s predmetom inšpekcijskega pregleda ob upoštevanju določb, ki so v državah članicah bile v veljavi na dan 21. maja 1975 in ki omejujejo ta pooblastila glede na opis postopka izdelave;

(d) pregled prostorov, evidenc in dokumentov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali vseh podjetij, ki jih imetnik dovoljenja z promet z zdravilom uporablja za izvajanje dejavnosti, opisanih v naslovu IX, ter zlasti členov 103 in 104.

▼B

2. Države članice ustrezno ukrepajo, da zagotovijo, da se proizvodni procesi, uporabljeni pri proizvodnji imunoloških zdravil, primerno validirajo in da se dosega konsistentnost med serijami.

▼M4

3. Po vsakem inšpekcijskem pregledu iz odstavka 1, uradne osebe, ki predstavljajo pristojni organ, poročajo, ali izdelovalec ravna po načelih in smernicah dobre proizvodne prakse, določene v členu 47, ali, če je to ustrezno, z zahtevami iz členov 101 do 108. Vsebina poročil se pošlje tudi izdelovalcu ali imetniku dovoljenja za promet, pri katerem je bil opravljen inšpekcijski pregled.

4. Brez vpliva na dogovore o načinu izvajanja, ki so bili mogoče sklenjeni med Skupnostjo in tretjimi državami, lahko država članica,

([1]) UL L 158, 25.6.1994, str. 19.

▼M4

Komisija ali Agencija od izdelovalca s sedežem v tretji državi zahteva, da se pri njem opravi inšpekcijski pregled iz odstavka 1.

5. V 90 dneh od inšpekcijskega pregleda iz odstavka 1 se izdelovalcu izda certifikat dobre proizvodne prakse, če rezultat inšpekcijskega pregleda pokaže, da izdelovalec izpolnjuje načela in smernice dobre proizvodne prakse iz zakonodaje Skupnosti.

Kadar se inšpekcijski pregled opravi kot del postopka za izdajo certifikata ustreznosti monografijam Evropske farmakopeje, se pripravi certifikat.

6. Države članice certifikate dobre proizvodne prakse, ki jih izdajo, vnesejo v podatkovno bazo Skupnosti, ki jo v imenu Skupnosti upravlja Agencija.

7. Če rezultat inšpekcijskega pregleda iz odstavka 1 pokaže, da izdelovalec ne izpolnjuje načel in smernic dobre proizvodne prakse iz zakonodaje Skupnosti, se te informacije vnesejo v podatkovno bazo Skupnosti, kot določa odstavek 6.

▼B

Člen 112

Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da zagotovijo, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in kadar je to primerno, imetnik dovoljenja za proizvodnjo, predloži dokaz o opravljenih nadzorih zdravila in/ali sestavin ter o nadzorih vmesnih faz postopka proizvodnje, v skladu s postopki, določenimi v členu 8(3)(h).

Člen 113

Za izvajanje člena 112 države članice lahko zahtevajo od proizvajalcev imunoloških zdravil, da pristojnemu organu predložijo izvode vseh poročil o nadzoru, ki jih podpiše odgovorna oseba v skladu s členom 51.

Člen 114

1. Kadar država članica meni, da je to potrebno v interesu javnega zdravja, lahko od imetnika dovoljenja za promet z:

— živimi cepivi,

— imunološkimi zdravili, ki se uporabljajo v primarni imunizaciji dojenčkov ali drugih skupin s tveganjem,

— imunološkimi zdravili, ki se uporabljajo v javnih zdravstvenih programih imunizacije,

— novimi imunološkimi zdravili ali imunološkimi zdravili, proizvedenimi z uporabo novih ali spremenjenih vrst tehnologije ali novimi za določenega proizvajalca, med prehodnim obdobjem, ki je običajno navedeno v dovoljenju za promet z zdravilom,

zahteva, da predloži vzorce vsake serije iz zbirnega vsebnika in/ali zdravila za pregled ►M4 v Uradnem kontrolnem laboratoriju za preskušanje zdravil ali laboratoriju, ki ga je za ta namen pooblastila država članica ◄, pred dajanjem v promet, razen v primeru serije, proizvedene v drugi državi članici, ki jo je pristojni organ te države članice predhodno že pregledal ter potrdil, da ustreza odobrenim specifikacijam. Države članice zagotovijo, da se tak pregled opravi v 60-ih dneh od prejema vzorcev.

2. Če v interesu javnega zdravja zakonodaja države članice tako predpisuje, pristojni organi od imetnika dovoljenja za promet z zdravili, pridobljenimi iz človeške krvi ali človeške plazme, lahko zahtevajo, da

▼B

predloži vzorce vsake serije iz zbirnega vsebnika in/ali zdravila za preskušanje ►M4 v Uradnem kontrolnem laboratoriju za preskušanje zdravil ali laboratoriju, ki ga je za ta namen pooblastila država članica ◄, pred sprostitvijo v prost promet, razen če niso zadevne serije pred tem že pregledali pristojni organi druge države članice in potrdili, da ustreza odobrenim specifikacijam. Države članice zagotovijo, da se tak pregled opravi v 60-ih dneh od prejema vzorcev.

Člen 115

Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe, da zagotovijo, da se proizvodni proces in proces čiščenja pri pripravi zdravil, pridobljenih iz človeške krvi ali človeške plazme, pravilno validirata, da se dosega konsistentnost med serijami ter jamčijo, če stanje tehnologije to dopušča, da ni prišlo do specifične virusne kontaminacije. V ta namen proizvajalci uradno obvestijo pristojne organe o uporabljenem postopku za zmanjšanje ali odstranitev patogenih virusov, ki se lahko prenašajo z zdravili, pridobljenimi iz človeške krvi ali človeške plazme. Pristojni organ lahko predloži vzorce iz zbirnega vsebnika in/ali zdravila za preskus v državnem laboratoriju ali laboratoriju, pooblaščenem za ta namen, med preučevanjem vloge na podlagi člena 19 ali po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom.

▼M4

Člen 116

Pristojni organi začasno prekličejo, umaknejo, ukinejo ali spremenijo dovoljenje za promet z zdravilom, kadar se pokaže, da je zdravilo škodljivo v predpisanih pogojih uporabe ali če ni terapevtsko učinkovito ali razmerje med tveganji in koristmi v predpisanih pogojih uporabe ni ugodno, ali kadar njegova kakovostna in količinska sestava ne ustrezata deklarirani. Zdravilo terapevtsko ni učinkovito, če se ugotovi, da z njim ni mogoče doseči terapevtskih rezultatov.

Dovoljenje za promet se začasno prekliče, umakne, ukine ali spremeni, če so podrobni podatki v vlogi, kot to določajo člen 8 ali členi 10, 10a, 10b, 10c in 11, nepravilni ali niso bili dopolnjeni v skladu s členom 23, ali kadar kontrole, navedene v členu 112, niso bile opravljene.

▼B

Člen 117

▼M4

1. Ne glede na ukrepe, predpisane v členu 116, države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da zagotovijo prepoved izdajanja ali umik zdravila iz prometa, če se pokaže, da:

(a) je zdravilo v predpisanih pogojih uporabe škodljivo; ali

(b) nima terapevtskega učinka; ali

(c) razmerje med tveganji in koristmi ni ugodno v predpisanih pogojih uporabe; ali

(d) kakovostna in količinska sestava zdravila ne ustrezata deklarirani; ali

(e) če niso bile opravljene kontrole zdravila in/ali sestavin ter kontrole vmesnih faz proizvodnega procesa ali če niso bile izpolnjene katere druge zahteve ali obveznosti v zvezi z izdanim dovoljenjem za izdelavo.

▼B

2. Pristojni organ lahko omeji prepoved izdajanja zdravila ali umakne zdravilo iz prometa samo za sporne serije.

▼B

Člen 118

1. Pristojni organ ukine ali začasno prekliče dovoljenje za promet za skupino pripravkov ali vse pripravke, kadar katera koli od zahtev iz člena 41 ni več izpolnjena.

2. Poleg ukrepov, navedenih v členu 117, pristojni organ lahko začasno prekine proizvodnjo ali uvoz zdravil iz tretjih držav ali ukine ali začasno prekliče dovoljenje za proizvodnjo za skupino pripravkov ali za vse pripravke, kadar določbe členov 42, 46, 51 in 112 niso izpolnjene.

▼M4

Člen 119

Določbe tega naslova se uporabljajo za homeopatska zdravila.

▼B

NASLOV XII

STALNI ODBOR

▼M7

Člen 120

Komisija sprejme vse potrebne spremembe, da se Priloga 1 prilagodi znanstvenemu in tehničnemu napredku. Ti ukrepi, namenjeni spreminjanju nebistvenih določb te direktive, se sprejmejo v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 121(2a).

▼M4

Člen 121

1. Komisiji pomaga Stalni odbor za zdravila za uporabo v humani medicini, v nadaljnjem besedilu „Stalni odbor“, glede prilagajanja tehničnemu napredku direktiv za odstranjevanje tehničnih ovir v trgovanju na področju zdravil.

2. Pri sklicevanju na ta odstavek se ob upoštevanju določb člena 8 Sklepa 1999/468/ES uporabljata člena 5 in 7 navedenega sklepa.

Obdobje iz člena 5(6) Sklepa 1999/468/ES so trije meseci.

▼M7

2a Pri sklicevanju na ta odstavek se uporabljata člen 5a(1) do (4) ter člen 7 Sklepa 1999/468/ES, ob upoštevanju določb člena 8 Sklepa.

▼M4

3. Pri sklicevanju na ta odstavek se ob upoštevanju določb člena 8 Sklepa 1999/468/ES uporabljata člena 4 in 7 navedenega sklepa. Obdobje iz člena 4(3) Sklepa 1999/468/ES je en mesec.

▼M7

4. Poslovnik stalnega odbora se objavi.

▼B

NASLOV XIII

SPLOŠNE DOLOČBE

▼M4

Člen 122

1. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da zagotovijo medsebojno obveščanje med zadevnimi pristojnimi organi o informacijah, kot je ustrezno, da se zagotavlja izpolnjevanje zahtev za izdajo

▼M4

dovoljenj iz člena 40 in 77, za izdajo certifikatov iz člena 111(5), ali za izdajo dovoljenj za promet z zdravili.

2. Na utemeljeno zahtevo države članice takoj pošljejo poročila iz člena 111(3) pristojnim organom druge države članice.

3. Odločitve, sprejete v skladu s členom 111(1), veljajo v vsej Skupnosti.

V izjemnih primerih, če država članica zaradi razlogov javnega zdravja ne more sprejeti odločitev, sprejetih na podlagi inšpekcijskega pregleda po členu 111(1), država članica o tem nemudoma obvesti Komisijo in Agencijo. Agencija obvesti zadevne države članice.

Kadar je Komisija obveščena o teh razhajanjih mnenj, lahko po posvetovanju z zadevnimi državami članicami, inšpektorja, ki je opravil prvotni pregled, prosi, da opravi ponovni pregled; inšpektorja lahko spremljata še dva inšpektorja iz držav članic, ki niso stranke v tem sporu.

▼B

Člen 123

1. Vsaka država članica sprejme ustrezne ukrepe, da zagotovi takojšnje obveščanje Agencije o odločitvah glede odobritve dovoljenja za promet, zavrnitve ali preklica dovoljenja za promet z zdravilom, o razveljavitvi odločitve glede zavrnitve ali preklica dovoljenja za promet z zdravilom, o prepovedi izdajanja ali umiku zdravila iz prometa, skupaj z razlogi za take odločitve.

2. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je dolžan takoj obvestiti zadevne države članice o vseh ukrepih, ki jih je sprejel glede umika zdravila iz prometa ali ukinitve zdravila v prometu, skupaj z razlogi za tako ukrepanje, če je to v zvezi z učinkovitostjo zdravila ali varovanjem javnega zdravja. Države članice zagotovijo, da je Agencija obveščena o takih informacijah.

3. Države članice zagotovijo, da se Svetovno zdravstveno organizacijo, ter s kopijo tudi Agencijo, takoj ustrezno obvesti o ukrepih, sprejetih v skladu z odstavkoma 1 in 2, ki lahko vplivajo na varovanje javnega zdravja v tretjih državah.

4. Komisija vsako leto objavi seznam zdravil, ki so v skupnosti prepovedana.

Člen 124

Države članice se medsebojno obveščajo o vseh potrebnih informacijah za zagotavljanje kakovosti in varnosti homeopatskih zdravil, ki se proizvajajo in dajejo v promet v Skupnosti, zlasti o informacijah iz členov 122 in 123.

Člen 125

Pristojni organ države članice navede podrobne razloge za vsako odločitev, sprejeto na podlagi te direktive.

O odločitvi obvesti zainteresirano stranko skupaj z informacijo o možnosti poprave, ki je stranki na voljo po veljavni zakonodaji in o časovnem roku, v katerem je omogočeno koriščenje dane možnosti.

▼M4

Sklepi o izdaji ali umiku dovoljenja za promet z zdravilom se javno objavijo.

▼B

Člen 126

Dovoljenje za promet z zdravilom se sme zavrniti, umakniti ali preklicati samo na podlagi določb iz te direktive.

Sklep o začasni prekinitvi proizvodnje ali uvoza zdravil iz tretjih držav, o prepovedi izdajanja ali umiku zdravila iz prometa se sme sprejeti samo na podlagi določb iz členov 117 in 118.

▼M4

Člen 126a

1. Kadar zdravilo nima dovoljenja za promet ali v primeru nerešene vloge za pridobitev dovoljenja za promet za zdravilo, za katero je bilo v skladu s to direktivo dovoljenje izdano v drugi državi članici, država članica lahko iz utemeljenih razlogov javnega zdravja odobri dajanje omenjenega zdravila na trg.

2. Kadar država članica želi izkoristiti to možnost, sprejme potrebne ukrepe, da zagotovi izpolnitev zahtev iz te direktive, zlasti zahtev iz naslovov V, VI, VIII, IX in XI.

3. Pred izdajo takega dovoljenja država članica:

(a) obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v državi članici, v kateri ima zadevno zdravilo dovoljenje za promet, o predlogu za izdajo dovoljenja na podlagi tega člena v zvezi z zadevnim zdravilom; in

(b) od pristojnega organa v tej državi zahteva, da predloži izvod poročila o oceni zdravila iz člena 21(4) ter izvod veljavnega dovoljenja za promet z zadevnim zdravilom.

4. Komisija vzpostavi javno dostopen register zdravil, ki imajo dovoljenje za promet, izdano na podlagi odstavka 1. Države članice obvestijo Komisijo, kadar zdravilo ima dovoljenje za promet ali kadar dovoljenja za promet nima, na podlagi odstavka 1, vključno z imenom ali nazivom podjetja in stalnim naslovom imetnika dovoljenja. Komisija ustrezno dopolni register zdravil in ga objavi na svoji spletni strani.

5. Najpozneje do 30. aprila 2008 Komisija predstavi poročilo Evropskemu parlamentu in Svetu glede uporabe te določbe zaradi predlaganja katere koli potrebne spremembe.

Člen 126b

Za zagotavljanje neodvisnosti in preglednosti, države članice zagotovijo, da člani osebja pristojnega organa, odgovornega za izdajanje dovoljenj, poročevalci in strokovnjaki, ki so vključeni v izdajo dovoljenj in nadzor zdravil, nimajo finančnih ali drugih interesov v farmacevtski industriji, ki bi lahko vplivali na njihovo nepristranskost. Te osebe pripravijo letno izjavo o svojih finančnih interesih. Poleg tega države članice zagotovijo, da pristojni organ javno objavi svoj poslovnik in poslovnik svojih odborov, dnevne rede za svoje sestanke in zapisnike sestankov, skupaj s sprejetimi sklepi, podrobnostmi glasovanja in razlage glasovanja, vključno z manjšinskimi mnenji.

▼B

Člen 127

1. Na zahtevo proizvajalca, izvoznika ali organov tretje države uvoznice, države članice potrdijo, da ima proizvajalec zdravil dovoljenja za proizvodnjo zdravil. Pri izdajanju teh potrdil države članice upoštevajo naslednje pogoje:

(a) obstoječe upravne dogovore Svetovne zdravstvene organizacije;

▼B

(b) za zdravila, namenjena za izvoz, za katera že imajo dovoljenje za promet na svojem ozemlju, predložijo povzetek glavnih značilnosti zdravila, kot je odobren v skladu s členom 21.

2. Če proizvajalec nima dovoljenja za promet z zdravilom, organom za izdajo potrdil iz odstavka 1 predloži izjavo z obrazložitvijo razloga, zakaj dovoljenje za promet z zdravilom ni na voljo.

▼M4

Člen 127a

Kadar se za zdravilo izda dovoljenje za promet v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004 in Znanstveni odbor v svojem mnenju opozori na priporočene pogoje ali omejitve v zvezi z varno in učinkovito uporabo zdravila, kot določa člen 9(4)(c) te uredbe, se sprejme sklep, naslovljen na države članice, v skladu s postopkom iz členov 33 in 34 te direktive, za izvajanje teh pogojev ali omejitev.

Člen 127b

Države članice zagotovijo, da za zdravila, ki niso bila uporabljena ali jim je pretekel rok uporabnosti, veljajo ustrezni sistemi zbiranja.

▼B

NASLOV XIV

KONČNE DOLOČBE

Člen 128

Direktive 65/65/EGS, 75/318/EGS, 75/319/EGS, 89/342/EGS, 89/343/EGS, 89/381/EGS, 92/25/EGS, 92/26/EGS, 92/27/EGS, 92/28/EGS in 92/73/EGS, spremenjene z direktivami iz dela A Priloge II, se razveljavijo, ne da bi posegale v obveznosti držav članic, kar zadeva časovne roke za izvajanje, določene v delu B Priloge II.

Sklici na razveljavljene direktive pomenijo sklice na to direktivo in se berejo v skladu s korelacijsko preglednico v Prilogi III.

Člen 129

Ta direktiva začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropskih skupnosti*.

Člen 130

Ta direktiva je naslovljena na države članice.

▼M2

PRILOGA I

ANALIZNI, FARMAKOLOŠKO-TOKSIKOLOŠKI IN KLINIČNI STANDARDI TER PROTOKOLI ZA PRESKUŠANJE ZDRAVIL

VSEBINA

Uvod in splošna načela . . . .

Del I: Standardizirane zahteve za dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom . . . .

1. Modul 1: Administrativni podatki . . . .
1.1 Pregled vsebine . . . .
1.2 Obrazec vloge . . . .
1.3 Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo . . . .
1.3.1 Povzetek glavnih značilnosti zdravila . . . .
1.3.2 Označevanje in navodilo za uporabo . . . .
1.3.3 Osnutki in vzorci . . . .
1.3.4 Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je že dobilo dovoljenje v državah članicah . . . .

1.4 Podatki o strokovnjakih . . . .
1.5 Posebne zahteve za različne vrste vlog . . . .
1.6 Ocena tveganja za okolje . . . .

2. Modul 2: Povzetki . . . .
2.1 Celoten pregled vsebine . . . .
2.2 Uvod . . . .
2.3 Celoten povzetek o kakovosti zdravila . . . .
2.4 Pregled neklinične dokumentacije . . . .
2.5 Pregled klinične dokumentacije . . . .
2.6 Povzetek neklinične dokumentacije . . . .
2.7 Povzetek klinične dokumentacije . . . .

3. Modul 3: Kemijski, farmacevtski in biološki podatki za zdravila, ki vsebujejo kemične in/ali biološke zdravilne učinkovine . . . .
3.1 Struktura in oblika . . . .
3.2 Vsebina: osnovna načela in zahteve . . . .
3.2.1 Zdravilna/e učinkovina/e . . . .
3.2.1.1 Splošni podatki in podatki o vhodnih snoveh in surovinah . . . .
3.2.1.2 Postopek proizvodnje zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin . . . .
3.2.1.3 Opis lastnosti zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin . . . .
3.2.1.4 Kontrola zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin . . . .
3.2.1.5 Referenčni standardi ali snovi . . . .
3.2.1.6 Vsebnik in sistem zapiranja zdravilne učinkovine . . . .
3.2.1.7 Stabilnost zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin . . . .

3.2.2 Končni izdelek . . . .
3.2.2.1 Opis in sestava končnega izdelka . . . .
3.2.2.2 Farmacevtski razvoj . . . .
3.2.2.3 Postopek proizvodnje končnega izdelka . . . .
3.2.2.4 Kontrola pomožnih snovi . . . .
3.2.2.5 Kontrola končnega izdelka . . . .
3.2.2.6 Referenčni standardi ali snovi . . . .
3.2.2.7 Vsebnik in zapiranje končnega izdelka . . . .
3.2.2.8 Stabilnost končnega izdelka . . . .

4. Modul 4: Neklinična poročila . . . .
4.1 Struktura in oblika . . . .
4.2 Vsebina: osnovna načela in zahteve . . . .
4.2.1 Farmakologija . . . .

▼M2

4.2.2 Farmakokinetika . . . .
4.2.3 Toksikologija . . . .

5. Modul 5: Poročila o kliničnih študijah . . . .
5.1 Struktura in oblika . . . .
5.2 Vsebina: Osnovna načela in zahteve . . . .
5.2.1 Poročila o biofarmacevtskih študijah . . . .
5.2.2 Poročila o študijah, ki se nanašajo na farmakokinetiko ob uporabi človeških bioloških materialov . . . .
5.2.3 Poročila o farmakokinetičnih študijah pri ljudeh . . . .
5.2.4 Poročila o farmakodinamičnih študijah pri ljudeh . . . .
5.2.5 Poročila o študijah učinkovitosti in varnosti . . . .
5.2.5.1 Poročila o kontroliranih kliničnih študijah, ki se nanašajo na določeno indikacijo . . . .
5.2.5.2 Poročila o nekontroliranih kliničnih študijah analiz podatkov iz več kot ene študije in druga poročila o kliničnih študijah . . . .

5.2.6 Poročila o izkušnjah z zdravilom po začetku trženja . . . .
5.2.7 Obrazci za poročanje o posameznih primerih in seznami posameznih primerov bolnikov . . . .

