Ovaj je tekst namijenjen isključivo dokumentiranju i nema pravni učinak. Institucije Unije nisu odgovorne za njegov sadržaj. Vjerodostojne inačice relevantnih akata, uključujući njihove preambule, one su koje su objavljene u Službenom listu Europske unije i dostupne u EUR-Lexu. Tim službenim tekstovima može se izravno pristupiti putem poveznica sadržanih u ovom dokumentu.

►B

DIREKTIVA 2001/83/EZ EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA

od 6. studenoga 2001.

o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu

(SL L 311, 28.11.2001., str. 67.)

Koju je izmijenila:

		Službeni list		
		br.	stranica	datum
►M1	Direktiva 2002/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 27. siječnja 2003.	L 33	30	8.2.2003.
►M2	Direktiva Komisije 2003/63/EZ od 25. lipnja 2003.	L 159	46	27.6.2003.
►M3	Direktiva 2004/24/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004.	L 136	85	30.4.2004.
►M4	Direktiva 2004/27/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004.	L 136	34	30.4.2004.
►M5	Uredba (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006.	L 378	1	27.12.2006.
►M6	Uredba (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća od 13. studenoga 2007.	L 324	121	10.12.2007.
►M7	Direktiva 2008/29/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 11. ožujka 2008.	L 81	51	20.3.2008.
►M8	Direktiva 2009/53/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 18. lipnja 2009.	L 168	33	30.6.2009.
►M9	Direktiva Komisije 2009/120/EZ od 14. rujna 2009.	L 242	3	15.9.2009.
►M10	Direktiva 2010/84/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 15. prosinca 2010.	L 348	74	31.12.2010.
►M11	Direktiva 2011/62/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 8. lipnja 2011.	L 174	74	1.7.2011.
►M12	Direktiva 2012/26/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 25. listopada 2012.	L 299	1	27.10.2012.
►M13	Uredba (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. travnja 2017.	L 117	1	5.5.2017.
►M14	Uredba (EU) 2019/5 Europskog parlamenta i Vijeća od 11. prosinca 2018.	L 4	24	7.1.2019.
►M15	Uredba (EU) 2019/1243 Europskog parlamenta i Vijeća od 20. lipnja 2019.	L 198	241	25.7.2019.
►M16	Direktiva (EU) 2022/642 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. travnja 2022.	L 118	4	20.4.2022.

Koju je ispravio:

►C1 Ispravak, SL L 105, 20.4.2023, str. 70 (2019/5)

▼B

DIREKTIVA 2001/83/EZ EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA

od 6. studenoga 2001.

o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu

GLAVA I.

DEFINICIJE

Članak 1.

Za potrebe ove Direktive, sljedeći pojmovi u imaju sljedeće značenje:

▼M4

_____

2. *Lijek:*

(a) svaka tvar ili kombinacija tvari prikazana sa svojstvima liječenja ili sprečavanja bolesti kod ljudi; ili

(b) svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze.

▼B

3. *Tvar:*

Svaka tvar bez obzira na podrijetlo koje može biti:

— ljudskog podrijetla, npr.

ljudska krv i proizvodi iz ljudske krvi,

— životinjskog podrijetla, npr.

mikroorganizmi, životinje, dijelovi organa, izlučine životinja, toksini, ekstrakti, proizvodi iz krvi,

— biljnog podrijetla, npr.

mikroorganizmi, biljke, dijelovi biljaka, izlučine biljaka, biljni ekstrakti,

— kemijskog podrijetla, npr.

kemijski elementi, kemijske tvari prirodnog podrijetla i kemijski proizvodi dobiveni kemijskom promjenom ili sintezom.

▼M11

3a. *Djelatna tvar:*

Bilo koja tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koja, kada se koristi u njegovoj proizvodnji, postaje djelatni sastojak tog lijeka s nakanom da iskaže farmakološko, imunološko ili metaboličko djelovanje u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja dijagnoze.

3b. *Pomoćna tvar:*

Bilo koji sastojak lijeka koji nije djelatna tvar niti materijal spremnika.

▼B

4. *Imunološki lijek:*

Lijek koji sadrži cjepiva, toksina, seruma ili proizvode alergena:

(a) pod cjepivom, toksinom i serumom podrazumijevaju se posebno:

i. agensi koji se koriste za stvaranje aktivnog imuniteta, kao što su cjepivo protiv kolere, BCG, polio cjepiva, cjepivo protiv velikih boginja;

ii. agensi koji se koriste za dijagnosticiranje imunološkoga stanja, uključujući posebno tuberkulin i tuberkulin PPD, toksine za Schick i Dick testove, brucelin;

iii. agensi koji se koriste za stvaranje pasivnog imuniteta, kao što su antitoksin difterije, globulin protiv velikih boginja, antilimfocitni globulin;

(b) „Proizvod alergena” znači lijek koji je namijenjen otkrivanju ili poticanju određene stečene promjene u imunološkom odgovoru na alergizirajući agens.

▼M6

4.a *Lijek za naprednu terapiju:*

Proizvod kako je definiran u članku 2. Uredbe (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća od 13. studenoga 2007. o lijekovima za naprednu terapiju ([1]).

▼M4

5. *Homeopatski lijek:*

Bilo koji lijek izrađen iz tvari koje se koriste kao homeopatski izvori prema homeopatskom postupku proizvodnje opisanom u Europskoj farmakopeji, ili ako ga ista ne opisuje, u drugim važećim farmakopejama država članica. Homeopatski lijek može sadržavati više sastojaka.

▼B

6. *Radiofarmaceutik:*

Lijek koji pripremljen za uporabu sadrži jedan ili više radionuklida (radioaktivni izotopi), namijenjen za medicinsku primjenu.

7. *Generator radionuklida:*

Sustav s matičnim (ishodnim) radionuklidom za dobivanje određenog radionuklida potrebnog za svježe pripremanje radiofarmaceutika.

8. ►M4 *Komplet* ◄*:*

Pripravak koji će se uspostaviti ili pomiješati s radionuklidom, najčešće neposredno prije primjene, u gotov radiofarmaceutik.

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

▼B

9. *Radionuklidni prekursor:*

Radionuklid proizveden za radio obilježavanje drugih tvari prije primjene.

10. *Lijekovi iz ljudske krvi ili ljudske plazme:*

Lijekovi koji su industrijski proizvedeni u javnim ili privatnim ustanovama, a temelje se na sastojcima krvi, kao što su, posebno albumin, čimbenici zgrušavanja i imunoglobulini ljudskog podrijetla.

▼M10

11. *Nuspojava:*

Štetna i neželjena reakcija na lijek.

▼B

12. *Ozbiljna nuspojava:*

Svaka nuspojava koja uključuje sljedeće: smrt osobe, po život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećeg bolničkog liječenja, trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirođenu anomaliju/manu od rođenja.

13. *Neočekivana nuspojava:*

Svaka nuspojava čija priroda, težina ili ishod nisu u skladu s navedenim u sažetku opisa svojstava lijeka.

▼M10

_____

15. *Ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:*

Svako ispitivanje o odobrenom lijeku, s ciljem identificiranja, karakteriziranja i kvantificiranja rizika, koje potvrđuje sigurnosni profil lijeka ili mjerenja učinkovitosti mjera za upravljanje rizikom.

▼B

16. *Zlouporaba lijekova:*

Trajna ili povremena hotimična pretjerana uporaba lijeka koja je praćena štetnim fizičkim ili psihičkim učinkom.

17. *Promet lijeka na veliko:*

Sve aktivnosti nabave, skladištenja, isporučivanja ili izvoza lijekova, osim izdavanja lijekova stanovništvu. Takve aktivnosti provode se kod proizvođača ili njihovim depoima, uvoznika, drugih veleprodaja ili ljekarni i osoba ovlaštenih izdavati lijekove stanovništvu u određenoj državi članici.

▼M11

17a. *Posredovanje lijekovima:*

Sve aktivnosti povezane s prodajom ili kupnjom lijekova, osim veleprodaje, koje ne uključuju fizičko rukovanje lijekom i koje se sastoje od neovisnog pregovaranja i pregovaranja u ime druge pravne ili fizičke osobe.

▼B

18. *Obveza javne usluge:*

Obveza veleprodaja radi osiguranja pravovremene, trajne i primjerene opskrbe lijekovima na određenom geografskom području.

▼M4

18.a *Predstavnik nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:*

Osoba, obično poznata kao lokalni predstavnik, koju je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet odredio da ga predstavlja u određenoj državi članici.

▼B

19. *Liječnički recept:*

Liječnički recept koji je propisala ovlaštena osoba.

▼M4

20. *Naziv lijeka:*

Ime dano lijeku, koje može biti ili novoizumljeno ime koje ne dovodi u zabunu s uobičajenim imenom, ili uobičajeno ime ili znanstveni naziv kojem se dodaje zaštitni znak ili naziv nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

▼B

21. *Uobičajeni naziv:*

Međunarodno nezaštićeno ime (INN) koje je preporučila Svjetska zdravstvena organizacija ili u nedostatku istoga, drugo uobičajeno ime.

22. *Jačina lijeka:*

Sadržaj djelatne tvari iskazan kvantitativno po doznoj jedinici, po jedinici volumena ili mase u skladu s farmaceutskim oblikom.

23. *Unutarnje pakiranje:*

Spremnik ili drugi oblik pakiranja u neposrednom dodiru s lijekom.

24. *Vanjsko pakiranje:*

Pakiranje u kojem se nalazi lijek opremljen u unutarnje pakiranje.

25. *Označivanje:*

Podaci na unutarnjem ili vanjskom pakiranju.

▼B

26. *Uputa o lijeku:*

Uputa s informacijama o lijeku za korisnike koja je priložena lijeku.

▼M14

26.a *Izmjena ili izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet:*

Izmjena sadržaja podataka i dokumenata iz:

(a) članka 8. stavka 3. i članaka od 9. do 11. ove Direktive i njezina Priloga I., članka 6. stavka 2. Uredbe (EZ) br. 726/2004 i članka 7. Uredbe (EZ) br. 1394/2007; i

(b) uvjeta odluke o izdavanju odobrenja za stavljanje u promet lijeka za humanu uporabu, uključujući sažetak opisa svojstava lijeka i sve uvjete, obveze ili ograničenja koja se odnose na odobrenje za stavljanje u promet, ili promjene u označivanju ili uputi o lijeku povezane s promjenama sažetka opisa svojstava lijeka.

▼M4

27. *Agencija:*

Europska agencija za lijekove osnovana Uredbom (EZ) br. 726/2004 ([1]).

28. *Rizik vezan uz primjenu lijeka:*

— svaki rizik za zdravlje bolesnika ili za stanovništvo povezan s kakvoćom, sigurnošću primjene ili djelotvornošću lijeka,

— svaki rizik od neželjenih učinaka na okoliš;

28.a. *Odnos rizika i koristi:*

Procjena pozitivnih terapijskih učinaka lijeka s obzirom na rizike iz točke 28. prva alineja.

▼M10

28.b. *Sustav upravljanja rizikom:*

skup farmakovigilancijskih aktivnosti i mjera usmjeren na identificiranje, karakteriziranje, prevenciju ili minimizaciju rizika povezanog s lijekom, uključujući ocjenu učinkovitosti tih aktivnosti i mjera.

28.c. *Plan upravljanja rizikom:*

detaljan opis sustava upravljanja rizikom.

28.d. *Farmakovigilancijski sustav:*

sustav kojeg koriste nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i države članice za ispunjavanje zadaća i odgovornosti iz glave IX. i koji je usmjeren na praćenje sigurnosti lijekova koji su odobreni za stavljanje u promet i otkrivanje promjena u omjeru rizika i koristi.

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

▼M10

28.e. *Glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu:*

detaljan opis farmakovigilancijskog sustava kojeg koristi nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pogledu jednog ili više lijekova koji su dobili odobrenje za stavljanje u promet.

▼M3

29. *Tradicionalni biljni lijek:*

biljni lijek koji ispunjava uvjete određene člankom 16. točkom (a) stavkom 1.

30. *Biljni lijek:*

bilo koji lijek koji kao djelatne tvari sadrži isključivo jednu ili više biljnih tvari, ili jedan ili više biljnih pripravaka, ili jednu ili više biljnih tvari u kombinaciji s jednim ili više biljnih pripravaka.

31. *Biljne tvari:*

pretežno su cijele, ili narezane biljke, dijelovi biljke, alge, gljive, lišajevi, u neobrađenom, obično suhom i ponekad svježem obliku. Neke izlučine koje nisu bile podvrgnute posebnoj obradi, također se smatraju biljnim tvarima. Biljne tvari su precizno definirane dijelom biljke koji se koristi i botaničkim imenom u skladu s binarnim sustavom (rod, vrsta, podvrsta i autor).

32. *Biljni pripravci:*

pripravci dobiveni postupcima obrade biljnih tvari, kao što su ekstrakcija, destilacija, tiještenje, frakcioniranje, pročišćavanje, koncentriranje ili fermentacija. Oni uključuju usitnjene ili praškaste biljne tvari, tinkture, ekstrakte, eterična ulja, istisnute sokove i obrađene izlučine biljke.

▼M11

33. *Krivotvoreni lijek:*

Svaki lijek s koji je neistinito prikazan s obzirom na:

(a) identitet, uključujući pakiranje i označivanje lijeka, naziv ili sastav u pogledu bilo kojeg sastojka lijeka, uključujući pomoćne tvari i jačinu lijeka;

(b) porijeklo, uključujući proizvođača, državu proizvodnje i državu porijekla lijeka ili nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet; ili

(c) sljedivost, uključujući zapise i dokumente koji se odnose na promet lijeka.

Ova definicija se ne odnosi na lijek s nenamjernim nedostatcima u kakvoći i ne dovodi u pitanje prava intelektualnog vlasništva.

▼B

GLAVA II.

PODRUČJE PRIMJENE

▼M4

Članak 2.

1. Ova Direktiva primjenjuje se na lijekove za humanu uporabu namijenjene za stavljanje u promet u državama članicama i koji su proizvedeni industrijski ili postupkom proizvodnje koji uključuje industrijski proces.

2. U slučaju nedoumice, kada se uzimajući u obzir sve njegove karakteristike proizvod može definirati i kao „lijek” i kao proizvod obuhvaćen drugim propisima Zajednice, primjenjuju se odredbe ove Direktive.

▼M11

3. Neovisno o stavku 1. ovog članka i članku 3. stavku 4., glava IV. ove Direktive odnosi se na proizvodnju lijekova namijenjenih samo izvozu, te na međuproizvode, djelatne tvari i pomoćne tvari.

4. Stavak 1. ne dovodi u pitanje odredbe članaka 52.b i 85.a.

▼B

Članak 3.

Ova Direktiva ne primjenjuje se na:

1. Lijek izrađen u ljekarni prema liječničkom receptu za određenog pacijenta (magistralni pripravak).

▼M4

2. Svaki lijek izrađen u ljekarni u skladu s farmakopejskom recepturom namijenjen neposrednom izdavanju pacijentima određene ljekarne (obično poznat kao galenski pripravak).

3. Lijekovi namijenjeni za istraživanje i razvoj, ali ne dovodeći u pitanje odredbe Direktive 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 4. travnja 2001. o usklađivanju zakonodavstava i drugih propisa država članica koji se odnose na provedbu dobre kliničke prakse prilikom provođenja kliničkih ispitivanja lijekova za humanu uporabu ([1]).

▼B

4. Međuproizvode namijenjene daljnjoj obradi kod ovlaštenog proizvođača.

5. Radionuklide zatvorenog izvora zračenja.

▼M4

6. Puna krv, plazma ili krvne stanice ljudskog podrijetla, osim plazme koja je pripravljena metodom koja uključuje industrijski postupak proizvodnje.

([1]) SL L 121, 1.5.2001., str. 34

▼M6

7. Lijek za naprednu terapiju kako je definiran u Uredbi (EZ) br. 1394/2007 koji je pripremljen nerutinski u skladu s posebnim standardima kakvoće, i iskorišten unutar iste države članice u bolnici pod isključivom stručnom odgovornosti medicinskog djelatnika, kako bi odgovarao pojedinačnom liječničkom receptu za lijek posebno priređen za pojedinog pacijenta.

Proizvodnju ovih lijekova odobrava nadležno tijelo države članice. Države članice osiguravaju da su zahtjevi za nacionalnu sljedivost i farmakovigilanciju kao i posebni zahtjevi za kakvoću navedeni u ovom stavku jednaki onima osiguranima na razini Zajednice s obzirom na lijekove za naprednu terapiju za koje se zahtjeva odobrenje u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka Zajednice za odobravanje primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te uspostavi Europske agencije za lijekove ([1]).

▼B

Članak 4.

1. Ništa u ovoj Direktivi ne odstupa od pravila Zajednice kojima se uređuje zaštita od zračenja osoba na liječničkom pregledu ili liječenju ili od pravila Zajednice kojima se propisuju osnovni sigurnosni standardi zaštite zdravlja stanovništva i zdravstvenih radnika od štetnosti ionizirajućeg zračenja.

2. Ova Direktiva ne dovodi u pitanje Odluku Vijeća 86/346/EEZ od 25. lipnja 1986. o prihvaćanju u ime Zajednice Europskog ugovora o razmjeni tvari ljudskog podrijetla namijenjenih liječenju ([2]).

3. Odredbe ove Direktive ne utječu na ovlasti tijela država članica u određivanju cijena lijekova ili njihovom uključenju u programe zdravstvenog osiguranja, na temelju zdravstvenih, gospodarskih i socijalnih uvjeta.

4. Ova Direktiva ne utječe na primjenu nacionalnih zakona, zabranjujući ili ograničavajući prodaju, opskrbu ili uporabu proizvoda kao što su kontracepcijska sredstva ili abortivna sredstva. Države članice obavješćuju Komisiju o dotičnom zakonodavstvu.

▼M6

5. Ova Direktiva i sve uredbe na koje se u njoj upućuje ne utječu na primjenu nacionalnog zakonodavstva kojim se zabranjuje i ograničava uporaba bilo koje posebne vrste ljudskih ili životinjskih stanica, ili prodaja, nabava ili uporaba lijekova koji sadrže te stanice ili se od njih sastoje ili su izrađeni na njihovoj osnovi, zbog koje ne pokriva gore spomenuto zakonodavstvo Zajednice. Države članice obavješćuju Komisiju o dotičnom nacionalnom zakonodavstvu. Komisija te informacije objavljuje u registru.

([1]) SL L 136, 30.4.2004., str. 1. Uredba kako je izmijenjena Uredbom (EZ) br. 1901/2006 (SL L 378, 27.12.2006., str. 1.)

([2]) SL L 207, 30.7.1986., str. 1.

▼M4

Članak 5.

1. Država članica može u skladu s važećim propisima, a da bi udovoljila posebnim potrebama, isključiti iz primjene odredbe ove Direktive za lijekove pripravljene u dobroj vjeri izdane na temelju nepoticane narudžbe, narudžbe prema specificiranim podacima ovlaštenog zdravstvenog radnika, na njegovu vlastitu odgovornost i za primjenu za određenog pacijenata.

2. Države članice mogu privremeno odobriti promet neodobrenog lijeka radi mogućeg ili potvrđenog širenja patogenih uzročnika bolesti, toksina, kemijskih sredstava ili nuklearnog zračenja koji mogu uzrokovati štetu.

3. Ne dovodeći u pitanje stavak 1, države članice mogu propisati odredbe kako bi osigurale da nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, proizvođači i zdravstveni radnici ne podliježu građanskopravnoj ili administrativnoj odgovornosti za bilo koje posljedice koje proizlaze iz uporabe lijeka koja nije u skladu s odobrenim indikacijama ili uporabe neodobrenog lijeka, kad je takvu uporabu preporučilo ili zatražilo nadležno tijelo zbog mogućeg ili potvrđenog širenja uzročnika zaraznih bolesti, otrova, kemijskih sredstava ili nuklearnog zračenja koji mogu uzrokovati štetu. Takve odredbe se primjenjuju bez obzira na to je li nacionalno odobrenje za stavljanje lijeka u promet ili odobrenje na razini Zajednice dano ili ne.

4. Stavak 3. ne utječe na odgovornost za oštećene proizvode, kao što je utvrđeno Direktivom Vijeća 85/372/EEZ od 25. srpnja 1985. o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica koje se odnose na odgovornost za oštećene proizvode ([1]).

▼M16

Članak 5.a

Odstupajući od članka 6., nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom mogu privremeno odobriti opskrbu pacijenata u Sjevernoj Irskoj lijekom koji pripada kategorijama iz članka 3. stavaka 1. i 2. Uredbe (EZ) br. 726/2004, ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:

(a) za predmetni lijek nadležno tijelo Ujedinjene Kraljevine izdalo je odobrenje za stavljanje u promet u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske;

(b) predmetni lijek stavlja se na raspolaganje samo pacijentima ili krajnjim potrošačima na području Sjeverne Irske i ne stavlja se na raspolaganje ni u jednoj državi članici.

Razdoblje valjanosti privremenog odobrenja traje najviše šest mjeseci. Neovisno o navedenom razdoblju valjanosti, privremeno odobrenje prestaje važiti ako je za predmetni lijek izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člankom 10. Uredbe (EZ) br. 726/2004 ili ako je izdavanje takvog odobrenja odbijeno u skladu s tim člankom.

([1]) SL L 210, 7.8.1985., str. 29. Direktiva zadnje izmijenjena Direktivom 1999/34/EZ Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 141, 4.6.1999., str. 20).

▼B

GLAVA III.

STAVLJANJE U PROMET

POGLAVLJE 1.

Odobrenje za stavljanje u promet

Članak 6.

▼M5

1. ►M6 Nijedan lijek ne može se staviti na tržište države članice ako nema izdano odobrenje za stavljanje u promet od strane nadležnog tijela te države članice u skladu s ovom Direktivom ili odobrenje izdano u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004, tumačenom u skladu s Uredbom (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o medicinskim proizvodima za korištenje u pedijatriji [1] i Uredbom (EZ) br. 1394/2007. ◄

▼M4

Kad lijek dobije prvo odobrenje za stavljanje u promet u skladu s prvom točkom, sve dodatne jačine, farmaceutski oblici, putovi primjene, vrste i veličine pakiranja lijeka, kao i sve izmjene i proširenja odobrenja, također moraju biti odobrena u skladu s prvom točkom ili moraju biti uključena u prvo odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Sva ta odobrenja za stavljanje lijeka u promet smatraju se dijelom istog globalnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, posebno radi primjene članka 10, stavka 1.

1a Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet odgovoran je za stavljanje lijeka u promet. Imenovanje predstavnika nositelja odobrenje ne oslobađa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet njegove zakonske odgovornosti.

▼B

2. Odobrenje iz stavka 1. obvezno je i za generatore radionuklida, ►M4 komplete ◄, radiofarmaceutike, radiofarmaceutske prekursore i industrijski pripravljene radiofarmaceutike.

Članak 7.

Odobrenje za stavljanje u promet nije obvezno za radiofarmaceutik koji se priprema za primjenu iz odobrenih generatora radionuklida, radionuklidnog kompleta ili prekursora radionuklida od strane ovlaštene osobe ili ustanove prema uputama proizvođača, a primjenjuje se isključivo u ovlaštenoj zdravstvenoj ustanovi u skladu s posebnim propisima.

Članak 8.

1. U svrhu dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet nadležnom tijelu države članice podnosi se zahtjev, neovisno od postupka propisanog Uredbom (EEZ) br. 2309/93.

2. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se dati samo podnositelju zahtjeva s poslovnim nastanom u Zajednici.

[1] SL L 378, 27.12.2006, str. 1.

▼M16

2.a Odstupajući od stavka 2., odobrenja za stavljanje u promet nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom mogu izdati podnositeljima zahtjeva s poslovnim nastanom u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske.

2.b Odstupajući od stavka 2., odobrenja za stavljanje u promet nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom i, do 31. prosinca 2024., nadležna tijela Cipra, Irske i Malte mogu, u skladu s uzajamnim priznavanjem ili decentraliziranim postupkom utvrđenim u poglavlju 4. ove glave, izdati nositeljima odobrenja za stavljanje u promet s poslovnim nastanom u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske.

Nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom i, do 31. prosinca 2024., nadležna tijela Cipra, Irske i Malte, mogu produljivati odobrenja za stavljanje u promet koja su nositeljima odobrenjâ za stavljanje u promet s poslovnim nastanom u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske izdana prije 20. travnja 2022.

Odobrenja za stavljanje u promet izdana ili produljena od strane nadležnih tijela Cipra, Irske ili Malte u skladu s prvim i drugim podstavkom prestaju važiti najkasnije 31. prosinca 2026.

▼B

3. Uz zahtjev se u skladu s Prilogom I. prilažu sljedeći podaci i dokumenti:

(a) Naziv ili tvrtka i stalna adresa podnositelja zahtjeva, i kada je primjenjivo proizvođača.

▼M4

(b) Naziv lijeka.

(c) Kvalitativni i kvantitativni podaci za sve sastojke lijeka, uključujući navođenje međunarodno nezaštićenog imena (INN) koje je preporučila Svjetska zdravstvena organizacija, ako takvo ime postoji, ili kemijski naziv.

(ca) Procjena rizika koji lijek može imati za okoliš. Utjecaj lijeka na okoliš procjenjuje se za svaki pojedini slučaj te se predviđaju specifični postupci za njegovo ograničavanje.

▼B

(d) Opis proizvodnog postupka.

(e) Terapijske indikacije, kontraindikacije i nuspojave.

(f) Doziranje, farmaceutski oblik, način i put primjene te očekivani rok valjanosti.

▼M4

(g) Razloge zbog kojih je potrebno poduzeti posebne mjere opreza kod čuvanja lijeka, njegovog davanja pacijentu te odlaganja u otpad uz naznaku svih mogućih opasnosti koje lijek predstavlja za okoliš.

(h) Opis metoda ispitivanja koje koristi proizvođač.

▼M11

(ha) Pisanu potvrdu da je proizvođač lijeka, provodeći inspekcije u skladu s točkom (f) članka 46, provjerio da se proizvođač djelatne tvari pridržavao načela i smjernica za dobru proizvođačku praksu. Pisana potvrda mora sadržavati informaciju o datumu inspekcije i izjavu o ishodu inspekcije kojom se potvrđuje da je proizvodnja u skladu s načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse.

▼M4

(i) Rezultati:

— farmaceutskih (fizikalno-kemijskih, bioloških ili mikrobioloških) ispitivanja,

— pretkliničkih (toksikoloških i farmakoloških) ispitivanja,

— kliničkih ispitivanja.

▼M10

(ia) Sažetak farmakovigilancijskog sustava podnositelja zahtjeva koji mora sadržavati sljedeće elemente:

— dokaz da podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju kvalificiranu osobu odgovornu za farmakovigilanciju,

— države članice u kojima kvalificirana osoba ima prebivalište i obavlja svoje dužnosti,

— podaci za kontakt kvalificirane osobe,

— izjava koju je potpisao podnositelj zahtjeva da podnositelj ima potrebna sredstva za ispunjavanje zadataka i odgovornosti iz glave IX.,

— uputa na lokaciju gdje se čuva glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu za lijek.

(iaa) Plan upravljanja rizikom s opisom sustava upravljanja rizikom kojeg će podnositelj uvesti za dotični lijek zajedno sa sažetkom plana.

▼M4

(ib) Izjava kojom se potvrđuje da klinička ispitivanja provedena izvan Europske unije zadovoljavaju etičke zahtjeve Direktive 2001/20/EZ.

(j) Sažetak opisa svojstava lijeka u skladu s člankom 11, nacrt (*mock-up*) vanjskog pakiranja koje sadrži podatke predviđen člankom 54 te unutarnjeg pakiranja s podacima predviđenim člankom 55, s uputom o lijeku u skladu s člankom 59.

▼B

(k) Proizvodnu dozvolu proizvođača.