Del II: Posebne dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in zahteve . . . .
1. Dobro uveljavljena medicinska uporaba . . . .
2. Bistveno podobna zdravila . . . .
3. Dodatni podatki, ki se zahtevajo v posebnih primerih . . . .
4. Podobna biološka zdravila . . . .
5. Zdravila z določeno kombinacijo . . . .
6. Dokumentacija za vloge v izjemnih okoliščinah . . . .
7. Mešane vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom . . . .

Del III: Posebna zdravila . . . .
1. Biološka zdravila . . . .
1.1 Zdravila, pridobljena iz človeške plazme . . . .
1.2 Cepiva . . . .

2. Radiofarmacevtski izdelki in predhodne sestavine . . . .
2.1 Radiofarmacevtski izdelki . . . .
2.2 Radiofarmacevtski predhodne sestavine za namene radiološkega označevanja . . . .

3. Homeopatska zdravila . . . .
4. Zdravila rastlinskega izvora . . . .
5. Zdravila sirote . . . .

Del IV: Zdravila za napredno zdravljenje . . . .
1. Zdravila za gensko zdravljenje (človeška in ksenogenska) . . . .
1.1 Raznolikost zdravil za gensko zdravljenje . . . .
1.2 Posebne zahteve glede modula 3 . . . .

2. Zdravila za somatsko celično zdravljenje (človeška in ksenogenska) . . . .
3. Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje in somatsko celično zdravljenje (človeška in ksenogenska) glede modulov 4 in 5 . . . .
3.1 Modul 4 . . . .
3.2 Modul 5 . . . .
3.2.1 Farmakološke študije in študije učinkovitosti na ljudeh . . . .
3.2.2 Varnost . . . .

4. Posebna izjava o ksenotransplantacijskih zdravilih . . . .

Uvod in splošna načela

(1) Podrobni podatki in dokumenti, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi členov 8 in 10(1), se

▼M2

predložijo v skladu z zahtevami iz te priloge ter ob upoštevanju navodil, ki jih je Komisija objavila v Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti, zvezek 2 B, Obvestilo vlagateljem, Zdravila za ljudi, Oblika in vsebina dokumentacije, Skupni tehnični dokument (CTD).

(2) Podrobni podatki in dokumenti se predložijo v petih modulih: Modul 1 Evropski skupnosti zagotavlja podrobno opredeljene administrativne podatke; Module 2 zagotavlja povzetke o kakovosti, neklinične in klinične povzetke, Modul 3 zagotavlja kemične, farmacevtske in biološke podatke, Modul 4 zagotavlja neklinična poročila in Modul 5 poročila o kliničnih študijah. Ta oblika uveljavlja splošno strukturo za vse regije ICH ([1]) (Evropska skupnost, Združene države Amerike, Japonska). Navedenih pet modulov se predloži v strogi skladnosti s strukturo, vsebino in sistemom številčenja, podrobno opisanimi v zvezku 2 B Obvestilo vlagateljem, ki so navedeni zgoraj.

(3) Oblika-CTD-Evropske skupnosti se uporablja za vloge za pridobitev vseh vrst dovoljenj za promet z zdravilom, ne glede na postopek, ki se bo uporabljal (t.j. centralizirani, postopek medsebojnega priznavanja ali nacionalni) in ne glede na to, ali gre za popolno ali skrajšano vlogo. Uporablja se tudi za vse vrste zdravil, vključno z novimi kemijskimi molekulami (NCE), radiofarmacevtskimi izdelki, derivati plazme, cepivi, zdravili rastlinskega izvora, itd.

(4) Pri sestavljanju dokumentacije za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom vlagatelji upoštevajo znanstvene smernice o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil za ljudi, ki jih je sprejel Odbor za lastniška zdravila (CPMP) in objavila Evropska agencija za vrednotenje zdravil (EMEA) in druge farmacevtske smernice Skupnosti, ki jih je Komisija objavila v različnih zvezkih Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti.

(5) V zvezi z delom dokumentacije o kakovosti (kemijski, farmacevtski in biološki) se uporabljajo vse monografije, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji Evropske farmakopeje.

(6) Postopek proizvodnje mora biti v skladu z zahtevami Direktive Komisije 91/356/EGS o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse (GMP) za zdravila za ljudi ([2]) ter z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse, ki jih je Komisija objavila v zvezku 4 Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti.

(7) V vlogo se vključijo vsi podatki, ki so pomembni za vrednotenje zadevnega zdravila, če so ugodni ali neugodni za zdravilo. Zlasti je treba navesti vse pomembne podrobnosti o vseh nepopolnih ali opuščenih farmakološko-toksikoloških ali kliničnih preskusih ali preskušanjih zdravila in/ali dokončanih preskušanjih v zvezi s terapevtskimi indikacijami, ki jih vloga ne zajema.

(8) Vsa klinična preskušanja, ki se izvajajo znotraj Evropske skupnosti, morajo izpolnjevati zahteve Direktive 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi ([3]). Da bi se med ocenjevanjem vloge upoštevala klinična preskušanja, opravljena izven Evropske skupnosti, ki pa se nanašajo na zdravila, predvidena za uporabo v Evropski skupnosti, se ta načrtujejo, izvajajo in se o njih poroča, po katerikoli zadevni dobri klinični praksi in etičnih načelih, na podlagi načel, ki so enakovredna določbam Direktive 2001/20/ES. Izvajajo se v skladu z etičnimi načeli, ki se upoštevajo, na primer, v Helsinški deklaraciji.

(9) Neklinične (farmokološko-toksikološke) študije se izvajajo v skladu z določbami o dobri laboratorijski praksi iz Direktive Sveta 87/18/EGS o uskladitvi predpisov in administrativnih določb o uporabi načel dobre laboratorijske prakse in preverjanju uporabe načel za preskuse kemičnih snovi ([4]), ter 88/320/EGS o inšpekcijskih pregledih in preverjanju dobre laboratorijske prakse (DLP) ([5]).

([1]) Mednarodna konferenca o usklajevanju tehničnih zahtev za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za ljudi.
([2]) UL L 193, 17.7.1991, str. 30.
([3]) UL L 121, 1.5.2001, str. 34.
([4]) UL L 15, 17.1.1987, str. 29.
([5]) UL L 145, 11.6.1988, str. 35.

▼M2

(10) Države članice tudi zagotovijo, da se vsi preskusi na živalih opravljajo v skladu z Direktivo Sveta 86/609/EGS z dne 24. novembra 1986 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic o varstvu živali, ki se uporabljajo za poskusne in druge znanstvene namene.

(11) Za spremljanje ocene razmerja med koristjo in tveganjem, se pristojnemu organu predložijo vsi novi podatki, ki niso v prvotni vlogi, ter vsi podatki o farmakovigilanci. Ko je zdravilo že pridobilo dovoljenje za promet, se pristojnim organom predložijo vse spremembe podatkov v dokumentaciji, v skladu z zahtevami uredb Komisije (ES) št. 1084/2003 ([1]) in (ES) št. 1085/2003 ([2]), ali, če je ustrezno, v skladu z nacionalnimi predpisi kot tudi zahtevami zvezka 9 *Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti* in jih je izdala Komisija.

Ta priloga je razdeljena na štiri različne dele:

— Del I opisuje strukturo vloge, povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje, navodilo za uporabo in zahteve za obliko standardne vloge (moduli 1 do 5).

— Del II omogoča odstopanje za „Posebne vloge“, to je dobro uveljavljena medicinska uporaba, bistveno podobna zdravila, zdravila z določeno kombinacijo, podobna biološka zdravila, izredne okoliščine in mešane vloge (delno bibliografske in delno lastne študije).

— Del III obravnava „Podrobne zahteve za vloge“ za biološka zdravila (glavna dokumentacija o plazmi; glavna dokumentacija o antigenu cepiva), radiofarmacevtski izdelki, homeopatska zdravila, zdravila rastlinskega izvora in zdravila sirote.

— Del IV obravnava „Zdravila za napredno zdravljenje“ in posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje (ki uporablja človeške avtologne ali alogenske sisteme, ali ksenogenske sisteme) in zdravila za celično zdravljenje tako človeškega kot živalskega izvora in ksenogenska transplantacijska zdravila.

DEL I

STANDARDIZIRANE ZAHTEVE GLEDE DOKUMENTACIJE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVNI PODATKI

1.1 **Vsebina**

Prikaže se celotna vsebina Modulov 1 do 5 v dokumentaciji, predloženi ob vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

1.2 **Obrazec vloge**

Zdravilo, ki je predmet vloge, se opredeli z imenom ter imenom zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, skupaj s farmacevtsko obliko, načinom dajanja, jakostjo ter končnim pakiranjem, vključno z ovojnino.

Navede se ime in naslov vlagatelja, skupaj z imenom in naslovom proizvajalcev in mest proizvodnje, vključenih v različne faze proizvodnje (vključno z proizvajalcem končnega izdelka ter proizvajalcem/-proizvajalci aktivne(-ih) učinkovine/učinkovin), in kadar je to primerno, ime in naslov uvoznika.

Vlagatelj opredeli vrsto vloge in navede, katere vzorce tudi prilaga, če jih.

K administrativnim podatkom se priložijo kopije dovoljenja za proizvodnjo, kakor je določeno v členu 40, skupaj s seznamom držav, v katerih je zdravilo že pridobilo dovoljenje za promet, kopije vseh povzetkov glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 11, kakor so jih odobrile države članice, ter seznam držav, v katerih je vloga vložena.

Kakor je napisano v obrazcu vloge, vlagatelji, med drugim, navedejo podrobnosti o zdravilu, ki je predmet vloge, pravno podlago za vlogo, predlaganega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalca/proizvajalce, podatke o statusu zdravila sirote, znanstveni nasvet in program pediatričnega razvoja.

([1]) UL L 159, 27.6.2003, str. 1.
([2]) UL L 159, 27.6.2003, str. 24.

▼M2

1.3 **Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo**

1.3.1 *Povzetek glavnih značilnosti zdravila*

Vlagatelj predlaga povzetek glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 11.

1.3.2 *Označevanje in navodilo za uporabo*

Vlagatelj navede predlagano besedilo za stično in zunanjo ovojnino kot tudi za navodilo za uporabo. Vsa besedila so v skladu z obveznimi postavkami iz seznama v naslovu V o označevanju zdravil za ljudi (člen 63) in o navodilu za uporabo (člen 59).

1.3.3 *Osnutki in vzorci ovojnine*

Vlagatelj za zadevno zdravilo predloži vzorce in/ali osnutke stične in zunanje ovojnine, nalepk in navodil za uporabo.

1.3.4 *Povzetki glavnih značilnosti zdravila, odobreni v državah članicah*

K administrativnim podatkom obrazca vloge se priložijo, kadar je to primerno, kopije vseh povzetkov glavnih značilnosti zdravila v skladu s členoma 11 in 21, kakor so jih države članice že odobrile, ter seznam držav, v katerih je vloga že predložena.

1.4 **Podatki o strokovnjakih**

V skladu s členom 12(2) morajo strokovnjaki podati podrobna poročila o svojih opažanjih o dokumentih in o podrobnih podatkih, ki sestavljajo dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ter zlasti o modulih 3, 4 in 5 (kemijska, farmacevtska in biološka dokumentacija, neklinična in klinična dokumentacija). Strokovnjaki obvezno obravnavajo kritične točke v zvezi s kakovostjo zdravila in raziskavami, opravljenimi na živalih in ljudeh, ter razkrijejo vse podatke, pomembne za ovrednotenje.

Te zahteve se izpolnijo s predložitvijo celotnega povzetka o kakovosti, nekliničnega pregleda (podatki iz študij, opravljenih na živalih) in kliničnega pregleda, ki se vključi v modul 2 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. V modulu 1 se predloži izjava, ki jo strokovnjaki podpišejo, skupaj s kratko informacijo o njihovi izobrazbi, usposobljenosti in poklicnih izkušnjah. Strokovnjaki morajo biti ustrezno strokovno in poklicno usposobljeni. Z izjavo se opredeli tudi poslovna povezava med strokovnjakom in vlagateljem.

1.5 **Posebne zahteve za različne vrste vlog**

Posebne zahteve za različne vrste vlog se obravnavajo v delu II te priloge.

1.6 **Ocena tveganja za okolje**

Kadar je to primerno, se v vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom vključi pregled ocene tveganja, kjer so ovrednotena možna tveganja za okolje zaradi uporabe in/ali odstranjevanja zdravila ter predlogi ustreznih zahtev za označevanje. Obravnavajo se tveganja za okolje, povezana s sproščanjem zdravil, ki vsebujejo ali so sestavljena iz gensko spremenjenih organizmov (GSO) v smislu člena 2 Direktive 2001/18/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. marca 2001 o namernem sproščanju gensko spremenjenih organizmov v okolje in razveljavitvi Direktive Sveta 90/220/EGS ([1]).

Informacije, ki se nanašajo na tveganja za okolje, se dodajo kot dodatek k modulu 1.

Informacije se navedejo v skladu z določbami Direktive 2001/18/ES ob upoštevanju vseh dokumentov z navodili, ki jih je Komisija objavila v zvezi z izvajanjem navedene direktive.

Informacije sestavljajo:

— uvod,

— izvod pisnega dovoljenja ali dovoljenj za namerno sproščanje GSO(-jev) v okolje v raziskovalne in razvojne namene v skladu z delom B Direktive 2001/18/ES,

([1]) UL L 106. 17.4.2001. str. 1.

▼M2

— informacije, ki se zahtevajo v prilogah II in IV Direktive 2001/18/ES, vključno z metodami detekcije in identifikacije, kot tudi enotno kodo GSO, in vsemi dodatnimi informacijami o GSO ali izdelku, ki je pomemben za ovrednotenje tveganja za okolje,

— poročilo o oceni tveganja za okolje (ERA), pripravljeno na podlagi podatkov, opredeljenih v prilogah III in IV Direktive 2001/18/ES in v skladu s Prilogo II Direktive 2001/18/ES,

— ob upoštevanju zgornjih informacij in ERA, zaključek, s katerim se predlaga ustrezna strategija obvladovanja tveganja, vključuje, kakor je ustrezno za GSO in zadevne izdelke, načrt spremljanja po začetku prodaje in opredelitev vseh posebnih podrobnih podatkov, ki jih je treba navesti v povzetku glavnih značilnosti zdravila, na ovojnini in v navodilu za uporabo,

— ustrezni ukrepi za obveščanje javnosti.

Vključijo se avtorjev podpis, opremljen z datumom, podatki o avtorjevi izobrazbi, usposobljenosti in poklicnih izkušnjah, ter navedba avtorjeve povezave z vlagateljem.

2. MODUL 2: POVZETKI

Cilj tega modula je povzeti kemijske, farmacevtske in biološke podatke, neklinične podatke in klinične podatke, podane v modulih 3, 4 in 5 dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ter podati poročila/preglede, opisane v členu 12 te direktive.

Obravnavajo in analizirajo se pomembne točke. Predložijo se povzetki dejstev vključno s prikazi v obliki preglednic. V teh poročilih se navedejo sklici na prikaze v obliki preglednic ali na podatke, vključene v glavno dokumentacijo, predloženo v modulu 3 (kemijska, farmacevtska in biološka dokumentacija), modulu 4 (neklinična dokumentacija) in modulu 5 (klinična dokumentacija).

Podatki, vključeni v modulu 2 se prikažejo v skladu s strukturo, vsebino in sistemom številčenja, opisanim v zvezku 2 Obvestila vlagateljem. Pregledi in povzetki so v skladu s tukaj določenimi temeljnimi načeli in zahtevami:

2.1 **Celoten pregled vsebine**

Modul 2 vključuje pregled vsebine znanstvene dokumentacije, predložene v modulih 2 do 5.

2.2 **Uvod**

Predložijo se podatki o farmakološki skupini, načinu delovanja in predlagani klinični uporabi zdravila, za katerega se podaja vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

2.3 **Celoten povzetek o kakovosti zdravila**

V celotnem povzetku o kakovosti zdravila se navede pregled informacij o kemijskih, farmacevtskih in bioloških podatkih.

Poudarijo se pomembni ključni parametri in vprašanja v zvezi z vidiki kakovosti ter upravičenost neupoštevanja ustreznih smernic v nekaterih primerih. Ta dokument upošteva obseg in pregled ustreznih podrobnih podatkov, prikazanih v modulu 3.

2.4 **Pregled eklinične dokumentacije**

Zahteva se celotna in kritična ocena nekliničnega ovrednotenja zdravila na živalih/*in vitro*. Vključi se obravnava in utemeljitev preskusne strategije in odmik od ustreznih smernic.

Vključi se, razen pri bioloških zdravilih, ocena nečistot in razpadnih produktov skupaj z njihovimi potencialnimi farmakološkimi in toksikološkimi učinki. Obravnavajo se posledice kakršnih koli razlik v kiralnosti, kemijski obliki, in profilu nečistot med sestavino, uporabljeno v nekliničnih študijah in zdravilom, namenjenim za promet.

Pri bioloških zdravilih se oceni primerljivost snovi, uporabljene v nekliničnih študijah, kliničnih študijah in zdravilu, namenjenem za trženje.

Za vse nove pomožne snovi je treba izdelati posebno oceno o varnosti.

▼M2

Opredelijo se lastnosti zdravila, dokazane z nekliničnimi študijami in obravnavajo se posledice ugotovitev glede varnosti zdravila za predvideno klinično uporabo za ljudi.

2.5 **Pregled klinične dokumentacije**

Namen kliničnega pregleda je podati kritično analizo kliničnih podatkov, vključenih v klinični povzetek in modul 5. Navede se pristop h kliničnemu razvoju zdravila, vključno z načrtom kritične študije, odločitvami o študijah in njihovi izvedbi.

Navede se kratek pregled kliničnih ugotovitev, vključno s pomembnimi omejitvami ter ovrednotenjem koristi in tveganj na osnovi zaključkov kliničnih študij. Zahteva se obrazložitev, na kakšen način ugotovitve o učinkovitosti in varnosti podpirajo predlagani odmerek in ciljne indikacije ter ovrednotenje, kako se bo s povzetkom glavnih značilnosti zdravila in drugimi pristopi optimiziralo koristi in obvladovalo tveganja.

Obrazložijo se vprašanja učinkovitosti in varnosti, s katerimi so se soočali pri razvoju, ter nerešena vprašanja.

2.6 **Povzetek eklinične dokumentacije**

Navedejo se rezultati farmakoloških, farmakokinetičnih in toksikoloških študij, opravljenih na živalih/*in vitro*, kot pisni in v obliki preglednic prikazani povzetki dejstev v naslednjem vrstnem redu:

— Uvod

— Farmakološki pisni povzetek

— Farmakološki povzetek, prikazan v obliki preglednic

— Farmakološko-kinetični pisni povzetek

— Farmakokinetični povzetek, prikazan v obliki preglednic

— Toksikološki pisni povzetek

— Toksikološki povzetek, prikazan v obliki preglednic

2.7 **Povzetek klinične dokumentacije**

Navede se podroben povzetek dejstev kliničnih informacij o zdravilu, vključenih v modul 5. Ta vključuje rezultate biofarmacevtskih študij, kliničnih farmakoloških študij in kliničnih študij o učinkovitosti in varnosti. Zahteva se strnjen pregled posameznih študij.

Povzete klinične informacije se navedejo v naslednjem vrstnem redu:

— Povzetek biofarmacevtskih in z njimi povezanih analiznih metod

— Povzetek kliničnih farmakoloških študij

— Povzetek klinične učinkovitosti

— Povzetek klinične varnosti

— Strnjeni pregledi posameznih študij

3. MODUL 3: KEMIJSKI, FARMACEVTSKI IN BIOLOŠKI PODATKI O ZDRAVILIH, KI VSEBUJEJO KEMIČNE IN/ALI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE

3.1 **Struktura in oblika**

Splošen pregled modula 3 je, kakor sledi:

— Pregled vsebine

— Glavni podatki

— Zdravilna učinkovina

Splošni podatki

— Nomenklatura

— Struktura

— Splošne lastnosti

Proizvodnja

▼M2

— Proizvajalec/proizvajalci

— Opis postopka proizvodnje in kontrol postopka

— Kontrola snovi

— Kontrola pomembnih faz in intermediatov

— Validacija postopka in/ali ovrednotenje

— Razvoj postopka proizvodnje

Opis lastnosti

— Obrazložitev strukture in drugih značilnosti

— Nečistote

Kontrola zdravilne učinkovine

— Specifikacija

— Analizni postopki

— Validacija analiznih postopkov

— Analize serij

— Utemeljitev specifikacije

Referenčni standardi ali snovi

Sistem zapiranja vsebnika

Stabilnost

— Povzetek stabilnosti in zaključki

— Protokol stabilnosti po odobritvi in zaveza o spremljanju stabilnosti

— Podatki o stabilnosti

— Končni izdelek

Opis in sestava zdravila

Farmacevtski razvoj

— Sestavine zdravila

  — Zdravilna učinkovina

  — Pomožne snovi

— Zdravilo

  — Razvoj formulacije

  — Presežki

  — Fizikalno kemijske in biološke lastnosti

— Razvoj postopka proizvodnje

— Sistem zapiranja vsebnika

— Mikrobiološki parametri

— Združljivost

Proizvodnja

— Proizvajalec/proizvajalci

— Sestavnica serije

— Opis postopka proizvodnje in kontrole postopka

— Kontrola pomembnih faz in intermediatov

— Validacija postopka in/ali ovrednotenje

Kontrola pomožnih snovi

— Specifikacije

— Analizni postopki

▼M2

— Validacija analiznih postopkov

— Utemeljitev specifikacij

— Pomožne snovi človeškega ali živalskega izvora

— Nove pomožne snovi

Kontrola končnega izdelka

— Specifikacija(-e)

— Analizni postopki

— Validacija analiznih postopkov

— Analize serije

— Opis lastnosti nečistot

— Utemeljitev specifikacije/specifikacij

Referenčni standardi ali snovi

Sistem zapiranja vsebnika

Stabilnost

— Povzetek stabilnosti in zaključki

— Protokol stabilnosti po odobritvi in zaveza o spremljanju stabilnosti

— Podatki o stabilnosti

— *Dodatki*

— Objekti in oprema (samo za biološka zdravila)

— Ovrednotenje varnosti glede prisotnosti naključnih snovi

— Pomožne snovi

— *Dodatne informacije Evropske skupnosti*

— Program validacije postopka za zdravilo

— Medicinski pripomoček

— Potrdilo(-a) o ustreznosti

— Zdravila, ki vsebujejo ali za katera se v postopku proizvodnje uporabljajo snovi živalskega in/ali človeškega izvora (postopek TSE)

— Navedba literature

3.2 **Vsebina: temeljna načela in zahteve**

(1) Kemijski, farmacevtski in biološki podatki, ki se predložijo za zdravilno(-e) učinkovino(-e) in za končni izdelek, vključujejo vse pomembne informacije o: razvoju, postopku proizvodnje, opisu lastnosti in lastnostih, postopkih in zahtevah kontrole kakovosti, stabilnosti ter opisu sestave in oblike pakiranja končnega zdravila.

(2) Navedeta se dva glavna sklopa informacij, ki obravnavata zdravilno(-e) učinkovino(-e) in končni izdelek.

(3) V tem modulu se dodatno podajo podrobni podatki o vhodnih snoveh in surovinah, ki se uporabljajo v postopkih proizvodnje aktivne(-ih) učinkovine/učinkovin, ter o pomožnih snoveh, vključenih v formulacijo končnega izdelka.

(4) Vsi postopki in metode, ki se uporabljajo za proizvodnjo in kontrolo zdravilne učinkovine in končnega izdelka, se dovolj podrobno opišejo, tako da jih je mogoče ponoviti v kontrolnih preskusih, ki se izvajajo na zahtevo pristojnega organa. Vsi preskusni postopki ustrezajo stanju trenutnega znanstvenega napredka in se jih validira. Predložijo se rezultati validacijskih študij. Pri postopkih preskušanja, vključenih v Evropsko farmakopejo, se ta opis nadomesti z ustreznim podrobnim sklicevanjem na monografijo(-e) in splošno(-a) poglavje(-a).

▼M2

(5) Monografije Evropske farmakopeje se uporabljajo za vse snovi, pripravke in farmacevtske oblike, ki so v njej navedene. Pri ostalih snoveh pa vsaka država članica lahko zahteva upoštevanje njene nacionalne farmakopeje.

Kadar je vhodna snov v Evropski farmakopeji ali v farmakopeji države članice pripravljena po postopku, pri katerem bi lahko nastale nečistote, ki niso nadzorovane z monografijo farmakopeje, je te nečistote ter njihove najvišje dopustne meje vsebnosti treba navesti ter opisati ustrezen preskusni postopek. V primerih, kadar specifikacija, ki jo vsebuje monografija Evropske farmakopeje ali nacionalna farmakopeja države članice, ne zadošča za zagotavljanje kakovosti snovi, pristojni organi lahko zahtevajo ustreznejše specifikacije od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Pristojni organi obvestijo organe, odgovorne za zadevno farmakopejo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom organom zadevne farmakopeje predloži podrobnosti o domnevnih pomanjkljivostih ter o dodatnih uporabljenih specifikacijah.

Pri analiznih postopkih, vključenih v Evropsko farmakopejo, se ta opis v vsakem ustreznem oddelku nadomesti z ustreznim podrobnim sklicevanjem na monografijo(-e) in splošno(-a) poglavje(-a).

(6) Kadar vhodne snovi ali surovine, zdravilna(-e) učinkovina(-e) ali pomožna(-e) snov(-i) niso opisane v Evropski farmakopeji ali v farmakopeji države članice, je sprejemljiva skladnost z monografijo farmakopeje tretje države članice. V takih primerih vlagatelj predloži kopijo monografije skupaj z validacijo analiznih postopkov, ki jih monografija vsebuje, ter prevod, kadar je to primerno.

(7) Kadar so zdravilna učinkovina in/ali surovina in vhodna snov ali pomožna(-e) snov(-i) predmet monografije Evropske farmakopeje, vlagatelj lahko zaprosi za certifikat o ustreznosti, da ga, kadar ga izda Evropska direkcija za kakovost zdravil (EDQM), predloži v ustreznem oddelku tega modula. Šteje se, da navedeni certifikati ustreznosti monografiji Evropske farmakopeje nadomeščajo ustrezne podatke ustreznih delov, opisanih v tem modulu. Proizvajalec poda pisno zagotovilo vlagatelju, da se postopek proizvodnje ni spreminjal od izdaje certifikata o ustreznosti s strani Evropske direkcije za kakovost zdravil.

(8) Za dobro opredeljeno zdravilno učinkovino, proizvajalec zdravilne učinkovine ali vlagatelj lahko poskrbita za

(i) podroben opis postopka proizvodnje;

(ii) kontrolo kakovosti med proizvodnjo; in

(iii) validacijo postopka,

ki jih proizvajalec zdravilne učinkovine v ločenem dokumentu predloži neposredno pristojnim organom kot glavno dokumentacijo o zdravilni učinkovini.

V tem primeru proizvajalec vlagatelja oskrbi z vsemi podatki, ki jih ta potrebuje, da lahko prevzame odgovornost za zdravilo. Proizvajalec vlagatelju pisno potrdi, da zagotavlja konsistentnost med serijami, ter da ne bo spreminjal postopka proizvodnje ali specifikacij, ne da bi o tem obvestil vlagatelja. Dokumenti in podrobni podatki, priloženi predlogu za tovrstno spremembo, se predložijo pristojnim organom; navedeni dokumenti in podrobnosti se predložijo tudi vlagatelju, če zadevajo odprti del glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini.

(9) Posebni ukrepi za preprečevanje prenašanja spongiformnih encefalopatij (snovi, ki izvirajo iz prežvekovalcev): pri vsaki fazi postopka proizvodnje mora vlagatelj dokazati skladnost uporabljenih snovi z Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili na najmanjšo možno mero, ter v skladu z vsemi dopolnili navodil, ki jih je Komisija izdala v Uradnem listu Evropske unije. Skladnost z navedenimi navodili je po možnosti mogoče dokazati s predložitvijo certifikata ustreznosti pripadajoči monografiji Evropske farmakopeje, ki ga je izdala Evropska direkcija za

▼M2

kakovost zdravil, ali s predložitvijo znanstvenih podatkov, ki to skladnost dokazujejo.

(10) Za prisotnost naključnih snovi se predložijo podatki, ki ocenjujejo tveganje glede na možno onesnaženje z naključnimi snovmi, če so nevirusne ali virusne, kakor je določeno v ustreznih smernicah kot tudi ustrezni splošni monografiji in splošnem poglavju Evropske farmakopeje.

(11) Primerno podrobno se opišejo vse posebne naprave in oprema, ki se lahko uporabljajo v katerikoli fazi postopka proizvodnje in kontrolnih postopkih zdravila.

(12) Kadar je to uporabno, in če je potrebno, se predloži oznaka CE, ki se po zakonodaji Skupnosti zahteva pri medicinskih pripomočkih.

Posebna pozornost se posveti naslednjim izbranim elementom.

3.2.1 *Zdravilna(-e) učinkovina(-e)*

3.2.1.1 Splošni podatki in podatki o vhodnih snoveh in surovinah

(a) Predložijo se podatki o nomenklaturi zdravilne učinkovine, vključno s priporočenim mednarodnim nezaščitenim imenom (INN), imenom iz Evropske farmakopeje, če je potrebno, ter kemijskim(-i) imenom(-i).

Navede se strukturna formula, vključno z relativno in absolutno stereokemijo, molekulsko formulo in relativno molsko maso. Pri biotehnoloških zdravilih se navede, če je to primerno, shematično zaporedje aminokislin in relativna molska masa.

Predloži se seznam fizikalno kemijskih in drugih ustreznih lastnosti zdravilne učinkovine, vključno z biološko aktivnostjo pri bioloških zdravilih.

(b) V tej prilogi so vhodne snovi vse snovi, iz katerih se proizvaja zdravilna učinkovina ali se iz njih ekstrahira.

Pri bioloških zdravilih so vhodne snovi vse snovi biološkega izvora, kot so mikroorganizmi, organi in tkiva rastlinskega ali živalskega izvora, celice ali tekočine (vključno s krvjo ali plazmo) človeškega ali živalskega izvora in biotehnološki celični konstrukti (celični substrati, če so rekombinantni ali ne, vključno s primarnimi celicami).

Biološko zdravilo je zdravilo, čigar zdravilna učinkovina je biološka snov. Biološka snov je snov, ki se proizvaja ali ekstrahira iz biološkega vira in za opis lastnosti in določitev kakovosti potrebuje kombinacijo fizikalno kemijskega biološkega preskušanja, skupaj s postopkom proizvodnje in kontrolo postopka. Za biološka zdravila se štejejo: imunološka zdravila in zdravila, pridobljena iz človeške krvi in človeške plazme, kakor so opredeljena v odstavkih (4) in (10) člena 1; zdravila, ki spadajo v področje dela A Priloge k Uredbi (EGS) št. 2309/93; zdravila za napredno zdravljenje, kakor so opredeljena v delu IV te priloge.

Vse ostale snovi, ki se uporabljajo za proizvodnjo ali ekstrahiranje zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, iz katerih pa se zdravilna učinkovina neposredno ne pridobiva, kakor so reagenti, gojišča, plodovni telečji serum, dodatki in pufri, ki se uporabljajo pri kromatografiji, itd., poznane kot surovine.

3.2.1.2 Postopek proizvodnje zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

(a) Opis postopka proizvodnje zdravilne učinkovine je vlagateljeva zaveza za proizvodnjo zdravilne učinkovine. Za primeren opis postopka proizvodnje in kontrol postopka se predložijo ustrezne informacije, kakor je določeno v smernicah, ki jih je objavila Agencija.

(b) Navede se seznam vseh snovi, potrebnih za proizvodnjo zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, ter opredeli, kje v postopku se posamezne snovi uporabljajo. Predložijo se podatki o kakovosti in kontroli teh snovi. Navedejo se podatki, ki dokazujejo, da snovi izpolnjujejo standarde, ki ustrezajo njihovi predvideni uporabi.

▼M2

Navede se seznam surovin in dokumentira njihova kakovost ter kontrole.

Navede se ime, naslov in odgovornost vsakega proizvajalca, vključno s pogodbeniki, in vsako predlagano mesto proizvodnje ali objekt, vključen v proizvodnjo in preskušanje.

(c) Za biološka zdravila veljajo naslednje dodatne zahteve.

Opiše in dokumentira se izvor in zgodovina vhodnih snovi.

Glede posebnih ukrepov za preprečevanje prenosa živalskih spongiformnih encefalopatij mora vlagatelj dokazati skladnost zdravilne učinkovine z Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa živalske spongiformne encefalopatije z zdravilom na najmanjšo možno mero, ter z vsemi dopolnili navodil, ki jih je Komisija izdala v Uradnem listu Evropske skupnosti.

Pri uporabi celičnih bank se prikaže, da so lastnosti celic ostale nespremenjene v času prenosa v proizvodnjo in pozneje.

Matični materiali, celične banke, zbiri seruma ali plazme in drugi materiali biološkega izvora, in kadarkoli je to mogoče, izvorni materiali, iz katerih se te snovi pridobivajo, se preskusijo na prisotnost naključnih snovi.

Če je prisotnost potencialno patogenih naključnih snovi neizogibna, se material uporablja samo, če nadaljnja obdelava zagotavlja njihovo odstranitev in/ali inaktivacijo, kar se validira.

Kadarkoli je to mogoče, proizvodnja cepiva temelji na sistemu matične serije ter na vzpostavljenih celičnih bankah. Pri bakterijskih in virusnih cepivih se lastnosti patogenih mikrobov prikažejo na matičnem materialu. Pri živih cepivih pa se stabilnost oslabitvenih lastnosti prikaže na matičnem materialu; če ta dokaz ne zadošča, se oslabitvene lastnosti prikažejo tudi v fazi proizvodnje.

Pri zdravilih, pridobljenih iz človeške krvi ali plazme se v skladu z določbami iz dela III te priloge opišejo in dokumentirajo izvor ter merila in postopki za zbiranje, prevoz in shranjevanje vhodne snovi.

Opišejo se proizvodni objekti in oprema.

(d) Predložijo se, kakor je ustrezno, preskusi in merila sprejemljivosti, izvedeni pri vsaki pomembni fazi, podatki o kakovosti in kontroli intermediatov in študije postopka validacije in/ali ovrednotenja.

(e) Če je prisotnost potencialno patogenih naključnih snovi neizogibna, se snov uporablja samo, če nadaljnja obdelava zagotavlja njihovo odstranitev in/ali inaktivacijo, to pa se validira v oddelku, ki obravnava ovrednotenje virusne varnosti.

(f) Predloži se opis in razprava o pomembnih spremembah postopka proizvodnje med razvojem in/ali mesta proizvodnje zdravilne učinkovine.

3.2.1.3 Lastnosti zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

Navedejo se podatki, ki pojasnjujejo sestavo in druge lastnosti zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin.

Predložijo se potrditev sestave zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin na osnovi fizikalno kemijskih in/ali imunološko kemijskih in/ali bioloških metod, ter podatki o nečistotah.

3.2.1.4 Kontrola zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

Predložijo se podrobni podatki o specifikacijah, uporabljenih pri rednih kontrolah zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, utemeljitev za izbiro teh specifikacij, analizne metode in ter njihova validacija.

Predložijo se rezultati kontrol, izvedenih na posameznih serijah, proizvedenih med razvojem.

3.2.1.5 Referenčni standardi ali snovi

Opredelijo in podrobno se opišejo referenčni pripravki in standardi. Kjer je ustrezno, se uporablja kemična in biološka referenčna snov Evropske farmakopeje.

▼M2

3.2.1.6 Vsebnik in sistem zapiranja zdravilne učinkovine

Predložijo se opis vsebnika in sistema(-ov) zapiranja ter njihove specifikacije.

3.2.1.7 Stabilnost zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

(a) Izdelajo se povzetki vrst opravljenih študij, uporabljenih protokolov in rezultatov študij

(b) V ustrezni strukturi se prikažejo podrobni rezultati študij stabilnosti, vključno s podatki o analiznih postopkih, uporabljenih za pridobitev podatkov in validacijo teh postopkov

(c) Predložita se protokol o stabilnosti, potem ko je zdravilo že dobilo dovoljenje za promet, ter zaveza o spremljanju stabilnosti.

3.2.2 *Končni izdelek*

3.2.2.1 Opis in sestava končnega izdelka

Predloži se opis končnega izdelka in njegova sestava. Podatki vključujejo opis farmacevtske oblike in sestave z vsemi sestavinami končnega izdelka, njihove količine na enoto, funkcijo sestavin:

— zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin,

— sestavine/sestavin pomožnih snovi, ne glede na njihovo vrsto ali uporabljeno količino, vključno z barvili, konzervansi, dodatki, stabilizatorji, zgoščevalci, emulgatorji, snovmi za izboljšanje okusa in aromami itd.,

— sestavin zunanjih delov zdravil, predvidenih, da jih bolnik zaužije ali prejme na kakšen drug način (trdih kapsul, mehkih kapsul, rektalnih kapsul, obloženih tablet, filmsko obloženih tablet, itd.),

— ti podrobni podatki se dopolnijo z vsemi pomembnimi podatki o vrsti vsebnika in, kadar je primerno, o načinu zapiranja vsebnika, skupaj s podrobnostmi o pripomočkih, s katerimi se zdravilo uporablja ali daje, in se izdajajo skupaj z zdravilom.

„Običajni strokovni izrazi“, ki se uporabljajo pri opisovanju sestavin zdravil, so, ne glede na uporabo drugih določb člena 8(3)(c):

— pri snoveh, ki so navedene v Evropski farmakopeji ali, če ne v tej, v farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov v glavi zadevne monografije, s sklicem na zadevno farmakopejo,

— pri ostalih snoveh, mednarodno nelastniško ime (INN), ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ali če tega ni, natančno znanstveno poimenovanje; snovi, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančnega znanstvenega imena, se opišejo z navedbo, kako in iz česa so bile pripravljene in, kadar je to primerno, dopolnijo z vsemi drugimi pomembnimi podrobnostmi,

— pri barvilih, označenih s številom „E“, ki jim je bilo dodeljeno v Direktivi Sveta 78/25/EGS z dne 12. decembra 1977 o približevanju zakonov držav članic v zvezi z barvili, ki se lahko dodajajo zdravilom ([1]) in/ali v Direktivi Evropskega parlamenta in Sveta 94/36/ES z dne 30. junija 1994 o barvilih za uporabo v živilih ([2]).

Za navedbo „količinske sestave“ zdravilne učinkovine/zdravilnih učinkovin končnih izdelkov je, odvisno od zadevne farmacevtske oblike, treba navesti maso ali število enot biološke aktivnosti na enoto odmerka ali enoto mase ali prostornine za vsako zdravilno učinkovino.

Zdravilne učinkovine, ki so prisotne v obliki zmesi ali derivatov, se navedejo količinsko z njihovo skupno maso in, če je potrebno ali primerno, z maso aktivnega dela ali delov molekule.

Pri zdravilih, ki vsebujejo zdravilno učinkovino, ki je prvič predmet vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v katerikoli državi članici, se navedba količine zdravilne učinkovine, ki je sol ali hidrat, sistematično izrazi glede na maso aktivnega dela ali delov molekule. Pri vseh zdravilih, ki pozneje pridobijo dovoljenje za promet v

([1]) UL L 11, 14.1.1978, str. 18.
([2]) UL L 237, 10.9.1994, str. 13.

▼M2

državah članicah, se količinska sestava za isto zdravilno učinkovino navede na enak način.

Enote biološke aktivnosti se uporabljajo za učinkovine, ki jih molekularno ni mogoče opredeliti. Če je Svetovna zdravstvena organizacija opredelila mednarodno enoto biološke aktivnosti, se ta uporablja. Če mednarodna enota ni opredeljena, se enote biološke aktivnosti izrazijo tako, da dajejo nedvoumno informacijo o aktivnosti učinkovin in, kadar je to uporabno, s pomočjo enot Evropske farmakopeje.

3.2.2.2 Farmacevtski razvoj

To poglavje obravnava podatke o razvojnih študijah, ki se izvedejo zaradi dokazovanja, da so farmacevtska oblika, formulacija, postopek proizvodnje, sistem zapiranja vsebnika, mikrobiološki parametri in navodila za uporabo primerni za predvideno uporabo, navedeno v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

Študije, opisane v tem poglavju, se razlikujejo od običajnih kontrolnih preskusov, ki se izvajajo po specifikacijah. Opredelijo in opišejo se kritični parametri formulacije in parametri postopka proizvodnje, ki lahko vplivajo na ponovljivost serije, obnašanje in kakovost zdravila. Za dodatne spremljajoče podatke se, kadar je to primerno, navedejo sklici na ustrezna poglavja modula 4 (poročila o nekliničnih študijah) in modula 5 (poročila o kliničnih študijah) vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

(a) Dokumentira se združljivost zdravilne učinkovine s pomožnimi snovmi, pa tudi ključne fizikalno kemijske lastnosti zdravilne učinkovine, ki lahko vplivajo na obnašanje končnega izdelka, ali medsebojna združljivost različnih zdravilnih učinkovin, če gre za kombinirana zdravila.

(b) Dokumentira se izbira pomožnih snovi, zlasti tistih, ki se nanašajo na njihove funkcije in koncentracijo.

(c) Predloži se opis razvoja končnega izdelka ob upoštevanju predlaganega načina dajanja in uporabe.

(d) Za vse presežke v formulaciji(-ah) je potebna utemeljitev.

(e) Kar zadeva fizikalno kemijske in biološke lastnosti, se obravnavajo in dokumentirajo vsi parametri v zvezi z obnašanjem končnega izdelka.

(f) Predložijo se izbira in optimizacija postopka proizvodnje ter razlike med postopkom(-i) proizvodnje, ki se uporablja(-jo) za proizvodnjo ključnih kliničnih serij, ter postopkom, ki se uporablja za proizvodnjo predlaganega končnega izdelka.

(g) Dokumentira se ustreznost vsebnika in sistema zapiranja, ki se uporablja za shranjevanje, odpremo in uporabo končnega izdelka. Morda je treba upoštevati možno interakcijo med zdravilom in vsebnikom.

(h) Mikrobiološki parametri farmacevtske oblike v zvezi z nesterilnimi in sterilnimi izdelki so v skladu z Evropsko farmakopejo in se dokumentirajo, kakor je v njej predpisano.

(i) Za predložitev ustreznih podatkov, ki so v pomoč pri označevanju, se dokumentira združljivost končnega izdelka s topilom(-i) za rekonstitucijo ali pripomočki za odmerjanje.

3.2.2.3 Postopek proizvodnje končnega izdelka

(a) Opis postopka proizvodnje, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi člena 8(3)(d), je zasnovan tako, da daje ustrezen strnjen pregled vrste uporabljenih delovnih postopkov.

V ta namen opis vsebuje vsaj:

— navedbo različnih faz proizvodnje, vključno s kontrolami postopka in ustreznimi merili sprejemljivosti tako, da se lahko naredi ocena, ali bi uporabljeni delovni postopki za proizvodnjo farmacevtske oblike lahko povzročili neželeno spremembo pri sestavinah,

▼M2

— v primeru neprekinjene proizvodnje, vse podrobnosti o previdnostnih ukrepih, da se zagotovi homogenost končnega izdelka,

— poskusne študije, ki validirajo postopek proizvodnje, kadar se uporablja nestandarden postopek proizvodnje ali kadar je pomemben za izdelek,

— pri sterilnih zdravilih, podrobnosti o uporabljenih postopkih sterilizacije in/ali aseptičnih postopkih,

— podrobna sestava serije.

Navede se ime, naslov in odgovornost vsakega proizvajalca, vključno s pogodbeniki in vsako predlagano mesto proizvodnje ali objekt, vključen v proizvodnjo in preskušanje.