▼M10

(l) Kopije sljedećeg:

— svih odobrenja za stavljanje lijekova u promet, dobivenih u drugoj državi članici ili u trećoj zemlji, sažetka podataka o sigurnosti uključujući podatke sadržane u periodičkim izvješćima o neškodljivosti, ako su dostupni, i izvješća o nuspojavama, zajedno s popisom onih država članica u kojima je zahtjev za dobivanje odobrenja predan u skladu s ovom Direktivom i u postupku je obrade;

— sažetka opisa svojstava lijeka koje je predložio podnositelj u skladu s člankom 11. ili kako su ga odobrila nadležna tijela države članice u skladu s člankom 21. i uputa za uporabu lijeka predloženih u skladu s člankom 59. ili kako su ih odobrila nadležna tijela države članice u skladu s člankom 61.;

— pojedinosti svake odluke o odbijanju davanja odobrenja bilo u Uniji ili trećoj zemlji, i razloge za takvu odluku.

▼M4

(m) Kopija oznake lijeka kao lijeka za liječenje teških i rijetkih bolesti u skladu s Uredbom (EZ) br. 141/2000 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 1999. o lijekovima za rijetke bolesti ([1]), zajedno s kopijom relevantnog mišljenja Agencije.

▼M10

_____

▼M4

Dokumenti i podaci koji se odnose na rezultate farmaceutskih i pretkliničkih ispitivanja te kliničkih ispitivanja iz točke (i) prve točke popraćene su detaljnim izvješćima u skladu s člankom 12.

▼M10

Sustav upravljanja rizikom iz točke (iaa) prvog podstavka mora biti proporcionalan otkrivenim rizicima i potencijalnim rizicima lijeka i potrebi za podacima o sigurnosti nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Informacije iz prvog podstavka moraju se ažurirati ako i kad je to potrebno.

▼B

Članak 9.

Osim podataka propisanih u članku 8. i članku 10. stavku 1., zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet generatora radionuklida treba sadržavati i sljedeće podatke:

— opis cjelokupnog sustava i detaljan opis sastavnih dijelova sustava koji mogu utjecati na sastav ili kakvoću priprave kćeri nuklida,

— podatke o kakvoći i količini eluata ili sublimata.

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

▼M4

Članak 10.

1. Iznimno od članka 8. stavak 3. točka (i) i ne dovodeći u pitanje propise o pravu industrijskog i intelektualnog vlasništva, podnositelj zahtjeva nije obvezan priložiti rezultate pretkliničkih i kliničkih ispitivanja ako može dokazati da je lijek generički lijek referentnog lijeka koji jest ili je bio odobren u skladu s člankom 6 u državi članici ili u Zajednici prije najmanje osam godina.

Generički lijek odobren u skladu s ovom odredbom ne smije biti stavljen u promet prije isteka roka od deset godina od prvog odobrenja za stavljanje referentnog lijeka u promet.

Prvi podstavak se također primjenjuje ako referentni lijek nije odobren u državi članici u kojoj je podnijet zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet generičkog lijeka. U tom slučaju, podnositelj zahtjeva je u obrascu zahtjeva navesti državu članicu u kojoj referentni lijek jest ili je bio odobren. Na zahtjev nadležnog tijela države članice u kojoj je zahtjev podnesen nadležno tijelo druge države članice obvezno je u roku od mjesec dana dostaviti potvrdu da je referentni lijek odobren ili je bio odobren s podacima o cjelovitom sastavu referentnog lijeka te, ako je potrebno, druge podatke iz dokumentacije o referentnom lijeku.

Razdoblje od deset godina iz drugog podstavka se produljuje na najviše jedanaest godina ako u prvih osam od tih deset godina, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dobije odobrenje za jednu ili više novih terapijskih indikacija za koje je prije njihovog odobrenja znanstveno ocjenjeno da će iste ostvariti značajnu kliničku korist u usporedbi s postojećom primjenom lijeka.

2. Za potrebe ovog članka:

(a) „referentni lijek” znači lijek odobren prema članku 6. u skladu s odredbama članka 8.;

(b) „generički lijek” znači lijek koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik kao i referentni lijek te čija je bioekvivalentnost s referentnim lijekom dokazana odgovarajućim ispitivanjima biološke raspoloživosti. Različite soli, esteri, eteri, izomeri, mješavine izomera, kompleksi ili derivati djelatnih tvari smatraju se istom djelatnom tvari, osim ako ne postoje značajne razlike u njihovim svojstvima u pogledu sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti. U takvim slučajevima podnositelj zahtjeva treba dostaviti dodatne informacije koje dokazuju sigurnost primjene i/ili djelotvornost različitih soli, estera ili derivata odobrene djelatne tvari. Različiti oralni oblici s trenutačnim oslobađanjem smatraju se istim farmaceutskim oblikom. Podnositelj zahtjeva nije obvezan dostaviti rezultate ispitivanja bioraspoloživosti ako može dokazati da generički lijek udovoljava relevantnim kriterijima definiranim u odgovarajućim detaljnim smjernicama.

▼M4

3. U slučajevima ako lijek ne odgovara u potpunosti definiciji generičkog lijeka iz stavka 2. točke (b) ili kada se bioekvivalentnost lijeka ne može dokazati ispitivanjima bioraspoloživosti, ili u slučaju promjena u djelatnoj tvari ili djelatnim tvarima, terapijskim indikacijama, jačini, farmaceutskom obliku ili putu primjene u odnosu na referentni lijek, prilažu se rezultati odgovarajućih pretkliničkih ili kliničkih ispitivanja.

4. Ako biološki lijek sličan referentnom biološkom lijeku ne odgovara uvjetima iz definicije generičkog lijeka posebno s obzirom na sirovine ili razlike u proizvodnom postupku u odnosu na referentni biološki lijek, moraju se predati rezultati odgovarajućih pretkliničkih ili kliničkih ispitivanja koji se odnose na te uvjete. Vrsta i količina dodatnih podataka koji se moraju predati mora zadovoljavati odgovarajuće kriterije iz Priloga 1. i odgovarajućih detaljnih smjernica. Ne prilažu se rezultati ostalih ispitivanja iz dokumentacije o referentnom lijeku.

5. Osim odredaba utvrđenih stavkom 1, kada je podnesen zahtjev za odobrenje nove indikacije za poznatu djelatnu tvar, odobrava se nekumulativno jednogodišnje razdoblje zaštite podataka, pod uvjetom da su provedena značajna pretklinička ili klinička ispitivanja za novu indikaciju.

6. Provođenje potrebnih istraživanja i ispitivanja radi primjene stavaka 1., 2., 3. i 4., kao ni posljedični praktični zahtjevi, ne smatraju se protivnima patentnim pravima ili svjedodžbama o dodatnoj zaštiti za lijekove.

Članak 10.a

1. Iznimno od članka 8. stavak 3. točka (i) i ne dovodeći u pitanje propise o pravu industrijskog i intelektualnog vlasništva, podnositelj zahtjeva nije obvezan priložiti rezultate pretkliničkih ili kliničkih ispitivanja ako može dokazati da djelatne tvari lijeka imaju provjerenu medicinsku uporabu u Zajednici najmanje deset godina te poznatu djelotvornost i prihvatljivu sigurnost primjene u skladu s uvjetima iz Priloga 1. U tom slučaju, rezultati ispitivanja zamjenjuju se odgovarajućim znanstvenim podacima iz literature.

Članak 10.b

U slučaju lijekova koji sadrže novu kombinaciju djelatnih tvari koje do sada u toj kombinaciji nisu korištene u terapijske svrhe, a koje se koriste u sastavu odobrenih lijekova, rezultati novih pretkliničkih ili kliničkih ispitivanja koji se odnose na tu kombinaciju prilažu se u skladu s člankom 8. stavkom 3. točkom (i), ali nije potrebno priložiti znanstvene podatke za svaku pojedinu djelatnu tvar.

▼**M4**

Članak 10.c

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nositelj odobrenja može dozvoliti korištenje farmaceutske, pretkliničke i kliničke dokumentacije o lijeku u svrhu ocjene kasnijih zahtjeva za davanje odobrenja za druge lijekove istoga kvalitativnog i kvantitativnog sastava djelatnih tvari i istoga farmaceutskog oblika.

Članak 11.

Sažetak opisa svojstava lijeka, mora navedenim redoslijedom, sadržavati sljedeće informacije:

1. naziv lijeka s jačinom i farmaceutskim oblikom;

2. kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka prema djelatnim tvarima i pomoćnim tvarima koje su značajne za pravilnu primjenu lijeka. Koristi se uobičajeno ime ili kemijski naziv;

3. farmaceutski oblik;

4. kliničke podatke:

   4.1. terapijske indikacije;

   4.2. doziranje i načine primjene za odrasle i ako je to potrebno, za djecu;

   4.3. kontraindikacije;

   4.4. posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi te, u slučaju imunoloških lijekova, posebna mjere opreza za pacijenta i osobe koje primjenjuju ove lijekove i njima rukuju te ih daju pacijentima;

   4.5. interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija;

   4.6. uporaba tijekom trudnoće i dojenja;

   4.7. utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima;

   4.8. neželjeni učinci;

   4.9. predoziranje (simptomi, postupci u hitnim stanjima, protuotrovi).

▼M4

5. farmakološka svojstva:

5.1. farmakodinamička svojstva;

5.2. farmakokinetička svojstva;

5.3. pretklinički podaci o sigurnosti primjene.

6. farmaceutske podatke:

6.1. popis pomoćnih tvari;

6.2. važnije inkompatibilnosti;

6.3. rok valjanosti, kada je to potrebno i nakon rekonstitucije lijeka ili nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja;

6.4. posebne mjere pri čuvanju lijeka;

6.5. vrsta i sadržaj spremnika;

6.6. posebne mjere za zbrinjavanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječe od lijeka, ako je primjenjivo.

7. nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

8. broj(evi) odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

9. datum prvog odobrenja ili obnove odobrenja.

10. datum revizije teksta sažetka.

11. za radiofarmaceutike, potpune podatke o internoj radijacijskoj dozimetriji.

12. za radiofarmaceutike, dodatne detaljne upute za neposrednu pripremu i provjeru kakvoće takvog pripravka i gdje je to potrebno najdulje vrijeme čuvanja tijekom kojega pripravak, kao što je eluat ili oblik spreman za primjenu odgovara specifikacijama.

Za odobrenja dana sukladno članku 10. dijelovi sažetka opisa svojstava referentnog lijeka koji se odnose na indikacije ili oblike doziranja koji su još uvijek pod patentnom zaštitom u vrijeme stavljanja generičkog lijeka u promet ne smiju biti uključeni u tekst sažetka opisa lijeka.

▼M10

Za lijekove uključene na popis iz članka 23. Uredbe (EZ) br. 726/2004, sažetak opisa svojstava lijeka mora uključivati izjavu: „Ovaj lijek je podvrgnut dodatnom praćenju”. Ispred ove izjave se treba nalaziti crni simbol iz članka 23. Uredbe (EZ) br. 726/2004 i zatim slijedi odgovarajuće standardizirano objašnjenje.

▼M10

Za sve lijekove uključit će se standardizirani tekst koji izričito traži od zdravstvenih radnika da prijavljuju sumnje na nuspojave u skladu s nacionalnim spontanim sustavom prijavljivanja iz članka 107.a stavka 1. Različiti načini prijavljivanja, uključujući elektronsko prijavljivanje bit će dostupni u skladu s drugim podstavkom stavka 1. članka 107.a.

▼M4

Članak 12.

1. Podnositelj zahtjeva obvezan je osigurati da su detaljna izvješća iz posljednjeg stavka članka 8. stavka 3. sastavili i potpisali stručnjaci s potrebnim tehničkim ili stručnim kvalifikacija, koje su sadržane u kratkim životopisima, prije nego što su dostavljena nadležnim tijelima.

2. Osobe koje posjeduju tehničke i stručne kvalifikacije iz stavka 1. obvezne su opravdati razloge korištenja znanstvenih podataka iz literature iz članka 10a u skladu s uvjetima iz Priloga I.

3. Detaljna izvješća čine dio dokumentacije o lijeku koju podnositelj zahtjeva za davanje odobrenja prilaže nadležnim tijelima.

▼B

POGLAVLJE 2.

Posebne odredbe koje se primjenjuju na homeopatske lijekove

▼M4

Članak 13.

1. Države članice obvezne su osigurati da su homeopatski lijekovi koji su proizvedeni i stavljeni u promet u Zajednici registrirani ili odobreni u skladu s člancima 14. 15. i 16. osim u slučajevima kada su takvi lijekovi registrirani ili odobreni u skladu s nacionalnim zakonodavstvom 31. prosinca 1993. ili prije. U slučaju registracija, primjenjuju se članci 28. i 29. stavci od 1. do 3.

2. Države članice trebaju utvrditi posebni pojednostavljeni postupak registracije za homeopatske lijekove iz članka 14.

▼B

Članak 14.

1. Poseban, pojednostavljeni postupak registracije može se provesti za homeopatske lijekove koji zadovolje sljedeće uvjete:

— namijenjeni su oralnoj ili vanjskoj primjeni,

— na označivanju homeopatskog lijeka nemaju navedenu terapijsku indikaciju ili podatke koji upućuju na indikaciju,

▼B

— imaju dovoljan stupanj razrjeđenja kojim se jamči sigurnost primjene lijeka; posebno, homeopatski lijek ne smije sadržavati više od jednog dijela izvorne tinkture na deset tisuća dijelova, odnosno ne više od jedne stotinke najmanje terapijske doze djelatne tvari zbog koje bi se obvezno izdavao na liječnički recept.

▼M15

Komisija je ovlaštena donijeti delegirane akte u skladu s člankom 121.a kojima se izmjenjuje treća alineja prvog podstavka ako je to opravdano na temelju novih znanstvenih dokaza.

▼B

U vrijeme registracije države članica određuju klasifikaciju za izdavanje lijeka.

2. Kriteriji i pravila postupka, propisani u članku 4. stavku 4., članku 17. stavku 1. i člancima 22. do 26., člancima 112., 116. i 125. analogijom se primjenjuju na poseban, pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova, s izuzetkom dokaza o njihovoj terapijskoj djelotvornosti.

▼M4

_____

▼B

Članak 15.

Zahtjev za posebni, pojednostavljeni postupak registracije može obuhvatiti serije lijekova iz istog homeopatskog izvora ili više njih. Zahtjevu se moraju, radi utvrđivanja farmaceutske kakvoće i homogenosti od serije do serije određenog lijeka, priložiti sljedeći dokumenti:

— znanstveni naziv ili drugi naziv naveden u farmakopeji za homeopatski izvor ili više njih, uz navođenje različitih putova primjene, farmaceutskih oblika i stupnja razrjeđenja za koje se traži registracija,

▼M4

— dokumentaciju u kojoj se opisuje kako se homeopatski izvor ili više njih dobivaju i provjeravaju te kojom se dokazuje njegova/njihova homeopatska primjena na temelju odgovarajućih bibliografskih podataka,

▼B

— dokumentacija o proizvodnji i provjeri kakvoće svakog farmaceutskog oblika s opisom metode razrjeđivanja i pojačavanja,

— proizvodna dozvola za lijek,

— kopije rješenja o registraciji ili odobrenja za stavljanje u promet istog homeopatskog lijeka u drugim državama članicama,

▼M4

— jedan ili više nacrta vanjskog i unutarnjeg pakiranja lijeka koji se mora registrirati,

▼B

— podaci o stabilnosti lijeka.

▼B

Članak 16.

1. Homeopatski lijekovi, osim onih navedenih u članku 14. stavku 1., odobravaju se i označuju u skladu s ►M4 članci 8., 10., 10.a, 10.b, 10.c i 11. ◄

2. Država članica ima pravo uvesti ili zadržati na svojem državnom području posebna pravila za ►M4 pretklinička ispitivanja ◄ te klinička ispitivanja homeopatskih lijekova, osim onih navedenih u članku 14. stavku 1., u skladu s načelima i obilježjima homeopatije koja su u primjeni u toj državi članici.

U ovom slučaju ta država članica obavješćuje Komisiju o posebnim pravilima na snazi.

3. Glava IX. primjenjuje se na homeopatske lijekove, s izuzetkom onih navedenih u članku 14. stavku 1.

▼M3

POGLAVLJE 2.a

Posebne odredbe koje se primjenjuju na tradicionalne biljne lijekove

Članak 16.a

1. Ovim se uspostavlja pojednostavljeni postupak registracije (dalje u tekstu „registracija na temelju tradicionalne uporabe”) za biljne lijekove koji ispunjavaju sljedeće zahtjeve:

(a) imaju indikacije koje su isključivo primjerene tradicionalnim biljnim lijekovima, koji se zbog prirode svog sastava i namjene predviđeni za primjenu bez nadzora liječnika u dijagnostičke svrhe ili za propisivanje ili nadzor liječenja;

(b) primjenjuju se isključivo u skladu s određenom jačinom i doziranjem;

(c) namijenjeni su za vanjsku ili oralnu primjenu ili za inhaliranje;

(d) istekao im je rok tradicionalne uporabe utvrđen člankom 16. točkom (c) stavkom 1. podstavkom (c);

(e) podaci o tradicionalnoj upotrebi lijeka su dostatni; posebno se dokazalo da lijek nije štetan u naznačenim uvjetima primjene, a farmakološki učinci ili djelotvornost lijeka su vjerojatni na temelju dugotrajne uporabe i iskustva.

2. Bez obzira na članak 1. stavak 30., prisutnost vitamina ili minerala, dobro poznate sigurnosti primjene, u biljnom lijeku ne isključuje prikladnost proizvoda za registraciju u skladu sa stavkom 1., ako je djelovanje vitamina ili minerala potporno u odnosu na djelovanje biljnih djelatnih tvari s obzirom na naznačenu(-e) indikaciju(-e).

3. Međutim, u slučaju da nadležna tijela utvrde da tradicionalni biljni lijek ispunjava uvjete za davanje odobrenja u skladu s člankom 6. ili za registraciju u skladu s člankom 14., odredbe ovog poglavlja se ne primjenjuju.

▼M3

Članak 16.b

1. Podnositelj zahtjeva i nositelj rješenja o registraciji imaju poslovno sjedište u Zajednici.

2. Za dobivanje registracije na temelju tradicionalne uporabe, podnositelj podnosi zahtjev nadležnom tijelu dotične države članice.

Članak 16.c

1. Uz zahtjev se mora priložiti sljedeće:

(a) podaci i dokumenti:

i. iz članka 8. stavka 3. točaka (a) do (h), (j) i (k);

ii. rezultati farmaceutskih ispitivanja iz druge alineje članka 8. stavka 3. točke i.;

iii. sažetak opisa svojstava proizvoda, bez podataka koji su navedeni u članku 11. stavku 4.;

iv. ako lijek sadrži kombinaciju djelatnih tvari, kako je navedeno u članku 1. stavku 30. ili članku 16. točki (a) stavku 2., podaci iz članka 16. točke (a) stavka 1. podstavka (e) koji se odnose na kombinaciju kao takvu; ako pojedine djelatne tvari nisu dovoljno poznate i podatke koji se odnose na pojedine djelatne tvari;

(b) podatke o odobrenju ili registraciji za stavljanje lijeka u promet koje je podnositelj zahtjeva dobio u drugoj državi članici ili trećoj zemlji, te pojedinosti o svakoj odluci o odbijanju davanja odobrenja ili registracije bilo u Zajednici ili u trećoj zemlji, kao i razlozi za svaku takvu odluku;

(c) bibliografski dokaz ili dokaz stručnjaka da je predmetni ili njemu podudarni lijek, bio u medicinskoj uporabi kroz razdoblje od najmanje 30 godina do datuma podnošenja zahtjeva, uključujući najmanje 15 godina unutar Zajednice. Na zahtjev države članice u kojoj je predan zahtjev za registraciju na temelju tradicionalne uporabe, Odbor za biljne lijekove daje svoje mišljenje o primjerenosti dokaza o dugotrajnoj uporabi tog ili njemu podudarnog lijeka. U tu svrhu država članica prilaže odgovarajuću dokumentaciju koja podržava upućivanje;

(d) bibliografski prikaz podataka o sigurnosti primjene zajedno s izvješćem stručnjaka, te na dodatni zahtjev nadležnog tijela, ostali podaci potrebni za ocjenu sigurnosti primjene lijeka.

Prilog I. se primjenjuje analogno na podatke i dokumente navedene u točki (a).

2. Za podudarni lijek iz stavka 1. točke (c) svojstveno je da ima iste djelatne tvari, bez obzira na sastav pomoćnih tvari, istu ili sličnu namjenu, jednake je jačine i doziranja, te ima jednak ili sličan put primjene kao i lijek za koji se podnosi zahtjev za registraciju.

▼M3

3. Zahtjev da se dokaže medicinska uporaba kroz razdoblje od 30 godina iz stavka 1. točke (c), ispunjen je i kada se stavljanje lijeka u promet ne temelji na određenom odobrenju za stavljanje lijeka u promet. Ovaj je zahtjev također zadovoljen i kada je broj ili količina sastavnica lijeka u tom razdoblju smanjena.

4. Kada se lijek u Zajednici primjenjuje manje od 15 godina, ali ispunjava ostale uvjete za pojednostavljenu registraciju, država članica u kojoj je predan zahtjev za registraciju na temelju tradicionalne uporabe upućuje takav lijek Odboru za biljne lijekove. Država članica dostavlja odgovarajuću dokumentaciju koja podržava upućivanje.

Odbor treba razmotriti jesu li u potpunosti zadovoljeni ostali kriteriji za pojednostavljenu registraciju iz članka 16. točke (a). Ako Odbor ocijeni zahtjev osnovanim, izradit će biljnu monografiju Zajednice kako je navedeno u članku 16. točki (h) stavku 3., koju država članica treba uzeti u obzir pri donošenju konačne odluke.

Članak 16.d

1. Ne dovodeći u pitanje članak 16. točku (h) stavak 1., poglavlje 4. glave III. primjenjuje se po analogiji na registracije koje se izdaju u skladu s člankom 16. točkom (a), uz uvjet:

(a) da je biljna monografija Zajednice izrađena u skladu s člankom 16. točkom (h) stavkom 3.; ili

(b) da se biljni lijek sastoji od biljnih tvari, pripravaka ili od njihove kombinacije, koji se nalaze na Popisu iz članka 16. točke (f).

2. Za ostale biljne lijekove iz članka 16. točke (a), svaka država članica pri ocjenjivanju zahtjeva za registraciju na temelju tradicionalne uporabe, treba uzeti u obzir registracije koje je izdala druga država članica u skladu s ovim poglavljem.

Članak 16.e

1. Registracija na temelju tradicionalne uporabe uskraćuje se ako zahtjev nije u skladu s člancima 16.a, 16.b ili 16.c, ili ako je ispunjen najmanje jedan od sljedećih uvjeta:

(a) kvalitativan i/ili kvantitativni sastav nije jednak deklariranom;

(b) indikacije nisu u skladu s uvjetima utvrđenim člankom 16.a;

(c) lijek bi mogao biti štetan u uobičajenim uvjetima primjene;

(d) podaci o tradicionalnoj uporabi su nedostatni, posebno ako farmakološki učinci ili djelotvornost nisu vjerojatni na temelju dugotrajne uporabe i iskustva;

▼M3

(e) farmaceutska kakvoća nije zadovoljavajuće prikazana.

2. Nadležna tijela država članica obavješćuju podnositelja zahtjeva, Komisiju i druga nadležna tijela koja to zahtijevaju, o svakoj odluci o uskrati registracije na temelju tradicionalne uporabe te o razlozima uskrate.

Članak 16.f

1. U skladu s postupkom iz članka 121. stavka 2. izrađuje se Popis biljnih tvari, pripravaka i njihovih kombinacija za primjenu u tradicionalnim biljnim lijekovima. Popis za svaku biljnu tvar sadrži podatke o indikaciji, jačini i doziranju, putu primjene i druge podatke potrebne za sigurnu primjenu biljne tvari kao tradicionalnog lijeka.

2. Ako se zahtjev za registraciju na temelju tradicionalne uporabe odnosi na biljnu tvar, pripravak ili njihovu kombinaciju koji se nalaze na Popisu iz stavka 1., ne treba dostaviti podatke iz članka 16.c stavka 1. točaka (b), (c) i (d). Ne primjenjuje se članak 16.e stavak 1. točke (c) i (e).

3. Ako se biljna tvar, pripravak ili njihova kombinacija više ne nalaze na Popisu iz stavka 1., registracija izdana na temelju stavka 2. za biljne lijekove koji sadrže tu tvar oduzima se ako se u roku od tri mjeseca ne dostave podaci i dokumenti iz članka 16.c stavka 1.

Članak 16.g

▼M10

1. Za registraciju lijekova tradicionalne uporabe, odobrene na temelju ovog Poglavlja po analogiji se primjenjuju članak 3. stavci 1. i 2., članak 4. stavak 4., članak 6. stavak 1., članak 12., članak 17. stavak 1., članci 19., 20., 23., 24., 25., 40. do 52., 70. do 85., 101. do 108.b., članak 111. stavci 1. i 3., članci 112., 116., 117., 118., 122., 123., 125., drugi stavak članka 126., i članak 127. ove Direktive kao i Direktiva Komisije 2003/94/EZ od 8. listopada 2003. o načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse u pogledu lijekova za humanu uporabu i ispitivanih lijekova za humanu uporabu ([1]).

▼M3

2. Uz zahtjeve iz članaka 54. do 65., svako označivanje i uputa o primjeni tradicionalnog biljnog lijeka moraju sadržavati sljedeće navode:

(a) da je taj proizvod tradicionalni biljni lijek za primjenu kod navedenih indikacija koje se isključivo temelje na dugotrajnoj uporabi; i

([1]) SL L 262, 14.10.2003., str. 22.

▼M3

(b) da bi se pacijent trebao savjetovati s liječnikom ili osposobljenim zdravstvenim radnikom, ako simptomi bolesti ustraju tijekom primjene lijeka ili ako se pojave nuspojave koje nisu navedene u uputi o lijeku.

Država članica može zahtijevati da se u tekstu označivanja i uputi o lijeku također navede vrsta tradicionalne uporabe lijeka.

3. Uz zahtjeve iz članaka 86. do 99., svako oglašavanje lijekova registriranih u skladu s ovim poglavljem mora sadržavati sljedeći navod: „Tradicionalni biljni lijek za primjenu kod navedenih indikacija koje se isključivo temelje na dugotrajnoj uporabi”.

Članak 16.h

1. Ovim se uspostavlja Odbor za biljne lijekove. Ovaj je Odbor dio Agencije, i ima sljedeće nadležnosti:

(a) u vezi s pojednostavljenom registracijom:

— obavljanje zadaća koje proizlaze iz članka 16. točke (c) stavaka 1. i 4.,

— obavljanje zadaća koje proizlaze iz članka 16. točke (d),

— pripremanje prijedloga za Popis biljnih tvari, pripravaka i njihovih kombinacija, kako je navedeno u članku 16. točki (f) stavku 1., i

— izrada biljnih monografija Zajednice za tradicionalne biljne lijekove, kako je navedeno u stavku 3. ovog članka;

(b) u vezi s postupkom davanja odobrenja za biljne lijekove, izrađuje biljne monografije Zajednice za biljne lijekove, kako je navedeno u stavku 3. ovog članka;

(c) u vezi s upućivanjem Agenciji u skladu s poglavljem 4. glave III., u vezi s biljnim lijekovima iz članka 16. točke (a), obavlja zadaće iz članka 32.;

(d) kada se drugi lijekovi koji sadrže biljne tvari upućuju Agenciji u skladu s poglavljem 4. glave III., daje mišljenje o biljnoj tvari gdje je to primjenjivo.

Konačno, Odbor za biljne lijekove obavlja bilo kakvu drugu zadaću koja mu se dodijeli zakonodavstvom Zajednice.

Odgovarajuću koordinaciju s Odborom za lijekove za humanu primjenu osigurava postupak koji utvrđuje izvršni direktor Agencije u skladu s člankom 57. stavkom 2. Uredbe (EEZ) br. 2309/93.

▼M3

2. Svaka država članica imenuje u Odbor za biljne lijekove jednog člana i jednog zamjenika na razdoblje od tri godine, koje se može obnoviti.

Zamjenici zastupaju članove i glasaju umjesto njih u njihovoj odsutnosti. Ovi članovi i njihovi zamjenici se biraju na temelju njihove uloge i iskustva na području ocjenjivanja biljnih lijekova, i oni zastupaju nacionalna nadležna tijela.

Ovaj Odbor može sačinjavati najviše pet pridruženih članova koji se biraju na temelju njihove znanstvene stručnosti iz određenog područja. Ovi se članovi imenuju na razdoblje od tri godine, koje se može obnoviti, i nemaju zamjenike.

S ciljem pridruživanja ovakvih članova, Odbor utvrđuje posebnu dopunsku znanstvenu stručnost pridruženih članova. Pridruženi članovi se biraju između stručnjaka koje predlažu države članice ili Agencija.

Članovi ovog Odbora mogu biti u pratnji stručnjaka iz specifičnih znanstvenih ili tehničkih područja.

3. Odbor za biljne lijekove izrađuje biljne monografije Zajednice za biljne lijekove prema zahtjevu iz članka 10. stavka 1. točke (a) podtočke ii., te za tradicionalne biljne lijekove. Ovaj Odbor ima i druge odgovornosti koje mu se dodjeljuju odredbama ovog poglavlja i drugog zakonodavstva Zajednice.

Kada su u smislu ovog stavka izrađene biljne monografije Zajednice, države članice ih uzimaju u obzir pri razmatranju zahtjeva. Ako takva biljna monografija Zajednice još nije izrađena, mogu se uzeti u obzir druge odgovarajuće monografije, publikacije ili podaci.

Nakon izrade novih biljnih monografija Zajednice, nositelji registracije razmatraju je li potrebno uskladiti registracijsku dokumentaciju s monografijom. Nositelj registracije o svakoj takvoj promjeni obavješćuje nadležno tijelo dotične države članice.

Biljne monografije se objavljuju.

4. Opće odredbe Uredbe (EEZ) br. 2309/93 koje se odnose na Odbor za lijekove za humanu primjenu primjenjive su i na Odbor za biljne lijekove.

▼M3

Članak 16.i

Komisija do 30. travnja 2007. Europskom parlamentu i Vijeću dostavlja izvješće o primjeni odredaba iz ovog poglavlja.

Ovo izvješće uključuje ocjenu mogućeg proširenja registracije na temelju tradicionalne uporabe na druge skupine lijekova.

▼B

POGLAVLJE 3.

Postupci koji se primjenjuju na odobrenje za stavljanje lijekova u promet

▼M4

Članak 17.

1. Države članice obvezne su poduzeti sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da se postupak davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet provede u roku od najviše 210 dana od dana dostave valjanog zahtjeva.

Zahtjevi za davanje odobrenja za stavljanje u promet istog lijeka u dvije ili više država članica podnose se u skladu s ►M10 članci 28. ◄ do 39.

2. Ako država članica utvrdi da se zahtjev za davanje odobrenja za isti lijeka razmatra u drugoj državi članici, uskraćuje se ocjena zahtjeva i obavješćuje podnositelja zahtjeva na primjenu ►M10 članci 28. ◄ do 30.

Članak 18.

Ako je država članica obaviještena u skladu s člankom 8. stavkom 3. točkom (i) da je druga država članica odobrila lijek za koji je podnesen zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u toj državi članici, odbacuje se taj zahtjev osim ako nije podnesen u skladu s ►M10 članci 28. ◄ do 39.

▼M16

Članak 18.a

1. Odstupajući od članka 17. stavka 1. drugog podstavka, članka 17. stavka 2. i članka 18., ako je zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet podnesen u jednoj ili više država članica i u Ujedinjenoj Kraljevini u vezi sa Sjevernom Irskom ili ako je u Ujedinjenoj Kraljevini u vezi sa Sjevernom Irskom podnesen zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet za lijek koji se već ispituje ili koji je već odobren u nekoj državi članici, zahtjev koji se odnosi na Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom ne mora se podnijeti u skladu s člancima od 28. do 39. akosu ispunjeni svi sljedeći uvjeti:

(a) odobrenje za stavljanje u promet za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom izdano je od strane nadležnog tijela za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom u skladu s pravom Unije i takva usklađenost s pravom Unije osigurana je tijekom razdoblja valjanosti tog odobrenja za stavljanje u promet;

(b) lijekovi koje je odobrilo nadležno tijelo Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom stavljaju se na raspolaganje pacijentima ili krajnjim potrošačima samo na području Sjeverne Irske i ne stavljaju se na raspolaganje ni u jednoj državi članici.

▼M16

2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka za koji je odobrenje za stavljanje u promet za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom u skladu s člancima od 28. do 39. izdano prije 20. travnja 2022. smije povući odobrenje za stavljanje u promet za Ujedinjenu Kraljevinu u vezi sa Sjevernom Irskom iz uzajamnog priznavanja ili decentraliziranog postupka i nadležnim tijelima Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom podnijeti zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet za taj lijek u skladu sa stavkom 1.

▼B

Članak 19.

U svrhu razmatranja zahtjeva dostavljenog u skladu s ►M4 članci 8. 10., 10.a, 10.b i 10.c. ◄, nadležno tijelo države članice:

1. Mora provjeriti jesu li podaci dostavljeni uz zahtjev u skladu s navedenim ►M4 članci 8. 10. 10.a, 10.b i 10.c. ◄ i ispitati jesu li ispunjeni uvjeti za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

2. Može odlučiti da lijek, njegove sirovine i prema potrebi, njegove međuproizvode ili druge sastojke, ispita ►M4 službeni laboratorij za provjeru kakvoće lijekova ili laboratorij koji je država članica ovlastila za tu svrhu ◄, kako bi utvrdio da su metode ispitivanja koje je proizvođač koristio i opisao u podacima priloženim zahtjevu u skladu s člankom 8. stavkom 3. točkom (h) zadovoljavajuće.

3. Može, ako je potrebno, zatražiti od podnositelja zahtjeva da dopuni podatke priložene uz zahtjev u skladu sa stavkama navedenima u ►M4 članak 8. stavak 3. te članci 10. 10.a, 10.b i 10.c ◄ Ako nadležno tijelo iskoristi ovu mogućnost, rok utvrđen u članku 17. prestaje teći do dostave zatraženih dodatnih podataka. Također rok ne teče ni za vrijeme odobreno podnositelju zahtjeva, ako je to odgovarajuće, za davanje usmenog ili pisanog obrazloženja.

Članak 20.

Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da:

(a) nadležna tijela provjeravaju da li proizvođači i uvoznici lijekova iz trećih zemalja udovoljavaju uvjetima za proizvodnju lijeka u skladu s podacima u skladu s člankom 8. stavkom 3. točkom (d) i/ili provode provjeru kakvoće prema metodama ispitivanja opisanim u podacima u skladu s člankom 8. stavkom 3. točkom (h);

(b) nadležna tijela mogu proizvođačima i uvoznicima lijekova iz trećih zemalja, ►M4 u opravdanim slučajevima ◄, dopustiti da pojedine dijelove proizvodnje i/ili provjere kakvoće navedene u točki (a) obavljaju treće strane; u takvim slučajevima, provjere nadležnih tijela obavljaju se u za to ovlaštenoj ustanovi.

▼M16

Kad je riječ o ispitivanju u cilju provjere kakvoće koje se provodi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske za lijekove uvrštene u popis iz članka 127.d, osim onih koje je odobrila Komisija, nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom i, do 31. prosinca 2024., nadležna tijela Cipra, Irske i Malte mogu smatrati da se radi o opravdanom slučaju u smislu prvog stavka točke (b), bez ocjenjivanja svakog pojedinog slučaja, ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:

(a) svaku seriju predmetnih lijekova u promet je pustila kvalificirana osoba na lokaciji u Uniji ili u Sjevernoj Irskoj ili kvalificirana osoba na lokaciji u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske koja je primijenila standarde kakvoće jednakovrijedne onima utvrđenima u članku 51.;

(b) ustanova koja provodi ispitivanja u cilju provjere kakvoće, koju je imenovala treća strana, pod nadzorom je nadležnog tijela Ujedinjene Kraljevine, koji uključuje i provođenje provjera na licu mjesta;

(c) ako seriju pušta u promet kvalificirana osoba koja ima boravište i radi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, nositelj proizvodne dozvole izjavljuje da na dan 20. travnja 2022. nema na raspolaganju kvalificiranu osobu koja ima boravište i radi u Uniji.

▼B

Članak 21.

1. Nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet nadležna tijela država članica obavješćuju nositelja odobrenja o odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka.

2. Nadležna tijela poduzimaju sve potrebne mjere da osiguraju usklađenost podataka u odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka s podacima prihvaćenim u postupku davanja odobrenja ili naknadno.

▼M10

3. Nacionalna nadležna tijela će, bez kašnjenja, javno objaviti odobrenje za stavljanje lijeka u promet zajedno s uputom o lijeku, sažetak opisa svojstava lijeka i sve uvjete određene u skladu s člancima 21.a, 22. i 22.a, zajedno sa svim rokovima za ispunjenje tih uvjeta za svaki lijek koji su odobrili.

4. Nacionalna nadležna tijela će sastaviti izvješće o ocjeni i komentare na dokumentaciju u pogledu rezultata farmaceutskih i predkliničkih testova, kliničkih ispitivanja, sustava upravljanja rizikom i farmakovigilancijskog sustava za dotični lijek. Izvješće o ocjeni će se ažurirati kad god budu dostupne nove informacije koje su važne za ocjenu kakvoće, sigurnosti ili djelotvornosti dotičnog lijeka.

▼M10

Nacionalna nadležna tijela će bez odgode javno objaviti izvješće o ocjeni zajedno s razlozima za svoje mišljenje, nakon brisanja svih podataka koji su poslovno povjerljivi. Obrazloženje se dostavlja odvojeno za svaku indikaciju koja je zatražena.

Javno izvješće o ocjeni će uključivati sažetak napisan tako da je razumljiv javnosti. Sažetak će sadržavati posebno dio koji se odnosi na uvjete uporabe lijeka.

Članak 21.a

Uz odredbe iz članka 19., odobrenje za stavljanje lijeka u promet se može izdati ako je ispunjen jedan ili više sljedećih uvjeta:

(a) poduzeti određene mjere kako bi se osigurala sigurna uporaba lijeka koje treba uključiti u sustav upravljanja rizikom;

(b) provoditi ispitivanja o sigurnosti nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet;

(c) ispunjavati obveze o evidentiranju ili prijavljivanju sumnji na nuspojave koje su strože od onih iz glave IX.;

(d) poštovati sve druge uvjete ili ograničenja u pogledu sigurne i učinkovite uporabe lijeka;

(e) osigurati postojanje prikladnog sustava farmakovigilancije;

(f) provoditi ispitivanja o djelotvornosti lijeka nakon dobivanja odobrenja u kojima se definiraju neka pitanja o djelotvornosti lijeka i na koja se može odgovoriti tek nakon što je lijek stavljen u promet. Obveza provođenja takvih ispitivanja će se temeljiti na delegiranim aktima usvojenim u skladu s člankom 22.b uzimajući u obzir znanstvene smjernice iz članka 108.a.

Odobrenje za stavljanje lijeka u promet određuje rokove za ispunjenje tih uvjeta kad je to potrebno.

Članak 22.

U iznimnim slučajevima i nakon savjetovanja s podnositeljem zahtjeva, odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se izdati pod određenim uvjetima, a posebno u vezi sa sigurnosti lijeka, službenim obavješćivanjem nacionalnih nadležnih tijela o bilo kojem događaju u vezi uporabe lijeka i potrebnim mjerama.

▼**M10**

Odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se dati samo ako podnositelj zahtjeva može dokazati da ne može predložiti opširne podatke o djelotvornosti i sigurnosti lijeka pod uobičajenim uvjetima uporabe zbog objektivnih i provjerljivih razloga, koji se moraju temeljiti na jednom od razloga iz Priloga I.

Produljenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet je vezano uz godišnju ponovnu procjenu ovih uvjeta.

Članak 22.a

1. Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nacionalna nadležna tijela mogu uvesti obvezu nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

(a) provođenje ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ako postoji zabrinutost u vezi rizika odobrenog lijeka. Ako se zabrinutost odnosi na više od jednog lijeka, nacionalno nadležno tijelo će, nakon savjetovanja s Odborom za ocjenu rizika u području farmakovigilancije, potaknuti nositelje odobrenja za stavljanje lijeka u promet da provedu zajedničko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet;

(b) provođenje ispitivanja o djelotvornosti lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ako razumijevanje bolesti ili klinička metodologija ukazuju da bi se prethodne ocjene o djelotvornosti mogle bitno revidirati. Obveza provođenja ispitivanja djelotvornosti nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet će se temeljiti na delegiranim aktima usvojenim u skladu s člankom 22.b uzimajući u obzir znanstvene smjernice iz članka 108.a.

Uvođenje takve obveze mora biti odgovarajuće opravdano, mora biti pismeno najavljeno i mora uključivati ciljeve i rokove za dostavljanje i provođenje ispitivanja.

2. Nacionalna nadležna tijela će dati nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet mogućnost dostavljanja pismenih primjedbi kao odgovor na uvođenje obveze u roku kojeg će odrediti nadležno tijelo, ako nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet to zahtijeva u roku od 30 dana od primitka pisane obavijesti o obvezi.

3. Na temelju pisanih primjedbi koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nacionalno nadležno tijelo će ili povući ili potvrditi obvezu. Kad nacionalno nadležno tijelo potvrdi obvezu, odobrenje za stavljanje lijeka u promet će se izmijeniti tako da uključuje obvezu kao uvjet za dobivanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, a sustav upravljanja rizikom će se ažurirati u skladu s tim.

Članak 22.b

1. Kako bi se odredili slučajevi kad je potrebno ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet na temelju članaka 21.a i 22.a ove Direktive, Komisija može donijeti, putem delegiranih akata u skladu s člankom 121.a, i pod uvjetima iz članaka 121.b i 121.c, mjere koje dopunjuju odredbe iz članaka 21.a i 22.a.

2. Pri donošenju takvih delegiranih akata, Komisija će djelovati u skladu s odredbama ove Direktive.

Članak 22.c

1. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će uključiti sve uvjete iz članaka 21.a, 22. ili 22.a u sustav upravljanja rizikom.

▼M10

2. Države članice će obavijestiti Agenciju o odobrenjima za stavljanje lijeka u promet koje su izdale poštujući uvjete iz članaka 21.a, 22. ili 22.a.

Članak 23.

1. Nakon što je izdano odobrenje za stavljanje lijeka u promet, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će u pogledu načina proizvodnje i nadzora predviđenih u članku 8. stavku 3. točkama (d) i (h), uzeti u obzir znanstveni i tehnički napredak i uvoditi sve promjene koje mogu biti potrebne kako bi osigurao da se lijek proizvodi i provjerava u skladu s općeprihvaćenim znanstvenim metodama.

Te promjene podliježu odobrenju nadležnog tijela dotične države članice.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će odmah dostaviti nacionalnom nadležnom tijelu bilo koje nove informacije koje bi mogle dovesti do izmjena podataka ili dokumentacije iz članka 8. stavka 3., članaka 10., 10.a, 10.b, i 11., ili članka 32. stavka 5., ili Priloga I.

Posebno, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će odmah obavijestiti nacionalno nadležno tijelo o svim mjerama zabrane i ograničenja koje su uvela nadležna tijela u bilo kojoj državi u kojoj je lijek stavljen u promet i o svim drugim novim informacijama koje mogu utjecati na ocjenu odnosa rizika i koristi dotičnog lijeka. Te informacije uključuju i pozitivne i negativne rezultate kliničkih ispitivanja ili drugih studija za sve indikacije i grupe pacijenata, bez obzira na to jesu li uključene u odobrenje za stavljanje lijeka u promet, kao i podatke o uporabi lijeka kad je takva uporaba izvan okvira uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će osigurati da se informacije o lijeku ažuriraju prema novim znanstvenim spoznajama, uključujući zaključke ocjena i preporuke objavljene putem europskog internetskog portala za lijekove uspostavljenog u skladu s člankom 26. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

4. Kako bi kontinuirano moglo ocjenjivati omjer rizika i koristi, nacionalno nadležno tijelo može u bilo koje vrijeme zahtijevati od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavu podataka koji pokazuju da omjer rizika i koristi ostaje povoljan. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora odgovoriti u potpunosti i bez odlaganja na svaki takav zahtjev.

Nacionalno nadležno tijelo može od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zatražiti dostavu kopije glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dužan je dostaviti kopiju najkasnije 7 dana nakon primitka zahtjeva.

▼M4

Članak 23.a

Nakon davanja odobrenje za stavljanje lijeka u promet, nositelj odobrenja obvezan je obavijestiti nadležno tijelo države članice koja je dala odobrenje o danu stvarnog stavljanja u promet lijeka za humanu uporabu u toj državi članici, za svaku vrstu i veličinu pakiranja lijeka.

▼M12

Ako se lijek prestane stavljati na tržište države članice, privremeno ili trajno, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obavješćuje nadležno tijelo te države članice. Osim u iznimnim okolnostima, takve obavijesti se upućuju ne manje od dva mjeseca prije prekida u stavljanju lijeka na tržište. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavješćuje nadležno tijelo o razlozima takvog djelovanja sukladno članku 123. stavku 2.

▼M4

Na zahtjev nadležnog tijela, a posebno zbog razloga koji se odnose na farmakovigilanciju, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obvezan je nadležnom tijelu dostaviti sve podatke o potrošnji lijeka, kao i sve podatke kojima raspolaže a koji se odnose na propisivanje lijeka.

▼M8

Članak 23.b

▼M14

1. Izmjene se razvrstavaju u različite kategorije, ovisno o razini opasnosti za javno zdravlje te mogućem utjecaju na kakvoću, neškodljivost i djelotvornost dotičnog lijeka. Raspon tih kategorija je od promjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet koje imaju najveći mogući utjecaj na kakvoću, neškodljivost ili djelotvornost lijeka, do promjena koje imaju minimalni utjecaj na navedeno ili ga nemaju.

2. Postupci za razmatranje zahtjeva za izmjene razmjerni su uključenom riziku i utjecaju. Ti postupci variraju od postupaka kojima se provedba dopušta tek nakon odobrenja temeljenog na potpunom znanstvenom ocjenjivanju do postupaka kojima se dopušta da se izmjene trenutačno provedu i da nositelj odobrenja za stavljanje u promet podatke naknadno dostavi nadležnom tijelu.

2.a Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 121.a radi dopune ove Direktive:

(a) navođenjem kategorija u koje se razvrstavaju izmjene; i

(b) uspostavljanjem postupaka za razmatranje zahtjeva za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet.

3. Pri donošenju delegiranih akata iz ovog članka Komisija nastoji omogućiti podnošenje jedinstvenog zahtjeva za jednu ili više identičnih promjena uvjeta različitih odobrenja za stavljanje u promet.

4. Država članica može nastaviti primjenjivati nacionalne odredbe o izmjenama, primjenjive u trenutku stupanja na snagu Uredbe Komisije (EZ) br. 1234/2008 ([1]), na odobrenja za stavljanje u promet izdana prije 1. siječnja 1998. za lijekove odobrene samo u toj državi članici. Ako se lijeku podložnom nacionalnim odredbama u skladu s ovim člankom naknadno dodijeli odobrenje za stavljanje u promet u drugoj državi članici, Uredba (EZ) br. 1234/2008 primjenjuje se od tog datuma na taj lijek.

([1]) Uredba Komisije (EZ) br. 1234/2008 od 24. studenoga 2008. o razmatranju izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu i ►C1 veterinarskih lijekova ◄ (SL L 334, 12.12.2008., str. 7.).

▼M8

5. Ako država članica odluči nastaviti primjenjivati nacionalne odredbe u skladu sa stavkom 4., ona o tome izvješćuje Komisiju. Ako notifikacija nije podnesena do 20. siječnja 2011., primjenjuje se ►M14 Uredba (EZ) br. 1234/2008 ◄.

▼M4

Članak 24.

1. Ne dovodeći u pitanje stavke 4. i 5., odobrenje za stavljanje lijeka u promet važi pet godina.

2. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se obnoviti nakon pet godina, nakon što nadležno tijelo države članice koja daje odobrenje ponovno procijeni odnos rizika i koristi primjene lijeka.

▼M10

U tom smislu, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostaviti nacionalnom nadležnom tijelu konsolidiranu verziju spisa u pogledu kvalitete, sigurnosti i djelotvornosti, uključujući ocjenu podataka iz izvještaja sumnjama na nuspojave i periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka dostavljenih u skladu s Glavom IX, i informacije o svim promjenama uvedenim od kad je izdana dozvola za stavljanje lijeka u promet, najmanje 9 mjeseci prije isteka valjanosti odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu sa stavkom 1.

3. Kad je odobrenje za stavljanje lijeka u promet produljeno, ono vrijedi neograničeno, osim ako nacionalno nadležno tijelo ne odluči iz opravdanih razloga u vezi farmakovigilancije, uključujući izloženost nedovoljnog broja pacijenata dotičnom lijeku, nastaviti s dodatnim petogodišnjim razdobljem obnavljanja u skladu sa stavkom 2.

▼M4

4. Odobrenje prestaje važiti ako odobreni lijek tri godine nakon davanja odobrenja nije stavljen u promet u državi članici koja je dala odobrenje.

5. Odobrenom lijeku koji je prethodno bio stavljen u promet u državi članici koja je dala odobrenje a više se ne nalazi u prometu tri uzastopne godine, odobrenje prestaje važiti.

6. Nadležna tijela mogu u iznimnim okolnostima i radi zaštite javnog zdravlja odobriti izuzeća od stavaka 4. i 5. Takva izuzeća moraju biti opravdana.

▼B

Članak 25.

Davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne oslobađa proizvođača i/ili nositelja odobrenja od materijalne niti kaznene odgovornosti.

▼M4

Članak 26.

1. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet uskraćuje se ako je, nakon provjere podataka i dokumenata navedenih u člancima 8., 10., 10.a, 10.b i 10.c, jasno:

(a) da je odnos rizika i koristi ocijenjen kao nepovoljan; ili

(b) da podnositelj zahtjeva nije dovoljno dokazao terapijsko djelovanje lijeka; ili

(c) da kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka ne odgovara deklariranom sastavu.

▼M4

2. Odobrenje se također uskraćuje ako podaci ili dokumenti priloženi uz zahtjev nisu u skladu s člancima 8., 10., 10.a, 10.b i 10.c.

3. Podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet odgovoran je za točnost priloženih dokumenata i podataka.

▼M10

_____

▼M4

Članak 27.

▼M10

1. Koordinacijska skupina će se oformiti za sljedeće potrebe:

(a) proučavanje svih pitanja u vezi dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u dvije ili više država članica u skladu s postupcima iz poglavlja 4.;

(b) proučavanje pitanja povezanih s farmakovigilancijom lijekova koje su odobrile države članice u skladu s člancima 107.c, 107.e, 107.g, 107.k i 107.q;

(c) proučavanje pitanja u vezi s izmjenama odobrenja za stavljanje lijeka u promet koje su izdale države članice u skladu s člankom 35. stavkom 1.

Agencija će osigurati tajništvo za ovu koordinacijsku skupinu.

U ispunjavanju svojih farmakovigilancijskih dužnosti, uključujući odobravanje sustava za upravljanje rizikom i praćenje njihove učinkovitosti, koordinacijska skupina će se oslanjati na znanstvenu procjenu i preporuke Odbora za ocjenu rizika u području farmakovigilancije iz članka 56. stavka 1. točke (aa) Uredbe (EZ) br. 726/2004.

2. Koordinacijska skupina je sastavljena od jednog predstavnika svake države članice imenovanog na razdoblje od tri godine koje se može produljiti. Države članice mogu imenovati privremenog člana na razdoblje od tri godine koje se može produljiti. Članove koordinacijske skupine mogu pratiti stručnjaci.

Članovi koordinacijske skupine i stručnjaci će se u obavljanju svojih dužnosti oslanjati na znanstvene i regulatorne resurse koji su na raspolaganju nacionalnim nadležnim tijelima. Svako nacionalno nadležno tijelo će nadgledati razinu stručnosti provedenih ocjena i pružati podršku u obavljanju aktivnosti imenovanih članova koordinacijske skupine i stručnjaka.

Članak 63. Uredbe (EZ) br. 726/2004 se primjenjuje na koordinacijsku skupinu u pogledu transparentnosti i neovisnosti njenih članova.

▼M4

3. Koordinacijska grupa sastavlja poslovnik, koji stupa na snagu nakon davanja povoljnog mišljenja Komisije. Poslovnik se javno objavljuje.

▼M10

4. Izvršni direktor Agencije ili njegov predstavnik i predstavnici Komisije imaju pravo prisustvovati svim sastancima koordinacijske skupine.

5. Članovi koordinacijske skupine će osigurati postojanje odgovarajuće koordinacije između zadaća te grupe i rada nacionalnih nadležnih tijela, uključujući savjetodavna tijela uključena u davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

6. Osim ako nije drukčije predviđeno u ovoj Direktivi, države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini će se založiti najbolje što mogu da konsenzusom postignu stav o mjerama koje je potrebno poduzeti. Ako se takav konsenzus ne može postići, stav većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini će prevladati.

7. Od članova koordinacijske skupine će se zahtijevati, čak i nakon prestanka njihovih dužnosti, da ne otkrivaju informacije na koje se odnosi obveza poslovne tajne.

POGLAVLJE 4.

Uzajamno priznavanje i decentralizirani postupak

▼M4

Članak 28.

1. Radi davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u više od jedne države članice, podnositelj zahtjeva obvezan je podnijeti zahtjev na temelju istovjetne dokumentacije o lijeku u tim državama članicama. Dokumentacija o lijeku sadrži podatke i dokumente iz članaka 8., 10., 10.a, 10.b, 10.c i 11. Priloženi dokumenti sadrže popis država članica na koje se odnosi zahtjev.

Podnositelj zahtjeva traži od jedne države članice da djeluje kao „referentna država članica” i da pripremi izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeka u skladu sa stavcima 2. ili 3.

2. Ako je u vrijeme podnošenja zahtjeva lijek već dobio odobrenje za stavljanje u promet, države članice priznaju odobrenje za stavljanje u promet lijeka koje je dala referentna država članica. Stoga nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet zahtijeva od referentne države članice da pripremi izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku ili, ako je to potrebno, obnovi postojeći izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku. Referentna država članica priprema ili obnavlja izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku u roku od 90 dana od primitka valjanog zahtjeva. Izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku, zajedno s odobrenim sažetkom opisa svojstava lijeka, označivanjem i uputom o lijeku dostavlja se državama članicama sudionicama u postupku i podnositelju zahtjeva.

3. Ako u vrijeme podnošenja zahtjeva lijek nije dobio odobrenje za stavljanje u promet u, podnositelj zahtjeva zahtijeva od referentne države članice da pripremi prijedlog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku, prijedlog sažetka opisa svojstava lijeka i prijedlog teksta označivanja i upute o lijeku. Referentna država članica obvezna je pripremiti prijedloge tih dokumenata u roku od 120 dana od primitka valjanog zahtjeva te ih dostavlja državama članicama sudionicama u postupku i podnositelju zahtjeva.

▼M4

4. U roku od 90 dana od dana primitka dokumenata iz stavaka 2. i 3., države članice sudionice odobravaju izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku te o tome obavješćuju referentnu državu članicu. Referentna država članica bilježi dogovor svih strana, zaključuje postupak i o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva.

5. Svaka država članica u kojoj je podnesen zahtjev u skladu sa stavkom 1. donosi odluku u skladu s odobrenim izvješćem o ocjeni dokumentacije o lijeku, sažetkom opisa svojstava lijeka i označivanjem i uputom o lijeku u roku od 30 dana od priznavanja sporazuma.

Članak 29.