(b) Vključijo se podrobni podatki v zvezi s kontrolnimi preskusi izdelka, ki se lahko izvajajo med katero koli vmesno fazo postopka proizvodnje, da se zagotovi konsistentnost postopka proizvodnje.

Ti preskusi so pomembni za preverjanje skladnosti zdravila s sestavo, če vlagatelj izjemoma predlaga analizno metodo za preskušanje končnega izdelka, ki ne vključuje določanja vsebnosti vseh zdravilnih učinkovin (ali vseh sestavin pomožnih snovi ob upoštevanju enakih zahtev kot za zdravilne učinkovine).

Enako velja, kadar je kontrola kakovosti končnega izdelka odvisna od preskusov medfazne kontrole, zlasti, če je zdravilo bistveno opredeljeno s postopkom priprave.

(c) Predložijo se opis, dokumentacija in rezultati validacijskih študij za pomembne faze ali pomembna določanja vsebnosti, ki se uporabljajo v postopku proizvodnje.

3.2.2.4 Kontrola pomožnih snovi

(a) Navede se seznam vseh snovi, potrebnih za proizvodnjo pomožne(-ih) snovi in opredeli, kje v postopku se posamezne snovi uporabljajo. Predložijo se podatki o kakovosti in kontroli teh snovi. Navedejo se podatki, ki dokazujejo, da snovi izpolnjujejo standarde, ustrezne za predvideno uporabo.

Barvila morajo v vseh primerih izpolnjevati zahteve direktiv 78/25/EGS in/ali 94/36/ES. Barvilo mora izpolnjevati tudi merila čistosti, kakor so določena v Direktivi 95/45/ES in njenih dopolnilih.

(b) Podrobno se navedejo specifikacije in utemeljitev za vsako pomožno snov. Opišejo se analizni postopki in ustrezno validirajo.

(c) Posebna pozornost se posveča pomožnim snovem človeškega ali živalskega izvora.

Kar zadeva posebne ukrepe za preprečevanje prenosa živalskih spongiformnih encefalopatij, mora vlagatelj tudi za pomožne snovi dokazati, da je zdravilo proizvedeno skladno z Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa živalske spongiformne encefalopatije z zdravilom na minimum, ter z vsemi dopolnili navodil, ki jih je Komisija izdala v *Uradnem listu Evropske unije*.

Skladnost z navedenimi navodili je mogoče dokazati po možnosti s predložitvijo certifikata o ustreznosti pripadajoči monografiji o prenosljivih spongiformnih encefalopatijah Evropske farmakopeje ali z vročitvijo znanstvenih podatkov, ki utemeljujejo skladnost.

(d) Nove pomožne snovi

V skladu z obliko zdravilne učinkovine, opisane predhodno, se za pomožno(-e) snov(-i), ki se v zdravilu uporablja(-jo) prvič ali je pot uporabe nova, predložijo vse podrobnosti postopka proizvodnje, opis lastnosti in kontrol, s sklicevanjem na spremljajoče podatke o klinični ali neklinični varnosti.

Predloži se dokument, ki vključuje podrobne kemijske, farmacevtske in biološke podatke. Ti podatki se strukturirajo po enakem vrstnem redu kakor poglavje, ki obravnava zdravilno(-e) učinkovino(-e) modula 3.

Podatki o novi(-ih) pomožni(-ih) snovi(-eh) se lahko predložijo kot samostojen dokument ob upoštevanju strukture, opisane v pred-

▼M2

hodnem odstavku. Kadar vlagatelj ni proizvajalec nove pomožne snovi, se mu navedeni samostojni dokument da na voljo za predložitev pristojnemu organu.

Dodatni podatki o študijah toksičnosti z novo pomožno snovjo se navedejo v modulu 4 dokuemntacije.

Klinične študije se predložijo v modulu 5.

3.2.2.5 Kontrola končnega izdelka

Pri kontroli končnega izdelka, je serija zdravila entiteta, ki obsega vse enote farmacevtske oblike, ki so proizvedene iz iste začetne količine snovi in so bile podvržene istim vrstam delovnih postopkov proizvodnje in/ali sterilizacije, ali v primeru neprekinjenega postopka proizvodnje, vse enote, proizvedene v določenem časovnem obdobju.

V času proizvodnje največja dopustna meja odstopanja vsebnosti zdravilne učinkovine v končnem izdelku ne presega ± 5 %, razen če za to ni ustrezne utemeljitve.

Predložijo se podrobni podatki o specifikacijah (za sproščanje in do izteka roka uporabnosti), utemeljitev za njihovo izbiro, analizne metode in njihova validacija.

3.2.2.6 Referenčni standardi ali snovi

Referenčni pripravki in standardi, ki se uporabljajo za preskušanje končnih izdelkov, se opredelijo in podrobno opišejo, če niso že prej navedeni v oddelku v zvezi z zdravilno učinkovino.

3.2.2.7 Vsebnik in zapiranje končnega izdelka

Predloži se opis vsebnika in sistema(-ov) zapiranja, vključno z opredelitvijo vseh snovi stične ovojnine ter njihovih specifikacij. Specifikacije vključujejo opis in identifikacijo. Kadar je to primerno, se vključijo metode (z validacijo), ki jih farmakopeja ne vsebuje.

Za snovi nefunkcionalne zunanje ovojnine se predloži samo kratek opis. Za snovi funkcionalne zunanje ovojnine se predložijo dodatni podatki.

3.2.2.8 Stabilnost končnega izdelka

(a) Predložijo se povzetki vrst opravljenih študij, uporabljenih protokolov in rezultatov študij.

(b) V ustrezni strukturi se predložijo podrobni rezultati študij stabilnosti, vključno s podatki o analiznih postopkih, uporabljenih za pridobitev podatkov, ter o validaciji teh postopkov; pri cepivih se predložijo, kadar je to primerno, podatki o kumulativni stabilnosti;

(c) Predložita se protokol o stabilnosti, potem ko je zdravilo že dobilo dovoljenje za promet, ter zaveza o spremljanju stabilnosti.

4. MODUL 4: NEKLINIČNA POROČILA

4.1 **Struktura in oblika**

Splošna struktura modula 4 je, kakor sledi:

— Pregled vsebine

— Poročila o študijah

  — *Farmakologija*

    — Primarna farmakodinamika

    — Sekundarna farmakodinamika

    — Farmakologija varnosti

    — Farmakodinamične interakcije

  — *Farmakokinetika*

    — Analizne metode in validacijska poročila

    — Absorpcija

    — Porazdelitev

▼M2

— Presnova

— Izločanje

— Farmakokinetične interakcije (neklinične)

— Druge farmakokinetične študije

— *Toksikologija*

— Toksičnost pri enkratnem odmerku

— Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

— Genotoksičnost

— In vitro

— In vivo (vključno s spremljajočimi toksikološko-kinetičnimi ovrednotenji)

— Rakotvornost

— Dolgotrajne študije

— Kratkotrajne in srednjetrajne študije

— Druge študije

— Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

— Rodnost in zgodnji razvoj zarodka

— Razvoj zarodka/plodu

— Razvoj pred rojstvom in po njem

— Študije, pri katerih se mladičem (nedoraslim živalim) dajejo odmerki in/ali se nadalje ovrednotijo

— Lokalna toleranca

— *Druge študije toksičnosti*

— Antigenost

— Imunotoksičnost

— Študije mehanizmov

— Odvisnost

— Presnovki

— Nečistote

— Drugo

— Navedba literature

4.2 **Vsebina: temeljna načela in zahteve**

Posebna pozornost se posveti naslednjim izbranim elementom.

(1) Farmakološki in toksikološki preskusi morajo pokazati:

(a) morebitno toksičnost zdravila in vse nevarne ali neželene toksične učinke, ki lahko nastopijo v predlaganih pogojih uporabe pri ljudeh; te je treba ovrednotiti v zvezi z zadevnimi patološkimi stanji;

(b) farmakološke lastnosti zdravila v kakovostni in količinski povezavi do predlagane uporabe pri ljudeh. Vsi rezultati morajo biti zanesljivi ter splošno uporabni. Kadarkoli je primerno, se pri načrtovanju eksperimentalnih metod ter pri ovrednotenju rezultatov uporabijo matematične in statistične metode.

Potrebno pa je tudi, da so kliniki obveščeni o terapevtskem in toksikološkem potencialu zdravila.

(2) Pri bioloških zdravilih, kot so imunološka zdravila ter zdravila, pridobljena iz človeške krvi ali plazme, bo zahteve tega modula morda treba prilagoditi posameznim zdravilom; zato vlagatelj utemelji izvedeni program preskušanja.

▼M2

Pri pripravi programa preskušanja se upošteva naslednje:

vsi preskusi, ki zahtevajo večkratno dajanje zdravila, se načrtujejo tako, da upoštevajo možno indukcijo protiteles in z njimi povzročeno interferenco;

upoštevajo se raziskave vplivov na sposobnost razmnoževanja, toksičnosti za zarodek/plod in obporodne toksičnosti, mutagenega potenciala in rakotvornega potenciala. Kadar se potencial pripisuje sestavinam, ki niso zdravilne učinkovine, se študija lahko nadomesti z validacijo njihove odstranitve.

(3) Razišče se toksikologija in farmakokinetika pomožne snovi, ki se prvikrat uporablja na farmacevtskem področju.

(4) Kadar obstaja možnost značilne razgradnje med shranjevanjem zdravila, je treba preučiti toksikologijo razgradnih produktov.

4.2.1 *Farmakologija*

Farmakološka študija sledi dvema ločenima smerema pristopa.

— V prvi se ustrezno raziščejo in opišejo učinki v zvezi s predlagano terapevtsko uporabo. Kadar je mogoče, se uporabljajo priznane in validirane določitve vsebnosti, *in vivo* ter *in vitro*. Nove poskusne metode je treba opisati tako podrobno, da se omogoči njihova ponovljivost. Rezultati se izrazijo količinsko s pomočjo, na primer, krivulj odvisnosti učinka od odmerka, krivulj odvisnosti učinka od časa, itd. Kadarkoli je mogoče, se naredi primerjava s podatki o snovi ali snoveh s podobnim terapevtskim delovanjem.

— V drugi, vlagatelj opravi raziskavo možnih neželenih farmakodinamičnih učinkov snovi na fiziološke funkcije. Te raziskave se izvedejo ob izpostavljenosti v predvidenem terapevtskem območju in nad njim. Eksperimentalne metode, razen če gre za standardne postopke, je treba opisati tako podrobno, da se omogoči njihova ponovljivost, raziskovalec pa mora dokazati njihovo veljavnost. Opravi se raziskava vsake sumljive spremembe odzivov, ki so posledica ponavljajočega dajanja snovi.

Za farmakodinamično interakcijo zdravila se preskuse na kombinacijah zdravilnih učinkovin lahko spodbuja s farmakološkimi premisami ali z navedbami terapevtskega učinka. V prvem primeru farmakodinamična študija pokaže tiste interakcije, ki bi lahko pokazale pomembnost kombinacije pri terapevtski uporabi. V drugem primeru, kadar se znanstvena utemeljitev za kombinacijo ugotavlja s pomočjo terapevtskih poskusov, raziskava določi vsaj, ali se pričakovani učinki kombinacije lahko pokažejo na živalih, in opravi se vsaj raziskava pomembnosti vseh morebitnih dodatnih učinkov.

4.2.2 *Farmakokinetika*

Farmakokinetika vključuje študijo obnašanja zdravilne učinkovine in njenih presnovkov v organizmu in vključuje študijo absorpcije, porazdelitve, presnove (biotransformacije) in izločanja teh snovi.

Študijo navedenih različnih faz je mogoče izvajati predvsem s pomočjo fizikalnih, kemijskih ali morebiti bioloških metod in z opazovanjem dejanske farmakodinamične aktivnosti snovi same.

Podatki o porazdelitvi in izločanju so potrebni v vseh primerih, kjer so taki podatki nujno potrebni za določanje odmerjanja pri ljudeh, ter pri kemoterapevtikih (antibiotikih, itd.) ter snoveh, katerih uporaba je odvisna od njihovih nefarmakodinamičnih učinkov (npr. številne snovi za diagnostične namene, itd.).

Študije *in vitro* se lahko izvajajo tudi tako, da se izkoristi uporaba človeške snovi za primerjavo z živalsko snovjo (t.j. vezava na proteine, presnova, interakcije med zdravili).

Potrebna je farmakokinetična raziskava vseh farmakološko aktivnih učinkovin. Pri novih kombinacijah znanih snovi, raziskanih v skladu z določbami te direktive, farmakokinetične študije niso nujno potrebne, če se njihovo opustitev utemelji s preskusi toksičnosti ter terapevtskimi poskusi.

Oblikuje se farmakokinetični program, ki omogoča primerjavo med živaljo in človekom ter ekstrapolacijo.

▼M2

4.2.3 *Toksikologija*

(a) Toksičnost pri enkratnem odmerku

Toksičnost pri enkratnem odmerku je kakovostna in količinska študija toksičnih reakcij, ki so lahko posledica enkratnega dajanja zdravilne učinkovine ali učinkovin, ki jih vsebuje zdravilo, v deležih in v fizikalno-kemijskem stanju, v katerem so prisotne v obstoječem izdelku.

Toksičnost pri enkratnem odmerku je treba opraviti v skladu z ustreznimi smernicami, ki jih je objavila Agencija.

(b) Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Namen preskusov toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih je odkrivanje vsakih fizioloških in/ali anatomsko patoloških sprememb, ki jih povzroča ponavljajoče dajanje zdravilne učinkovine ali kombinacije zdravilnih učinkovin, ki jih preučujemo, ter določitev povezave med spremembami in odmerjanjem.

Na splošno je zaželeno, da se izvedeta dva preskusa: en kratkotrajen preskus, ki traja dva do štiri tedne, in drugi, ki je dolgotrajen. Trajanje dolgotrajnega preskusa je odvisno od pogojev klinične uporabe. Namen tega preskusa je opisati možne neželene učinke, na katere je treba biti pozoren pri v kliničnih študijah. Trajanje je opredeljeno v ustreznih smernicah, ki jih je objavila Agencija.

(c) Genotoksičnost

Namen študije mutagenega in klastogenega potenciala je pokazati spremembe, ki jih snov lahko povzroči v genskem materialu posameznikov ali celicah. Mutagene snovi lahko predstavljajo tveganje za zdravje, ker izpostavljenost mutagenu nosi tveganje sprožitve mutacije zarodne linije, z možnostjo podedovanja nepravilnosti ter tveganje somatskih mutacij, vključno z mutacijami, katerih posledica je rak. Te študije so obvezne za vsako novo snov.

(d) Rakotvornost

Preskusi za odkrivanje rakotvornih učinkov se običajno zahtevajo:

1. Te študije se izvedejo za vsako zdravilo, katerega klinična uporaba je predvidena za podaljšano obdobje bolnikovega življenja in ga bo prejemal nenehno ali v ponavljajočih odmerkih v presledkih.

2. Te študije se priporočajo za nekatera zdravila, če obstaja skrb zaradi njihovega rakotvornega potenciala, npr. zaradi zdravila iste skupine ali podobne strukture, ali zaradi dokazov v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih.

3. Študije nedvoumno genotoksičnih spojin niso potrebne, ker se za take spojine predpostavlja, da so kancerogene za vse vrste in pomenijo tveganje za ljudi. Če je tako zdravilo predvideno za kronično dajanje ljudem, bo za odkritje zgodnjih tumorogenih učinkov morda potrebna dolgotrajna študija.

(e) Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

Z ustreznimi preskusi se opravi raziskava možne prizadetosti sposobnosti razmnoževanja samca ali samice kot tudi škodljivih učinkov na potomce.

Ti preskusi vključujejo študije učinkov na sposobnost razmnoževanja odraslega samca ali samice, študije toksičnih in teratogenih učinkov na vseh stopnjah razvoja od spočetja do spolne zrelosti ter latentnih učinkov, ko je preiskovano zdravilo prejela samica v času brejosti.

Opustitev teh preskusov je treba ustrezno utemeljiti.

Odvisno od navedene uporabe zdravila, se lahko določijo dopolnilne študije, ki obravnavajo razvoj, ko zdravilo prejema mladič.

Študije toksičnosti za zarodek/plod je običajno treba izvajati na dveh vrstah sesalcev, od katerih ena ni glodalec. Obporodne in postnatalne študije se izvajajo na najmanj eni živalski vrsti. Kadar je presnova zdravila pri določeni vrsti podobna presnovi pri človeku, je zaželeno, da se ta živalska vrsta vključi. Prav

▼M2

tako je zaželeno, da je ena od živalskih vrst enaka kot pri preskusih toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih.

Pri določanju načrta študije se upošteva stanje znanstvenih dognanj v času predložitve vloge.

(f) Lokalna toleranca

Namen študij lokalne tolerance zdravila je preveriti toleranco zdravil (tako zdravilnih učinkovin kot pomožnih snovi) na delih telesa, ki lahko pridejo v stik z zdravilom kot posledica dajanja zdravila v klinični uporabi. Strategija preskusov je taka, da je mogoče razlikovati mehanske učinke dajanja zdravila ali samo fizikalno kemijsko delovanje zdravila od toksikološkega ali farmakodinamičnega delovanja.

Preskušanje lokalne tolerance se izvede s pripravkom, razvitim za ljudi, s pomočjo vehikla in/ali pomožnih snovi pri obravnavanju kontrolne(-ih) skupine/skupin. Kadar je to potrebno, se vključijo pozitivne kontrole/referenčne snovi.

Načrt preskusov lokalne tolerance (izbira vrste, trajanje, pogostost in pot dajanja zdravila, odmerki) bo odvisna od problema, ki ga je treba raziskati in predlaganih pogojev dajanja v klinični uporabi. Prikaže naj se reverzibilnost lokalnih lezij, kadar je to ustrezno.

Študije na živalih se lahko nadomestijo z validiranimi preskusi *in vitro*, pod pogojem, da so rezultati preskusov primerljive kakovosti in uporabnosti za namen ovrednotenja varnosti.

Pri kemikalijah, ki se nanašajo na kožo (npr. dermalne, rektalne, vaginalne), se potencial preobčutljivosti ovrednoti na vsaj enem preskusnem sistemu, ki je trenutno na voljo (preskus na morskem prašičku ali lokalna analiza limfnih vodov).

5. MODUL 5: POROČILA O KLINIČNIH ŠTUDIJAH

5.1 **Struktura in oblika**

Splošna struktura modula 5 je, kakor sledi:

— Pregled vsebine poročil o kliničnih študijah

— Navedba vseh kliničnih študij v obliki preglednice

— Poročila o kliničnih študijah

  — *Poročila o biofarmacevtskih študijah*

    — Poročila o študiji biološke uporabnosti

    — Poročila o primerjalnih študijah biološke uporabnosti in bioekvivalence

    — Poročilo o študiji korelacije *in vitro - in vivo*

    — Poročila o bioanaliznih in analiznih metodah

  — *Poročila o študijah, ki se nanašajo na farmakokinetiko ob uporabi človeških bioloških materialov*

    — Poročila o študijah vezave na proteine v plazmi

    — Poročila o študijah jetrne presnove in študije interakcij

    — Poročila o študijah, ki uporabljajo druge človeške biološke materiale

  — *Poročila o študijah farmakokinetike pri ljudeh*

    — Poročila o študijah farmakokinetike pri zdravih posameznikih in začetno prenašanje

    — Poročila o študijah farmakokinetike pri bolnikih in začetno prenašanje

    — Poročila o študijah farmakokinetike intrinzičnih faktorjev

    — Poročila o študijah farmakokinetike ekstrinzičnih faktorjev

    — Poročila o študijah farmakokinetike pri skupinah ljudi

  — *Poročila o študijah farmakodinamike pri ljudeh*

▼M2

— Poročila o študijah farmakodinamike in farmakokinetike/farmakodinamike pri zdravih posameznikih

— Poročila o študijah farmakodinamike in farmakokinetike/farmakodinamike pri bolnikih

— *Poročila o študijah učinkovitosti in varnosti*

— Poročila o študijah kontrolnih kliničnih študij, ki se nanašajo na določeno indikacijo

— Poročila o študijah nekontroliranih kliničnih študij

— Poročila o analizah podatkov iz več kot ene študije, vključno z vsemi morebitnimi formalnimi celostnimi analizami, metaanalizami in premostitvenimi analizami

— Poročila o drugih študijah

— *Poročila o izkušnjah po začetku trženja*

— Navedba literature

5.2 **Vsebina: temeljna načela in zahteve**

Posebna pozornost se posveti naslednjim izbranim elementom.

(a) Podrobni klinični podatki, ki jih je treba predložiti na podlagi členov 8(3)(i) in 10(1), morajo omogočati oblikovanje dovolj trdnega in znanstveno utemeljenega mnenja glede vprašanj, ali zdravilo izpolnjuje merila, ki vplivajo na pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Zato je temeljna zahteva, da se predložijo rezultati vseh kliničnih preskušanj, ugodnih ali neugodnih.

(b) Pred kliničnimi preskušanji je vedno treba opraviti ustrezne farmakološke in toksikološke preskuse, ki se izvedejo na živalih v skladu z zahtevami modula 4 te priloge. Raziskovalec se mora seznaniti z zaključki farmakoloških in toksikoloških študij in vlagatelj mu mora predložiti vsaj brošuro za raziskovalca, ki je sestavljena iz vseh pomembnih informacij, ki so znane pred začetkom kliničnega preskušanja, vključno s kemijskimi, farmacevtskimi in biološkimi podatki, toksikološkimi, farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi podatki pri živalih ter rezultati prejšnjih kliničnih preskušanj, z ustreznimi podatki, ki utemeljujejo vrsto, obseg in trajanje predlaganega preskušanja; na zahtevo se predložijo popolna farmakološka in toksikološka poročila. Pri snoveh človeškega ali živalskega izvora se uporabijo vsa razpoložljiva sredstva, da se pred začetkom preskušanja zagotovi varnost pred prenosom povzročiteljev infekcij.