1. Ako u roku utvrđenom u članku 28. stavku 4. država članica ne može odobriti izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku radi mogućeg ozbiljnog rizika za zdravlje ljudi, daje detaljno obrazloženje razloga za neslaganje referentnoj državi članici, drugim državama članicama sudionicama i podnositelju zahtjeva. Razlozi neslaganja se bez odgode dostavljaju koordinacijskoj grupi.

2. Smjernice koje će Komisija usvojiti definiraju mogući ozbiljan rizik za zdravlje ljudi.

3. Sve države članice iz stavka 1. u sklopu koordinacijske grupe nastoje poduzeti sve kako bi postigle dogovor o mjerama koje se moraju poduzeti. Podnositelju zahtjeva omogućuje se da iznese svoje pisano ili usmeno obrazloženje. Ako u roku od 60 dana od dana priopćavanja razloga neslaganja države članice postignu dogovor, referentna država članica bilježi dogovor, zaključuje postupak i o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva. Primjenjuje se članak 28. stavak 5.

4. Ako države članice ne postignu dogovor u roku 60 dana utvrđenom stavkom 3., o tome se odmah obavješćuje Agencija radi primjene postupka iz članaka 32, 33. i 34. Agenciji se dostavlja detaljno izvješće o razlozima nepostizanja dogovora država članica i razlozima za njihovo neslaganje. Primjerak izvješća dostavlja se podnositelju zahtjeva.

5. Čim je podnositelj zahtjeva obaviješten da je predmet predan Agenciji bez odgode se Agenciji dostavlja informacije i dokumenti navedeni u prvom podstavku članka 28. stavka 1.

6. U slučajevima iz stavka 4. države članice koje su priznale i odobrile izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku, prijedlog sažetka opisa svojstava lijeka i označivanje i uputu o lijeku referentne države članice mogu, na zahtjev podnositelja zahtjeva, odobriti lijek bez čekanja na ishod postupka predviđenog člankom 32. U tom slučaju, odobrenje se daje ne dovodeći u pitanje ishod tog postupka.

▼M4

Članak 30.

1. Ako su predana dva ili više zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu sa člancima 8., 10., 10.a, 10.b, 10.c i 11. te ako su države članice donijele različite odluke u vezi s davanjem, privremenim oduzimanjem ili ukidanjem odobrenja za stavljanje određenog lijeka u promet država članica, Komisija ili podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mogu dostaviti predmet Odboru za lijekove za humanu uporabu, dalje u tekstu „odbor”, radi primjene postupka predviđenog člancima 32., 33. i 34.

2. Radi poticanja usklađenosti odobrenja za stavljanje u promet lijekova odobrenih u Zajednici, države članice svake godine koordinacijskoj grupi šalju popis lijekova za koje je potrebno pripremiti usklađeni sažetak opisa svojstava lijeka.

Koordinacijska grupa utvrđuje popis uzimajući u obzir prijedloge svih država članica i šalje ga Komisiji.

Komisija ili država članica, u dogovoru s Agencijom i uzimajući u obzir stavove zainteresiranih strana mogu ove lijekove uputiti Odboru u skladu sa stavkom 1.

Članak 31.

1. ►M10 Države članice, Komisija, podnositelj ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će, u posebnim slučajevima, kad su interesi Unije u pitanju, uputiti predmet Odboru za primjenu postupka iz članaka 32., 33. i 34. prije donošenja bilo koje odluke o zahtjevu za odobrenje za stavljanje lijeka u promet ili o privremenom povlačenju ili ukidanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ili o bilo kojim drugim izmjenama odobrenja za stavljanje lijeka u promet koja se pokaže potrebna. ◄

▼M10

Kada iz ocjene podataka u vezi s farmakovigilancijom lijeka odobrenog za stavljanje u promet proizlazi da je potrebna nova ocjena, predmet će se uputiti Odboru za ocjenu rizika u području farmakovigilancije i može se primijeniti članak 107.j stavak 2. Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije će izdati preporuku u skladu s postupkom iz članka 32. Konačna preporuka će se proslijediti Odboru za lijekove za humanu primjenu ili koordinacijskoj skupini, kako je primjereno, i primijenit će se postupak iz članka 107.k.

▼M12

Međutim, kada je ispunjen jedan od uvjeta iz članka 107.i stavka 1., primjenjuje se postupak utvrđen u člancima 107.i do 107.k.

▼M4

Država članica ili Komisija jasno naznačuju pitanje upućeno Odboru na razmatranje i o tome obavješćuju podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Države članice i podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavljaju Odboru sve raspoložive informacije u vezi s upućenim predmetom.

▼M12

2. Kada se prijava Odboru odnosi na seriju lijekova ili terapijsku skupinu, Agencija može ograničiti postupak na određene posebne dijelove odobrenja.

U tom slučaju članak 35. primjenjuje se na te lijekove samo ako su bili obuhvaćeni postupcima odobrenja iz ovog poglavlja.

Kada se područje primjene postupka pokrenutog u skladu s ovim člankom odnosi na seriju lijekova ili terapijsku skupinu, lijekovi odobreni u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004 koji pripadaju toj seriji ili skupini također su uključeni u postupak.

3. Ne dovodeći u pitanje stavak 1., država članica može, kada je potrebno hitno djelovati kako bi se zaštitilo javno zdravlje u bilo kojoj fazi postupka, staviti izvan snage odobrenje za stavljanje u promet i zabraniti upotrebu dotičnog lijeka na svom državnom području dok konačna odluka ne bude usvojena. O razlozima svog djelovanja obavješćuje Komisiju, Agenciju i druge države članice, najkasnije sljedećeg radnog dana.

4. Kada područje primjene postupka pokrenutog u skladu s ovim člankom, kako je utvrđeno sukladno stavku 2., obuhvaća lijekove odobrene u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004, Komisija može, kada je potrebno hitno djelovati kako bi se zaštitilo javno zdravlje, u bilo kojoj fazi postupka, staviti izvan snage odobrenja za stavljanje u promet i zabraniti upotrebu dotičnih lijekova dok konačna odluka ne bude usvojena. O razlozima svojeg djelovanja Komisija obavješćuje Agenciju i države članice, najkasnije sljedećeg radnog dana.

▼M4

Članak 32.

1. Kada se upućuje na postupak opisan u ovom članku, Odbor razmatra predmet i daje obrazloženo mišljenje u roku od 60 dana od dana dostave predmeta.

Međutim, u predmetima dostavljenim Odboru u skladu s člancima 30. i 31. Odbor može produžiti ovaj rok za daljnjih 90 dana uzimajući u obzir mišljenja podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

U hitnom slučaju, na prijedlog Predsjednika, Odbor može odrediti kraći rok.

2. U svrhu razmatranja predmeta, Odbor može odrediti jednog od svojih članova da bude izvjestitelj. Odbor također može odrediti pojedine stručnjake radi savjetovanja o određenim pitanjima. Prilikom imenovanja stručnjaka, Odbor određuje njihove zadatke i rokove za izvršenje tih zadataka.

3. Prije davanja mišljenja i u roku koji odredi, Odbor omogućuje podnositelju zahtjeva ili nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet da iznese svoje mišljenje pisano ili usmeno.

Uz mišljenje Odbora dostavlja se prijedlog sažetka opisa svojstava lijeka i prijedlog teksta označivanja i upute o lijeku.

▼M4

Ako to ocijeni potrebnim, Odbor može pozvati drugu osobu da iznese informacije o tom predmetu.

Odbor može odlučiti da rokovi iz stavka 1. prestanu teći kako bi podnositelju zahtjeva ili nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet omogućio pripremu obrazloženja.

4. Agencija bez odgode obavješćuje podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja kad je mišljenje Odbora da:

(a) zahtjev na zadovoljava uvjete za davanje odobrenja; ili

(b) je predloženi sažetak opisa svojstva lijeka koji je predložio podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu s člankom 11. potrebno izmijeniti; ili

(c) je odobrenje potrebno dati pod određenim uvjetima s obzirom na uvjete koji se smatraju bitnim za sigurnost primjene i djelotvornost lijeka, uključujući farmakovigilanciju; ili

(d) odobrenje za stavljanje lijeka u promet treba suspendirati, izmijeniti ili oduzeti.

U roku od 15 dana od dana primitka mišljenja, podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet može pisanim putem obavijestiti Agenciju o namjeri da zatraže ponovno razmatranje mišljenja. U tom slučaju, Agenciji u roku od 60 dana od primitka mišljenja šalje detaljne razloge za taj zahtjev.

U roku od 60 dana od primitka razloga za zahtjev, Odbor ponovno razmatra svoje mišljenje u skladu s člankom 62. stavkom 1. četvrtim podstavkom Uredbe (EZ) br. 726/2004. Razlozi za postignuti zaključak prilažu se izvješću o ocjeni dokumentacije o lijeku iz stavka 5. ovog članka.

5. U roku od 15 dana od dana njegovog donošenja, Agencija šalje završno mišljenje Odbora državama članicama, Komisiji i podnositelju zahtjeva ili nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, zajedno s izvješćem o ocjeni dokumentacije o lijeku i navodi razloge za njegove zaključke.

U slučaju mišljenja u korist davanja ili zadržavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, mišljenju se prilažu sljedeći dokumenti:

(a) nacrt sažetka opisa svojstava lijeka, kao što je navedeno u članku 11.;

(b) svi uvjeti koji utječu na odobrenje u smislu stavka 4. točke (c);

(c) detalji preporučenih uvjeta ili ograničenja s obzirom na sigurnost primjene i djelotvornost lijeka;

(d) predloženi tekst označivanja i upute o lijeku.

▼B

Članak 33.

U roku od ►M4 15 dana ◄ od primitka mišljenja, Komisija sastavlja nacrt odluke u vezi sa zahtjevom, uzimajući u obzir pravo Zajednice.

U slučaju nacrta odluke kojom se predviđa davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, prilažu se dokumenti navedeni u članku ►M4 članak 32. stavak 5. drugi podstavak ◄.

▼B

Ako, iznimno, nacrt odluke nije u skladu s mišljenjem Agencije, Komisija prilaže i detaljno obrazloženje razloga za navedene razlike.

Nacrt odluke dostavlja se državama članicama i podnositelju zahtjeva ►M4 ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet ◄.

▼M4

Članak 34.

1. Komisija donosi završnu odluku u skladu s postupkom iz članka 121. stavka 3. i u roku od 15 dana od dana njegovog završetka.

2. Usklađuje se poslovnik Stalnog odbora utvrđen člankom 121. stavkom 1. kako bi se u obzir uzeli zadaci Odbora utvrđeni ovim poglavljem.

Navedena usklađenja predviđaju da:

(a) se osim u slučajevima iz članka 33. trećeg stavka mišljenje Stalnog odbora daje u pisanom obliku;

(b) države članice imaju na raspolaganju 22 dana da svoje pisane primjedbe na nacrt odluke dostave Komisiji. Međutim, ako se odluka mora donijeti hitno, Predsjednik može odrediti kraći rok u skladu sa stupnjem hitnosti. Osim u posebnim slučajevima, rok ne može biti kraći od pet dana;

(c) države članice imaju mogućnost podnijeti pisani zahtjev da se nacrt odluke raspravi na plenarnom zasjedanju Stalnog odbora.

Ako je mišljenje Komisije da pisane primjedbe države članice potakne važna nova pitanja znanstvene ili tehničke prirode koja nisu razmotrena u mišljenju Agencije, Predsjednik obustavlja postupak i zahtjev vraća Agenciji na daljnje razmatranje.

Komisija usvaja odredbe potrebne za provedbu ovog stavka u skladu s postupkom navedenim u članku 121. stavku 2.

3. Odluka se u skladu s navedenim u stavku 1. dostavlja svim državama članicama i daje kao informacija nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili podnositelju zahtjeva. Države članice sudionice i referentna država članica daje ili oduzima odobrenje za stavljanje lijeka u promet ili izmjenjuje uvjete odobrenja radi usklađivanja s odlukom u roku od 30 dana od dana dostave obavijesti te se pozivaju na nju. O tome obavješćuju Komisiju i Agenciju.

▼M12

Kada područje primjene postupka pokrenutog u skladu s člankom 31. uključuje lijekove odobrene u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004 na temelju članka 31. stavka 2. trećeg podstavka ove Direktive, Komisija prema potrebi usvaja odluke o izmjeni, privremenom stavljanju izvan snage ili obustavi ili opozivu odobrenja za stavljanje u promet ili o odbijanju obnavljanja predmetnih odobrenja za stavljanje u promet.

▼B

Članak 35.

1. Svaki zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet da se izmijeni odobrenje koje je dano u skladu s odredbama ovog poglavlja dostavlja se svim državama članicama koje su odobrile navedeni lijek.

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

2. U slučaju arbitražnog postupka pred Komisijom, postupak propisan člancima 32., 33. i 34. analogijom se primjenjuje na izmjene odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

▼M10

_____

▼B

Članak 37.

►M12 članak 35. se primjenjuje ◄ i na lijekove koje su odobrile države članice u skladu s mišljenjem Odbora danim u skladu s člankom 4. Direktive 87/22/EEZ prije 1. siječnja 1995.

Članak 38.

1. Agencija objavljuje godišnje izvješće o funkcioniranju postupaka propisanih ovim poglavljem, te navedeno izvješće dostavlja Europskom parlamentu i Vijeću.

▼M4

2. Najmanje svakih deset godina Komisija objavljuje izvješće o stečenom iskustvu na temelju postupaka opisanih u ovom poglavlju te predložiti nužne izmjene za unapređenje tih postupaka. Komisija ovo izvješće dostavlja Europskom parlamentu i Vijeću.

Članak 39.

Članak 29. stavci 4., 5. i 6. te članci 30. i 34. ne primjenjuju se na homeopatske lijekove iz članka 14.

Članci od 28. do 34. ne primjenjuju se na homeopatske lijekove iz članka 16. stavaka 2.

▼B

GLAVA IV.

PROIZVODNJA I UVOZ

Članak 40.

1. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi se osiguralo da proizvodnja lijekova na njihovom državnom području podliježe posjedovanju dozvole. Takva proizvodna dozvola se propisuje i za lijekove namijenjene izvozu.

▼M16

1.a „Odstupajući od stavka 1. ovog članka, nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom i, do 31. prosinca 2024., nadležna tijela Cipra, Irske i Malte dopuštaju da nositelji odobrenja za promet lijekovima na veliko iz članka 77. stavka 1. koji ne posjeduju relevantnu proizvodnu dozvolu uvoze lijekove iz dijelova Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:

▼M16

(a) lijekovi su podvrgnuti ispitivanju u cilju provjere kakvoće, i to ili u Uniji, kako je predviđeno člankom 51. stavkom 3., ili u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske u skladu s člankom 20. prvim stavkom točkom (b);

(b) lijekovi su podvrgnuti puštanju serije u promet koje provodi kvalificirana osoba, i to ili u Uniji u skladu s člankom 51. stavkom 1., ili, za lijekove koje su odobrila nadležna tijela Cipra, Irske, Malte i Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom, u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske uz primjenu standardâ kakvoće jednakovrijednih onima utvrđenima u članku 51. stavku 1.;

(c) odobrenje za stavljanje u promet za predmetni lijek izdano je u skladu s pravom Unije od strane nadležnog tijela države članice ili od strane Komisije ili, za lijekove koji se stavljaju u promet u Sjevernoj Irskoj, od strane nadležnog tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom;

(d) lijekovi se stavljaju na raspolaganje samo pacijentima ili krajnjim potrošačima u državi članici u koju se uvoze ili, ako se uvoze u Sjevernu Irsku, stavljaju se na raspolaganje samo pacijentima ili krajnjim potrošačima u Sjevernoj Irskoj;

(e) lijekovi nose sigurnosne oznake iz članka 54. točke (o).

Članak 80. prvi podstavak točka (b) ne primjenjuje se na uvoz koji ispunjava uvjete utvrđene u prvom podstavku ovog stavka.

▼B

2. Dozvola navedena u stavku 1. propisuje se i za cjeloviti postupak i za pojedine dijelove proizvodnje lijeka, te različite postupke dijeljenja, pakiranja ili prezentacije.

Međutim, takva se dozvola ne propisuje za pripremu, dijeljenje, promjene pakiranja ili prezentaciju ako takve postupke provode, isključivo za promet na malo, ljekarnici u ljekarnama ili osobe koje su ovlaštene u državama članicama provoditi takve postupke.

3. Dozvola iz stavka 1. također će biti potrebna za uvoz iz trećih zemalja u državu članicu; ova glava i članak 118. odgovarajuće se primjenjuju na uvoz kao i na proizvodnju.

▼M16

3.a Za serije lijekova koje se izvoze iz neke države članice u dijelove Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske te potom uvoze u Sjevernu Irsku ili, do 31. prosinca 2024., u Cipar, Irsku ili Maltu, provjere nakon uvoza iz članka 51. stavka 1. prvog i drugog podstavka ne zahtijevaju se ako su te serije bile podvrgnute takvim provjerama u državi članici prije izvoza u dijelove Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske i ako su uz njih priložena izvješća o provjeri kakvoće iz članka 51. stavka 1. trećeg podstavka.

▼M11

4. Države članice unose informaciju o odobrenju iz stavka 1 ovog članka u Unijinu bazu iz članka 111. stavka 6.

▼B

Članak 41.

U svrhu dobivanja proizvodne dozvole, podnositelj zahtjeva udovoljava najmanje sljedećim uvjetima:

(a) navodi popis lijekova i farmaceutskih oblika koje proizvodi ili uvozi te mjesto proizvodnje i/ili provjere kakvoće;

(b) za proizvodnju i uvoz gore navedenog, ima na raspolaganju odgovarajući prostor, opremu za proizvodnju i prostor za provjeru kakvoće u skladu s propisanim uvjetima koje je država članica propisala za proizvodnju, provjeru kakvoće i skladištenje lijekova, u skladu s člankom 20.;

(c) ima na raspolaganju barem jednu odgovornu osobu u skladu s člankom 48.

U svrhu dokazivanja gore navedenog podnositelj zahtjeva dostavlja podatke.

Članak 42.

1. Nadležno tijelo države članice izdaje proizvodnu dozvolu samo nakon što utvrdi točnost podataka dostavljenih u skladu s člankom 41. provođenjem očevida od strane ovlaštenih predstavnika nadležnog tijela.

2. Kako bi se osiguralo da se ispune uvjeti iz članka 41., proizvodna dozvola može se dati uvjetno radi ispunjavanja obveza određenih kod izdavanja dozvole ili kasnije.

3. Proizvodna dozvola se odnosi samo na proizvodni prostor i na lijekove i farmaceutske oblike navedene u zahtjevu.

Članak 43.

Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kojima se osigurava da postupak davanja proizvodne dozvole ne bude duži od 90 dana od podnošenja zahtjeva nadležnom tijelu.

Članak 44.

Ako nositelj proizvodne dozvole traži izmjenu bilo kojih podataka navedenih u točkama (a) i (b) stavka 1. članka 41., rok za provođenje postupka nije duži od 30 dana. U iznimnim slučajevima rok se može produžiti na 90 dana.

▼B

Članak 45.

Nadležno tijelo države članice može zatražiti od podnositelja zahtjeva dodatne informacije o podacima dostavljenim u skladu s člankom 41. i odgovornoj osobi iz članka 48.; kad nadležno tijelo iskoristi ovu mogućnost, rokovi navedeni u članku 43. i 44. prestaju teći do dostave zatraženih podataka.

Članak 46.

Nositelj proizvodne dozvole je obvezan:

(a) imati na raspolaganju ključno osoblje za proizvodnju i provjeru kakvoće u skladu s važećim zakonskim propisima države članice;

(b) raspolagati odobrenim lijekovima samo u skladu sa zakonima država članica;

(c) dati prethodnu obavijest nadležnom tijelu o izmjeni u podacima koje je dostavio u skladu s člankom 41.; u svakom slučaju nadležno tijelo će odmah biti obaviješteno u slučaju da se osoba navedena u članku 48. neočekivano zamijeni drugom osobom;

(d) u bilo koje vrijeme dozvoliti ovlaštenim predstavnicima nadležnog tijela države članice pristup u proizvodni prostor;

(e) omogućiti odgovornoj osobi navedenoj u članku 48. obavljanje zadataka, na primjer stavljajući joj na raspolaganje svu potrebnu opremu;

▼M11

(f) bude u skladu s načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse za lijekove i da koristi samo djelatne tvari proizvedene u skladu s dobrom proizvođačkom praksom za djelatne tvari i da su u prometu na veliko u skladu s dobrim praksama u prometu na veliko djelatnim tvarima. U tom smislu, nositelj proizvodne dozvole će, provodeći inspekcije na mjestu proizvodnje i u veleprodaji djelatne tvari, provjeriti da se proizvođač i veleprodaja djelatne tvari pridržavaju dobre proizvođačke prakse i dobrih praksa u prometu na veliko. Nositelj proizvodne dozvole tu provjeru obavlja sam ili je, ne dovodeći u pitanje njegovu odgovornost u smislu odredaba ove Direktive, u njegovo ime, na temelju sklopljenog ugovora, obavlja drugi subjekt.

Nositelj proizvodne dozvole za lijek osigurava da su pomoćne tvari prikladne za korištenje u proizvodnji lijekova, određivanjem koja je dobra proizvođačka praksa za njih. To treba odrediti na temelju formalizirane procjene rizika u skladu s mjerodavnim smjernicama navedenima u petom stavku članka 47. Ta procjena rizika mora uzeti u obzir zahtjeve drugih odgovarajućih sustava za osiguranje kvalitete, kao i porijeklo i namjenu pomoćnih tvari, te ranije slučajeve nedostataka u kakvoći. Nositelj proizvodne dozvole osigurava da se tako određena, primjerena dobra proizvođačka praksa i primijeni. Nositelj proizvodne dozvole dokumentira mjere poduzete sukladno ovom stavku;

▼M11

(g) odmah informirati nadležno tijelo i nositelja proizvodne dozvole ako dobije informaciju da su lijekovi obuhvaćeni njegovom proizvodnom dozvolom krivotvoreni ili postoji sumnja da su krivotvoreni, bez obzira na to jesu li ti lijekovi u prometu putem legalnog opskrbnog lanca ili ilegalnim putem, uključujući ilegalnu prodaju putem usluga informacijskog društva;

(h) provjeriti da su proizvođači, uvoznici i veleprodaje od kojih nabavlja djelatne tvari upisani u očevidnik pri nadležnom tijelu države članice u kojoj su osnovani;

(i) provjeriti autentičnost i kvalitetu djelatnih tvari i pomoćnih tvari.

▼M4

Članak 46.a

1. Radi primjene ove Direktive, proizvodnja djelatnih tvari koje se koriste kao polazni materijali obuhvaća i cjelokupni postupak i pojedine dijelove proizvodnje ili uvoz djelatne tvari koja se koristi kao polazni materijal kako je utvrđeno u dijelu I. točki 3.2.1.1 (b) Priloga I, kao i razne postupke dijeljenja, pakiranja ili opremanja djelatne tvari prije ugradnje u lijek, uključujući prepakiranje ili ponovno označivanje koje vrši veleprodaja polaznih materijala.

▼M15

2. Komisija je ovlaštena donijeti delegirane akte u skladu s člankom 121.a kojima se izmjenjuje stavak 1. kako bi se u obzir uzeo znanstveni i tehnički napredak.

▼M11

Članak 46.b

1. Države članice poduzimaju odgovarajuće mjere kako bi osigurale da proizvodnja, uvoz i promet na veliko djelatnih tvari na njihovom državnom području, uključujući djelatne tvari namijenjene izvozu, budu u skladu s dobrom proizvođačkom praksom i dobrim praksama u prometu na veliko za djelatne tvari.

2. Djelatne tvari se uvoze samo ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:

(a) ako su djelatne tvari proizvedene u skladu sa standardima dobre proizvođačke prakse koji su barem jednakovrijedni onima u Uniji, navedenima u trećem stavku članka 47.; i

(b) ako djelatne tvari budu popraćene pismenom potvrdom nadležnog tijela treće zemlje izvoznice, kojom se potvrđuje sljedeće:

i. da su standardi dobre proizvođačke prakse koji vrijede za pogon u kojemu se proizvodi djelatna tvar za izvoz barem jednakovrijedni onima u Uniji, navedenima u trećem stavku članka 47;

ii. da se u odnosnom proizvodnom pogonu obavljaju redovite, stroge i transparentne kontrole te da se na djelotvoran način poštuje dobra proizvođačka praksa, uključujući ponovljene i nenajavljene inspekcije, kako bi se osigurala zaštita javnog zdravlja koja je barem jednakovrijedna onoj u Uniji; te

▼M11

iii. da, u slučaju da se ustanove nesukladnosti, treća zemlja izvoznica informacije o takvom nalazu bez odlaganja dostavlja Uniji.

Ta pisana potvrda ne dovodi u pitanje obveze utvrđene u članku 8. i u točki (f) članka 46.

3. Zahtjev iz točke (b) stavka 2. ovog članka ne vrijedi za zemlju izvoznicu koja se nalazi na popisu iz članka 111.b.

4. Iznimno, i gdje to bude potrebno da se osigura dostupnost lijeka, kada država članica obavi inspekciju pogona u kojem se proizvodi djelatnu tvar za izvoz i ustanovi da je on u skladu s načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse sukladno trećem stavku članka 47., bilo koja država članica može odustati od zahtjeva utvrđenog u točki (b) stavka 2. ovog članka na rok koji ne smije prekoračiti rok valjanosti potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi. Države članice koje se budu koristile tom mogućnošću o tome obavješćuju Komisiju.

▼B

Članak 47.

▼M15

Komisija je ovlaštena donijeti delegirane akte u skladu s člankom 121.a radi dopune ove Direktive određivanjem načela i smjernice dobre proizvođačke prakse za lijekove iz članka 46. točke (f).

▼B

Komisija objavljuje detaljne smjernice u skladu s tim načelima i prema potrebi ih dopunjava uzimajući u obzir tehnički i znanstveni napredak.

▼M11

Komisija delegiranim aktima, u skladu s člankom 121.a i uvjetima utvrđenim u člancima 121.b i 121.c, donosi načela i smjernice za dobru proizvođačku praksu za djelatne tvari navedene u prvom stavku točke (f) članka 46. i u članku 46.b.

Komisija u obliku smjernica donosi načela dobrih praksa u prometu na veliko za djelatne tvari navedene u prvom stavku točke (f) članka 46.

Komisija donosi smjernice za formaliziranu procjenu rizika za određivanje odgovarajuće dobre proizvođačke prakse za pomoćne tvari navedene u drugom stavku točke (f) članka 46.

Članak 47.a

1. Sigurnosne oznake iz točke (o) članka 54. se ne uklanjaju ni prekrivaju, ni posve ni djelomice, osim ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:

(a) ako nositelj proizvodne dozvole prije djelomičnog ili potpunog uklanjanja sigurnosnih oznaka provjeri da je lijek o kojemu je riječ autentičan i da nije krivotvoren;

▼M11

(b) ako je nositelj proizvodne dozvole u skladu s točkom (o) članka 54., zamjenjujući te sigurnosne oznake jednakovrijednima s obzirom na mogućnost provjere autentičnosti, identifikacije i osiguranja dokaza da je lijek krivotvoren. Ta se zamjena mora obaviti bez otvaranja unutarnjeg pakiranja, kao što je definirano točkom 23. članka 1.

Sigurnosne se oznake smatraju jednakovrijednima ako su:

i. u skladu sa zahtjevima utvrđenima u delegiranim aktima usvojenima slijedom odredaba članka 54.a stavka 2.; i

ii. jednako djelotvorne u omogućivanju provjere autentičnosti i identifikacije lijeka te u osiguranju dokaza da je lijek krivotvoren.

(c) ako zamjena sigurnosnih oznaka bude obavljena u skladu s mjerodavnom dobrom proizvođačkom praksom za lijekove; i

(d) ako zamjenu sigurnosnih oznaka nadzire nadležno tijelo.

2. Nositelji proizvodne dozvole, uključujući one koji obavljaju aktivnosti iz točke 1. ovog članka, tretiraju se kao proizvođači te se stoga smatraju odgovornima za štete u slučajevima i pod uvjetima utvrđenima u Direktivi 85/374/EEZ.

▼B

Članak 48.

1. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere da osiguraju da nositelj proizvodne dozvole ima trajno i neprekidno na raspolaganju usluge najmanje jedne odgovorne osobe, u skladu s uvjetima propisanim u članku 49., prvenstveno odgovorne za izvršavanje zadataka navedenih u članku 51.

2. Ako nositelj proizvodne dozvole sam ispunjava uvjete propisane člankom 49., može preuzeti izvršavanje zadataka iz stavka 1.

▼M16

3. Ako je proizvodnu dozvolu izdalo nadležno tijelo Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom, odgovorna osoba iz stavka 1. može imati boravište i raditi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske. Ovaj stavak ne primjenjuje se ako nositelj proizvodne dozvole na dan 20. travnja 2022. već ima na raspolaganju odgovornu osobu koja ima boravište i radi u Uniji.

▼B

Članak 49.

1. Države članice osiguravaju da odgovorna osoba navedena iz članka 48. ispunjava ►M4 ——————— ◄ uvjete stručne spreme navedene u stavcima 2. i 3.

2. Odgovorna osoba posjeduje diplomu, uvjerenje ili drugi dokaz o stručnoj spremi stečenoj na temelju završenog sveučilišnog studija ili drugog studija koji je u državi članici izjednačen sa sveučilišnim studijem u trajanju od najmanje četiri godine teorijske i praktične nastave iz jedne od sljedećih znanstvenih disciplina: farmacije, medicine, veterine, kemije, farmaceutske kemije i tehnologije, biologije.

▼B

Međutim, najmanje trajanje sveučilišnog studija može biti tri i pol godine ako je nakon studija slijedilo teorijsko i praktično obrazovanje u trajanju od najmanje jedne godine uključujući i pripravnički staž u trajanju od najmanje šest mjeseci koji je obavljen u ljekarni otvorenoj za stanovništvo, potkrijepljeno ispitom na sveučilišnoj razini.

Ako istodobno postoje dva sveučilišna studija ili dva druga studija koja su u državi članici izjednačena sa sveučilišnim studijem i ako jedan od njih traje više od četiri godine a drugi više od tri godine, za trogodišnji studij nakon kojeg se izdaje diploma, uvjerenje ili drugi dokaz o stručnoj spremi stečenoj po završenom sveučilišnom studiju ili studija izjednačenog s njim, smatra se se da ispunjava uvjet propisanog trajanja navedenog u drugom podstavku ako diplome, uvjerenja ili druge dokaze o propisanoj stručnoj spremi koji se izdaju nakon završetka oba studija ta država priznaje kao jednakovrijedne.

Studij treba obuhvaćati teoretsku i praktičnu nastavu iz najmanje sljedećih osnovnih predmeta:

— ►M4 eksperimentalna fizika ◄,

— opće i anorganske kemije,

— organske kemije,

— analitičke kemije,

— farmaceutske kemije, uključujući analizu lijekova,

— opće i primijenjene biokemije (medicinske),

— fiziologije,

— mikrobiologije,

— farmakologije,

— farmaceutske tehnologije,

— toksikologije,

— farmakognozije (proučavanje sastava i djelovanja djelatnih tvari prirodnog biljnog i životinjskog podrijetla).

Nastava iz ovih predmeta treba biti organizirana tako da toj osobi omogući ispunjenje uvjeta navedenih u članku 51.

U slučaju da određene diplome, uvjerenja ili drugi dokazi o stručnoj spremi navedeni u prvom podstavku ne udovoljavaju kriterijima propisanim u ovom stavku, nadležno tijelo države članice osigurava da navedena osoba pruži dokaze o odgovarajućem znanju iz tih predmeta.

3. Odgovorna osoba treba imati praktično iskustvo od najmanje dvije godine, stečeno u jednom ili više poduzeća ovlaštenih za proizvodnju lijekova, na području kvalitativne provjere kakvoće lijekova, kvantitativne provjere kakvoće djelatnih tvari i ispitivanja kojima se osigurava kakvoća lijekova.

Trajanje praktičnog iskustva se može smanjiti za jednu godinu ako je sveučilišni studij trajao najmanje pet godina, te za godinu i pol ako je studij trajao najmanje šest godina.

▼B

Članak 50.

1. Osoba koja radi na poslovima osobe iz članka 48. od trenutka primjene Direktive 75/319/EEZ ►M4 u Zajednici ◄ članici i ne udovoljava odredbama članka 49. može i dalje raditi na tim poslovima u toj državi.

2. Nositelj diplome, uvjerenja ili drugog dokaza o propisanoj stručnoj spremi stečenoj na temelju završenog sveučilišnog studija – ili drugog studija koji je u toj državi članici izjednačen sa sveučilišnim studijem – iz znanstvenog područja koje mu dozvoljava obavljanje poslova osobe iz članka 48. u skladu sa zakonima te države može se – ako je započeo studij prije 21. svibnja 1975. – smatrati osposobljenim u toj državi obavljati poslove osobe iz članka 48., pod uvjetom da je navedene poslove obavljao najmanje dvije godine prije 21. svibnja 1985. nakon obavijesti o ovoj direktivi, u jednom ili više poduzeća ovlaštenih za proizvodnju: nadzor proizvodnje i/ili kvalitativne i kvantitativne provjere kakvoće djelatnih tvari, te potrebna ispitivanja pod neposrednim vodstvom osobe iz članka 48., u svrhu osiguranja kakvoće lijekova.

Ako je ta osoba stekla praktično iskustvo navedeno u prvom podstavku prije 21. svibnja 1965., treba steći još jednu godinu praktičnog iskustva u skladu s uvjetima navedenim u prvom podstavku neposredno prije nego što započne obavljati takve poslove.

Članak 51.

1. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere da osiguraju da odgovorna osoba iz članka 48., ne dovodeći u pitanje odnos s nositeljem proizvodne dozvole, bude obvezna, u vezi s postupcima navedenim u članku 52., osigurati:

(a) za lijekove koji se proizvode u državama članicama, da svaka serija lijeka bude proizvedena i provjerena u skladu s važećim zakonima u toj državi članici i zahtjevima iz odobrenja za stavljanje lijeka u promet;

▼M4

(b) za lijekove koji dolaze iz trećih zemalja, bez obzira na to jesu li proizvedeni u Zajednici, da je za svaka proizvedenu seriju bila u državi članici obavljana potpuna provjera kakvoće, kvantitativna provjera svih djelatnih tvari kao i svima druga ispitivanja ili provjere kojima se osigurava kakvoća lijekova u skladu sa zahtjevima odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

▼M11

U slučaju lijekova namijenjenih stavljanju u promet u Uniji, odgovorna osoba iz članka 48. osigurava da sigurnosne oznake navedene u točki (o) članka 54. budu stavljene na pakovanje.

▼B

Serije lijekova koje su bile podvrgnute provjerama kakvoće u jednoj državi članici izuzimaju se od provjera kakvoće ako se stavljaju u promet u drugoj državi članici, popraćene izvješćima o provjeri kakvoće koje potpisuje odgovorna osoba.

▼B

2. U slučaju lijekova uvezenih iz treće zemlje, ako je Zajednica postigla odgovarajuće dogovore sa zemljom izvoznicom kojima se osigurava da proizvođač lijeka primjenjuje načela dobre proizvođačke prakse jednake načelima utvrđenim u Zajednici i da se provjere kakvoće navedene u točki (b) prvog podstavka stavka 1. provode u zemlji izvoznici, odgovorna osoba se može osloboditi obveze provođenja takvih provjera.

3. U svim slučajevima, a posebno kada su lijekovi pušteni u promet, odgovorna osoba je obvezna u evidenciji ili drugom odgovarajućem dokumentu predviđenom za tu svrhu, potvrditi da svaka proizvedena serija udovoljava odredbama ovog članka; navedenu evidenciju ili drugi odgovarajući dokument treba voditi istodobno s provođenjem postupaka o kojima se vodi evidencija i treba biti na raspolaganju ovlaštenim predstavnicima nadležnog tijela za vremensko razdoblje propisano odredbama države članice, a u svakom slučaju najmanje pet godina.

Članak 52.

Države članice osiguravaju da se obveze odgovornih osoba navedenih u članku 48. ispunjavaju ili putem odgovarajućih upravnih mjera ili propisujući za te osobe profesionalni kodeks ponašanja.

Države članice mogu predvidjeti privremeno udaljenje s dužnosti odgovorne osobe nakon početka upravnog ili stegovnog postupka pokrenutog protiv nje zbog neispunjenja obveza.

▼M11

Članak 52.a

1. Uvoznici, proizvođači i veleprodaje djelatnih tvari koji su osnovani u Uniji prijavljuju upis u očevidnik pri nadležnom tijelu države članice u kojoj su osnovani.

2. Obrazac za prijavu upisa u očevidnik mora sadržavati barem sljedeće informacije:

i. naziv ili korporativni naziv i stalnu adresu;

ii. djelatne tvari koje namjeravaju uvoziti, proizvoditi ili isporučivati;

iii. podatke o prostoru i tehničkoj opremi za obavljanje aktivnosti.

3. Osobe iz točke 1. dostavljaju obrazac za prijavu nadležnom tijelu najmanje 60 dana prije planiranog početka svoje aktivnosti.

4. Na temelju procjene rizika, nadležno tijelo može odlučiti obaviti inspekciju. Ako nadležno tijelo unutar 60 dana od primitka obrasca za upis u očevidnik obavijesti podnositelja da će obaviti inspekciju, aktivnosti neće početi prije nego nadležno tijelo obavijesti podnositelja da može početi s aktivnošću. Ako nadležno tijelo unutar 60 dana od primitka navedenog obrasca ne obavijesti podnositelja da će obaviti inspekciju, podnositelj može početi s aktivnošću.

▼M11

5. Osobe iz stavka 1. jednom godišnje šalju nadležnom tijelu popis promjena do kojih je došlo u informacijama navedenim u obrascu za upis u očevidnik. O svakoj promjeni koja bi mogla utjecati na kvalitetu ili sigurnost djelatnih tvari koje se proizvode, uvoze ili isporučuju, nadležno se tijelo mora odmah obavijestiti.

6. Osobe iz stavka 1. koje s aktivnošću počnu prije 2. siječnja 2013. dostavljaju obrazac za upis u očevidnik nadležnom tijelu do 2. ožujka 2013.

7. Informacije dostavljene u skladu a stavkom 2. ovog članka državne članice upisuju u bazu podataka Unije iz članka 111. stavka 6.

8. Ovaj članak ne dovodi u pitanje odredbe članka 111.

Članak 52.b

1. Neovisno o članku 2. stavku 1. i ne dovodeći u pitanje glavu VII., države članice poduzimaju neophodne mjere za sprečavanje stavljanja u promet lijekova koji se nađu u Uniji a nisu namijenjeni stavljanju u promet u Uniji, ako postoji dovoljna osnova za sumnju da su ti lijekovi krivotvoreni.

2. Da bi odredila koje su mjere slijedom stavka 1. ovog članka neophodne, Komisija može delegiranim aktima, u skladu s člankom 121.a i pod uvjetima utvrđenim u člancima 121.b i 121.c, donijeti mjere kao dopunu stavku 1. ovog članka o mjerilima kojima se treba služiti i provjerama koje treba obaviti pri procjeni mogućnosti da je lijek koji se našao u Uniji, ali nije namijenjen stavljanju u promet u Uniji krivotvoren.

▼B

Članak 53.

Odredbe ove glave primjenjuju se i na homeopatske lijekove.

GLAVA V.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Članak 54.

Na vanjskom pakiranju lijekova odnosno ako nema vanjskog pakiranja, na unutarnjem pakiranju moraju biti sljedeći podaci:

▼M4

(a) naziv lijeka s jačinom i farmaceutskim oblikom te, ako je primjenjivo, je li lijek namijenjen dojenčadi, djeci ili odraslima; kada lijek sadrži do tri djelatne tvari, navodi se međunarodno nezaštićeno ime (INN), ili ako ono ne postoji, uobičajeno ime;

▼B

(b) kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari, navedenih prema njihovim uobičajenim imenima, izražen po jediničnoj dozi ili ovisno o obliku primjene po danom volumenu ili težini;

(c) farmaceutski oblik i sadržaj po težini, volumenu ili broju doza lijeka;

(d) popis pomoćnih tvari koje imaju poznato da djelovanje ili učinak te koje su navedene u ►M4 detaljnom vodiču ◄ objavljenim u skladu s člankom 65. Ako se radi o lijeku koji se primjenjuje u obliku injekcije, topikalno ili o lijeku za oči potrebno je navesti sve pomoćne tvari;

▼M4

(e) način primjene te, ako je potrebno, put primjene. Treba biti ostavljen prostor za naznaku o propisanoj dozi;

(f) posebno upozorenje da lijek treba čuvati izvan dohvata i pogleda djece;

▼B

(g) posebno upozorenje, ako je potrebno;

(h) jasno naznačen istek roka valjanosti (mjesec/godina);

(i) posebne mjere čuvanja, ako ih ima;

▼M4

(j) posebne mjere za zbrinjavanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka, kada je potrebno, kao i uputu o prikladnom sustavu prikupljanja koji se primjenjuje;

(k) naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i, gdje je primjenjivo, naziv predstavnika nositelja odobrenja kojeg je nositelj odobrenja ovlastio da ga predstavlja;

▼B

(l) broj rješenja o odobrenju za stavljanje lijeka u promet;

(m) broj serije;

▼M4

(n) za lijekove koji se izdaju bez recepta, upute za uporabu lijeka;

▼M11

(o) za lijekove osim radiofarmaka, navedene u članku 54.a stavku 1., sigurnosne oznake koje omogućavaju veleprodajama i osobama ovlaštenima ili opunomoćenima za opskrbu javnosti lijekovima:

— da se može provjeriti autentičnost lijeka, i

— da se može identificirati svako pojedinačno pakovanje,

kao i pomagalo koje omogućava provjeru je li vanjsko pakovanje krivotvoreno.

▼**M11**

Članak 54.a

1. Lijekovi koji se izdaju na recept nose sigurnosne oznake iz točke (o) Članka 54., osim ako su na popisu u skladu s postupkom iz točke (b) stavka 2. ovog članka.

Lijekovi koji se izdaju bez recepta ne nose sigurnosne oznake iz točke (o) članka 54., osim iznimno, ako su stavljeni na popis u skladu s postupkom iz točke (b) stavka 2. ovog članka, nakon procjene da postoji rizik od krivotvorenja.

2. Komisija delegiranim aktima, u skladu s člankom 121.a i pod uvjetima navedenima u člancima 121.b i 121.c, donosi mjere kao dopunu točki (o) članka 54., s ciljem donošenja detaljnih pravila o sigurnosnim oznakama iz točke (o) članka 54.

Tim se delegiranim aktima utvrđuju:

(a) obilježja i tehničke specifikacije jedinstvenog identifikatora sigurnosnih oznaka iz točke (o) članka 54., koji omogućava provjeru autentičnosti lijeka i identifikaciju svakog pojedinog pakovanja. Pri određivanju kakve će biti sigurnosne oznake valja dužnu pozornost posvetiti i njihovoj isplativosti;

(b) popis lijekova ili kategorija lijekova koji, u slučaju lijekova koji se izdaju na recept, ne nose sigurnosne oznake, i koji će, u slučaju bezreceptnih lijekova, nositi sigurnosne oznake navedene iz točke (o) članka 54. Te popise treba izraditi vodeći računa o riziku od krivotvorenih lijekova i o riziku proisteklom iz krivotvorenja lijekova ili kategorija lijekova. U tom smislu u obzir se uzimaju sljedeća mjerila:

i. cijena i opseg prodaje lijeka;

ii. broj i učestalost ranijih slučajeva krivotvorenja lijekova prijavljenih u Uniji i u trećim zemljama i promjena broja i učestalosti tih slučajeva do danas;

iii. specifična obilježja dotičnih lijekova;

iv. težina stanja koje se lijekom namjerava liječiti;

v. ostali mogući rizici za javno zdravlje;

(c) postupci za obavješćivanja Komisije u skladu sa stavkom 4., i sustav brze evaluacije i donošenja odluka o reagiranju na te obavijesti radi primjene točke (b);

(d) modaliteti provjere sigurnosnih oznaka iz točke (o) članka 54. od strane veleprodaja, ljekarnika i osoba ovlaštenih ili opunomoćenih za opskrbu javnosti lijekovima i od strane nadležnih tijela. Ti modaliteti omogućuju provjeru autentičnosti svakog isporučenog pakovanja lijeka koji nosi sigurnosne oznake iz točke (o) članka 54. i određuju opseg te provjere. Pri određivanju tih modaliteta valja voditi računa o individualnim obilježjima opskrbnih lanaca u državama članicama i potrebu da se osigura da utjecaj mjera provjere svakog sudionika u opskrbnom lancu bude razmjeran;

▼M11

(e) treba sadržavati odredbe o osnivanju, upravljanju i dostupnosti repozitorijskog sustava koji će sadržavati informacije o sigurnosnim oznakama i omogućavati provjeru autentičnosti i identifikaciju lijekova u skladu s točkom (o) članka 54. Troškove repozitorijskog sustava snosi nositelji proizvodne dozvole za lijek koji nosi sigurnosne oznake.

3. Pri donošenju mjera iz stavka 2., Komisija ima u vidu barem sljedeće:

(a) zaštitu osobnih podataka kako je navedeno u pravu Unije;

(b) legitimne interese da se zaštite informacije komercijalno povjerljive naravi;

(c) vlasništvo i povjerljivost podataka proizvedenih korištenjem sigurnosnih oznaka; i

(d) isplativost mjera.

4. Nacionalna nadležna tijela obavješćuju Komisiju o bezreceptnim lijekovima za koje ocijene da postoji rizik od krivotvorenja, a mogu obavijestiti Komisiju i o lijekovima za koje drže da ne postoji rizik prema mjerilima iz točke (b) stavka 2. ovog članka.

5. Države članice mogu, za potrebe nadoknade troškova ili farmakovigilancije, proširiti djelokrug primjene jedinstvenog identifikatora iz točke (o) članka 54. na bilo koji lijek koji se izdaje na recept ili za koji se nadoknađuju troškovi.

Države članice mogu, za potrebe nadoknade troškova, farmakovigilancije ili farmakoepidemiologije koristiti informacije unesene u repozitorijski sustav iz točke (e) stavka 2. ovog članka.

Države članice mogu, za potrebe sigurnosti bolesnika, na bilo koji lijek proširiti djelokrug primjene instrumenta za suzbijanje krivotvorenja iz točke (o) članka 54.

▼B

Članak 55.

1. Podaci propisani ►M4 u članku 54. ◄ nalaze se na unutarnjim pakiranjima osim onih navedenih u stavcima 2. i 3.

2. Na unutarnjim pakiranjima u obliku blistera i koji se nalazi u vanjskom pakiranju koje udovoljava zahtjevima propisanim člancima 54. i 62. navode se najmanje sljedeći podaci:

▼M4

— naziv lijeka utvrđen u članku 54. točki (a),

▼B

— naziv nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet,

— istek roka valjanosti,

— broj serije.

▼B

3. Na malim unutarnjim pakiranjima na kojima nije moguće navesti podatke propisane člancima 54. i 62. navode se najmanje sljedeći podaci:

▼M4

— naziv lijeka utvrđen u članku 54. točki (a) i, ako je potrebno, put primjene,

▼B

— način primjene,

— istek roka valjanosti,

— broj serije,

— sadržaj po težini, volumenu ili broju jedinica lijeka.

Članak 56.

Podaci navedeni u člancima 54., 55. i 62. moraju biti lako čitljivi, razumljivi i neizbrisivi.

▼M4

Članak 56.a

Naziv lijeka, kao što je navedeno u članku 54. točka (a) mora se na pakiranju navesti i na Brailleovom pismu. Na zahtjev udruge pacijenata nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati udruzi pacijenata oblik upute o lijeku koja je prikladna za slijepe i slabovidne osobe.

▼B

Članak 57.

Bez obzira na članak 60., države članice mogu propisati navođenje i drugih oznaka za označivanje lijeka koje se mogu odnositi na:

— cijenu lijeka,

— naknadu troškova od strane zavoda za socijalno osiguranje,

— klasifikaciju lijekova, u skladu s glavom VI.,

▼M11

— autentičnost i identifikaciju u skladu s člankom 54.a stavkom 5.

▼M4

Za lijekove odobrene u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004, države članice kada primjenjuju ovaj članak trebaju se pridržavati detaljnog vodiča iz članka 65. ove Direktive.

▼B

Članak 58.

Prilaganje upute o lijeku u pakiranje lijeka obvezno je za sve lijekove, osim ako su svi podaci propisani člancima 59. i 62. navedeni na vanjskom ili unutarnjem pakiranju.

▼M4

Članak 59.

1. Uputa o lijeku mora biti usklađena sa sažetkom opisa svojstava lijeka i mora sljedećim redoslijedom uključivati:

(a) za identifikaciju lijeka:

i. naziv lijeka s jačinom i farmaceutskim oblikom te, ako je primjenjivo, je li lijek namijenjen dojenčadi, djeci ili odraslima. Uobičajeno ime se mora navesti ako e lijek sadrži samo jednu djelatnu tvar i ako je naziv lijeka novo izumljeno ime;

ii. farmakoterapijska skupina ili način djelovanja lijeka naveden na pacijentu razumljivom jeziku;

(b) terapijske indikacije;

(c) informacije koje je potrebno znati prije uzimanja lijeka:

i. kontraindikacije;

ii. odgovarajuće mjere opreza;

iii. interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija (npr. s alkoholom, duhanom, hranom) koji mogu utjecati na djelovanje lijeka;

iv. posebna upozorenja;

(d) potrebne i uobičajene upute za ispravnu uporabu lijeka, posebno:

i. doziranje;

ii. način i, ako je potrebno, put primjene;

iii. učestalost primjene navodeći, ako je potrebno, odgovarajuće vrijeme u kojem se lijek može ili mora primijeniti,

te, ako je potrebno, ovisno o prirodi lijeka:

iv. trajanje liječenja, ako liječenje treba biti ograničeno;

v. postupke u slučaju predoziranja (kao što su simptomi i hitne mjere koje treba poduzeti);

vi. mjere koje treba poduzetu u slučaju izostavljanje jedne ili više doza lijeka;

vii. upozorenje, ako je potrebno, na rizik od pojave tegoba kod prestanka uzimanja lijeka;

viii. specifičnu preporuku radi savjetovanja s liječnikom ili ljekarnikom, ako je potrebno, radi pojašnjenja u vezi s primjenom lijeka;

▼M10

(e) opis nuspojava koje se mogu dogoditi pri uobičajenoj uporabi lijeka i, ako je potrebno, mjere koje je potrebno donijeti u tom slučaju;

▼M4

(f) upućivanje na rok valjanosti naznačen na pakiranju, s:

i. upozorenjem da se lijek ne smije upotrebljavati nakon isteka roka valjanosti;

ii. posebnim uvjetima čuvanja lijeka, ako su potrebni;

iii. upozorenjem o vidljivim znakovima kvarenja lijeka, ako je potrebno;

iv. potpunim kvalitativnim sastavom (djelatnih i pomoćnih tvari) te kvantitativnim sastavom djelatnih tvari navedenih uobičajenim imenima za svaku vrstu i veličinu pakiranja lijeka;

v. farmaceutskim oblikom i sadržajem u težini, volumenu ili doznim jedinicama za svaku vrstu i veličinu pakiranja lijeka;

vi. nazivom i adresom nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i, gdje je prikladno, nazivom ovlaštenog predstavnika u državama članicama;

vii. nazivom i adresom proizvođača;

(g) za lijek odobren u skladu s člancima od 28. do 39. pod različitim nazivima u određenim državama članicama, popis naziva lijeka odobrenih u svakoj državi članici;

(h) datum posljednje revizije upute o lijeku.

▼M10

Za lijekove uključene na popis iz stavka 23. Uredbe (EZ) br. 726/2004, mora se dodati sljedeća dodatna izjava „Ovaj lijek je podvrgnut dodatnom praćenju”. Ovoj izjavi prethodi crni simbol iz članka 23. Uredbe (EZ) br. 726/2004 i nakon toga slijedi odgovarajuća standardizirana rečenica objašnjenja.

Za sve lijekove, dodaje se standardizirani tekst, kojim se izričito traži od pacijenata da sumnje na nuspojavu prijave svom liječniku, ljekarniku, zdravstvenom radniku ili izravno u nacionalni sustav za spontano prijavljivanje nuspojava iz članka 107.a stavka 1., i u kojem se navode različiti načini prijavljivanja koji su dostupni (elektroničko prijavljivanje, poštanska adresa i/ili druge) u skladu s drugim podstavkom članka 107.a stavka 1.

▼M4

2. informacije iz točke (c) stavka 1 će:

(a) uzeti u obzir posebna stanja određenih kategorija korisnika (djece, trudnica ili dojilja, starijih ljudi, osoba s posebnim patološkim stanjima);

(b) navesti, ako je prikladno, posljedice na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rada na strojevima;

(c) navesti one pomoćne tvari koje mogu utjecati na sigurnost primjene i djelotvornost lijeka i koje su obuhvaćene detaljnim vodičem objavljenim u skladu s člankom 65.

▼M4

3. Uputa o lijeku odražava rezultate savjetovanja s ciljanim skupinama bolesnika kako bi se osiguralo da je čitljiva, jasna i razumljiva za uporabu.

▼M10

4. Do 1. siječnja 2013., Komisija će predstaviti Europskom parlamentu i Vijeću izvješće o ocjeni trenutnih nedostataka u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku i kako ih se može unaprijediti da bolje udovoljavaju potrebama pacijenata i zdravstvenih radnika. Komisija će, ako je primjereno, i na temelju izvješća, i savjetovanja s odgovarajućim zainteresiranim strankama, predstaviti prijedloge kako bi se poboljšala čitljivost, izgled i sadržaj tih dokumenata.

▼B

Članak 60.

Države članice ne mogu zabraniti ili spriječiti stavljanje u promet lijekova na svojem državnom području zbog razloga u vezi s označivanjem ili uputom o lijeku ako isti udovoljavaju uvjetima ove glave.

Članak 61.

▼M4

1. Kada je podnesen zahtjev za davanja odobrenja tijelima nadležnim za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavlja se jedan ili više nacrta (mock-up) vanjskog i unutarnjeg pakiranja lijeka, zajedno s prijedlogom upute o lijeku. Rezultati procjene razumljivosti upute provedene u suradnji s ciljnim skupinama bolesnika također se dostavljaju nadležnim tijelima.

▼B

2. Nadležno tijelo uskraćuje davanje odobrenje za stavljanje lijeka u promet ako označivanje ili uputa o lijeku ne ispunjavaju uvjete propisane odredbama ove glave ili ako nisu u skladu s podacima navedenim u sažetku opisa svojstava lijeka.

3. Sve predložene izmjene označivanja lijeka ili upute o lijeku navedenih u ovoj glavi koje nisu vezane za sažetak opisa svojstava lijeka, dostavlja se tijelima nadležnim za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Ako se nadležna tijela ne izjasne protiv predložene izmjene u roku od 90 dana nakon zaprimanja zahtjeva, podnositelj zahtjeva može primijeniti izmjenu.

4. Činjenica da nadležno tijelo nije uskratilo davanje odobrenje za stavljanje lijeka u promet u skladu sa stavkom 2. ili se nije izjasnilo protiv izmjene u označivanju ili uputi o lijeku u skladu sa stavkom 3. ne mijenja zakonsku odgovornost proizvođača ili ►M4 i ◄ nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Članak 62.

Vanjsko pakiranje i uputa o lijeku mogu sadržavati simbole ili piktograme kako bi se pojasnile određene informacije navedene u članku 54. i članku 59. stavku 1., kao i druge informacije u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka koje su korisne ►M4 za pacijenta ◄, ali s izuzećem svih elemenata promidžbenog karaktera.

▼B

Članak 63.