(c) Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo poskrbeti, da lastniki podatkov hranijo bistvene dokumente kliničnega preskušanja (vključno z obrazci za poročanje o primerih), razen zdravstvene dokumentacije udeleženca v preskušanju:

— vsaj 15 let po zaključku ali prenehanju preskušanja,

— ali vsaj dve leti po izdaji zadnjega dovoljenja za promet z zdravilom v Evropski skupnosti ali, ko v Evropski skupnosti ni več vlog v postopku ali v preučevanju,

— ali vsaj dve leti po uradnem prenehanju kliničnega razvoja preiskovanega zdravila.

Zdravstveno dokumentacijo udeležencev v preskušanju je treba hraniti v skladu z veljavno zakonodajo in v skladu z najdaljšim obdobjem, ki ga priporoča bolnišnica, zavod ali privatna praksa.

Dokumente pa je mogoče hraniti dlje, če tako zahtevajo veljavne predpisane zahteve ali dogovor z naročnikom preskušanja. Odgovornost naročnika preskušanja je, da bolnišnico, zavod ali privatno prakso obvesti, kdaj navedenih dokumentov ni več potrebno hraniti.

Naročnik preskušanja ali drug lastnik podatkov hrani vso ostalo dokumentacijo, ki se nanaša na preskušanje, vse dokler ima zdravilo dovoljenje za promet. Ta dokumentacija vključuje: protokol, ki vključuje utemeljitev, cilje in statistični načrt ter metodologijo preskušanja, skupaj s pogoji izvedbe in vodenja, ter podrobnosti o preiskovanem zdravilu, referenčno zdravilo in/ali uporabljeni placebo; standardne delovne postopke; vsa pisna mnenja o protokolu in postopkih; brošuro za raziskovalca; obrazce za poročanje o

▼M2

primerih pri posameznikih, udeleženih v preskušanju; zaključno poročilo; potrdilo(-a) o presoji(-ah), če je(so) na voljo. Zaključno poročilo hrani naročnik preskušanja ali poznejši lastnik še pet let po izteku dovoljenja za promet z zdravilom.

Pri preskušanjih, ki jih opravlja Evropska skupnost, pa se imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dodatno dogovori za arhiviranje dokumentacije v skladu z določbami Direktive 2001/20/ES in podrobnimi izvedbenimi smernicami.

Vse spremembe lastništva podatkov se dokumentirajo.

Vsi podatki in dokumenti naj bodo na voljo v primeru zahteve ustreznih organov.

(d) Podrobni podatki vsakega kliničnega preskušanja morajo vsebovati dovolj podrobnosti, da se omogoči objektivna presoja:

— protokol, ki vključuje utemeljitev, cilje in statistični načrt ter metodologijo preskušanja, skupaj s pogoji izvedbe in vodenja, ter podrobnostmi o uporabljenem preiskovanem zdravilu,

— potrdilo(-a) o presoji(-ah), če je(so) na voljo,

— seznam raziskovalca(-ev), vsak raziskovalec pa navede svoje ime, naslov, zadolžitve, usposobljenost in klinične dolžnosti, izjavo o kraju preskušanja ter zbere podatke o vsakem posameznem bolniku, vključno z obrazcem za poročilo o primerih pri vsakem posamezniku, udeleženem v preskušanju,

— zaključno poročilo, ki ga podpiše raziskovalec, pri multicentričnih preskušanjih pa ga podpišejo raziskovalci ali glavni raziskovalec koordinator.

(e) Podrobne podatke zgoraj navedenih kliničnih preskušanj se pošlje pristojnim organom. Po dogovoru s pristojnimi organi pa vlagatelj lahko izpusti del teh informacij. Celotna dokumentacija se na zahtevo predloži takoj.

Raziskovalec v svojem zaključku o dokazih poskusa izrazi mnenje o varnosti zdravila v predpisanih pogojih uporabe, toleranci zdravila, učinkovitosti zdravila ter drugih koristnih informacijah glede na indikacije ter kontraindikacije, odmerjanje in povprečno trajanje zdravljenja, ter o vseh posebnih previdnostnih ukrepih med zdravljenjem ter kliničnih simptomih prevelikega odmerjanja. Pri poročanju o rezultatih multicentrične študije glavni raziskovalec v svojem zaključku v imenu vseh centrov poda mnenje o varnosti in učinkovitosti preiskovanega zdravila.

(f) Povzamejo se klinična opažanja pri posameznih preskušanjih, ki navajajo:

(1) število in spol udeležencev obravnavanih v preskušanju;

(2) izbor in starostno porazdelitev skupin bolnikov, udeleženih v preskušanju, ter primerjalne preskuse;

(3) število bolnikov, predčasno umaknjenih iz preskušanj ter razloge za tak umik;

(4) kadar so se izvajala kontrolna preskušanja pod zgoraj navedenimi pogoji, se navede, če kontrolna skupina:

— ni prejemala nobenega zdravljenja,

— ni prejemala placeba,

— je prejemala drugo zdravilo z znanim učinkom,

— je prejemala zdravljenje, ki je bilo različno od zdravljenja z zdravili.

(5) pogostost opaženih neželenih učinkov;

(6) podrobnosti o bolnikih, pri katerih je tveganje lahko povečano, npr. starejši, otroci, ženske med nosečnostjo ali menstruacijo, ali katerih fiziološko ali patološko stanje zahteva posebno obravnavo;

(7) parametre ali merila vrednotenja učinkovitosti ter rezultate glede na te parametre;

▼M2

(8) statistično ovrednotenje rezultatov, če to zahteva načrt preskušanj, ter vpletenih spremenljivih dejavnikov.

(g) Poleg tega raziskovalec vedno navede svoja opažanja o:

(1) vseh morebitnih znakih navajanja na zdravilo, zasvojenosti z zdravilom ter težavah odvajanja bolnikov od zdravila;

(2) vseh morebitnih opaženih interakcijah z drugimi zdravili, ki jih je bolnik hkrati prejemal;

(3) merilih, ki določajo izključitev nekaterih bolnikov iz preskušanj;

(4) vseh morebitnih smrtnih primerih med preskušanjem ali med nadaljevalnim obdobjem.

(h) Podrobni podatki o novih kombinacijah zdravilnih učinkovin morajo biti enaki podatkom, ki se zahtevajo za nova zdravila in morajo dokazovati varnost in učinkovitost kombinacije.

(i) Obrazložiti je treba popolno ali delno opustitev podatkov. Če so rezultati, dobljeni v času preskušanj, nepričakovani, je treba opraviti dodatne predklinične toksikološke in farmakološke preskuse, ter jih ponovno preučiti.

(j) Če je zdravilo predvideno za dolgotrajno dajanje, se podajo podrobni podatki za vsako spremembo farmakološkega delovanja pri ponavljajočem dajanju zdravila, ter določi dolgotrajno odmerjanje.

5.2.1 *Poročila o biofarmacevtskih študijah*

Predložijo se poročila o študiji biološke uporabnosti, primerjalni biološki uporabnosti, poročila o bioekvivalenčni študiji, poročila o študiji korelacije *in vitro* ter *in vivo*, ter bioanalizne in analizne metode.

Opravi se ocena biološke uporabnosti, kadar je treba dokazati bioekvivalenco za zdravilo iz člena 10(1)(a).

5.2.2 *Poročila o študijah, ki se nanašajo na farmakokinetiko ob uporabi človeških bioloških materialov*

V tej prilogi so človeški biološki materiali vsi proteini, celice, tkiva in sorodne snovi, ki se pridobivajo iz človeških virov in se uporabljajo *in vitro* ali *ex vivo* za presojo farmakokinetičnih lastnosti učinkovin.

V ta namen se predložijo poročila o študiji vezave na beljakovine plazme, študijah jetrne presnove in interakcijah zdravilnih učinkovin ter študijah, ki uporabljajo druge človeške biološke materiale.

5.2.3 *Poročila o farmakokinetičnih študijah pri ljudeh*

(a) Opišejo se naslednje farmakokinetične lastnosti:

— absorpcija (stopnja in obseg),

— porazdelitev,

— presnova,

— izločanje.

Opišejo se klinično pomembne značilnosti, ki vključujejo globlji pomen kinetičnih podatkov za predpisano odmerjanje, zlasti pri bolnikih s tveganjem, in razlike med človekom in živalsko vrsto, uporabljenimi v predkliničnih študijah.

Poleg standardnih večvzorčnih farmakokinetičnih študij tudi farmakokinetične analize na skupinah ljudi na podlagi razpršenega vzorčenja med kliničnimi študijami lahko obravnavajo vprašanja o prispevanju intrinzičnih in ekstrinzičnih faktorjev k spreminjanju odnosa med odmerkom in farmakokinetičnim odzivom. Predložijo se poročila o farmakokinetičnih študijah in študijah začetnega prenašanja pri zdravih udeležencih preskušanja in pri bolnikih, poročila o farmakokinetičnih študijah za presojo učinkov intrinzičnih in ekstrinzičnih faktorjev, ter poročila o farmakokinetičnih študijah na skupini ljudi.

▼M2

(b) Če se bo zdravilo običajno dajalo hkrati z drugimi zdravili, se podajo podrobni podatki o preskusih skupnega dajanja zdravil, da se dokaže možna sprememba farmakološkega delovanja.

Opravi se raziskava farmakokinetičnih interakcij med zdravilno učinkovino in drugimi zdravili ali snovmi.

5.2.4 *Poročila o farmakodinamičnih študijah pri ljudeh*

(a) Dokaže se farmakodinamično delovanje v povezavi z učinkovitostjo, vključno:

— s povezavo med odmerkom in njegovim odzivom ter časovni potek,

— z utemeljitvijo odmerjanja in pogojev dajanja zdravila,

— z načinom delovanja, če je mogoče.

Opiše se farmakodinamično delovanje, ki ni povezano z učinkovitostjo.

Dokazovanje farmakodinamičnih učinkov pri ljudeh samo po sebi še ni dovolj za utemeljitev zaključkov glede kakršnega koli posebnega potencialnega terapevtskega učinka.

(b) Če se bo zdravilo običajno dajalo hkrati z drugimi zdravili, se podajo podrobni podatki o preskusih skupnega dajanja zdravil, da se dokaže možna sprememba farmakološkega delovanja.

Opravi se raziskava farmakokinetičnih interakcij med zdravilno učinkovino in drugimi zdravili ali snovmi.

5.2.5 *Poročila o študijah učinkovitosti in varnosti*

5.2.5.1 Poročila o kontroliranih kliničnih študijah, ki se nanašajo na določeno indikacijo

Na splošno se klinična preskušanja, če je mogoče, opravljajo kot „kontrolirana klinična preskušanja“, naključna in kot primerna, proti placebu in proti že uveljavljenemu zdravilu z dokazano terapevtsko vrednostjo; kakršenkoli drug načrt je treba utemeljiti. Zdravljenje kontrolnih skupin se spreminja od primera do primera in je odvisno od etičnih vidikov in terapevtskega področja; tako je v nekaterih primerih morda bolje primerjati učinkovitost novega zdravila z učinkovitostjo že uveljavljenega zdravila z dokazano terapevtsko vrednostjo, kot pa z učinkom placeba.

(1) Kolikor je mogoče, in zlasti pri preskušanjih, kjer učinka zdravila ni mogoče objektivno izmeriti, je treba za preprečitev pristranskosti ukrepati tako, da se vključijo metode naključnih in slepih vzorcev.

(2) Protokol preskušanja mora vključevati natančen opis statističnih metod, ki se bodo uporabljale, število bolnikov ter razloge za njihovo vključitev (upoštevajoč izračune moči preskušanja), raven pomembnosti, ki se bo uporabljala, ter opis statistične enote. Dokumentirajo se ukrepi za preprečitev pristranskosti, zlasti metod naključnih vzorcev. Vključitev velikega števila posameznikov v preskušanje se ne sme šteti kot primerno nadomestilo za pravilno kontrolirano preskušanje.

Pregledajo se podatki o varnosti ob upoštevanju smernic, ki jih je objavila Komisija, posebna pozornost pa se posveti učinkom, ki so posledica sprememb odmerka ali potrebe po hkratnem zdravljenju, resnim neželenim učinkom, učinkom, ki imajo za posledico umik zdravila in smrti. Opišejo se vsi bolniki ali skupine bolnikov s povečanim tveganjem, zlasti pa se pozornost posveti potencialno ranljivim bolnikom, ki so prisotni v manjšem številu, npr. otroci, nosečnice, starejši rahlega zdravja, ljudje z izrazitimi bolezenskimi spremembami presnove ali izločanja, itd. Opiše se globlji pomen ovrednotenja varnosti za možne uporabe zdravila.

5.2.5.2 Poročila o nekontroliranih kliničnih študijah analiz podatkov iz več kot ene študij in druga poročila kliničnih študijah

Predložijo se naslednja poročila.

▼M2

5.2.6 *Poročila o izkušnjah z zdravilom po začetku trženja*

Če je zdravilo že pridobilo dovoljenje za promet v drugih državah, se predložijo podatki o neželenih učinkih zadevnega zdravila ter zdravil, ki vsebujejo enako(-e) zdravilno(-e) učinkovino(-e), po možnosti v povezavi s pogostnostjo uporabe.

5.2.7 *Obrazci za poročanje o posameznih primerih in seznami posameznih primerov bolnikov*

Ko se obrazci za poročanje o posameznih primerih in seznami posameznih primerov bolnikov predložijo v skladu z ustrezno smernico, ki jo je objavila Agencija, se predložijo in oblikujejo v enakem vrstnem redu kot poročila o kliničnih študijah in se razvrstijo po študijah.

DEL II

POSEBNE DOKUMENTACIJE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM IN ZAHTEVE

Nekatera zdravila so tako posebna, da je treba prilagoditi vse zahteve vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, kakor so določene v delu I te priloge. Da bi se upoštevala taka posebna stanja, vlagatelji upoštevajo ustrezno in prilagojeno obliko dokumentacije.

1. DOBRO UVELJAVLJENA MEDICINSKA UPORABA

Za zdravila, katerih zdravilna(-e) učinkovina(-e) ima(-)jo, „dobro uveljavljeno medicinsko uporabo“, kakor je navedena v členu 10(1)(a)(ii), s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo stopnjo varnosti, se uporabljajo naslednja posebna pravila.

Vlagatelj predloži module 1, 2 in 3, kakor je opisano v delu I te priloge.

Pri modulih 4 in 5, se neklinične in klinične lastnosti obravnavajo v podrobni znanstveni bibliografiji.

Za dokazovanje dobro uveljavljene medicinske uporabe se uporabljajo naslednja posebna pravila:

(a) Dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri ugotavljanju dobro uveljavljene medicinske uporabe sestavin zdravila, so:

— časovno obdobje, v katerem se učinkovina že uporablja,

— količinski vidik uporabe učinkovine,

— stopnja znanstvenega zanimanja pri uporabi učinkovine (ki se odraža v objavljeni znanstveni literaturi), ter

— sovisnost znanstvenih ocen.

Za ugotavljanje „dobro uveljavljene uporabe“ različnih učinkovin bodo za to morda potrebna različna časovna obdobja. V vsakem primeru pa časovno obdobje, potrebno za ugotavljanje dobro uveljavljene medicinske uporabe sestavine zdravila, ne sme biti krajše od enega desetletja od prve sistematične in dokumentirane uporabe učinkovine kot zdravila v Skupnosti.

(b) Dokumentacija, ki jo vlagatelj predloži, naj vključuje vse vidike ocene varnosti in/ali učinkovitosti in mora vključevati ali se sklicevati na pregled ustrezne literature, ob upoštevanju študij pred začetkom in po začetku trženja ter objavljene znanstvene literature o izkušnjah v obliki epidemioloških študij in zlasti primerjalnih epidemioloških študij. Predložiti je treba vso dokumentacijo, ugodno ali neugodno. Glede na določbe o „dobro uveljavljeni medicinski uporabi“ je zlasti treba pojasniti, da bibliografski sklic na druge vire dokazov (študije po začetku prodaje, epidemiološke študije, itd.), in ne samo podatki o preskusih in preskušanjih, lahko služijo kot veljaven dokaz za varnost in učinkovitost zdravila, če neka uporaba zadovoljivo pojasnjuje in utemeljuje uporabo teh virov podatkov.

(c) Posebno pozornost je treba posvetiti manjkajočim podatkom in obvezno podati utemeljitev, zakaj prikaz sprejemljive stopnje varnosti in/ali učinkovitosti zadošča, čeprav nekatere študije manjkajo.

▼M2

(d) V pregledih neklinične in/ali klinične dokumentacije je treba obrazložiti pomembnost vseh predloženih podatkov o zdravilu, ki se razlikuje od zdravila, namenjenega za trženje. Presoditi je treba, ali se preiskovano zdravilo lahko šteje kot podobno zdravilu, za katerega je že bila predložena vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, kljub obstoječim razlikam.

(e) Izkušnje z drugimi zdravili po začetku trženja, ki vsebujejo enake sestavine, so posebnega pomena, zato morajo vlagatelji to še posebej poudariti.

2. BISTVENO PODOBNA ZDRAVILA

(a) Vloge na podlagi člena 10(1)(a)(i) (bistveno podobna zdravila) vključujejo podatke, opisane v modulih 1, 2 in 3 dela 1 te priloge, če je vlagatelj dobil soglasje imetnika izvirnega dovoljenja za promet z zdravilom, da se sklicuje na vsebino modulov 4 in 5.

(b) Vloge na podlagi člena 10(1)(a)(iii) (bistveno podobna zdravila, to je generična zdravila) vključujejo podatke, opisane v modulih 1, 2 in 3 dela 1 te priloge, skupaj s podatki, ki prikazujejo biološko uporabnost in bioekvivalenco z izvirnim zdravilom, pod pogojem, da slednje ni biološko zdravilo (glejte del II, 4 Podobna biološka zdravila).

Pri teh zdravilih se pregledi/povzetki neklinične/klinične dokumentacije osredotočijo zlasti na naslednje elemente:

— utemeljitve za trditev o bistveni podobnosti,

— povzetek nečistot, prisotnih v serijah zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, ter nečistot v končnem izdelku (in kadar je to ustrezno, razgradnih produktov, ki nastajajo med shranjevanjem), kakor se predlagajo za uporabo v zdravilu, ki bo na trgu, skupaj z ovrednotenjem teh nečistot,

— ovrednotenje bioekvivalenčnih študij ali utemeljitev, zakaj študije niso bile izvedene glede na smernico, Raziskava biološke uporabnosti in bioekvivalenca,

— dopolnitev objavljene literature v zvezi z učinkovino in predloženo vlogo. Ta je v obliki za ta namen označenih člankov dosegljiva v „strokovnih revijah“,

— vsako trditev v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki ni poznana ali povzeta iz lastnosti zdravila in/ali terapevtske skupine, je treba obravnavati v pregledih/povzetkih neklinične/klinične dokumentacije in utemeljiti z objavljeno literaturo in/ali dodatnimi študijami,

— če je potrebno, mora vlagatelj za dokaz trditve o bistveni podobnosti predložiti dodatne podatke, s katerimi dokazuje enakovrednost lastnosti glede varnosti in učinkovitosti različnih soli, estrov ali derivatov zdravilne učinkovine, ki je že pridobila dovoljenje za promet.

3. DODATNI PODATKI, ZAHTEVANI V POSEBNIH PRIMERIH

Kadar zdravilna učinkovina bistveno podobnega zdravila vsebuje enako terapevtsko molekulo kot izvirno zdravilo, ki je že pridobilo dovoljenje za promet, povezano z različno soljo/estrskim kompleksom/derivat se prikaže dokaz, da ni nobene spremembe v farmakokinetiki molekule, farmakodinamiki in/ali v toksičnosti, ki bi lahko spremenila profil varnosti/učinkovitosti. Če ni tako, se ta povezava šteje kot nova zdravilna učinkovina.

Kadar je zdravilo predvideno za drugačno terapevtsko uporabo ali je v drugi farmacevtski obliki, ali se bo dajalo po različnih poteh ali v različnih odmerkih ali z različnim odmerjanjem, se predložijo rezultati ustreznih toksikoloških in farmakoloških preskusov in/ali kliničnih preskušanj.

4. PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA

Določbe člena 10(1)(a)(iii) morda ne bodo zadoščale v primeru bioloških zdravil. Če podatki, ki se zahtevajo za bistveno podobna zdravila (generična zdravila) ne omogočajo prikaza podobne narave dveh bioloških zdravil, se predložijo dodatni podatki, zlasti toksikološki in klinični profil.

▼M2

Če vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom predloži neodvisni vlagatelj po izteku obdobja za varstvo podatkov in če gre za biološko zdravilo, kakor je opredeljeno v odstavku 3.2 dela I te priloge, ki se nanaša na izvirno zdravilo, ki je že pridobilo dovoljenje za promet v Skupnosti, se uporabi naslednji pristop:

— Podatki, ki jih je treba dostaviti, niso omejeni le na module 1, 2 in 3 (farmacevtski, kemijski in biološki podatki), ki jih dopolnjujejo podatki za bioekvivalenco in biološko uporabnost. Vrsta in količina dodatnih podatkov (to je toksikoloških in drugih nekliničnih in ustreznih kliničnih podatkov) se določi od primera do primera v skladu z ustreznimi znanstvenimi smernicami.

— Zaradi raznolikosti bioloških zdravil pristojne oblasti zahtevajo, da je treba opraviti identifikacijske študije, predvidene v modulih 4 in 5, ob upoštevanju posebne lastnosti vsakega posameznega zdravila.

Splošna načela, ki jih je treba uporabljati, se obravnavajo v smernici, ki upošteva lastnosti zadevnega biološkega zdravila, in jo je objavila Agencija. Če ima izvirno zdravilo, ki je že pridobilo dovoljenje za promet, več kot eno indikacijo, je treba utemeljiti učinkovitost in varnost zdravila, za katerega se trdi, da je podobno, ali, če je potrebno, prikazati ločeno za vsako od ugotovljenih indikacij.

5. ZDRAVILA Z DOLOČENO KOMBINACIJO

Vloge na podlagi člena 10(1)(b) se nanašajo na nova zdravila, proizvedena iz vsaj dveh zdravilnih učinkovin, ki predhodno še nista pridobili dovoljenja kot zdravilo z določeno kombinacijo.