▼M12

1. Podaci za označivanje navedeni u člancima 54., 59. i 62. napisani su službenim jezikom ili službenim jezicima države članice u kojoj se lijek stavlja na tržište, kako za potrebe primjene ove Direktive određuje ta država članica.

▼B

Prvim se podstavkom ne zabranjuje da ti podaci budu na više jezika, pod uvjetom da se isti podaci navode na svim jezicima koji se koriste.

▼M4

U slučaju određenih lijekova za liječenje teških i rijetkih bolesti, podaci navedeni u članku 54. mogu se na obrazložen zahtjev, navesti samo na jednom službenom jeziku Zajednice.

▼M12

2. Uputa o lijeku mora biti napisana i dizajnirana tako da je jasna i razumljiva te omogućava korisnicima primjereno postupanje, ako je potrebno uz pomoć zdravstvenih djelatnika. Uputa o lijeku mora biti jasno čitljiva na službenom jeziku ili službenim jezicima države članice u kojoj se lijek stavlja na tržište, kako za potrebe primjene ove Direktive određuje ta država članica.

▼M4

Prvim se podstavkom ne zabranjuje tiskanje upute o lijeku na nekoliko jezika, pod uvjetom da se isti podaci navode na svim jezicima koji se koriste.

▼M12

3. Kada lijek nije namijenjen neposrednoj isporuci pacijentu, ili kada postoje ozbiljni problemi vezano uz dostupnost lijeka, nadležna tijela mogu, u skladu s mjerama koje smatraju nužnima za očuvanje ljudskog zdravlja, odobriti izuzeće od obveze da se određeni podaci moraju nalaziti na oznakama i uputi o lijeku. Također mogu odobriti potpuno ili djelomično izuzeće od obveze da oznake i uputa o lijeku moraju biti pisani službenim jezikom ili službenim jezicima države članice u kojoj se lijek stavlja na tržište, kako za potrebe primjene ove Direktive određuje ta država članica.

▼B

Članak 64.

U slučaju nepostupanja sukladno odredbama ove glave i ako osoba kojoj je opomena dostavljena ne postupi po njoj nadležna tijela država članica mogu privremeno oduzeti odobrenje za stavljanje lijeka u promet dok se označivanje i uputa o lijeku ne usklade s uvjetima ove glave.

▼M4

Članak 65.

Komisija, uz savjetovanje s dotičnim državama članicama i stranama, sastavlja i objavljuje detaljan vodič koji se posebno odnosi na:

(a) način sastavljanja posebnih upozorenja za određene skupine lijekova;

(b) posebne informacije potrebne u vezi lijekova koji se izdaju bez recepta;

(c) čitljivost podataka na označivanju i uputi o lijeku;

▼M4

(d) metode za utvrđivanje identifikacije i autentičnosti lijekova;

(e) popis pomoćnih tvari koji se mora nalaziti na označivanju lijeka i načinu navođenja pomoćnih tvari;

(f) usklađene odredbe za provedbu članka 57.

▼B

Članak 66.

1. Vanjska kutija i spremnik lijekova koji sadrže radionuklide moraju se označiti sukladno propisima o sigurnom prijevozu radioaktivnih materijala koje je propisala Međunarodna agencija za atomsku energiju. Osim toga, oznake također moraju biti u skladu s odredbama navedenim u stavcima 2. i 3.

2. Oznaka na zaštitnom spremniku lijekova koji sadrže radionuklide mora sadržavati podatke navedene u članku 54. Osim toga, u oznakama na zaštitniku navodi se potpuna objašnjenja oznaka navedenih na bočici, te prema potrebi, za određeno vrijeme i datum, količina radioaktivnosti po jednoj dozi ili bočici, broj kapsula ili za tekućine, broj mililitra u spremniku.

3. Bočica se označuje sljedećim podacima:

— naziv ili oznaka lijeka, uključujući naziv ili kemijski simbol radionuklida,

— oznaka serije i datum isteka roka valjanosti,

— međunarodni simbol za radioaktivnost,

▼M4

— naziv i adresa proizvođača,

▼B

— količina radioaktivnosti, kako se navodi u stavku 2.

Članak 67.

Nadležno tijelo osigurava da detaljna uputa za uporabu bude priložena pakiranju radiofarmaceutika, generatora radionuklida, radionuklidnog kompleta ili radionuklidnog prekursora. Uputa o lijeku sastavlja se u skladu s odredbama članka 59. Uputa također mora sadržavati mjere opreza koje treba poduzeti korisnik i pacijent za vrijeme pripravljanja i primjene lijeka, te posebne mjere opreza kod odlaganja pakiranja lijeka i njegovog neiskorištenog sadržaja.

Članak 68.

Ne dovodeći u pitanje odredbe članka 69., homeopatski lijekovi označuju se u skladu s odredbama ove glave, a u označivanju homeopatskih lijekova jasno i čitljivo se naznačuje da su homeopatske prirode.

▼B

Članak 69.

1. Osim jasne oznake „homeopatski lijek”, označivanje te ako je potrebno, uputa za homeopatske lijekove navedene u članku 14. stavku 1., sadržava samo sljedeće podatke:

▼M4

— znanstveni naziv jednog ili više homeopatskih izvora i naznaku stupnja razrjeđenja, korištenjem simbola iz farmakopeje u skladu s člankom 1, stavkom 5.; ako homeopatski lijek sadrži dva ili više homeopatskih izvora, uz znanstvene nazive izvora na označivanju se može navesti novo izumljeno ime lijeka,

▼B

— naziv i adresa nositelja registracije, te ako je potrebno, proizvođača,

— način primjene, a prema potrebi i put primjene,

— datum isteka roka valjanosti (mjesec, godina),

— farmaceutski oblik,

— sadržaj pakiranja,

— posebne mjere čuvanja, ako su potrebne,

— posebno upozorenje, ako je potrebno,

— broj proizvodne serije,

— broj registracije,

— oznaku „homeopatski lijek bez odobrenih terapijskih indikacija”,

▼M4

— upozorenje kojim se korisnik savjetuje da se obrati liječniku ako simptomi ne prestaju.

▼B

2. Bez obzira na stavak 1., države članice mogu zahtijevati određene vrste označivanja radi navođenja:

— cijene lijeka,

— naknadu troškova od strane tijela socijalnog osiguranja.

GLAVA VI.

KLASIFIKACIJA LIJEKOVA

Članak 70.

1. Kod davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nadležno tijelo određuje način izdavanja lijeka:

— lijek koji se izdaje na liječnički recept,

— lijek koji se izdaje bez liječničkog recepta.

U tu svrhu primjenjuju se kriteriji propisani člankom 71. stavkom 1.

▼B

2. Nadležna tijela mogu odrediti vrste lijekova koji se izdaju samo na liječnički recept. U tom slučaju primjenjuju sljedeću klasifikaciju:

▼M4

(a) lijekovi koji se izdaju na liječnički recept za ponovljivo ili neponovljivo izdavanje;

▼B

(b) lijekovi koji se izdaju na poseban liječnički recept;

▼M4

(c) lijekovi na „ograničeni” liječnički recept, a namijenjeni su za uporabu u određenim specijaliziranim područjima.

▼B

Članak 71.

1. Lijekovi se izdaju samo na liječnički recept ako:

— bi mogli predstavljati opasnost, bilo izravno ili neizravno, čak i kada se primjenjuju pravilno, a koriste se bez nadzora liječnika, ili

— se često i u velikim razmjerima primjenjuju nepravilno te bi tako mogli predstavljati izravnu ili neizravnu opasnost za zdravlje ljudi, ili

— sadrže tvari ili njihove pripravke čije je djelovanje i/ili nuspojave potrebno dodatno istražiti, ili

— ih obično propisuje liječnik za parenteralnu primjenu.

2. Ako države članice propišu potkategoriju lijekova koji se izdaju na posebni liječnički recept, uzimaju se u obzir sljedeći čimbenici:

— da lijek sadrži, bez obzira na količinu, tvar koja je klasificirana kao narkotik ili psihotropna tvar u okviru značenja međunarodnih konvencija na snazi, kao što su Konvencije Ujedinjenih naroda iz 1961. i 1971., ili

— mogućnost da lijek, ako se nepravilno primjenjuje, bude zlorabljen, uzrokuje ovisnost ili se neovlašteno rabi u nedozvoljene svrhe, ili

— da lijek sadrži tvar za koju se zbog njene novine ili svojstava može smatrati da pripada grupi navedenoj u drugoj alineji, kao mjera opreza.

3. Ako države članice propišu potkategoriju lijekova koji se izdaju na ograničeni recept, uzimaju se u obzir sljedeći čimbenici:

— lijek se zbog svojih farmaceutskih obilježja ili svoje novine ili u interesu zdravlja ljudi ograničava na liječenja koja se mogu provoditi samo u bolnicama,

▼B

— lijek se primjenjuje u liječenju oboljenja koja se trebaju dijagnosticirati u bolnicama ili ustanovama sa odgovarajućom dijagnostičkom opremom bez obzira što su primjena i kontrola moguće i na drugom mjestu, ili

— lijek je namijenjen izvanbolničkim pacijentima ali bi njegova primjena mogla prouzročiti vrlo ozbiljne nuspojave, te je za njega potreban recept liječnika specijalista, kao i posebni nadzor tijekom liječenja.

4. Nadležno tijelo može odustati od primjene stavaka 1., 2. i 3., s obzirom na:

(a) najveću dopuštenu pojedinačnu dozu, najveću dnevnu dozu, jačinu, farmaceutski oblik, određene vrste pakiranja; i/ili

(b) druge navedene uvjete primjene.

5. Ako nadležno tijelo ne svrsta lijekove u potkategorije navedene u članku 70. stavku 2., ono ipak uzima u obzir kriterije navedene u stavcima 2. i 3. ovog članka u određivanju hoće li se neki lijek svrstati u skupinu lijekova koji se izdaju samo na liječnički recept.

Članak 72.

Lijekovi na koje se ne odnose mjerila iz članka 71. mogu se izdavati bez liječničkog recepta.

Članak 73.

Nadležna tijela sastavljaju listu lijekova koji se na njihovom državnom području izdaju na liječnički recept, navodeći, prema potrebi, klasifikacijsku skupinu. Takvu listu ažuriraju svake godine.

▼M4

Članak 74.

Po saznanju novih činjenica na koje im je skrenuta pozornost nadležno tijelo ispituje, a prema potrebi, i izmjenjuje važeću klasifikaciju lijeka primjenjujući mjerila iz članka 71.

Članak 74.a

Kada je odobrena izmjena klasifikacije lijeka na temelju značajnih pretkliničkih ili kliničkih ispitivanja, nadležno tijelo se neće pozivati na rezultate tih ispitivanja prilikom razmatranja zahtjeva drugog podnositelja ili nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za odobrenje izmjene klasifikacije lijeka s istom djelatnom tvari godinu dana od odobravanja prve izmjene.

▼B

Članak 75.

Države članice svake godine dostavlja Komisiji i drugim državama članicama izmjene izvršene u listi iz članka 73.

GLAVA VII.

▼M11

PROMET LIJEKOVA NA VELIKO I POSREDOVANJE LIJEKOVA

▼B

Članak 76.

►M4 1. ◄ Ne dovodeći u pitanje odredbe članka 6., države članice poduzimaju sve odgovarajuće radnje da osiguraju da samo lijekovi s odobrenjem za stavljanje u promet u skladu s pravom Zajednice budu u prometu na njihovom državnom području.

▼M4

2. U slučaju prometa na veliko i skladištenja lijekovi moraju imati odobrenje za stavljanje u promet dano u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004 ili koja je dalo nadležno tijelo države članice u skladu s ovom Direktivom.

▼M11

3. Svaki isporučitelj koji nije nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, koji uvozi lijek iz druge države članice, o svojoj namjeri da uveze taj lijek obavješćuje nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i nadležno tijelo u državi članici u koju će lijek uvesti. U slučaju kada je riječ o lijeku za koji nije izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004, obavijest nadležnom tijelu ne dovodi u pitanje dodatne postupke propisane zakonodavstvom te države članice, ni naknade koje treba platiti nadležnom tijelu za pregled obavijesti.

4. U slučaju kada je riječ o lijeku za koji je izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004, isporučitelj šalje obavijest iz stavka 3. ovog članka nositelju odobrenja i Agenciji. Agencija naplaćuje naknadu za provjeru poštuju li se uvjeti iz zakonodavstva Unije o lijekovima i u odobrenju za stavljanje lijeka u promet.

▼B

Članak 77.

▼M11

1. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi osigurale da promet lijekova na veliko obavlja samo onaj tko posjeduje dozvolu da se bavi tom aktivnošću kao veleprodaja, u kojem su navedeni i prostori veleprodaje smješteni na teritoriju za koji dozvola vrijedi.

▼B

2. Ako osobe ovlaštene izdavati lijekove stanovništvu mogu u skladu s nacionalnim propisom obavljati i djelatnost prometa na veliko lijekovima, obvezne su imati dozvolu iz stavka 1.

▼B

3. Posjedovanje proizvodne dozvole uključuje i dozvolu za promet na veliko lijekovima koji su obuhvaćeni tom dozvolom. Dozvola za obavljanje djelatnosti prometa na veliko lijekovima ne isključuje obvezu posjedovanja proizvodne dozvole te udovoljavanja propisanim uvjetima, čak i ako je djelatnost proizvodnje ili uvoza sporedna djelatnost.

▼M11

4. Države članice unose informacije o dozvolama iz stavka 1. ovog članka u bazu Unije podataka iz članka 111. stavka 6. Na zahtjev Komisije ili bilo koje države članice, države članice dostavljaju sve odgovarajuće informacije o pojedinim dozvolama koje su izdale sukladno stavku 1. ovog članka.

5. Za kontrole osoba kojima je izdana dozvola da djeluju kao veleprodaje lijekova i za inspekcije njihovih prostora odgovorna je država članica koja je izdala dozvolu za te prostore smještene na njezinom državnom području.

▼B

6. Država članica koja je izdala dozvolu navedenu u stavku 1. privremeno oduzima ili oduzima dozvolu ako uvjeti propisani dozvolom više nisu ispunjeni. O tome odmah obavješćuje ostale države članice i Komisiju.

7. U slučaju da država članica ocijeni da nositelj dozvole koju je izdala druga država članica pod uvjetima navedenim u stavku 1., nisu ili više nisu ispunjeni o tome odmah obavješćuje Komisiju i drugu državu članicu. Ta država članica poduzima potrebne mjere i obavješćuje Komisiju i prvu državu članicu o odlukama koje je donijela i razlozima za njihovo donošenje.

Članak 78.

Države članice osiguravaju da rok propisan za postupak davanja dozvole obavljanja djelatnosti prometa na veliko lijekovima ne bude duži od 90 dana od dana kad je nadležno tijelo te države članice zaprimilo zahtjev.

Nadležno tijelo može, ako je potrebno, zatražiti od podnositelja zahtjeva dostavu svih potrebnih podataka u vezi s uvjetima za davanje dozvole.

Ako nadležno tijelo iskoristi ovu mogućnost, rok propisan u prvom stavku prestaje teći do dana dostave zatraženih dodatnih podataka.

Članak 79.

U svrhu dobivanja dozvole za obavljanje prometa na veliko lijekovima, podnositelji zahtjeva su obvezni ispuniti sljedeće minimalne zahtjeve:

(a) raspolagati odgovarajućim prostorom, instalacijama i opremom čime se osigurava pravilno skladištenje i promet lijekova na veliko;

▼B

(b) ispunjavati uvjete u pogledu zaposlenih osoba, a posebno u pogledu osposobljenosti odgovorne osobe koja ispunjava uvjete propisane zakonodavstvom te države članice;

(c) ispunjavati uvjete propisane člankom 80.

Članak 80.

Nositelji dozvola za obavljanje djelatnosti prometa na veliko lijekovima obvezni su ispuniti sljedeće minimalne uvjete:

(a) obvezni su omogućiti u svako vrijeme pristup prostoru, instalacijama i opremi navedenoj u članku 79. točki (a), osobama zaduženim za njihov nadzor;

(b) obvezni su nabavljati lijekove samo od osoba koje imaju dozvolu za obavljanje djelatnosti prometa na veliko lijekovima ili koje su izuzete od obveze posjedovanja takve dozvole u skladu s uvjetima članka 77. stavka 3.;

(c) obvezni su isporučivati lijekove samo osobama koje imaju dozvolu za obavljanje djelatnosti prometa na veliko lijekovima ili koje su ovlaštene izdavati lijekove stanovništvu u toj državi članici;

▼M11

(ca) provjerom sigurnosnih oznaka na vanjskom pakovanju u skladu sa zahtjevima navedenima u delegiranim aktima u članku 54.a stavku 2., oni moraju provjeriti da primljeni lijekovi nisu krivotvoreni;

▼B

(d) obvezni su imati plan hitnog postupanja za povlačenje lijeka iz prometa po odluci nadležnih tijela ili sporazumno u suradnji s proizvođačem ili nositeljem odobrenja za stavljanje lijeka u promet;

▼M11

(e) moraju voditi evidenciju u obliku računa o nabavi/prodaji, u računalnom obliku ili u bilo kojem drugom obliku, imajući barem sljedeće informacije o svakoj transakciji putem koje su lijek primili, otpremili ili posredovali:

— datum,

— naziv lijeka,

— primljenu, isporučenu ili posredovanu količinu lijeka,

— naziv i adresu dobavljača ili konsignatara, ovisno o tome što je primjereno,

— broj serije lijeka, barem za lijekove koji nose sigurnosne oznake iz točke (o) članka 54;

▼B

(f) obvezni su nadležnim tijelima u svrhu nadzora omogućiti pristup evidenciji navedenoj pod (e), u razdoblju od pet godina;

(g) obvezni su ispunjavati načela i smjernice dobre prakse u prometu lijekovima na veliko navedenim u članku 84;

▼M11

(h) moraju održavati sustav upravljanja kvalitetom kojim se nadziru odgovornosti, procesi i mjere upravljanje rizicima u vezi s njihovim aktivnostima;

(i) moraju odmah obavijestiti nadležno tijelo i, kada je primjereno, nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijekova koje primaju ili nude, za koje su ustanovili ili sumnjaju da su krivotvoreni.

Za potrebe točke (b), kada se lijek dobije od druge veleprodaje, nositelji dozvole za promet lijekovima na veliko moraju provjeriti da je veleprodaja koja je isporučila lijek djelovala u skladu s načelima i dobrom praksom u prometu lijekovima na veliko. To uključuje i provjeru ima li veleprodaja koja je isporučila lijek dozvolu za promet na veliko lijekovima.

Kada se lijek dobiva od proizvođača ili uvoznika, nositelji dozvole za promet lijekovima na veliko moraju provjeriti da proizvođač ili uvoznik ima proizvodnu dozvolu.

Kada se lijek dobiva posredovanjem, nositelji dozvole za promet lijekovima na veliko moraju provjeriti da uključeni posrednik ispunjava zahtjeve navedene u ovoj Direktivi.

▼M4

Članak 81.

S obzirom na opskrbu lijekova ljekarnicima i osobama koje su ovlaštene isporučivati lijekove stanovništvu, države članice neće nametnuti nositelju dozvole za promet lijekovima na veliko koju je dala druga država članica bilo koju obavezu, posebno obaveze javne usluge, koje su strože od obaveza koje nameću osobama kojima su one odobrile obavljanje istih djelatnosti.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i veleprodaje navedenog lijeka koji je stavljen u promet u državi članici u okviru svojih odgovornosti osigurava prikladnu i kontinuiranu opskrbu ljekarni i osoba koje su ovlaštene isporučivati lijekove tako da su potrebe pacijenata u toj državi članici pokrivene.

Dogovori za primjenu ovog članka trebaju biti opravdani zaštitom zdravlja ljudi te su razmjerni svrsi te zaštite u skladu s pravilima Ugovora, a posebno s onim pravilima koja se odnose na slobodno kretanje roba i tržišno natjecanje.

▼B

Članak 82.

Za sve isporuke lijekova osobi ovlaštenoj za izdavanje lijekova stanovništvu u državi članici, ovlaštena veleprodaja obvezna je priložiti dokument na temelju kojeg je moguće utvrditi:

— datum,

▼M4

— naziv i farmaceutski oblik lijeka,

▼B

— isporučenu količinu,

— naziv i adresu isporučitelja ili kupca lijeka,

▼M11

— broj serije lijekova, barem onih koji nose sigurnosne oznake iz točke (o) članka 54.

▼B

Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kojima se osigurava da su osobe ovlaštene izdavati lijekove stanovništvu u stanju dati podatke na temelju kojih je moguće pratiti sljedivost u prometu lijeka na veliko.

Članak 83.

Odredbama ove glave neće se onemogućiti primjena strožih uvjeta koje propišu države članice u vezi sa prometom na veliko:

— narkotika ili psihotropnih tvari na svojem državnom području,

— lijekova iz krvi,

— imunoloških lijekova,

— radiofarmaceutika.

▼M4

Članak 84.

Komisija će objaviti smjernice za dobru praksu u prometu lijekovima na veliko. U tu svrhu savjetuje se s Odborom za lijekove za humanu uporabu i Farmaceutskim odborom osnovanim Odlukom Vijeća 75/320/EEZ ([1]).

Članak 85.

Ova glava se primjenjuje na homeopatske lijekove.

▼M12

Članak 85.a

U veleprodaji lijekova trećim zemljama ne primjenjuju se članak 76. i članak 80. stavak 1. točka (c). Nadalje, kada se lijek prima izravno iz treće zemlje ali se ne uvozi, ne primjenjuje se članak 80. stavak 1. točka (b) i (ca). Međutim, u tom slučaju veleprodajni distributeri jamče da se lijekovi pribavljaju samo od osoba koje imaju dozvolu ili su ovlaštene za opskrbu lijekovima sukladno primjenjivim pravnim i upravnim odredbama dotične treće zemlje. Kada veleprodajni distributeri opskrbljuju lijekovima osobe u trećim zemljama, jamče da se oni isporučuju samo osobama koje imaju dozvolu ili su ovlaštene preuzimati lijekove za veleprodajnu distribuciju ili opskrbu javnosti sukladno primjenjivim pravnim i upravnim odredbama te treće zemlje. Zahtjevi utvrđeni u članku 82. primjenjuju se na opskrbu lijeka osobama u trećim zemljama koje imaju dozvolu ili su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima.

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

▼M11

Članak 85.b

1. Osobe koje se bave posredovanjem lijekova osiguravaju da su posredovani lijekovi pokriveni odobrenjem za stavljanje lijeka u promet, izdanim prema Uredbi (EZ) br. 726/2004, ili od strane nadležnih tijela države članice u skladu s ovom Direktivom.

Osobe koje posreduju lijekovima imaju stalnu adresu i detalje za kontakt u Uniji, tako da ih nadležna tijela mogu točno identificirati, locirati, komunicirati s njima i nadzirati ih.

Zahtjevi iz točaka (d) do (i) članka 80. primjenjuju se *mutatis mutandis* na posredovanje lijekova.

2. Osobe mogu posredovati lijekove samo ako za to imaju dozvolu izdanu od nadležnog tijela države članice, i ako imaju stalnu adresu, kao što je navedeno u stavku 1. Da bi im se izdala dozvola, te osobe dostavljaju barem svoje ime, korporativni naziv i stalnu adresu. O svakoj promjeni tih podataka bez odlaganja obavješćuju nadležno tijelo.

Osobama koje posreduju lijekove, a počnu sa svojim aktivnostima prije 2. siječnja 2013., nadležno tijelo izdaje dozvolu do 2. ožujka 2013.

Nadležno tijelo upisuje informacije navedene u prvom podstavku u očevidnik koji je javno dostupan.

3. Smjernice iz članka 84. uključuju i specifične odredbe o posredovanju.

4. Ovaj članak ne dovodi u pitanje odredbe članka 111. Inspekcije iz članka 111 bit će u nadležnosti države članice u kojoj je osobi za posredovanje lijekova izdana dozvola.

Ako osoba koja posreduje lijekove ne djeluje u skladu sa zahtjevima ovog članka, nadležno tijelo može odlučiti da bude izbrisana iz očevidnika navedenog u stavku 2. Nadležno tijelo o tome obavješćuje osobu o tome.

GLAVA VII.A

PRODAJA LIJEKOVA NA DALJINU

Članak 85.c

1. Ne dovodeći u pitanje nacionalno zakonodavstvo kojim se zabranjuje nuđenje na prodaju lijekova na recept na daljinu putem usluge informacijskog društva, države članice osiguravaju da se lijekovi nude na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva kako je utvrđeno Direktivom 98/34/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 22. lipnja 1998. o utvrđivanju postupka osiguravanja informacija u području tehničkih normi i propisa te pravila o uslugama informacijskog društva ([1]) pod sljedećim uvjetima:

(a) fizička ili pravna osoba koja nudi lijekove je ovlaštena ili opunomoćena za opskrbu javnosti lijekovima, također i na daljinu, u skladu s nacionalnim zakonodavstvom države članice u kojoj osoba ima poslovni nastan;

([1]) SL L 204, 21.7.1998., str. 37.

▼**M11**

(b) osoba navedena u točki (a) dostavila je državi članici u kojoj djeluje barem sljedeće informacije:

i. ime ili korporativni naziv i stalnu adresu mjesta s kojeg obavlja opskrbu lijekovima;

ii. datum početka aktivnosti nuđenja lijekova na prodaju na daljinu putem usluge informacijskog društva;

iii. adresu internetske stranice koja se koristi u tu svrhu i sve mjerodavne informacije nužne za identifikaciju internetske stranice;

iv. klasifikaciju lijekova, u skladu s glavom VI., koji se nude javnosti na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva, ako je primjenljivo.

Kada je to prikladno, informacije treba ažurirati.:

(c) lijekovi su sukladni nacionalnom zakonodavstvu odredišne države članice u skladu s člankom 6. stavkom 1.;

(d) ne dovodeći u pitanje zahtjeve o informacijama iz Direktive 2000/31/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 8. lipnja 2000. o određenim pravnim aspektima usluga informacijskog društva na unutarnjem tržištu, posebno elektroničke trgovine (Direktiva o elektroničkoj trgovini) ([1]), internetska stranica putem koje se nude lijekovi sadrži barem sljedeće:

i. detalje za kontakt s nadležnim tijelom ili tijelom obaviještenim u skladu s točkom (b);

ii. poveznicu iz stavka 4. za internetsku stranicu države članice u kojoj ima poslovni nastan;

iii. zajednički logotip iz stavka 3., jasno istaknut na svakoj stranici internetske stranice povezane s ponudom lijekova koji se prodaju javnosti na daljinu. Zajednički logotip sadržava poveznicu do popisa na koji je osoba upisana u skladu s točkom (c) stavka 4.

2. Države članice mogu na svom državnom području same odrediti uvjete, opravdane zaštitom javnog zdravlja, za maloprodaju lijekova na daljinu koji se nude putem usluga informacijskog društva.

3. Izrađuje se zajednički logotip, prepoznatljiv u cijeloj Uniji, koji omogućava identifikaciju države članice u kojoj ima poslovni nastan osoba koja javnosti nudi na prodaju lijekove na daljinu putem usluga informacijskog društva. Taj logo, u skladu s točkom (d) stavka 1. treba biti jasno istaknut na internetskim stranicama putem kojih se javnosti nude lijekovi na prodaju na daljinu.

Da bi se uskladilo funkcioniranje zajedničkog logotipa, Komisija će usvojiti provedbene akte o:

(a) tehničkim, elektroničkim i kriptografskim zahtjevima za provjeru autentičnosti zajedničkog logotipa;

([1]) SL L 178, 17.7.2000., str. 1.

▼M11

(b) dizajnu zajedničkog logotipa.

Ti se provedbeni akti, prema potrebi, izmjenjuju u skladu s tehničkim i znanstvenim napretkom. Ti se provedbeni donose usvojiti prema postupku iz članka 121. stavka 2.

4. Svaka država članica izrađuje internetsku stranicu s barem sljedećim:

(a) informacijama o nacionalnom zakonodavstvu kojim se regulira nuđenje javnosti lijekova na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva, uključujući informacije kojima se uvaža činjenica da među državama članicama mogu postojati razlike u klasifikaciji lijekova i uvjetima opskrbe lijekovima;

(b) informacijama o svrsi zajedničkog logotipa;

(c) popisom osoba koje nude javnosti lijekove na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva u skladu sa stavkom 1. i adresama njihovih internetskih stranica;

(d) osnovnim informacijama o rizicima povezanima s lijekovima koji se javnosti prodaju ilegalno putem usluga informacijskog društva.

Ta internetska stranica sadržava poveznicu do internetske stranice iz stavka 5.

5. Agencija uspostavlja internetsku stranicu s informacijama iz točaka (b) i (d) stavka 4., informacijama o pravilima Unije koja se odnose na krivotvorene lijekove, te poveznice do internetskih stranica država članica iz stavka 4. Na internetskoj stranici Agencije eksplicitno se navodi da internetske stranice država članica sadrže informacije o osobama koje su ovlaštene za opskrbu javnosti lijekovima na daljinu putem usluga informacijskog društva u dotičnim državama članicama.

6. Ne dovodeći u pitanje Direktivu 2000/31/EZ i zahtjeve navedenih u ovoj glavi, države članice poduzimaju mjere nužne kako bi se osiguralo da za osobe koje ne djeluju na način iz stavka 1., a koje nude javnosti lijekove na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva i koje djeluju na njihovom državnom području budu predviđene učinkovite, proporcionalne i odvraćajuće kazne.

Članak 85.d

Ne dovodeći u pitanje nadležnosti država članica, Komisija u suradnji s Agencijom i tijelima država članica provodi ili promiče informativne kampanje čiji je cilj upozoriti široku javnost na opasnosti od krivotvorenih lijekova. Te kampanje podižu svijest potrošača o rizicima povezanima s lijekovima koji se javnosti prodaju ilegalno na daljinu putem usluga informacijskog društva, te o funkcioniranju zajedničkog logotipa, internetskim stranicama država članica i internetskoj stranici Agencije.

▼B

GLAVA VIII.

OGLAŠAVANJE

Članak 86.

1. Za potrebe ove glave, pod „oglašavanjem lijekova” podrazumijeva se svaki oblik izravnog obavješćivanja (door-to-door), pridobivanja ili poticanja, kojima je namjena promicanje propisivanja, izdavanja, prodaje i potrošnje lijekova; uključujući posebno:

— oglašavanje lijekova prema stanovništvu,

— oglašavanje lijekova prema osobama ovlaštenim za propisivanje ili izdavanje lijekova,

— posjete stručnih suradnika prodaje lijekova osobama ovlaštenim za propisivanje lijekova,

— davanje uzoraka,

— poticanje propisivanja ili izdavanja lijekova davanjem darova, obećanjem neke povlastice ili nagrade, nagrađivanjem u novcu, ili ostvarivanju bilo kakve druge koristi, osim kada je njihova stvarna vrijednost minimalna,

— sponzoriranje promidžbenih skupova na kojima sudjeluju osobe ovlaštene za propisivanje ili izdavanje lijekova,

— sponzoriranje znanstvenih skupova na kojima sudjeluju osobe ovlaštene za propisivanje ili izdavanje lijekova, a posebno plaćanje troškova puta i smještaja na takvim skupovima.

2. Odredbe ove glave ne odnose se na sljedeće:

— označivanje kao i uputu o lijeku propisane odredbama glave V.,

— korespondencija kojoj je priložen materijal koji ne služi u promidžbene svrhe, kojom se daje odgovor na određeno pitanje u vezi s pojedinim lijekom,

— informativne objave o činjenicama i stručni materijali koji se primjerice odnose na promjene u pakiranju, upozorenja na nuspojave ili druge izmijenjene sigurnosne informacije, trgovački katalozi i cjenici, pod uvjetom da ne sadrže nikakve tvrdnje o lijeku,

▼M4

— informacije koje se odnose na ljudsko zdravlje ili bolesti, pod uvjetom da ne postoji čak niti neizravno navođenje lijekova.

▼B

Članak 87.

1. Države članice zabranjuju svako oglašavanje o lijeku koji nema odobrenje za stavljanje u promet u skladu s pravom Zajednice.

▼B

2. Svi navodi iz oglašavanja o lijeku moraju biti istovjetni navodima iz sažetka opisa svojstava lijeka.

3. Oglašavanje o lijeku:

— mora biti objektivno sa svrhom poticanja racionalne uporabe lijeka, predstavljajući lijek bez uveličavanja njegovih svojstava,

— ne smije dovoditi korisnike u zabludu.

▼M4

Članak 88.

1. Države članice zabranjuje oglašavanje prema stanovništvu lijekova koji:

(a) se izdaju samo na liječnički recept, u skladu s glavom VI.;

(b) sadrže tvari koje su definirane kao psihotropne tvari ili narkotici u okviru značenja međunarodnih konvencija, kao što su Konvencije Ujedinjenih naroda iz 1961. i 1971.

2. Oglašavanje o lijekovima prema stanovništvu je dopušteno ako su lijekovi po svojem sastavu i namjeni određeni za primjenu bez posjeta liječniku u svrhu postavljanja dijagnoze, propisivanju ili praćenju liječenja, a uz savjet ljekarnika, ako je potebno,

3. Države članice ovlaštene su na svojem području zabraniti oglašavanje prema stanovništvu lijekova za čije se troškove može ostvariti naknada istih.

4. Zabrana iz stavka 1. neće se primijeniti se na aktivnosti u vezi s cijepljenjem koje provodi industrija a odobrene su od nadležnih tijela država članica.

5. Zabrana iz stavka 1. primjenjuje se ne dovodeći u pitanje članak 14. Direktive 89/552/EEZ.

6. Države članice zabranjuje industriji izravnu dijeljenje lijekova stanovništvu u promidžbene svrhe.

GLAVA VIIIa

INFORMIRANJE I OGLAŠAVANJE

Članak 88.a

Komisija u roku od tri godine od stupanja na snagu Direktive 2004/726/EZ i nakon savjetovanja s udrugama pacijenata i potrošača te liječnika i ljekarnika, državama članicama i drugim zainteresiranim stranama Europskom parlamentu i Vijeću podnosi izvješće o trenutačnoj praksi u vezi s odredbama o informiranju – posebno na Internetu – te o rizicima i koristima za pacijente.

▼M4

Nakon analize gore navedenih podataka, Komisija će, ako je prikladno, dati prijedloge koji definiraju strategiju informiranja kako bi osigurala kvalitetne, objektivne, pouzdane i nepromotivne informacije o lijekovima i drugim liječenjima te obraditi pitanje odgovornosti za izvor informacije.

▼B

Članak 89.

1. Ne dovodeći u pitanje članak 88., oglašavanje o lijeku prema stanovništvu:

(a) provodi se tako da bude jasno vidljivo da se radi o oglasu i da je proizvod jasno označen kao lijek;

(b) sadržava najmanje sljedeće podatke:

— naziv lijeka kao i uobičajeno ime ako lijek sadrži samo jednu djelatnu tvar,

— nužne obavijesti za pravilnu primjenu lijeka,

— izričito pozivanje na pažljivo čitanje upute o lijeku ili uputa na vanjskom pakiranju.

▼M4

2. Države članice mogu odlučiti da oglašavanje o lijeku prema stanovništvu može, bez obzira na stavak 1, sadržavati samo naziv lijeka ili njegovo međunarodno nezaštićeno ime, ako takvo postoji, ili zaštitni znak ako je namijenjen isključivo kao podsjetnik.

▼B

Članak 90.

Oglašavanje o lijeku prema stanovništvu ne sadržava elemente koji:

(a) upućuju da je liječnički pregled ili operativni zahvat nepotreban, posebno određivanjem dijagnoze ili pružanjem savjeta o liječenju poštom;

(b) navode na pomisao da su učinci primjene lijeka zajamčeni, da lijek nema nuspojava ili upućuju da određeni lijek ima isti ili bolji učinak od drugih lijekova ili liječenja;

(c) navode na pomisao da se uzimanjem lijeka zdravlje može poboljšati;

(d) navode na pomisao da neuzimanje lijeka može utjecati na zdravlje; ova se zabrana ne odnosi na aktivnosti u vezi s cijepljenjem iz članka 88. stavka 4.;

(e) su isključivo ili uglavnom usmjereni na djecu;

(f) uključuju preporuke znanstvenika, zdravstvenih radnika ili preporuke osoba koje bi zbog svoje popularnosti mogle utjecati na korištenje lijeka;

▼B

(g) navode na pomisao da lijek predstavlja prehrambeni, kozmetički ili drugi proizvod široke potrošnje;

(h) upućuju da je lijek zbog svog prirodnog podrijetla siguran i djelotvoran;

(i) bi opisom ili detaljnim prikazom povijesti bolesti mogli dovesti do pogrešne samodijagnoze;

(j) upućuju na neprikladan, uznemiravajući ili obmanjujući način na dokaze o ozdravljenju;

(k) koriste neprimjerene, uznemiravajuće ili obmanjujuće izraza te slikovnog prikazivanja promjena u ljudskom tijelu izazvanih bolešću, povređivanjem ili djelovanjem nekog lijeka na ljudsko tijelo ili dijelove tijela.

▼M4

_____

▼B

Članak 91.

1. Svako oglašavanje o lijeku prema osobama koje su ovlaštene za propisivanje ili izdavanje lijekove mora sadržavati:

— bitne podatke o lijeku istovjetne onima iz sažetka opisa svojstava lijeka,

— način izdavanja.

Države članice mogu također propisati da navedeno oglašavanje sadrži prodajnu cijenu različitih vrsta i veličina pakiranja lijeka te naknadu troškova od strane tijela socijalnog osiguranja.

▼M4

2. Države članice mogu odlučiti da oglašavanje o lijeku prema osobama ovlaštenim za propisivanje ili izdavanje lijekova može, bez obzira na stavak 1. uključivati samo naziv lijeka ili njegovo međunarodno nezaštićeno ime, ako takvo postoji, ili zaštitni znak ako je namijenjen isključivo kao podsjetnik.

▼B

Članak 92.

1. Promidžbeni materijali za oglašavanje o lijeku namijenjeni osobama ovlaštenim za propisivanje ili izdavanje lijeka moraju sadržavati najmanje podatke navedene u članku 91. stavku 1., kao i datum kad su sastavljeni ili datum posljednje izmjene.

2. Svi podaci iz promidžbenih materijala navedenih u stavku 1. moraju biti točni, novog datuma, provjerljivi i dostatni kako bi omogućili osobama ovlaštenim za propisivanje ili izdavanje lijeka stvaranje vlastitog stava o terapijskoj vrijednosti lijeka.

3. Navodi, tablice ili druga građa preuzeti iz medicinskih časopisa ili drugih znanstvenih radova koji su dio promidžbenih materijala navedenih u stavku 1., moraju biti vjerno preneseni uz naznaku točnih izvornika.

▼B

Članak 93.

1. Stručnim suradnicima prodaje lijekova osigurava se odgovarajuće usavršavanje koje organizira poduzeće koja ih zapošljava i ima dovoljno znanja kako bi mogli pružiti što točnije i potpunije informacije o lijekovima koje promiču.

2. Stručni suradnici prodaje, prilikom svakog posjeta, osobama ovlaštenim za propisivanje i izdavanje lijekova daje ili za njih ima na raspolaganju sažetak opisa svojstava svakog lijeka koji predstavljaju, s podacima o cijeni lijeka te uvjetima za naknadu troškova navedenim u članku 91. stavak 1. ako propisi države članice to dopuštaju.

3. Stručni suradnici trebaju prenijeti znanstvenoj službi navedenoj u članku 98. stavku 1. svaku informaciju o uporabi lijekova koje oglašavaju, s posebnim naglaskom na nuspojave koje su im prijavile osobe koje posjećuju.

Članak 94.

1. Ako se lijekovi oglašavaju prema osobama ovlaštenim za propisivanje ili izdavanje lijekova, ne smiju im se davati, nuditi ili obećavati darovi, nagrade u novcu ili stvarima, osim ako su jeftini i odnose se na obavljanje liječničke ili ljekarničke djelatnosti.

▼M4

2. Gostoljubivost na prodajnim promocijama je uvijek ograničena izričito na njihovu osnovnu svrhu i ne smije uključivati osobe koje nisu zdravstveni radnici.

▼B

3. Osobe ovlaštene za propisivanje ili izdavanje lijekova ne smiju tražiti ili prihvaćati poticaje koji su zabranjeni sukladno stavku 1. ili poticaje koji su suprotni stavku 2.

4. Stavci 1., 2. i 3. ne utječu na postojeće mjere ili trgovačke prakse u državama članicama u vezi s cijenama, maržama i popustima.

▼M4

Članak 95.

Odredbom članka 94. stavka 1. ne sprečava se pružanje gostoljubivosti, neposredno ili posredno, na događajima u isključivo stručne i znanstvene svrhe; takva gostoljubivost je uvijek izričito ograničena na osnovnu znanstvenu svrhu događaja; ne smije uključivati osobe koje nisu zdravstveni radnici.

▼B

Članak 96.

1. Ovlaštenim osobama za propisivanje lijekova besplatni uzorci lijeka daju se samo iznimno i pod sljedećim uvjetima:

(a) broj uzoraka lijeka koji se izdaje na recept u toku jedne godine je ograničen;

▼B

(b) svaka dostava uzoraka u skladu je s potpisanim pisanim zahtjevom s naznakom datuma osobe ovlaštene za propisivanje lijekova;

(c) na takve uzorke primjenjuje se odgovarajući sustav provjere kakvoće i odgovornosti;

▼M4

(d) svaki uzorak ne smije biti veći od najmanjeg pakiranja u prometu;

▼B

(e) svaki uzorak je označen riječima „besplatni uzorak – zabranjen za prodaju” ili drugim riječima s istim značenjem;

(f) sažetak opisa svojstava lijeka priložen je uz svaki uzorak;

(g) ne mogu se davati uzorci lijekova koji sadrže psihotropne tvari ili narkotike u smislu međunarodnih konvencija, kao što su Konvencije Ujedinjenih naroda iz 1961. i 1971.

2. Države članice mogu propisati i druga ograničenja dijeljenja besplatnih uzoraka određenih lijekova.

Članak 97.

1. Države članice osiguravaju odgovarajuće i djelotvorne mjere za praćenje oglašavanja lijekova. Te će mjere koje mogu biti utemeljene na sustavu prethodne provjere u svakom slučaju uključivati zakonske odredbe na temelju kojih osobe ili organizacije koje u skladu s nacionalnim pravom imaju zakoniti interes zabraniti svako oglašavanje koje nije u skladu s ovom glavom, mogu pokrenuti sudski postupak protiv takvog oglašavanja ili da o takvom oglašavanju nadležno upravno tijelo može ili odlučiti o tužbi ili pokrenuti odgovarajući zakonom propisani sudski postupak.

2. U skladu sa zakonskim odredbama iz stavka 1., države članice sudovima ili državnim tijelima daju ovlasti koje će im omogućiti, u slučajevima u kojima takve mjere smatraju potrebnim, uzimajući u obzir sve zainteresirane, a posebno društveni interes:

— da nalože prestanak ili pokrenu odgovarajući zakonski postupak radi prestanka oglašavanja koje dovodi u zabludu, ili

— ako oglas koji dovodi u zabludu još nije objavljen, ali se njegovo objavljivanje uskoro očekuje, narede zabranu ili pokrenu odgovarajući zakonski postupak radi zabrane objavljivanja, čak i bez dokaza stvarnoga gubitka ili štete, namjere ili nemara na strani oglašivača.

3. Države članice propisuju da se mjere iz drugog podstavka poduzmu u skraćenom postupku, s privremenim ili trajnim učinkom.

Svaka država članica odlučuje koju će od dvije mogućnosti navedene u prvom podstavku odabrati.

▼B

4. Države članice mogu sudovima ili upravnim tijelima dati ovlasti, s ciljem sprečavanja daljnjih posljedica oglašavanja koje dovodi u zabludu čiji je prestanak naložen konačnom odlukom:

— da zatraže objavljivanje takve odluke u cijelosti ili djelomično i u takvom obliku kojeg smatraju odgovarajućim,

— da dodatno zatraže objavljivanje očitovanja o ispravci.

5. Stavci 1. do 4. ne isključuju dobrovoljnu kontrolu oglašavanja lijekova od strane samoregulirajućih tijela i obraćanje takvim tijelima, ako je osim sudskih i upravnih postupaka navedenih u stavku 1. moguće voditi i postupke pred takvim tijelima.

Članak 98.

1. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet ustrojava u svom poduzeću službu zaduženu za pružanje informacija o lijekovima koje stavlja u promet.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora:

— imati na raspolaganju ili na zahtjev tijela zaduženih za nadzor nad oglašavanjem lijekova, dostaviti primjerke svih oglasa zajedno s naznakom kojim korisnicima su namijenjeni, načine objavljivanja i datumom prvog objavljivanja,

— osigurati da oglašavanje lijekova bude u skladu sa zahtjevima ove glave,

— osigurati da stručni suradnici prodaje zaposleni u njegovom poduzeću budu pravilno izučeni i da ispunjavaju obveze propisane člankom 93. stavkom 2. i 3.,

— dostaviti organima ili tijelima zaduženim za nadzor nad oglašavanjem lijekova sve podatke i pružiti im pomoć potrebnu za izvršenje nadzora,

— osigurati da se odluke organa ili tijela zaduženih za nadzor nad oglašavanjem lijekova bez odlaganja u potpunosti provedu.

▼M4

3. Države članice ne smiju zabraniti istodobno oglašavanje o lijeku od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i jednog ili više poduzeća koje je nositelj imenovao.

▼B

Članak 99.

Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kojima će osigurati da se odredbe ove glave primjenjuju, te će utvrditi kazne u slučaju povrede odredbi usvojenih u okviru provedbe ove glave.

▼M4

Članak 100.

Oglašavanje o homeopatskim lijekovima iz članka 14. stavka 1. podliježe odredbama ove glave osim članka 87. stavka 1.

Međutim, samo informacije navedene u članku 69. stavku 1. se mogu koristiti za oglašavanje takvih lijekova.

▼M10

GLAVA IX.

FARMAKOVIGILANCIJA

POGLAVLJE 1.

Opće odredbe

Članak 101.

1. Države članice će voditi farmakovigilancijski sustav za obavljanje svojih farmakovigilancijskih dužnosti i sudjelovanje u farmakovigilancijskim aktivnostima Unije.

Farmakovigilancijski sustav će se koristiti za sakupljanje informacija o rizicima lijekova u pogledu pacijenta ili javnog zdravlja. Te informacije se posebno odnose na nuspojave kod ljudi koje proizlaze iz uporabe lijeka u okviru odobrenja za stavljanje lijeka u promet kao i iz uporabe izvan okvira uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te na nuspojave povezane s profesionalnom izloženošću.

2. Države članice će putem sustava farmakovigilancije iz stavka 1., znanstveno ocijeniti sve informacije, razmotriti mogućnosti za minimiziranje i sprječavanje rizika i poduzeti regulatorne mjere u pogledu odobrenja za stavljanje lijeka u promet ako je potrebno. Provodit će redovitu reviziju svog farmakovigilancijskog sustava i izvijestiti Komisiju o rezultatima najkasnije 21. rujna 2013., a nakon toga svake 2 godine.

3. Svaka država članica će odrediti nadležno tijelo za provođenje farmakovigilancijskih zadaća.

4. Komisija može zatražiti od država članica da sudjeluju, pod koordinacijom Agencije, u međunarodnom usklađivanju i standardizaciji tehničkih mjera u vezi s farmakovigilancijom.

Članak 102.

Države članice će:

(a) poduzeti sve potrebne mjere da ohrabri pacijente, liječnike, ljekarnike i druge zdravstvene radnike da prijavljuju sumnje na nuspojave nacionalnom nadležnom tijelu; u ove se zadaće mogu uključiti ako je potrebno organizacije koje zastupaju potrošače, pacijente i zdravstvene radnike;

▼M10

(b) pacijentima olakšati prijavljivanje nuspojava putem omogućavanja alternativnih formata za prijavljivanje pored internetskih stranica;

(c) poduzeti sve potrebne mjere da dobiju točne i provjerljive podatke za znanstvenu ocjenu prijava sumnji na nuspojave;

(d) osigurati da je javnost informirana o pitanjima farmakovigilancije u vezi s korištenjem lijekova pravovremeno putem objave na internetskom portalu i putem drugih načina obavješćivanja javnosti, kako je potrebno;

(e) osigurati, putem načina za sakupljanje informacija i kad je potrebno putem praćenja prijava sumnji na nuspojave, da su donesene sve odgovarajuće mjere s kojima se identificira svaki biološki lijek koji je propisan, distribuiran ili prodan na njihovom državnom području, a koji je predmet prijave sumnje nuspojave; uzimajući u obzir ime lijeka, u skladu s člankom 1. stavkom 20., i broj serije;

(f) poduzeti sve mjere kako bi se osiguralo da za nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji ne ispunjava obveze iz ove glave vrijede učinkovite, proporcionalne i odvraćajuće kazne.

Za potrebe točaka (a) i (e) prvog stavka države članice mogu uvesti posebne obveze liječnicima, ljekarnicima i drugim zdravstvenim radnicima.

Članak 103.

Država članica može delegirati bilo koju zadaću koja joj je povjerena na temelju ove glave drugoj državi članici na temelju pismene suglasnosti potonje. Svaka država članica može zastupati najviše još jednu državu članicu.

Država članica koja delegira će o tome pismeno obavijestiti Komisiju, Agenciju i sve druge države članice. Država članica koja delegira i Agencija će tu informaciju objaviti.

Članak 104.

1. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će provoditi farmakovigilancijski sustav za obavljanje farmakovigilancijskih zadataka koji je jednak farmakovigilancijskom sustavu relevantne države članice u skladu s člankom 101. stavkom 1.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će putem sustava farmakovigilancije iz stavka 1. znanstveno ocijeniti sve informacije, razmotriti mogućnosti za minimiziranje i sprječavanje rizika i poduzeti odgovarajuće mjere.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će provoditi redovitu reviziju farmakovigilancijskog sustava. On će upisati zabilješku u vezi najvažnijih nalaza revizije u glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu i na temelju nalaza revizije osigurati pripremu i provođenje odgovarajućeg korektivnog akcijskog plana. Nakon potpune provedbe korektivnih mjera, zabilješka se može ukloniti.

▼M10

3. Kao dio farmakovigilancijskog sustava, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora:

(a) stalno i kontinuirano imati na raspolaganju odgovarajuće kvalificiranu osobu odgovornu za farmakovigilanciju;

(b) održavati te na zahtjev dati na uvid glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu;

(c) provoditi sustav upravljanja rizikom za svaki lijek;

(d) pratiti ishod mjera za minimiziranje rizika koje su sadržane u planu upravljanja rizikom ili koje su određene kao uvjeti u odobrenju za stavljanje lijeka u promet na temelju članaka 21.a, 22. ili 22.a;

(e) ažurirati sustav upravljanja rizikom i pratiti farmakovigilancijske podatke kako bi se utvrdilo postoje li novi rizici ili jesu li se rizici promijenili ili postoje li promjene u omjeru rizika i koristi lijekova.

Kvalificirana osoba iz točke (a) prvog podstavka boravi i radi u Uniji i odgovorna je za uspostavljanje i održavanje farmakovigilancijskog sustava. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostaviti ime i podatke za kontakt kvalificirane osobe nadležnom tijelu i Agenciji.

▼M16

Odstupajući od drugog podstavka, ako je odobrenje za stavljanje u promet izdalo nadležno tijelo Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom, kvalificirana osoba iz prvog podstavka točke (a) može imati boravište i raditi u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske. Ovaj podstavak ne primjenjuje se ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet na dan 20. travnja 2022. već ima na raspolaganju kvalificiranu osobu koja ima boravište i radi u Uniji.

▼M10

4. Bez obzira na odredbe iz stavka 3. nacionalna nadležna tijela mogu zahtijevati imenovanje kontakt osobe za pitanja farmakovigilancije na nacionalnoj razini koja izvješćuje kvalificiranu osobu odgovornu za farmakovigilancijske aktivnosti.

Članak 104.a

1. Bez utjecaja na stavke 2., 3. i 4. ovog članka, i odstupajući od članka 104. stavka 3. točke (c) nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet izdanih prije 21. srpnja 2012. neće morati provoditi sustav upravljanja rizikom za svaki lijek.

2. Nacionalno nadležno tijelo može uvesti obvezu nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet provođenja sustava upravljanja rizikom iz članka 104. stavka 3. točke (c) ako postoji zabrinutost o rizicima koji bi mogli utjecati na omjer rizika i koristi odobrenog lijeka. U tom kontekstu, nacionalno nadležno tijelo će narediti nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet da dostavi detaljan opis sustava upravljanja rizikom kojeg namjerava uvesti za dotični lijek.

▼M10

Uvođenje takve obveze mora biti odgovarajuće opravdano, mora biti u pisanom obliku i uključivati rokove za dostavljanje detaljnog opisa sustava za upravljanje rizikom.

3. Nacionalno nadležno tijelo će dati nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet mogućnost dostavljanja pismenih primjedbi kao odgovor na uvođenje obveze u vremenskom roku kojeg će specificirati, ako nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet tako zahtijeva u roku od 30 dana od primitka pisane obavijesti o obvezi.

4. Na temelju pisanih primjedbi koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nacionalno nadležno tijelo će povući ili potvrditi obvezu. Kad nacionalno nadležno tijelo potvrdi obvezu, odobrenje za stavljanje lijeka u promet će se izmijeniti u skladu s tim tako da uključuje mjere koje je potrebno poduzeti kao dio sustava upravljanja rizikom iz točke (a) članka 21.a.

Članak 105.

Upravljanje sredstvima namijenjenim za aktivnosti u vezi farmakovigilancije, rad komunikacijskih mreža i nadzor tržišta bit će pod stalnim nadzorom nacionalnih nadležnih tijela, kako bi se osigurala njihova neovisnost u obavljanju tih farmakovigilancijskih aktivnosti.

Prvi stavak ne isključuje mogućnost nacionalnih nadležnih tijela da nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet naplate pristojbe za provođenje navedenih aktivnosti od strane nacionalnih nadležnih tijela pod uvjetom da je njihova neovisnost pri obavljanju tih farmakovigilancijskih aktivnosti strogo zajamčena.

POGLAVLJE 2.

Transparentnost i obavješćivanje

Članak 106.

Svaka država članica će uspostaviti i održavati nacionalni internetski portal o lijekovima koji će biti povezan s europskim internetskim portalom za lijekove uspostavljenim u skladu s člankom 26. Uredbe (EZ) br. 726/2004. Putem nacionalnih internetskih portala o lijekovima, države članice će objaviti najmanje sljedeće:

(a) javna izvješća o ocjeni, zajedno sa sažetkom;

(b) sažetke opisa svojstava lijeka i upute o lijeku;

(c) sažetke planova za upravljanje rizikom za lijekove odobrene u skladu s ovom Direktivom;

(d) popis lijekova iz članka 23. Uredbe (EZ) br. 726/2004;

(e) informacije o različitim načinima prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova nacionalnim nadležnim tijelima od strane zdravstvenih radnika i pacijenata, uključujući strukturirane obrasce na internetskim stranicama iz članka 25. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

▼**M10**

Članak 106.a

1. Čim nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet namjerava objaviti obavijest u vezi s informacijama o pitanjima farmakovigilancije u vezi s uporabom lijeka, od njega se zahtijeva da o tome obavijesti nacionalna nadležna tijela, Agenciju i Komisiju istodobno ili prije objave informacije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će osigurati da je informacija za javnost predstavljena objektivno te da ne navodi na pogrešan zaključak.

2. Osim ako je zbog zaštite javnog zdravlja potrebno žurno obavijestiti javnost, države članice, Agencija i Komisija međusobno obavijeste jedna drugu najkasnije 24 sata prije javne obavijesti koja se odnosi na informacije o pitanjima farmakovigilancije.