Pri vlogah se za zdravilo z določeno kombinacijo predložijo celotno dokumentacijo (moduli 1 do 5). Kadar je to primerno, se predložijo podatki o mestih proizvodnje in naključnih snoveh ter ovrednotenju varnosti.

6. DOKUMENTACIJA ZA VLOGE V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Če vlagatelj lahko prikaže, kakor je določeno v členu 22, da ne more predložiti obširnih podatkov o učinkovitosti in varnosti v običajnih pogojih uporabe, ker:

— se z indikacijami, za katere je zadevno zdravilo predvideno, sooča tako redko, da se ne more smiselno pričakovati, da bo predložil obširne dokaze, ali

— obsežnih informacij ni mogoče predložiti zaradi trenutnega stanja znanstvenih dognanj, ali

— bi bilo zbiranje tovrstnih informacij v nasprotju s splošno sprejetimi načeli medicinske etike,

se dovoljenje za promet z zdravilom lahko izda z določitvijo posebnih obveznosti.

Te obveznosti lahko vključujejo naslednje:

— vlagatelj zaključi določen program študij v časovnem obdobju, ki ga določi pristojni organ, dobljeni rezultati pa so osnova za ponovno oceno razmerja korist/tveganje,

— izdaja zadevnega zdravila je le na zdravniški recept in se v določenih primerih lahko daje samo pod strogim zdravniškim nadzorom, po možnosti v bolnišnici ter v primeru radiofarmacevtskih izdelkov pod nadzorom pooblaščene osebe,

— navodilo za uporabo in vse ostale zdravstvene informacije usmerijo zdravnikovo pozornost na dejstvo, da so podrobni podatki, ki so na voljo o zadevnem zdravilu, v določenih posebnih pogledih še vedno nezadostni.

7. MEŠANE VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mešane vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom so vloge, pri katerih je modul 4 in/ali 5 sestavljen iz kombinacije poročil omejenih nekliničnih in/ali kliničnih študij, ki jih je vlagatelj opravil, ter sklicev na bibilografijo. Vsi ostali moduli so sestavljeni v skladu s strukturo, opisano v delu I te priloge. Pristojni organ sprejme predlagano strukturo, predloženo s strani vlagatelja, od primera do primera.

▼M2

DEL III

POSEBNA ZDRAVILA

V tem delu so določene posebne zahteve v zvezi z naravo določenih zdravil.

1. BIOLOŠKA ZDRAVILA

1.1 **Zdravila, pridobljena iz plazme**

Pri zdravilih, pridobljenih iz človeške krvi ali plazme in z odstopanjem od določb modula 3, se zahteve za dokumentacijo, navedene v „Podatkih o vhodnih snoveh in surovinah“, pri vhodnih snoveh, proizvedenih iz človeške krvi/plazme, lahko nadomestijo z glavno dokumentacijo o plazmi, potrjeno v skladu s tem delom.

(a) Načela

Za namene te priloge:

— Glavna dokumentacija o plazmi je samostojna dokumentacija, ločena od dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki zagotavlja vse pomembne podrobne podatke o lastnostih celotne človeške plazme, ki se uporablja kot vhodna snov in/ali surovina za proizvodnjo pod/vmesnih frakcij, sestavin pomožnih snovi in zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, ki so del zdravil ali medicinskih pripomočkov, navedenih v Direktivi 2000/70/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. novembra 2000 o spremembi Direktive Sveta 93/42/ES o medicinskih pripomočkih, ki vsebujejo stabilne derivate človeške krvi ali človeške plazme [1].

— Vsak center ali ustanova za frakcioniranje človeške plazme pripravi in dopolnjuje sklop pomembnih podrobnih podatkov, ki se nanašajo na glavno dokumentacijo o plazmi.

— Vlagatelj za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom glavno dokumentacijo o plazmi predloži Agenciji ali pristojnemu organu. Kadar vlagatelj za pridobitev dovoljenja za promet ali imetnik dovoljenja za promet ni imetnik glavne dokumentacije o plazmi, je ta vlagatelju ali imetniku na voljo za predložitev pristojnemu organu. V vsakem primeru vlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet prevzameta odgovornost za zdravilo.

— Pristojni organ, ki ocenjuje dovoljenje za promet z zdravilom, pričakuje, da bo Agencija certifikat izdala pred odločitvijo o vlogi.

— Vse dokumentacije za pridobitev dovoljenja, ki vključujejo sestavino, pridobljeno iz človeške plazme, se sklicujejo na glavno dokumentacijo o plazmi, ki ustreza plazmi, uporabljeni kot vhodna snov ali surovina.

(b) Vsebina

V skladu z določbami člena 109, spremenjenega z Direktivo 2002/98/ES, ki se nanaša na zahteve za darovalce in preskušanje darovane plazme, glavna dokumentacija o plazmi vsebuje podatke o plazmi, uporabljeni kot vhodna snov ali surovina, zlasti:

(1) Izvor plazme

(i) podatke o centrih ali ustanovah, v katerih se kri/plazma zbira, vključno z inšpekcijskim pregledom in odobritvijo, ter epidemiološke podatke o infekcijah, ki so prenosljive s krvjo.

(ii) podatke o centrih ali ustanovah, v katerih se izvaja preskušanje darovane plazme in zbirov plazme, vključno z inšpekcijskim pregledom in stanjem odobritve.

(iii) merila selekcije/izključitve darovalcev krvi/plazme.

(iv) vzpostavljeni sistem, ki omogoča sledenje poti posameznih darovanih količin krvi/plazme od ustanove, kjer je bila plazma/kri zbrana, do končnega izdelka in nasprotno.

(2) Kakovost in varnost plazme

(i) skladnost z monografijami Evropske farmakopeje

[1] UL L 313, 13.12.2000, str. 22.

▼M2

(ii) preskušanje darovane in zbrane krvi/plazme na povzročitelje infekcij, vključno s podatki o preskusnih metodah ter, pri zbiranju plazme, s podatki o validaciji uporabljenih preskusov.

(iii) tehnične značilnosti vrečk za zbiranje krvi in plazme, vključno s podatki o uporabljenih raztopinah antikoagulantov.

(iv) pogoji shranjevanja in transporta plazme.

(v) postopki v obdobju zadrževanja plazme pred sproščanjem („inventory hold“) in/ali obdobje karantene.

(vi) opis lastnosti zbira plazme.

(3) Sistem, vzpostavljen med proizvajalcem zdravila, pridobljenega iz plazme, in/ali frakcionarjem/predelovalcem, na eni strani, ter zbiranjem krvi/plazme in centri ali ustanovami za preskušanje, na drugi strani, ki opredeljuje pogoje njihove interakcije in dogovorjenih specifikacij.

V glavni dokumentaciji o plazmi se navede seznam zdravil, za katere glavna dokumentacija o plazmi velja, če so zdravila že pridobila dovoljenje za promet ali so v postopku pridobivanja dovoljenja, vključno z zdravili, navedenimi v členu 2 Direktive 2001/20/ES Evropskega parlamenta in sveta o izvajanju dobre klinične prakse pri vodenju kliničnih preskušanj zdravil za ljudi.

(c) **Vrednotenje in certificiranje**

— Za zdravila, ki še niso pridobila dovoljenja za promet, vlagatelj za pridobitev dovoljenja pristojnemu organu predloži popolno dokumentacijo ter priloži ločen glavno dokuemntacijo o plazmi, kadar ta še ni bila predložena.

— Glavna dokumentacija o plazmi Agencija znanstveno in strokovno oceni. Pri pozitivni oceni glavna dokumentacija o plazmi prejme certifikat o skladnosti z zakonodajo Skupnosti, kateremu je priloženo poročilo o oceni. Izdani certifikat velja na celotnem območju Skupnosti.

— Glavna dokumentacija o plazmi se vsako leto dopolnjuje z novimi podatki in ponovno certificira.

— Spremembe, s katerimi se dopolnjuje glavna dokumentacija o plazmi, morajo slediti postopku vrednotenja, ki ga določa Uredba Komisije (ES) št. 542/95 ([1]) o preučitvi sprememb dovoljenja za promet z zdravilom, ki spada v področje Uredbe Komisije (EGS) št. 2309/93 z dne 22. julija 1993, ki določa postopke Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za ljudi in uporabo v veterini ter ustanavlja Evropsko agencijo za vrednotenje zdravil ([2]). Pogoje za ocenjevanje navedenih sprememb določa Uredba (ES) št. 1085/2003.

— Kot drugo fazo določb iz prve, druge, tretje in četrte alinee pristojni organ, ki bo izdal ali je že izdal dovoljenje za promet z zdravilom, upošteva certificiranje, ponovno certificiranje ali spremembo glavne dokumentacije o plazmi za zadevno(a) zdravilo(a).

— Z odstopanjem od odločb druge alinee te točke (vrednotenje in certificiranje), kadar je glavna dokumentacija o plazmi ustrezna le za zdravila, pridobljena iz krvi/plazme, za katera je izdano dovoljenje za promet omejeno na eno samo državo, znanstveno in strokovno ovrednotenje navedene glavne dokumentacije o plazmi izvede pristojni nacionalni organ te države članice.

1.2 **Cepiva**

Za cepiva za ljudi in z odstopanjem od določb modula 3 o „zdravilni(-ih) učinkovini(-ah)“ veljajo naslednje zahteve, če se zanje kot osnova uporablja glavna dokumentacija o antigenu cepiva.

Za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom se za cepivo, razen za cepivo proti gripi, zahteva, da dokumentacija vključuje glavno dokumentacijo o antigenu cepiva za vsak antigen cepiva, ki je zdravilna učinkovina tega cepiva.

([1]) UL L 55, 11.3.1995, str. 15.
([2]) UL L 214, 24.8.1993, str. 1.

▼M2

(a) **Načela**

Za namene te priloge:

— Glavna dokumentacija o antigenu cepiva je samostojen del vloge za pridobitev dovoljenja za promet s cepivom, ki vsebuje vse pomembne podatke o biološki, farmacevtski in kemijski naravi vsake posamezne zdravilne učinkovine, ki je del navedenega zdravila. Samostojni del je lahko skupen enemu ali več monovalentnim in/ali kombiniranim cepivom, ki ga predloži isti vlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet.

— Cepivo lahko vsebuje enega ali več različnih antigenov cepiva. Število zdravilnih učinkovin, prisotnih v cepivu, je enako številu antigenov, prisotnih v cepivu.

— Kombinirano cepivo vsebuje vsaj dva različna antigena cepiva, ki sta namenjena za preprečevanje ene same ali več nalezljivih bolezni.

— Monovalentno cepivo je cepivo, ki vsebuje en antigen cepiva, namenjen za preprečevanje ene same nalezljive bolezni.

(b) **Vsebina**

Glavna dokumentacija o antigenu cepiva vsebuje naslednje podatke, povzete iz ustreznega dela (zdravilna učinkovina) modula 3 o „Podatkih o kakovosti“, kakor so opisani v delu I te priloge:

Zdravilna učinkovina

1. Splošni podatki, vključno s skladnostjo z ustrezno(imi) monografijo(ami) Evropske farmakopeje.

2. Podatki o proizvodnji zdravilne učinkovine: ta naslov mora vključevati postopek proizvodnje, podatke o vhodnih snoveh in surovinah, posebne ukrepe glede TSE in ovrednotenje varnosti glede prisotnosti naključnih snovi ter proizvodne objekte in opremo.

3. Opis lastnosti zdravilne učinkovine

4. Kontrola kakovosti zdravilne učinkovine

5. Referenčni standard in materiali

6. Vsebnik in sistem zapiranja zdravilne učinkovine

7. Stabilnost zdravilne učinkovine.

(c) **Vrednotenje in certificiranje**

— Za nova cepiva, ki vsebujejo nov antigen cepiva, vlagatelj pristojnemu organu predloži popolno vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom, vključno z glavno dokumentacijo o antigenu cepiva, ki ustreza vsakemu posameznemu antigenu cepiva, ki je del novega cepiva, kadar glavna dokumentacija za posamezni antigen cepiva še ne obstaja. Agencija znanstveno in strokovno ovrednoti vsako glavno dokumentacijo o antigenu cepiva. Pozitivni oceni vsake glavne dokumentacije o antigenu cepiva sledi certifikat o skladnosti z evropsko zakonodajo, kateremu je priloženo poročilo o oceni. Certifikat velja na celotnem območju Skupnosti.

— Določbe prve alinee se uporabljajo tudi za vsako cepivo, sestavljeno iz nove kombinacije antigenov cepiva, ne glede na to, ali je ali ni eden ali več antigenov tega cepiva del cepiv, ki so že pridobila dovoljenje za promet v Skupnosti.

— Spremembe vsebine glavne dokumentacije o antigenu cepiva za cepivo, ki je že dobilo dovoljenje za promet v Skupnosti, Agencija znanstveno in strokovno ovrednoti v skladu s postopkom, določenim v Uredbi Komisije (ES) št. 1085/2003. Pri pozitivni oceni Agencija izda certifikat o skladnosti glavne dokumentacije o antigenu cepiva z zakonodajo Skupnosti. Izdani certifikat velja na celotnem območju Skupnosti.

— Z odstopanjem od določb prve, druge in tretje alinee te točke (vrednotenje in certificiranje), kadar glavna dokumentacija o antigenu cepiva ustreza samo cepivu, ki je predmet dovoljenja za promet, ki še ni bilo/ki ne bo izdano po postopku Skupnosti, ter pod pogojem, da cepivo, ki je že dobilo dovoljenje, vključuje anti-

▼M2

gene cepiva, ki se še niso ovrednotili po postopku Skupnosti, pristojni nacionalni organ, ki je izdal dovoljenje za promet z zdravilom, znanstveno in strokovno ovrednoti navedeno glavno dokumentacijo o antigenu cepiva in vse poznejše spremembe dokumentacije.

— Kot drugo fazo določb iz prve, druge, tretje in četrte alinee pristojni organ, ki bo izdal ali je že izdal dovoljenje za promet z zdravilom, upošteva certificiranje, ponovno certificiranje ali spremembo glavne dokumentacije o antigenu cepiva za zadevno(-a) zdravilo(-a).

2. RADIOFARMACEVTSKI IZDELKI IN PREDHODNE SESTAVINE

2.1 **Radiofarmacevtski izdelki**

Za to poglavje se na podlagi členov 6(2) in 9 pri vlogi predloži popolna dokumentacija, ki vključuje naslednje posebne podatke:

Modul 3

(a) V radiofarmacevtskem kompletu, ki ga je treba, potem ko ga proizvajalec dostavi, radioaktivno označiti, se šteje za zdravilno učinkovino tisti del formulacije, ki nosi radionuklid ali ga veže nase. Pri radiofarmacevtskih kompletih opis postopka proizvodnje vključuje podrobnosti o proizvodnji kompleta ter podrobnosti o njegovi priporočeni končni pripravi za proizvodnjo radioaktivnega zdravila. Potrebne specifikacije radionuklida se opišejo, kadar je to ustrezno, v skladu s splošno monografijo ali posebnimi monografijami Evropske farmakopeje. Navedejo se tudi vse sestavine, ki so pomembne za radioaktivno označevanje. Opiše se struktura radioaktivno označene spojine.

Pri radionuklidih je treba obravnavati vpletene jedrske reakcije.

V generatorju se kot zdravilne učinkovine štejejo starševski in potomčevi radionuklidi.

(b) Pri radionuklidih se navede vrsta radionuklida, istovetnost izotopa, možne nečistote, nosilec, uporaba in specifična aktivnost;

(c) Pri radiofarmacevtskih izdelkih vhodne snovi vključujejo obsevalne tarče.

(d) Predložijo se vidiki kemijske/radiokemične čistote in njene povezave z biološko porazdelitvijo.

(e) Opišejo se radionuklidna čistota, radiokemična čistota ter specifična aktivnost.

(f) Pri generatorjih se zahtevajo podrobnosti o preskušanju starševskih in potomčevih radionuklidov. Pri eluatih generatorjev se predložijo preskusi starševskih radionuklidov in ostalih sestavin generatorskega sistema.

(g) Zahteva, da se vsebnost zdravilnih učinkovin izrazi z maso učinkovitih entitet, velja samo za radiofarmacevtske komplete. Pri radionuklidih se radioaktivnost izrazi v becquerelih, izmerjenih na določen datum, in če je to potrebno, na čas, z navedbo časovnega območja. Navede se tip sevanja.

(h) Pri kompletih specifikacije končnega izdelka vključujejo preskuse delovanja izdelkov po radioaktivnem označevanju. Vključijo se ustrezne kontrole radiokemične in radionuklidne čistote radioaktivno označene spojine. Vsaka snov, ki je bistvena za radioaktivno označevanje, se identificira in določi se ji vsebnost.

(i) Navedejo se podatki o stabilnosti radionuklidnih generatorjev, radionuklidnih kompletov in radioaktivno označenih izdelkov. Dokumentira se stabilnost med uporabo radiofarmacevtskih izdelkov v večodmernih vialah.

Modul 4

Ocenjuje se, da je pri radiofarmacevtskih izdelkih toksičnost morda povezana z odmerkom sevanja. Pri diagnostiki je to posledica uporabe radiofarmacevtskih izdelkov; pri zdravljenju je to želena lastnost. Ocena varnosti in učinkovitosti radiofarmacevtskih izdelkov obravnava zahteve za zdravila in vidike merjenja odmerkov sevanja. Dokumentira se izpostavljenost organa/tkiva sevanju. Izračunajo se ocene absorbira-

▼M2

nega odmerka sevanja po določenem, mednarodno priznanem sistemu s posebno potjo uporabe.

Modul 5

Predložijo se rezultati kliničnih preskušanj, kadar je to potrebno, sicer pa se to utemelji v pregledih klinične dokumentacije.

2.2 **Predhodne sestavine radiofarmacevtskih izdelkov za radioaktivno označevanje**

V posebnem primeru predhodnih sestavin radiofarmacevtskega izdelka, ki je predviden izključno za radiaktivno označevanje, je prvi cilj navesti informacije, ki obravnavajo možne posledice slabe učinkovitosti radioaktivne oznake ali *in vivo* razkroja radioaktivno označenega konjugata, to je vprašanja v zvezi z učinki prostega radionuklida na bolnika. Priložiti je treba tudi ustrezne informacije o poklicnih tveganjih, to je o izpostavljenosti bolnišničnega osebja in okolja sevanju.

Predložijo se zlasti, kadar je to primerno, naslednje informacije:

Modul 3

Določbe modula 3 se uporabljajo pri registraciji predhodnih sestavin radiofarmacevtskega izdelka, kakor so opredeljeni zgoraj (alinee od a) do i)), kadar je to primerno.

Modul 4

V zvezi s toksičnostjo pri enkratnem odmerku ali pri ponavljajočih odmerkih se predložijo rezultati študij, izvedenih v skladu z določbami o dobri laboratorijski praksi, predpisanimi v direktivah Sveta 87/18/EGS in 88/320/EGS, če se ne utemeljuje na drug način.

Študije mutagenosti radionuklidov se v tem posebnem primeru ne ocenjujejo kot koristne.

Predložijo se podatki o kemični toksičnosti in stanju ustreznega, hladnega „nuklida.“

Modul 5

Klinični podatki, pridobljeni iz kliničnih študij z uporabo predhodne sestavine same, se ne ocenjujejo kot primerni za ta poseben primer predhodne sestavine radiofarmacevtskega izdelka, predvidenega izključno za radioaktivno označevanje.

Priložijo pa se podatki, ki prikazujejo klinično koristnost predhodne sestavine radiofarmacevtskega izdelka, kadar je pritrjen na molekule ustreznega nosilca.

3. HOMEOPATSKA ZDRAVILA

V tem oddelku so navedene posebne zahteve o uporabi modulov 3 in 4 za homeoptska zdravila, opredeljena v členu 1(5).

Modul 3

Določbe modula 3 se uporabljajo za dokumente, predložene v skladu s členom 15 pri poenostavljeni registraciji homeopatskih zdravil iz člena 14(1), kot tudi za dokumente za pridobitev dovoljenja za druga homeopatska zdravila iz člena 16(1) z naslednjimi spremembami.

(a) Terminologija

Latinsko ime homeopatske osnove, opisane v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, mora biti v skladu z latinskim naslovom v Evropski farmakopeji, ali, če tega ni, z uradno farmakopejo države članice. Kadar je to primerno, se navede(jo) tradicionalno(a) ime(na), ki se uporablja(jo) v posameznih državah članicah.

(b) Kontrola vhodnih snovi

Podrobni podatki in dokumenti o vhodnih snoveh, to je o vseh uporabljenih snoveh, vključno s surovinami in intermediati do končnih razredčin, ki bodo vključene v končni izdelek, ki spremljajo vlogo, se dopolnijo z dodatnimi podatki o homeopatski snovi.

Splošne zahteve za kakovost se uporabljajo za vse vhodne snovi in surovine, ter za vmesne faze postopka proizvodnje do končne

▼M2

razredčine, ki bo vključena v končni izdelek. Če je mogoče, se zahteva določitev vsebnosti, če so prisotne toksične sestavine in če kakovosti pri končni razredčini, ki bo vključena, ni mogoče kontrolirati zaradi visoke stopnje razredčevanja. V celoti je treba opisati vsako fazo postopka proizvodnje od vhodnih snovi do končne razredčine, ki bo vključena v končni izdelek.

Če so vključene razredčine, se stopnje razredčitve pripravijo v skladu s homeopatskimi metodami proizvodnje, določenimi v ustrezni monografiji Evropske farmakopeje ali, če te ni, v uradni farmakopeji države članice.

(c) Kontrolni preskusi končnega izdelka

Za končni homeopatski izdelek se uporabljajo splošne zahteve o kakovosti, kakršno koli izjemo mora vlagatelj ustrezno utemeljiti.

Izvede se identifikacija in določitev vsebnosti vseh toksikološko pomembnih sestavin. Če je mogoče utemeljiti, da identifikacija in/ali določitev vsebnosti vseh toksikološko pomembnih sestavin ni možna, npr. zaradi njihove razredčitve v končnem izdelku, se kakovost prikaže s popolno validacijo postopka proizvodnje in razredčevanja.

(d) Preskusi stabilnosti

Dokazati je treba stabilnost končnega izdelka. Podatke o stabilnosti homeopatskih snovi se običajno lahko prenese na razredčine/trituracije, pridobljene iz snovi. Če identifikacija ali določitev vsebnosti zdravilne učinkovine ni mogoča zaradi stopnje razredčitve, se lahko upoštevajo podatki o stabilnosti farmacevtske oblike.

Modul 4

Določbe modula 4 se uporabljajo za poenostavljeno registracijo homeopatskih zdravil iz člena 14(1) z naslednjimi specifikacijami.

Če katerikoli podatki manjkajo, je to treba utemeljiti, npr. utemeljitev je treba podati, zakaj je mogoče dokazati sprejemljivo stopnjo varnosti, čeprav nekatere študije manjkajo.

4. ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

Za vloge za zdravila rastlinskega izvora se predloži popolna dokumentacija, ki vključuje naslednje posebne podrobnosti.

Modul 3

Za dovoljenje za promet z zdravilom rastlinskega izvora se uporabljajo določbe modula 3, vključno s skladnostjo z monografijo(-ami) Evropske farmakopeje. V času predložitve vloge se upošteva stanje znanstvenih dognanj.

Upoštevajo se naslednji posebni vidiki zdravil rastlinskega izvora:

(1) Rastlinske snovi in rastlinski pripravki

V tej prilogi se izraza „rastlinske snovi in rastlinski pripravki“ štejejo za enakovredne izrazoma „posušeni deli rastlin in rastlinski pripravki iz posušenih delov rastlin“, kakor je opredeljeno v Evropski farmakopeji.

V zvezi z nomenklaturo rastlinske snovi se navedejo binominalno znanstveno ime rastline (rod, vrsta, varieteta in avtor) in kemijska vrsta (kadar je ustrezno), deli rastlin, definicija rastlinske snovi, druga imena (sopomenke, navedene v drugih farmakopejah) ter laboratorijska oznaka.

V zvezi nomenklaturo rastlinskega pripravka se navedejo binominalno znanstveno ime rastline (rod, vrsta, varieteta in avtor) in kemijska vrsta (kadar je ustrezno), deli rastlin, definicija rastlinskega pripravka, vsebnost rastlinske snovi v rastlinskem pripravku, topilo(-a) za ekstrakcijo, druga imena (sopomenke, navedene v drugih farmakopejah) ter laboratorijska oznaka.

Za dokumentiranje oddelka o sestavi rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov) se predložijo, kadar je to primerno, fizična oblika, opis sestavin z znanim terapevtskim delovanjem ali označevalci (molekulska formula, relativna molekulska masa, strukturna formula, vključno z relativno in absolutno stereokemijo), ter druga(-e) sestavina(-e).

▼M2

Za dokumentiranje oddelka o proizvajalcu rastlinske snovi se navedejo, kadar je to primerno, ime, naslov in odgovornost vsakega dobavitelja, vključno s pogodbeniki, ter vsaka predlagana lokacija ali objekt, vključen v proizvodnjo/nabiranje in preskušanje rastlinske snovi.

Za dokumentiranje oddelka o proizvajalcu rastlinskega pripravka se navedejo, kadar je to primerno, ime, naslov in odgovornost vsakega proizvajalca, vključno s pogodbeniki, ter vsaka predlagana lokacija ali objekt, vključen v proizvodnjo in preskušanje rastlinskega pripravka.

V zvezi z opisom postopka proizvodnje rastlinske snovi in kontrol postopka se predložijo informacije, ki ustrezno opisujejo pridelavo in nabiranje rastlin, vključno z geografskim izvorom zdravilne rastline in pogoje gojenja, pridelovanja, sušenja in shranjevanja.

V zvezi z opisom postopka proizvodnje rastlinskega pripravka in kontrol postopkov, se predložijo informacije, ki ustrezno opisujejo postopek proizvodnje rastlinskega pripravka, vključno z opisom predelave, topil in reagentov, faz čiščenja in standardizacije.

V zvezi z razvojem postopka proizvodnje se navede kratek povzetek, ki opisuje razvoj rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kadar je to primerno, ob upoštevanju predlagane poti dajanja in uporabe. Obravnavajo se, kjer je to primerno, rezultati primerjave fitokemične sestave rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno, iz bibliografskih podatkov ter rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno, ki jih kot zdravilno(-e) učinkovino(-e) vsebuje zdravilo rastlinskega izvora, ki je predmet vloge.

Za obrazložitev sestave in drugih lastnosti rastlinske snovi se navedejo podatki o botaničnem, makroskopskem, mikroskopskem, fitokemičnem opisu lastnosti, ter biološki aktivnosti, če je potrebno.

Za obrazložitev sestave in drugih lastnosti rastlinskega pripravka se navedejo podatki o fitokemičnem in fizikalnokemijskem opisu lastnosti, ter biološki aktivnosti, če je potrebno.

Predložijo se specifikacije za rastlinsko(-e) snov(-i) in rastlinski(-e) pripravek(-e), kjer je primerno.

Predložijo se analizni postopki, ki se uporabljajo za preskuse rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno.

Predloži se validacija analiznih postopkov, podatki o validaciji analize, vključno s podatki poskusov za analizne postopke za preskušanje rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno.

Za analize serij se predloži opis serij in rezultati analiz serij za rastlinsko(-e) snov(-i) in rastlinski(-e) pripravek(-e), kjer je primerno, vključno z analizami za snovi iz farmakopeje.

Predloži se utemeljitev za specifikacije rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno.

Predložijo se podatki o referenčnih standardih ali referenčnih snoveh, uporabljenih za preskušanje rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno.

Kadar je rastlinska snov ali rastlinski pripravek predmet monografije, vlagatelj lahko zaprosi za certifikat ustreznosti, ki ga je izdala Evropska direkcija za kakovost zdravil.

(2) Zdravila rastlinskega izvora

V zvezi z razvojem formulacije je treba predložiti kratek povzetek, ki opisuje razvoj zdravila rastlinskega izvora ob upoštevanju predlagane poti dajanja in uporabe. Kadar je to primerno, se obravnavajo rezultati primerjave fitokemične sestave izdelkov iz bibliografskih podatkov ter zdravila rastlinskega izvora, ki je predmet vloge.

5. ZDRAVILA SIROTE

— Za zdravila sirote v smislu Uredbe (ES) št. 141/2000 se lahko uporabljajo splošne določbe dela II-6 (izjemne okoliščine). Vlagatelj nato v nekliničnih in kliničnih povzetkih utemelji razloge, zaradi katerih ni mogoče predložiti popolnih podatkov in utemelji

▼M2

stanje razmerja med koristjo in tveganjem pri zadevnem zdravilu siroti.

— Če se vlagatelj vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom siroto sklicuje na določbe člena 10(1)(a)(ii) in del II-1 te priloge (dobro uveljavljena medicinska uporaba), se sistematična in dokumentirana uporaba zadevne snovi lahko sklicuje – kot odstopanje – na uporabo te snovi v skladu z določbami člena 5 te direktive.

DEL IV

ZDRAVILA ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE

Zdravila za napredno zdravljenje temeljijo na postopkih proizvodnje, ki so osredotočeni na proizvodnjo bioloških molekul z različnimi prenosi genov, in/ali biološko naprednimi terapevtsko spremenjenimi celicami kot zdravilnimi učinkovinami ali deli zdravilnih učinkovin.

Predložena vloga za pridobitev dovoljenja za navedena zdravila izpolnjuje zahteve strukture, opisane v delu I te priloge.

Uporabljajo se moduli 1 do 5. Za namerno sproščanje gensko spremenjenih organizmov v okolje, se pozornost posveti obstojnosti gensko spremenjenih organizmov v prejemniku in možnemu razmnoževanju in/ali spreminjanju gensko spremenjenih organizmov, ko se jih sprosti v okolje. Podatki o tveganju za okolje se navedejo v prilogi modula 1.

1. **ZDRAVILA ZA GENSKO ZDRAVLJENJE (ZA LJUDI IN KSENOGENSKA)**

V tej prilogi je zdravilo za gensko zdravljenje vsako zdravilo, pridobljeno z nizom postopkov proizvodnje, katerih namen je prenos, ki se izvede *in vivo* ali *ex vivo*, profilaktičnega, diagnostičnega ali terapevtskega gena (to je dela nukleinske kisline) v človeške/živalske celice ter njegova poznejša ekspresija *in vivo*. Prenos gena vključuje ekspresijski sistem, vključen v prenosni sistem, poznan kot vektor, ki je lahko virusnega ali nevirusnega izvora. Vektor se lahko vključi tudi v človeško ali živalsko celico.

1.1 **Raznolikost zdravil za gensko zdravljenje**

(a) Zdravila za gensko zdravljenje na podlagi alogenskih in ksenogenskih celic.

Vektor je ustrezno pripravljen in shranjen pred prenosom v celice gostitelja.

Celice se pridobivajo predhodno in se jih lahko uporabi kot celične banke (bančna zbirka ali banka, vzpostavljena iz preskrbe s primarnimi celicami) z omejeno sposobnostjo preživetja.

Celice, gensko spremenjene z vektorjem, so zdravilna učinkovina.

Izvedejo se lahko dodatni postopki, da se pridobi končni izdelek. V bistvu je tako zdravilo predvideno za dajanje določenemu številu bolnikov.

(b) Zdravila za gensko zdravljenje s pomočjo avtologni človeških celic.

Zdravilna učinkovina je serija ustrezno pripravljenega vektorja, shranjenega pred prenosom v avtologne celice.

Izvedejo se lahko dodatni postopki, da se pridobi končni izdelek.

Navedeni izdelki se pripravijo iz celic, pridobljenih iz posameznega bolnika. Celice se nato gensko spremenijo s pomočjo ustrezno pripravljenega vektorja, ki vsebuje ustrezen gen, pripravljen vnaprej, in predstavlja zdravilno učinkovino. Pripravek se ponovno injicira v bolnika in je po definiciji namenjen enemu bolniku. Celotni postopek proizvodnje od odvzema celic bolniku do ponovnega injiciranja se šteje kot en poseg.

(c) Dajanje ustrezno pripravljenih vektorjev z vgrajenim (profilaktičnim, diagnostičnim ali terapevtskim) genskim materialom

Zdravilna učinkovina je serija ustrezno pripravljenega vektorja.

▼M2

Izvedejo se lahko dodatni postopki, da se pridobi končni izdelek. Ta vrsta zdravila je predvidena za dajanje več bolnikom.

Prenos genskega materiala se lahko izvede z neposrednim injiciranjem ustrezno pripravljenega vektorja v prejemnike.

1.2 **Posebne zahteve glede modula 3**

Zdravila za gensko zdravljenje vključujejo:

— osnovno nukleinsko kislino

— kompleksno nukleinsko kislino ali nevirusne vektorje

— virusne vektorje

— gensko spremenjene celice

Pri ostalih zdravilih se lahko opredelijo trije glavni elementi postopka proizvodnje, to so:

— vhodni materiali: materiali, iz katerih je proizvedena zdravilna učinkovina, kot so: želeni gen, ekspresijski plazmidi, celične banke in zaloge virusov ali nevirusni vektor,

— zdravilna učinkovina: rekombinantni vektor, virus, osnovni plazmidi ali kompleksni plazmidi, celice proizvajalke virusov, gensko spremenjene celice *in vitro*,

— končni izdelek: zdravilna učinkovina, pripravljena v končnem stičnem vsebniku za predvideno zdravstveno uporabo. Morda bo potrebna *ex vivo* obdelava bolnikovih celic (glej 1.1.b), kar je odvisno od vrste zdravila za gensko zdravljenje, poti dajanja in pogojev uporabe.

Posebna pozornost se posveti naslednjim postavkam:

(a) Predložijo se podatki o pomembnih lastnostih zdravila za gensko zdravljenje, vključno z njegovo ekspresijo v populaciji ciljnih celic. Navedejo se podatki o viru, zgradbi, opisu lastnosti in preverjanju zapisanega genskega zaporedja, vključno z njegovo celovitostjo in stabilnostjo. Razen terapevtskega gena se navedejo celotno zaporedje ostalih genov, regulativni elementi in glavna osnova vektorja.

(b) Navedejo se podatki z opisom lastnosti vektorja, ki se uporablja za prenos in vnos gena. Opis lastnosti mora vključevati njegov fizikalno kemijski opis lastnosti in/ali biološko/imunološki opis lastnosti.

Pri zdravilih, ki uporabljajo mikroorganizem, kot so bakterije ali virusi, za lažji prenos gena (biološki prenos gena), se navedejo podatki o patogenezi starševskega seva in o njegovem tropizmu za posebna tkiva in tipe celic kot tudi za odvisnost interakcije od celičnega cikla.

Pri zdravilih, ki uporabljajo nebiološka sredstva za lažji prenos gena, se navedejo fizikalno kemijske lastnosti sestavin posamično in v kombinaciji.

(c) Načela za vzpostavljanje celičnih bank in matične serije ter opis lastnosti se uporabljajo za zdravila za prenos gena, kakor je primerno.

(d) Navede se vir celic gostiteljic rekombinantnega vektorja.

Dokumentirajo se značilnosti človeškega vira kot so starost, spol, rezultati mikrobioloških in virusnega preskušanja, merila izključitve in država porekla.

Pri celicah živalskega izvora se navedejo podrobni podatki o naslednjih postavkah:

— Izvor živali

— Sistemi reje živali in oskrba

— Transgene živali (metode ustvarjanja, opis lastnosti transgenih celic, narava vgrajenega gena)

— Ukrepi za preprečevanje in spremljanje infekcij pri živalih, ki so vir/donor.

▼M2

— Preskušanje na povzročitelje infekcij

— Objekti

— Kontrola vhodnih snovi in surovin.

Dokumentirajo se opis metodologije zbiranja celic, vključno z lokacijo, vrsto tkiva, delovni postopek, prevoz, shranjevanje in sledljivost, ter kontrole, ki se izvajajo med postopkom zbiranja.

(e) Ovrednotenje virusne varnosti ter sledljivost izdelkov od dajalca do končnega izdelka sta pomemben del dokumentacije, ki jo je treba predložiti. Na primer, izključiti je treba prisotnost virusa, sposobnega za razmnoževanje v zalogah virusnih vektorjev, ki niso sposobni za razmnoževanje.

2. ZDRAVILA ZA SOMATSKO CELIČNO ZDRAVLJENJE (ZA LJUDI IN KSENOGENSKO)

Zdravila za somatsko celično zdravljenje ljudi v tej prilogi pomenijo uporabo avtolognih (ki izvirajo iz bolnika samega), alogenskih (ki izvirajo iz drugih ljudi) ali ksenogenih (ki izvirajo iz živali) somatskih živih celic, katerih biološke lastnosti so znatno spremenjene, kar je posledica njihovega spreminjanja, da s pomočjo presnovnih, farmakoloških in imunoloških sredstev pridobijo zdravilni, diagnostični ali preventivni učinek. To spreminjanje vključuje razširjanje ali aktivacijo populacij avtolognih celic *ex vivo* (npr. privzeto imunsko zdravljenje), uporabo alogenih in ksenogenih celic, združenih z medicinskimi pripomočki, uporabljenih *ex vivo* ali *in vivo* (npr. mikrokapsule, intrinzični ogrodni nosilci, biološko razgradljive ali ne).

Posebne zahteve za zdravila za celično zdravljenje glede modula 3

Zdravila za somatsko celično zdravljenje vključujejo:

— Celice, spremenjene zaradi spremembe imunoloških, presnovnih ali drugih funkcijskih lastnosti, s kakovostnega ali količinskega vidika;

— Sortirane, selekcionirane in spremenjene celice, iz katerih se pozneje v postopku proizvodnje pridobi končni izdelek;

— Celice, spremenjene in kombinirane z neceličnimi sestavinami (npr. biološkimi ali inertnimi ogrodji ali medicinskimi pripomočki), ki kažejo princip predvidenega delovanja v končnem izdelku;

— Avtologni celični derivati z ekspresijo *in vitro* v posebnih pogojih gojenja;

— Gensko spremenjene celice ali drugače spremenjene celice za ekspresijo predhodno neizraženih homolognih ali nehomolognih funkcijskih lastnosti.

Celoten postopek proizvodnje od odvzema celic bolniku (avtologno stanje) do ponovnega injiciranja bolniku se šteje kot en poseg.

Pri ostalih zdravilih se opredeljujejo trije elementi postopka proizvodnje:

— vhodne snovi: snovi, iz katerih je proizvedena zdravilna učinkovina, npr. organi, tkiva, telesne tekočine ali celice,

— zdravilna učinkovina: spremenjene celice, celični lizati, celice, ki proliferirajo, in celice, ki se uporabljajo v kombinaciji z inertnimi ogrodji in medicinskimi pripomočki,

— končni izdelki: zdravilna učinkovina, pripravljena v končni stični ovojnini za predvideno medicinsko uporabo.

(a) Splošni podatki o zdravilni(-ih) učinkovini(-ah)

Zdravilne učinkovine zdravil za celično zdravljenje so sestavljene iz celic, ki kot posledico predelave *in vitro* kažejo profilaktične, diagnostične ali zdravilne lastnosti, ki se razlikujejo od izvirnih fizioloških in bioloških lastnosti.

Ta oddelek opisuje vrsto celic in zadevno kulturo. Dokumentirajo se tkiva, organi ali biološke tekočine, iz katerih se celice pridobivajo, ter avtologna, alogena ali ksenogena vrsta donacije in njen geografski izvor. Podrobno se obrazloži zbiranje celic, vzorčenje in shranjevanje pred nadaljnjo predelavo. Pri alogenih celicah se

▼M2

posebna pozornost posveti prvi fazi postopka, ki vključuje selekcijo dajalcev. Navede se vrsta izvedene spremembe in fiziološka funkcija celic, ki se uporabljajo kot zdravilna učinkovina.

(b) Podatki o vhodnih snoveh zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

1. Človeške somatske celice

Zdravila za somatsko celično zdravljenje za ljudi se proizvajajo iz določenega števila (zbira) preživetja sposobnih celic, ki se pridobivajo s postopkom proizvodnje, ki se začne na ravni obnovljenih organov ali tkiv iz človeka, ali na ravni dobro opredeljenega sistema celične banke, kjer se zbir celic navezuje na neprekinjene celične linije. V tem poglavju zdravilna učinkovina pomeni zbir matičnih snovi človeških celic in končni izdelek zbir matičnih snovi človeških celic, pripravljenih za predvideno medicinsko uporabo.

V celoti se dokumentirajo vhodne snovi ter vse faze postopka proizvodnje, vključno z vidiki virusne varnosti.

(1) Organi, tkiva, telesne tekočine in celice človeškega izvora

Dokumentirajo se značilnosti človeškega vira kot so starost, spol, mikrobiološki status, merila izključitve in država porekla.

Dokumentira se opis vzorčenja, vključno z mestom vzorčenja, vrsto, delovnim postopkom, izbirom, prevozom, shranjevanjem in sledljivost, ter kontrole, opravljene med vzorčenjem.

(2) Sistemi celičnih bank

Za pripravo in kontrolo kakovosti sistemov celičnih bank se uporabljajo ustrezne zahteve, opisane v delu 1. To je v glavnem lahko primer za alogene in ksenogene celice.

(3) Pomožne snovi ali pomožni medicinski pripomočki

Navedejo se podatki o uporabi katerih koli surovin (npr. citokini, rastni faktorji, gojišča za celične kulture) ali o možnih pomožnih izdelkih in medicinskih pripomočkih, npr. pripomočki za sortiranje celic, biokompatibilni polimeri, ogrodja, vlakna, polnila v smislu biokompatibilnosti, funkcionalnost, ter tveganje za povzročitelje infekcije.

2. Živalske somatske celice (ksenogene)

Navedejo se podrobni podatki o naslednjih postavkah:

— Izvor živali

— Sistemi reje živali in oskrba

— Gensko spremenjene živali (metode pridobivanja, opis lastnosti transgenih celic, vrsta vgrajenega ali izrezanega (izbitega) gena)

— Ukrepi za preprečevanje in spremljanje infekcij pri živalih, ki so vir/donor

— Preskušanje na povzročitelje infekcij, vključno z vertikalno prenosljivimi mikroorganizmi (vključno z endogenimi retrovirusi)

— Objekti

— Sistemi celičnih bank

— Kontrola vhodnih snovi in surovin.

(a) Podatki o postopku proizvodnje zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin in končnega izdelka

Dokumentirajo se vse različne faze postopka proizvodnje, kot so ločitev organa/tkiva, selekcija želene celične populacije, celična kultura *in vitro*, transformacija celic s fizikalno kemijskimi sredstvi ali prenos genov.

(b) Opis lastnosti zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

Navedejo se vsi pomembni podatki opisa lastnosti želene celične populacije v smislu identitete (izvorna vrsta, citogenetska opredе-

▼M2

litev, morfološka analiza), čistota (naključnih mikrobnih agensov in celičnih onesnaževalcev), učinkovitost (opredeljena biološka aktivnost) in primernost (kariološki in tumorogeni preskusi) za predvideno medicinsko uporabo.

(c) Farmacevtski razvoj končnega izdelka

Ne glede na uporabljen poseben način dajanja (intravensko infundiranje, injiciranje, transplantacijski kirurški poseg), se navedejo tudi podatki o uporabi možnih pomožnih medicinskih pripomočkov (biokompatibilni polimeri, ogrodja, vlakna, polnila) v smislu biokompatibilnosti in obstojnosti.

(d) Sledljivost

Predloži se podroben shematski prikaz, ki zagotavlja sledljivost izdelkov od dajalca do končnega izdelka

3. POSEBNE ZAHTEVE ZA ZDRAVILA ZA GENSKO ZDRAVLJENJE IN SOMATSKO CELIČNO ZDRAVLJENJE (ZA LJUDI IN KSENOGENSKA) GLEDE NA MODULA 4 IN 5

3.1 **Modul 4**

Poznano je, da za zdravila za gensko in somatsko celično zdravljenje zaradi izrednih in raznolikih strukturnih in bioloških lastnosti zadevnega zdravila, vključno z visoko stopnjo specifičnosti vrste, specifičnosti osebka, imunoloških barier in razlik v pleiotropnih odzivih, običajne zahteve, kakor so določene v modulu 4 za neklinično preskušanje zdravil, niso vedno primerne.

Osnove, ki podpirajo neklinični razvoj, in uporabljena merila za izbor ustreznih vrst ter modelov, se primerno povzamejo v modulu 2.

Morda je treba opredeliti ali razviti nove živalske modele za pomoč pri ekstrapolaciji posebnih ugotovitev o funkcionalnih končnih točkah in toksičnosti ob aktivnosti zdravila *in vivo* pri ljudeh. Predloži se znanstvena utemeljitev za uporabo teh živalskih modelov za bolezni, s čimer se prikaže varnost in potrdi koncept za učinkovitost.

3.2 **Modul 5**

Dokazati je treba učinkovitost zdravil za napredno zdravljenje, kakor je opisano v modulu 5. Za nekatera zdravila in za nekatere terapevtske indikacije pa morda ne bo mogoče izvajati običajnih kliničnih preskušanj. Kakršnikoli odmiki od obstoječih smernic se utemeljijo v modulu 2.

Zaradi zapletene in nestabilne narave zdravilnih učinkovin bo klinični razvoj zdravil za napredno zdravljenje imel nekaj posebnosti. Ta zahteva dodatne premisleke zaradi vprašanj v zvezi s sposobnostjo preživetja, proliferacijo, migracijo in raznolikostjo celic (somatsko celično zdravljenje), zaradi posebnih kliničnih okoliščin, kjer se zdravila uporabljajo, ali zaradi posebnega načina delovanja preko genske ekspresije (somatsko gensko zdravljenje).

V vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili za napredno zdravljenje je treba obravnavati posebna tveganja, povezana s temi zdravili, ki izhajajo iz možnega onesnaženja s povzročitelji infekcij. Posebej je treba poudariti zgodnje faze razvoja, na eni strani, vključno z izborom dajalcev, če gre za zdravila za celično zdravljenje, ter na terapevtski poseg kot celoto, vključno z ustreznim ravnanjem z zdravilom in dajanjem zdravila, na drugi strani.

Modul 5 vloge mora vključevati, kot pomembne, tudi podatke o ukrepih za nadzor in kontrolo funkcij in razvoja živih celic v prejemniku, da se prepreči prenašanje povzročiteljev infekcij na prejemnika in kar najbolj zmanjša kakršno koli tveganje za javno zdravje.

3.2.1 *Farmakološke študije in študije učinkovitosti pri ljudeh*

V farmakoloških študijah pri ljudeh je treba navesti podatke o predvidenem načinu delovanja, predvideni učinkovitosti na podlagi utemeljenih končnih točk, biološki porazdelitvi, primernem odmerku, časovnem razporedu in načinih dajanja ali uporabe, ki so zaželeni za študije učinkovitosti.

Običajne farmakokinetične študije za nekatera zdravila za napredno zdravljenje morda ne bodo primerne. Včasih študije na zdravih prosto-

▼M2

voljcih niso izvedljive, določitev odmerka in kinetike pa bo težko določiti v kliničnih preskušanjih. Treba pa je preučiti porazdelitev ter obnašanje zdravila *in vivo*, vključno s celično proliferacijo in dolgotrajnim funkcioniranjem, ter obseg, porazdelitev genskega produkta in trajanje želene genske ekspresije. Uporabijo se ustrezni preskusi, in, če je potrebno, se preskusi razvijejo zaradi sledenja celičnega produkta ali celične ekspresije želenega gena v človeškem telesu in zaradi spremljanja funkcije celic, ki jih je prejemnik prejel ali so bile predmet transfekcije.

Ocena učinkovitosti in varnosti zdravila za napredno zdravljenje mora vključevati temeljit opis in ovrednotenje postopka zdravljenja kot celote, vključno s posebnimi načini dajanja zdravila (kot je transfekcija celic *ex vivo*, spreminjanje *in vitro*, ali uporaba intervencijskih postopkov), ter preskušanje možnih povezanih predpisnih načinov zdravljenja (vključno z imuno-supresivno, antivirusno in citotoksično obdelavo).

Celoten postopek je treba preskusiti v kliničnih preskušanjih in opisati v podatkih o zdravilu.

3.2.2 *Varnost*

Preučijo se varnostna vprašanja, ki izhajajo iz imunskega odziva na zdravila ali na izražene proteine, imunske zavrnitve, imunosupresije in odpovedi/okvare imunoizolacijskih pripomočkov.

Nekatera zdravila za napredno gensko zdravljenje in somatsko celično zdravljenje (npr. ksenogensko celično zdravljenje in nekatera zdravila, ki delujejo s prenosom genov) lahko vsebujejo delce, sposobne za podvojevanje, in/ali povzročitelje infekcij. Bolnika bo morda treba spremljati zaradi razvoja možnih infekcij in/ali njihovih patoloških stanj med fazami pred ali po pridobitvi dovoljenja; ta nadzor bo morda treba razširiti na ljudi v tesnem stiku z bolnikom, vključno z zdravstvenimi delavci.

Pri uporabi nekaterih zdravil za somatsko celično zdravljenje in nekaterih zdravil, ki delujejo s prenosom genov, tveganja za onesnaženje s potencialno prenosljivimi povzročitelji ni mogoče v celoti odpraviti. Tveganje pa se lahko zmanjša na najmanjšo možno mero z ustreznimi ukrepi, opisanimi v modulu 3.

Ukrepe, vključene v postopek proizvodnje, je treba dopolniti s spremljajočimi preskusnimi postopki, postopki kontrole kakovosti in z ustreznimi nadzornimi postopki, ki jih je treba opisati v modulu 5.

Uporabo nekaterih zdravil za napredno somatsko celično zdravljenje bo morda treba omejiti, začasno ali trajno, na ustanove, ki so dokumentirale strokovno znanje in izkušnje, ter objekte za zagotavljanje posebnega spremljanja varnosti bolnikov. Podoben pristop bo morda primeren za nekatera zdravila za gensko zdravljenje, ki so povezana s možnim tveganjem, ki ga predstavljajo povzročitelji infekcij, sposobni za podvojevanje.

Kadar je to ustrezno, se upoštevajo in v predloženi vlogi obravnavajo dolgotrajni vidiki spremljanja zaradi razvoja poznejših zapletov.

Kadar je primerno, mora vlagatelj predložiti podroben načrt o obvladovanju tveganja, ki zajema klinične in laboratorijske podatke o bolniku, nastajajoče epidemiološke podatke, ter, če je ustrezno, podatke iz arhivov vzorcev tkiv dajalca in prejemnika. Tak sistem je potreben za zagotavljanje sledljivosti zdravila in hitrega odziva na sum zbujajoče vzorce neželenih učinkov.

4. POSEBNA IZJAVA O KSENOTRANSPLANTACIJSKIH ZDRAVILIH

V tej prilogi ksenotransplantacija pomeni katerikoli postopek, v katerega je vključena transplantacija, implantacija ali infuzija v človeka prejemnika živih tkiv ali organov, prenešenih iz živali, ali, tekočin človeškega telesa, celic, tkiv ali organov, ki so bili *ex vivo* izpostavljeni stiku z živimi nečloveškimi živalskimi celicami, tkivi ali organi.

Poseben poudarek se daje vhodnim snovem.

V skladu s posebnimi smernicami se predložijo podrobne informacije o naslednjih postavkah:

▼M2

— Izvor živali

— Sistemi reje živali in oskrba

— Gensko spremenjene živali (metode ustvarjanja, opis lastnosti transgenih celic, narava vgrajenega ali izrezanega (izbitega gena)

— Ukrepi za preprečevanje in spremljanje infekcij pri živalih, ki so vir/donor

— Preskušanje na povzročitelje infekcij

— Objekti

— Kontrola vhodnih snovi in surovin.

— Sledljivost.

▼B

PRILOGA II

DEL A

Razveljavljene direktive z njihovimi zaporednimi spremembami (na katere se sklicuje člen 128)

Direktiva Sveta 65/65/EGS (UL 22, 9.2.1965, str. 369/65)

Direktiva Sveta 66/454/EGS (UL 144, 5.8.1966, str. 2658/66)

- Direktiva Sveta 75/319/EGS (UL L 147, 9.6.1975, str. 13)
- Direktiva Sveta 83/570/EGS (UL L 332, 28.11.1983, str. 1)
- Direktiva Sveta 87/21/EGS (UL L 15, 17.1.1987, str. 36)
- Direktiva Sveta 89/341/EGS (UL L 142, 25.5.1989, str. 11)
- Direktiva Sveta 92/27/EGS (UL L 113, 30.4.1992, str. 8)
- Direktiva Sveta 93/39/EGS (UL L 214, 24.8.1993, str. 22)

Direktiva Sveta 75/318/EGS (UL L 147, 9.6.1975, str. 1)

- Direktiva Sveta 83/570/EGS
- Direktiva Sveta 87/19/EGS (UL L 15, 17.1.1987, str. 31)
- Direktiva Sveta 89/341/EGS
- Direktiva Komisije 91/507/EGS (UL L 270, 26.9.1991, str. 32)
- Direktiva Sveta 93/39/EGS
- Direktiva Komisije 1999/82/ES (UL L 243, 15.9.1999, str. 7)
- Direktiva Komisije 1999/83/ES (UL L 243, 15.9.1999, str. 9)

Direktiva Sveta 75/319/EGS

- Direktiva Sveta 78/420/EGS (UL L 123, 11.5.1978, str. 26)
- Direktiva Sveta 83/570/EGS
- Direktiva Sveta 89/341/EGS
- Direktiva Sveta 92/27/EGS
- Direktiva Sveta 93/39/EGS
- Direktiva Komisije 2000/38/ES (UL L 139, 10.6.2000, str. 28)

Direktiva Sveta 89/342/EGS (UL L 142, 25.5.1989, str. 14)

Direktiva Sveta 89/343/EGS (UL L 142, 25.5.1989, str. 16)

Direktiva Sveta 89/381/EGS (UL L 181, 28.6.1989, str. 44)

Direktiva Sveta 92/25/EGS (UL L 113, 30.4.1992, str. 1)

Direktiva Sveta 92/26/EGS (UL L 113, 30.4.1992, str. 5)

Direktiva Sveta 92/27/EGS

Direktiva Sveta 92/28/EGS (UL L 113, 30.4.1992, str. 13)

Direktiva Sveta 92/73/EGS (UL L 297, 13.10.1992, str. 8)

▼B

DEL B

Roki za prenos v nacionalno zakonodajo (kot navedeno v členu 128)

Direktiva	Rok za prenos
Direktiva 65/65/EGS	31. december 1966
Direktiva 66/454/EGS	–
Direktiva 75/318/EGS	21. november 1976
Direktiva 75/319/EGS	21. november 1976
Direktiva 78/420/EGS	–
Direktiva 83/570/EGS	31. oktober 1985
Direktiva 87/19/EGS	1. julij 1987
Direktiva 87/21/EGS	1. julij 1987 1. januar 1992 ([1])
Direktiva 89/341/EGS	1. januar 1992
Direktiva 89/342/EGS	1. januar 1992
Direktiva 89/343/EGS	1. januar 1992
Direktiva 89/381/EGS	1. januar 1992
Direktiva 91/507/EGS	1. januar 1992 ([2]) 1. januar 1995 ([3])
Direktiva 92/25/EGS	1. januar 1993
Direktiva 92/26/EGS	1. januar 1993
Direktiva 92/27/EGS	1. januar 1993
Direktiva 92/28/EGS	1. januar 1993
Direktiva 92/73/EGS	31. december 1993
Direktiva 93/39/EGS	1. januar 1995 ([4]) 1. januar 1998 ([5])
Direktiva 1999/82/ES	1. januar 2000
Direktiva 1999/83/ES	1. marec 2000
Direktiva 2000/38/ES	5. december 2001

([1]) Rok za prenos, ki se uporablja za Grčijo, Španijo in Portugalsko.
([2]) Razen točke 3.3 oddelka A v delu II priloge.
([3]) Rok za prenos, ki se uporablja za točko 3.3 oddelka A v delu II Priloge.
([4]) Razen glede na člen 1(6).
([5]) Rok za prenos, ki se uporablja za člen 1(7).

▼B

PRILOGA III

KORELACIJSKA PREGLEDNICA

Ta direktiva	65/65/EGS	75/318/EGS	75/319/EGS	89/342/EGS	89/343/EGS	89/381/EGS	92/25/EGS	92/26/EGS	92/27/EGS	92/28/EGS	92/73/EGS
Člen 1(1) do (3)	Člen 1(1) do (3)										
Člen 1(4)			Priloga	Člen 1(1) in (2)							
Člen 1(5)											Člen 1
Člen 1(6) do (9)					Člen 1(2)						
Člen 1(10)						Člen 1(1)					
Člen 1(11) do (16)			Člen 29b, prvi odstavek								
Člen 1(17) in (18)							Člen 1(2)				
Člen 1(19)								Člen 1(2), drugi stavek			
Člen 1(20) do (26)									Člen 1(2)		
Člen 1(27)			Člen 8(1)								
Člen 1(28)			Člen 10(1)								
Člen 2	Člen 2(1)										
Člen 3(1) in (2)	Člen 1(4) in (5) Člen 2(3), prva alinea										
Člen 3(3) in (4)	Člen 2(3), druga in tretja alinea										
Člen 3(5)					Člen 1(1)						
Člen 3(6)						Člen 1(2)					

▼B

Ta direktiva	65/65/EGS	75/318/EGS	75/319/EGS	89/342/EGS	89/343/EGS	89/381/EGS	92/25/EGS	92/26/EGS	92/27/EGS	92/28/EGS	92/73/EGS
Člen 4(1)					Člen 1(3)						
Člen 4(2)						Člen 1(3)					
Člen 4(3)	Člen 3, drugi pododstavek										
Člen 4(4)	Člen 6										
Člen 5	Člen 2(4)										
Člen 6(1)	Člen 3(1)										
Člen 6(2)					Člen 2, prvi stavek						
Člen 7					Člen 2, drugi stavek						
Člen 8(1) in (2)	Člen 4(1) in (2)										
Člen 8(3)(a) do (e)	Člen 4, tretji odst., točke 1 do 5	Člen 1, prvi odstavek									
Člen 8(3)(f) do (i)	Člen 4, tretji odstavek, točke 6 do 8.1										
Člen 8(3)(j) do (l)	Člen 4, tretji odst., točke 9 do 11										
Člen 9					Člen 3						
Člen 10(1)	Člen 4, tretji odstavek, točka 8.2										
Člen 10(2)		Člen 1, drugi odstavek									

▼B

Ta direktiva	65/65/EGS	75/318/EGS	75/319/EGS	89/342/EGS	89/343/EGS	89/381/EGS	92/25/EGS	92/26/EGS	92/27/EGS	92/28/EGS	92/73/EGS
Člen 11, točke 1 do 5.3	Člen 4a, točke 1 do 5.3										
Člen 11, točka 5.4	Člen 4a, točka 5.4			Člen 3							
Člen 11, točke 5.5 do 6.4	Člen 4a, točke 5.5 do 6.4										
Člen 11, točka 6.5	Člen 4a, točka 6.6										
Člen 11, točka 7	Člen 4a, točka 6.5										
Člen 11, točke 8 do 9					Člen 4						
Člen 12(1)			Člen 1								
Člen 12(2) in (3)			Člen 2								
Člen 13											Člen 6(1) in (2)
Člen 14(1) in (2)											Člen 7(1) in (4)
Člen 14(3)											Člen 4, drugi odstavek
Člen 15											Člen 8
Člen 16											Člen 9
Člen 17	Člen 7										
Člen 18	Člen 7a										
Člen 19			Člen 4								
Člen 20			Člen 5								
Člen 21	Člen 4b										

▼B

Ta direktiva	65/65/EGS	75/318/EGS	75/319/EGS	89/342/EGS	89/343/EGS	89/381/EGS	92/25/EGS	92/26/EGS	92/27/EGS	92/28/EGS	92/73/EGS
Člen 22	Člen 10(2)										
Člen 23	Člen 9a										
Člen 24	Člen 10(1)										
Člen 25	Člen 9										
Člen 26	Člen 5										
Člen 27			Člen 8								
Člen 28(1)			Člen 9(3)								
Člen 28(2)			Člen 9(1)								
Člen 28(3)			Člen 9(2)								
Člen 28(4)			Člen 9(4)								
Člen 29			Člen 10								
Člen 30			Člen 11								
Člen 31			Člen 12								
Člen 32			Člen 13								
Člen 33			Člen 14(1)								
Člen 34			Člen 14(2) do (4)								
Člen 35			Člen 15								
Člen 36			Člen. 15a								
Člen 37			Člen 15b								
Člen 38			Člen 15c								
Člen 39			Člen 14(5)								
Člen 40			Člen 16								
Člen 41			Člen 17								
Člen 42			Člen 18								

▼B

Ta direktiva	65/65/EGS	75/318/EGS	75/319/EGS	89/342/EGS	89/343/EGS	89/381/EGS	92/25/EGS	92/26/EGS	92/27/EGS	92/28/EGS	92/73/EGS
Člen 43			Člen 20(1)								
Člen 44			Člen 20(2)								
Člen 45			Člen 20(3)								
Člen 46			Člen 19								
Člen 47			Člen 19a								
Člen 48			Člen 21								
Člen 49			Člen 23								
Člen 50			Člen 24								
Člen 51(1) in (2)			Člen 22(1)								
Člen 51(3)			Člen 22(2)								
Člen 52			Člen 25								
Člen 53											Člen 3
Člen 54									Člen 2(1)		
Člen 55									Člen 3		
Člen 56									Člen 4(1)		
Člen 57									Člen 5(2)		
Člen 58									Člen 6		
Člen 59									Člen 7(1) in (2)		
Člen 60									Člen 5(1) in Člen 9		
Člen 61									Člen 10(1) do (4)		
Člen 62									Člen 2(2) in Člen 7(3)		
Člen 63(1)									Člen 4(2)		

▼B

Ta direktiva	65/65/EGS	75/318/EGS	75/319/EGS	89/342/EGS	89/343/EGS	89/381/EGS	92/25/EGS	92/26/EGS	92/27/EGS	92/28/EGS	92/73/EGS
Člen 63(2)									Člen 8		
Člen 63(3)									Člen 10(5)		
Člen 64									Člen 11(1)		
Člen 65									Člen 12		
Člen 66					Člen 5						
Člen 67					Člen 6(1)						
Člen 68											Člen 2(2)
Člen 69											Člen 7(2) in (3)
Člen 70								Člen 2			
Člen 71								Člen 3			
Člen 72								Člen 4			
Člen 73								Člen 5(1)			
Člen 74								Člen 5(2)			
Člen 75								Člen 6(2)			
Člen 76							Člen 2				
Člen 77							Člen 3				
Člen 78							Člen 4(1)				
Člen 79							Člen 5				
Člen 80							Člen 6				
Člen 81							Člen 7				
Člen 82							Člen 8				
Člen 83							Člen 9				
Člen 84							Člen 10				
Člen 85											Člen 9

▼B

Ta direktiva	65/65/EGS	75/318/EGS	75/319/EGS	89/342/EGS	89/343/EGS	89/381/EGS	92/25/EGS	92/26/EGS	92/27/EGS	92/28/EGS	92/73/EGS
Člen 86										Člen 1(3) in (4)	
Člen 87										Člen 2	
Člen 88										Člen 3(1) do (6)	
Člen 89										Člen 4	
Člen 90										Člen 5	
Člen 91										Člen 6	
Člen 92										Člen 7	
Člen 93										Člen 8	
Člen 94										Člen 9	
Člen 95										Člen 10	
Člen 96										Člen 11	
Člen 97(1) do (4)										Člen 12(1) in (2)	
Člen 97(5)										Člen 12(4)	
Člen 98										Člen 13	
Člen 99										Člen 14	
Člen 100											Člen 6(3)
Člen 101			Člen 29e								
Člen 102			Člen 29a								
Člen 103			Člen 29c								
Člen 104			Člen 29d								
Člen 105			Člen 29f								
Člen 106(1)			Člen 29g								

▼B

Ta direktiva	65/65/EGS	75/318/EGS	75/319/EGS	89/342/EGS	89/343/EGS	89/381/EGS	92/25/EGS	92/26/EGS	92/27/EGS	92/28/EGS	92/73/EGS
Člen 106(2)			Člen 29b, drugi odstavek								
Člen 107			Člen 29h								
Člen 108			Člen 29i								
Člen 109						Člen 3(1) do (3)					
Člen 110						Člen 3(4)					
Člen 111(1)			Člen 26, prvi in drugi odstavek								
Člen 111(2)				Člen 4(1)							
Člen 111(3)			Člen 26, tretji odstavek								
Člen 112	Člen 8		Člen 27								
Člen 113				Člen 4(2)		Člen 4(2)					
Člen 114(1)				Člen 4(3)							
Člen 114(2)						Člen 4(3)					
Člen 115						Člen 4(1)					
Člen 116	Člen 11										
Člen 117			Člen 28								
Člen 118			Člen 29								
Člen 119											Člen 4(1)
Člen 120		Člen 2a, prvi odstavek									
Člen 121		Člen 2b	Člen 37a								
Člen 122			Člen 30								

▼B

Ta direktiva	65/65/EGS	75/318/EGS	75/319/EGS	89/342/EGS	89/343/EGS	89/381/EGS	92/25/EGS	92/26/EGS	92/27/EGS	92/28/EGS	92/73/EGS
Člen 123			Člen 33								
Člen 124											Člen 5
Člen 125	Člen 12		Člen 31				Člen 4(2)		Člen 11(2)	Člen 12(3)	
Člen 126, prvi odstavek	Člen 21										
Člen 126, drugi odstavek			Člen 32								
Člen 127			Člen 28a								
Člen 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Člen 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Člen 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Priloga I		Priloga									
Priloga II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Priloga III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—