3. Agencija je odgovorna za koordinaciju sigurnosnih obavijesti i dostavlja raspored za objavu informacija između nacionalnih nadležnih tijela za djelatne tvari lijekova odobrenih u više od jedne države članice.

Uz koordinaciju Agencije, države članice će uložiti napore kako bi se dogovorile o zajedničkoj obavijesti u pogledu sigurnosti dotičnog lijeka i rasporedu objave informacija. Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije će na zahtjev Agencije dati savjet u pogledu obavijesti o sigurnosti.

4. Kad Agencija ili nacionalna nadležna tijela objave informacije iz stavaka 2. i 3. sve informacije osobne ili poslovno povjerljive prirode će se izbrisati, osim ako je javno otkrivanje potrebno radi zaštite javnog zdravlja.

POGLAVLJE 3.

Pohrana, prijavljivanje i ocjena farmakovigilancijskih podataka

Odjeljak 1.

Pohrana i prijavljivanje o sumnji na nuspojave

Članak 107.

1. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet će pohraniti sve sumnje na nuspojave u Uniji, ili u trećim zemljama koje su im prijavljene, bilo spontano od strane pacijenata ili zdravstvenih radnika ili su se pojavile u okviru ispitivanja nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet će osigurati da su ta izvješća dostupna na samo jednom mjestu unutar Unije.

Odstupajući od prvog podstavka, sumnje na nuspojave koje se dogode u okviru kliničkog ispitivanja će se pohraniti i prijavljivati u skladu s Direktivom 2001/20/EZ.

▼**M10**

2. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne smiju odbiti razmatranje izvješća o sumnjama na nuspojave zaprimljenih elektronički ili na bilo koji drugi primjereni način od pacijenata ili zdravstvenih radnika.

3. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostaviti elektronički u bazu podataka i sustav obrade podataka iz članka 24. Uredbe (EZ) br. 726/2004 (dalje u tekstu: „baza podataka Eudravigilance”) informacije o svim sumnjama na ozbiljne nuspojave koje su se pojavile u Uniji ili u trećim zemljama u roku od 15 dana nakon dana kad je dotični nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet saznao za događaj.

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet će elektronički dostaviti u bazu podataka Eudravigilance informacije o svim sumnjama na nuspojave koje nisu ozbiljne i koje su se pojavile u Uniji u roku od 90 dana nakon dana kad je dotični nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet saznao za događaj.

Za lijekove koji sadrže djelatne tvari s popisa publikacija koje prati Agencija u skladu s člankom 27. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet neće morati prijavljivati u bazu podataka Eudravigilance sumnje na nuspojave, opisane u navedenoj medicinskoj literaturi, već moraju pratiti svu ostalu medicinsku literaturu i prijavljivati sve sumnje na nuspojave.

4. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet će uspostaviti postupke za dobivanje točnih i provjerljivih podataka za znanstvenu ocjenu prijava sumnji na nuspojave. Oni će također sakupiti naknadne informacije o tim prijavama i dostaviti ažurirana izvješća u bazu podataka Eudravigilance.

5. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet će surađivati s Agencijom i državama članicama u otkrivanju duplikata prijava sumnji na nuspojave.

Članak 107.a

1. Svaka država članica će pohraniti sve prijave sumnji na nuspojave koje se dogode na njenom državnom području, a na koju su upozorili zdravstveni radnici i pacijenti. Države članice će uključiti pacijente i zdravstvene radnike, kad je primjereno, u naknadno praćenje svih prijava koje zaprime kako bi se ispunili uvjeti iz članka 102. točaka (c) i (e).

Države članice će osigurati da se prijave takvih reakcija mogu podnositi putem nacionalnih internetskih portala o lijekovima ili na druge načine.

2. Za prijave koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, države članice na čijem državnom području se dogodila sumnja na nuspojavu može uključiti nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u daljnje praćenje tih prijava.

3. Države članice će surađivati s Agencijom i nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet u otkrivanju duplikata prijava sumnji na nuspojave.

4. Države članice će u roku od 15 dana nakon primitka prijave sumnje na ozbiljnu nuspojavu iz stavka 1., dostaviti elektronički prijave u bazu podataka Eudravigilance.

▼**M10**

One će u roku od 90 dana od primitka prijava iz stavka 1., podnijeti izvješća o sumnjama na nuspojave koje nisu ozbiljne elektroničkim putem u bazu podataka Eudravigilance.

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet imaju pristup tim izvješćima putem baze podataka Eudravigilance.

5. Države članice će osigurati da prijave sumnji na nuspojave koje proizlaze iz pogreške povezane s uporabom lijeka, a na koje su upozorene, budu dostupne u bazi podataka Eudravigilance i svim tijelima, uredima, organizacijama i/ili institucijama odgovornim za sigurnost pacijenata u toj državi članici. One će također osigurati da su tijela odgovorna za lijekove u toj državi članici informirana o svim sumnjama na nuspojave, na koje su bila upozorena bilo koja druga tijela u toj državi članici. Ta izvješća će se odgovarajuće zabilježiti u obliku iz članka 25. uredbe (EZ) br. 726/2004.

6. Osim ako ne postoje opravdani razlozi koji proizlaze iz farmakovigilancijskih aktivnosti, pojedinačne države članice neće uvoditi nikakve dodatne obveze nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet za prijavljivanje sumnji na nuspojave.

Odjeljak 2.

Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka

Članak 107.b

1. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet će podnijeti Agenciji periodička izvješća o neškodljivosti lijeka koja sadrže:

(a) sažetke podataka koji su relevantni za koristi i rizike lijeka, uključujući rezultate svih studija uzimajući u obzir njihov mogući utjecaj na odobrenje za stavljanje lijeka u promet;

(b) znanstvenu ocjenu omjera rizika i koristi lijeka;

(c) sve podatke povezane s opsegom prodaje lijeka i sve podatke koje posjeduje nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet o broju recepata, uključujući procjenu grupe pacijenata koja je izložena lijeku.

Procjena iz točke (b) se temelji na svim raspoloživim podacima, uključujući podatke iz kliničkih ispitivanja neodobrenih indikacija i grupa pacijenata.

Periodička izvješća o neškodljivosti lijekova se dostavljaju elektronički.

2. Agencija će staviti na raspolaganje izvješća iz stavka 1. nacionalnim nadležnim tijelima, članovima Odbora za ocjenu rizika u području farmakovigilancije, Odboru za lijekove za humanu primjenu i koordinacijskoj skupini putem arhiva iz članka 25.a Uredbe (EZ) br. 726/2004.

▼**M10**

3. Odstupajući od stavka 1. ovog članka, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove iz članka 10. stavka 1., ili članka 10.a, i nositelji registracije za lijekove iz članka 14. ili 16.a, dostavit će periodička izvješća o neškodljivosti lijeka u sljedećim slučajevima:

(a) kad je takva obveza propisana kao uvjet u odobrenju za stavljanje lijeka u promet u skladu s člankom 21.a ili člankom 22.; ili

(b) kad to zahtijeva nadležno tijelo na temelju zabrinutosti u pogledu farmakovigilancijskih podataka ili zbog nedostatka periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka u vezi s djelatnom tvari nakon što je izdano odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Izvješća o ocjeni.periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka se dostavljaju Odboru za ocjenu rizika u području farmakovigilancije, koji će proučiti je li potrebno samo jedno izvješće o ocjeni za sva odobrenja za stavljanje lijeka u promet, koji sadrži istu djelatnu tvar, i o tome će odgovarajuće obavijestiti koordinacijsku skupinu ili Odbor za lijekove za humanu primjenu s ciljem primjene postupaka iz članka 107.c stavka 4. i članka 107.e.

Članak 107.c

1. Učestalost dostavljanja periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka će se odrediti u odobrenju za stavljanje lijeka u promet.

Datumi dostavljanja prema određenoj učestalosti će se računati od datuma izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

2. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, koja su izdana prije 21. srpnja 2012., i za koja učestalost i datumi dostavljanja periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka nisu propisani u uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet, dostavit će periodička izvješća o neškodljivosti lijeka.u skladu s drugim podstavkom ovog stavka dok se ne propiše drugačija učestalost ili drugi datumi dostavljanja izvješća u odobrenju za stavljanje lijeka u promet ili dok se isti ne odrede u skladu sa stavcima 4., 5. ili 6.

Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka se dostavljaju nadležnim tijelima odmah po zahtjevu ili u skladu sa sljedećim:

(a) kad lijek još nije bio stavljen u promet, najmanje svakih šest mjeseci nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet i do trenutka kad je lijek stavljen u promet;

(b) kad je lijek stavljen u promet, najmanje svakih šest mjeseci tijekom prve 2 godine nakon inicijalnog stavljanja u promet, jednom godišnje tijekom sljedeće dvije godine te u razdobljima od tri godine nakon toga.

3. Stavak 2. se također primjenjuje na lijekove koji su odobreni u samo jednoj državi članici i na koje se ne primjenjuje stavak 4.

4. Kad lijekovi koji su predmet različitih odobrenja za stavljanje lijeka u promet, sadrže istu djelatnu tvar ili istu kombinaciju aktivnih tvari, učestalost i datumi za podnošenje periodička izvješća o neškodljivosti lijeka koji proizlaze iz primjene stavaka 1. i 2. mogu se izmijeniti i uskladiti kako bi se omogućila jedinstvena ocjena u kontekstu postupka podjele posla za periodička izvješća o neškodljivosti lijeka odredio referentni datum Unije od kojeg se računa datum podnošenja.

▼M10

Ovu usklađenu učestalost za podnošenje izvješća i referentni datum Unije mogu odrediti nakon savjetovanja s Odborom za ocjenu rizika u području farmakovigilancije sljedeća tijela:

(a) Odbor za lijekove za humanu primjenu kad je barem jedno od odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže dotičnu djelatnu tvar bilo izdano u skladu s centraliziranim postupkom predviđenim u poglavlju I. glave II. Uredbe (EZ) br. 726/2004;

(b) koordinacijska skupina, u drugim slučajevima koji nisu navedeni u točki (a).

Usklađenu učestalost podnošenja izvješća određenu u skladu s prvim i drugim podstavkom objavit će Agencija. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostaviti zahtjev za izmjenom odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu s tim.

5. Za potrebe stavka 4., referentni datum Unije za lijekove koji sadrže istu djelatnu tvar ili istu kombinaciju djelatnih tvari je jedan od sljedećih:

(a) datum prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Uniji koji sadrži tu djelatnu tvar ili tu kombinaciju djelatnih tvari;

(b) ako datum iz točke (a) nije moguće odrediti, prvi poznati datum odobrenja za stavljanje u promet lijeka koji sadrži tu djelatnu tvar ili tu kombinaciju djelatnih tvari.

6. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet mogu Odboru za lijekove za humanu primjenu ili koordinacijskoj skupini podnijeti zahtjev za određivanje referentnih datuma u Uniji ili za promjenu učestalosti dostavljanja periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka zbog jednog od sljedećih razloga:

(a) zbog razloga javnog zdravlja;

(b) da se spriječi dupliciranje ocjene;

(c) da se postigne međunarodna usklađenost.

Takvi zahtjevi se dostavljaju u pisanom obliku i moraju biti odgovarajuće utemeljeni Odbor za lijekove za humanu primjenu ili koordinacijska skupina će, nakon savjetovanja s Odborom za ocjenu rizika u području farmakovigilancije ili odobriti ili odbiti takve zahtjeve. Sve promjene u datumima ili učestalosti dostavljanja periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka objavit će Agencija. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet će u skladu s tim podnijeti zahtjev za izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

7. Agencija će objaviti popis referentnih datuma Unije i učestalost podnošenja periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka na europskom internetskom portalu za lijekove.

Svaka promjena datuma podnošenja i učestalosti periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka određenih u odobrenju za stavljanje lijeka u promet kao rezultat primjene stavaka 4., 5. i 6. počinje važiti 6 mjeseci nakon datuma takve objave.

▼**M10**

Članak 107.d

Nacionalna nadležna tijela će ocijeniti periodička izvješća o neškodljivosti lijeka kako bi odredila postoje li novi rizici ili jesu li se rizici promijenili ili postoje li promjene u omjeru rizika i koristi lijeka.

Članak 107.e

1. Jedinstvena ocjena periodička izvješća o neškodljivosti lijeka će se provesti za lijekove koji su odobreni u više od jedne države članice i u slučajevima iz stavaka od 4. do 6. članka 107.c, za sve lijekove koji sadrže istu djelatnu tvar ili istu kombinaciju djelatnih tvari i za koje su određeni referentni datum Unije i učestalost periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka.

Jedinstvenu ocjenu će provesti bilo:

(a) država članica koju je imenovala koordinacijska skupina kad niti jedno od dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet nije izdano u skladu s centraliziranim postupkom iz poglavlja 1. glave II. Uredbe (EZ) br. 726/2004; ili

(b) izvjestitelj kojeg je imenovalo Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije kad je barem jedno od dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet izdano u skladu s centraliziranim postupkom iz poglavlja 1. glave II. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

Pri odabiru države članice u skladu s točkom (a) drugog podstavka, koordinacijska skupina mora uzeti u obzir obavlja li država članica funkciju referentne države članice u skladu s člankom 28. stavkom 1.

2. Država članica ili izvjestitelj, kako je primjereno, će pripremiti izvješće o ocjeni u roku od 60 dana od primitka periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka i poslati ga Agenciji i dotičnim državama članicama. Agencija će poslati izvješće nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

U roku od 30 dana od primitka izvješća o ocjeni, država članica i nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mogu dostaviti komentare Agenciji i izvjestitelju ili državi članici.

3. Nakon primitka komentara iz stavka 2., izvjestitelj ili država članica će u roku od 15 dana ažurirati izvješće o ocjeni uzimajući u obzir sve dostavljene komentare, te ga proslijediti Odboru za ocjenu rizika u području farmakovigilancije. Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije će usvojiti izvješće o ocjeni sa ili bez daljnjih izmjena na svom sljedećem sastanku i izdati preporuku. U preporuci se navode različita stajališta uključujući utemeljenja za njih. Agencija će uključiti usvojeno izvješće o ocjeni i preporuku u arhivu uspostavljenu člankom 25.a Uredbe (EZ) br. 726/2004 i proslijediti oboje nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Članak 107.f

Nakon ocjene periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka, nacionalna nadležna tijela će odlučiti je li potrebno intervenirati u pogledu odobrenja za stavljanje dotičnog lijeka u promet.

▼M10

Oni će zadržati, izmijeniti, privremeno obustaviti ili ukinuti odobrenje za stavljanje lijeka u promet kako je primjereno.

Članak 107.g

1. U slučaju jedinstvene ocjene periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka koja preporuča bilo koje mjere koje se odnose na više od jednog odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu s člankom 107.e stavkom 1., od kojih niti jedno odobrenje nije izdano u skladu s centraliziranim postupkom iz poglavlja I. glave II. Uredbe (EZ) br. 726/2004, koordinacijska skupina će u roku od 30 dana od primitka izvješća Odbora za ocjenu rizika u području farmakovigilancije razmotriti izvješće i usvojiti stajalište o zadržavanju, izmjeni, privremenoj obustavi ili ukidanju dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uključujući raspored provedbe usvojenog stajališta.

2. Ako unutar koordinacijske skupine zastupljene države članice konsenzusom postignu dogovor o mjerama koje je potrebno poduzeti, predsjednik će zabilježiti dogovor i poslati ga nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet i državama članicama. Države članice će donijeti potrebne mjere o zadržavanju, izmjeni, privremenoj obustavi ili ukidanju dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu s rasporedom provedbe određenom u dogovoru.

U slučaju izmjene, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostaviti nacionalnim nadležnim tijelima zahtjev za izmjenom, uključujući ažurirani sažetak karakteristika o proizvodu i uputu o lijeku u okviru određenog rasporeda za provedbu.

Ako se konsenzusom ne može postići dogovor, stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini će se proslijediti Komisiji koja će primijeniti postupak iz članaka 33. i 34.

Kad se dogovor kojeg su postigle države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini ili stajalište većine država članica razlikuje od preporuke Odbora za ocjenu rizika u području farmakovigilancije, koordinacijska skupina će priložiti tom dogovoru ili stajalištu većine detaljno objašnjenje znanstvenih razloga koje opravdava razlike zajedno s preporukom.

3. U slučaju jedinstvene ocjene periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka koja preporuča bilo koje mjere koje se odnose na više od jednog odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu s člankom 107.e stavkom 1., koja uključuju barem jedno odobrenje za stavljanje lijeka u promet izdano u skladu s centraliziranim postupkom iz poglavlja I. glave II. Uredbe (EZ) br. 726/2004, Odbor za lijekove za humanu primjenu će u roku od 30 dana od primitka izvješća Odbora za ocjenu rizika u području farmakovigilancije razmotriti izvješće i usvojiti stajalište o zadržavanju, izmjeni, privremenoj obustavi ili ukidanju dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uključujući raspored provedbe usvojenog stajališta.

Kad se mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu razlikuje od preporuke Odbora za ocjenu rizika u području farmakovigilancije, Odbor za lijekove za humanu primjenu će priložiti svojem mišljenju detaljno objašnjenje znanstvenih razloga koje opravdava razlike zajedno s preporukom.

▼M10

4. Na temelju mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu iz stavka 3., Komisija će:

(a) donijeti odluku naslovljenu na države članice u vezi mjera koje je potrebno poduzeti u pogledu odobrenja za stavljanje lijeka u promet koje izdaju države članice i na koje se odnosi postupak predviđen u ovom odjeljku; i

(b) kad postoji mišljenje da su potrebne regulatorne mjere u pogledu odobrenja za stavljanje lijeka u promet, donijeti odluku o izmjeni, privremenom povlačenju ili ukidanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, izdanih u skladu s centraliziranim postupkom iz Uredbe (EZ) br. 726/2004 i na koje se odnosi postupak predviđen u ovom odsjeku.

Članci 33. i 34. ove Direktive se primjenjuju na donošenje odluke iz točke (a) prvog podstavka ovog stavka i za provođenje odluke u državama članicama.

Članak 10. Uredbe (EZ) br. 726/2004 se primjenjuje na odluku iz točke (b) prvog podstavka ovog stavka. Kad Komisija bude donosila takvu odluku, može također donijeti odluku naslovljenu na države članice na temelju članka 127.a ove Direktive.

Odjeljak 3.

Detekcija signala

Članak 107.h

1. U pogledu lijekova odobrenih u skladu s ovom Direktivom, nacionalna nadležna tijela u suradnji s Agencijom će poduzeti sljedeće mjere:

(a) praćenje ishoda mjera za minimiziranje rizika sadržane u planovima za upravljanje rizikom i uvjeta iz članaka 21.a, 22. ili.a;

(b) procjena ažuriranih sustava za upravljanje rizikom;

(c) praćenje podataka u bazi podataka Eudravigilance kako bi se ustanovilo postoje li novi rizici ili jesu li se rizici promijenili i utječu li ti rizici na omjer koristi i rizika.

2. Odbor za ocjenu rizika na području farmakovigilancije će obaviti početnu analizu i odrediti raspored prioriteta signala o novim rizicima ili o rizicima koji su se promijenili ili o promjenama omjera rizika i koristi. Kad se ocijeni da su potrebne mjere naknadnog praćenja, provest će se ocjena tih signala i dogovor o svim daljnjim mjerama u vezi odobrenja za stavljanje lijeka u promet u vremenskom roku koji je proporcionalan opsegu i ozbiljnosti predmeta.

3. Agencija i nacionalna nadležna tijela i nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će obavijestiti jedni druge u slučaju otkrivanja novih rizika ili rizika koji su se promijenili ili promjena omjera između rizika i koristi.

Države članice će osigurati da nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet obavijeste Agenciju i nacionalna nadležna tijela u slučaju otkrivanja novih rizika ili rizika koji su se promijenili ili promjena omjera između rizika i koristi.

▼**M10**

Odjeljak 4.

Hitni postupak Unije

Članak 107.i

▼**M12**

1. Na temelju nedoumica koje nastaju kao rezultat procjene podataka dobivenih iz aktivnosti farmakovigilancije, država članica ili Komisija prema potrebi pokreće postupak predviđen u ovom odjeljku, obavješćujući druge države članice, Agenciju i Komisiju kada:

(a) razmatra privremeno stavljanje izvan snage ili opoziv odobrenja za stavljanje u promet;

(b) razmatra zabranu opskrbe lijekom;

(c) razmatra odbijanje obnove odobrenja za stavljanje u promet; ili

(d) je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obavijesti da je, na temelju brige za sigurnost, nositelj prekinuo stavljanje lijeka na tržište ili poduzeo mjere za povlačenje odobrenja za stavljanje u promet ili namjerava poduzeti takvu mjeru ili nije podnio zahtjev za obnovu odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

1.a Na temelju nedoumica koje nastaju kao rezultat procjene podataka dobivenih iz aktivnosti farmakovigilancije, država članica ili Komisija prema potrebi obavješćuje druge države članice, Agenciju i Komisiju kada smatra da su potrebni nova kontraindikacija, smanjenje preporučene doze ili ograničenje indikacije lijeka. U obavijesti su opisane mjere koje se razmatraju i razlozi za njihovo provođenje.

Bilo koja država članica ili Komisija prema potrebi pokreće postupak predviđen u ovom odjeljku u bilo kojem od slučajeva navedenih u ovom stavku, kada smatra da je potrebno hitno djelovati.

Kada postupak predviđen u ovom odjeljku nije pokrenut, za lijekove odobrene sukladno postupcima iz poglavlja 4. glave III., o slučaju treba biti obaviještena koordinacijska skupina.

Članak 31. se primjenjuje kada su uključeni interesi Unije.

1.b Kada je postupak predviđen u ovom odjeljku pokrenut, Agencija provjerava odnosi li se sigurnosno pitanje na lijekove osim onih na koje se informacija odnosi, ili je ono zajedničko svim lijekovima koji pripadaju istoj seriji ili terapijskoj skupini.

Kada je lijek o kojemu je riječ odobren u više od jedne države članice, Agencija bez nepotrebnog odlaganja obavješćuje pokretača postupka o ishodu te provjere i primjenjuju se postupci iz članka 107.j i 107.k. U protivnom, sigurnosno pitanje rješava dotična država članica. Agencija ili država članica, kako je primjenjivo, obavješćuje nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet da je postupak pokrenut.

▼**M10**

2. Bez utjecaja na odredbe iz ►**M12** stavak 1. i 1.a ovog članka ◄, i članaka 107.j i 107.k, država članica može kad su potrebne hitne mjere za zaštitu javnog zdravlja, privremeno povući odobrenje za stavljanje lijeka u promet i zabraniti uporabu dotičnog lijeka na svom državnom području do donošenja konačne odluke. Ona će obavijestiti Komisiju, Agenciju i druge države članice najkasnije sljedećeg radnog dana o razlozima za svoje mjere.

3. U bilo kojoj fazi postupka iz članaka 107.j i 107.k, Komisija može zatražiti od država članica u kojima su lijekovi odobreni da odmah poduzmu privremene mjere.

Kad područje primjene postupka, kako je određeno u ►**M12** sukladno stavku 1. i 1.a ◄, uključuje lijekove odobrene u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004, Komisija može u bilo kojoj fazi postupka iniciranog na temelju ovog odsjeka poduzeti odmah privremene mjere u vezi s navedenim odobrenjima za stavljanje lijeka u promet.

4. Informacije iz ovog članka se mogu odnositi na pojedini lijek ili na kategoriju lijekova ili na terapijsku klasu.

Ako Agencija ustanovi da se sigurnosni razlog odnosi na više lijekova osim onih navedenih u obavijesti ili na sve lijekove koji spadaju u navedenu kategoriju ili terapijsku klasu ona će odgovarajuće proširiti područje primjene postupka.

Kad se područje primjene postupka iniciranog na temelju ovog članka odnosi na kategoriju lijekova ili terapijsku klasu, lijekovi odobreni u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004 koji spadaju u tu kategoriju ili razred će također biti uključeni u postupak.

5. Pri slanju obavijesti ►**M12** u stavku 1. i 1.a ◄, država članica će staviti na raspolaganje Agenciji sve znanstvene informacije kojima raspolaže i sve svoje eventualne ocjene.

Članak 107.j

1. Nakon primitka obavijesti ►**M12** u članku 107.i stavku 1. i 1.a ◄, Agencija će javno objaviti početak postupka na europskom internetskom portalu za lijekove. Paralelno, države članice mogu javno objaviti početak na svojim nacionalnim internetskim portalima o lijekovima.

U objavi je potrebno navesti predmet dostavljen Agenciji u skladu s člankom 107.i, dotične lijekove i kad je primjereno dotične djelatne tvari. Objava mora sadržavati informacije o pravima nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, zdravstvenih radnika i javnosti, da Agenciji dostave informacije relevantne za postupak i mora navoditi kako se takve informacije mogu dostaviti.

2. Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije će ocijeniti predmet dostavljen Agenciji u skladu s člankom 107.1. Izvjestitelj će usko surađivati s izvjestiteljem kojeg je imenovalo Odbor za lijekove za humanu primjenu i referentna država članica za dotične lijekove.

▼M10

Za potrebe te ocjene, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet može dostaviti komentare u pisanom obliku.

Kad hitnost zahtjeva to dozvoljava, Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije može organizirati javno saslušanje, kad smatra da je to primjereno zbog utemeljenih razloga posebno u pogledu opsega i ozbiljnosti sigurnosnog problema. Rasprava će se organizirati u skladu s načinima koje odredi Agencija i najavit će se putem europskog internetskog portala za lijekove. U najavi će se odrediti načini sudjelovanja.

Na javnoj raspravi posebna pažnja će se pridati terapijskom učinku lijeka.

Agencija će, u savjetovanju sa zainteresiranim strankama donijeti Poslovnik za organizaciju i provođenje javnih saslušanja u skladu s člankom 78. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

Kad nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili druga osoba koja namjerava dostaviti informacije ima povjerljive podatke relevantne za predmet postupka, on može zatražiti da te podatke predstavi Odboru za ocjenu rizika u području farmakovigilancije na raspravi koja nije javna.

3. U roku od 60 dana nakon dostavljanja informacija, Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije će prirediti preporuku u kojoj navodi razloge na kojima se ta preporuka temelji, poštujući terapijske učinke lijeka. U preporuci se navode različita stajališta, uključujući temelje na kojima se zasnivaju. U slučaju hitnosti, a na temelju prijedloga svog predsjednika, Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije može odrediti kraći rok. Preporuka može sadržavati jedan ili više sljedećih zaključaka:

(a) na razini Unije se ne zahtijeva nikakva daljnja ocjena ili mjera;

(b) nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba provesti daljnju ocjenu podataka zajedno s naknadnim praćenjem rezultata te ocjene;

(c) nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet bi morao financirati ispitivanje o sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zajedno s naknadnom ocjenom rezultata tog ispitivanja;

(d) države članice ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet moraju provoditi mjere za minimiziranje rizika;

(e) odobrenje za stavljanje lijeka u promet se mora privremeno povući, ukinuti ili ne obnoviti;

(f) odobrenje za stavljanje lijeka u promet se mora izmijeniti.

Za potrebe točke (d) prvog podstavka, preporuka određuje preporučene mjere za minimiziranje rizika i uvjete ili ograničenja kojima može podlijegati odobrenje za stavljanje lijeka u promet.

Kad je u slučajevima iz točke (f) prvog podstavka preporučeno, da se u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju ili uputi o lijeku mijenjaju ili dodaju informacije, preporuka mora predložiti tekst izmijenjenih ili dodanih podataka i na kojem mjestu u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju ili uputi o lijeku se ti podaci moraju nalaziti.

▼**M10**

Članak 107.k

1. Kad područje primjene postupka, kako je određeno u skladu s člankom 107.i stavkom 4. ne uključuje niti jedno odobrenje za stavljanje lijeka u promet izdano u skladu s centraliziranim postupkom iz poglavlja I. glave II. Uredbe (EZ) br. 726/2004, koordinacijska skupina će u roku od 30 dana od primitka preporuke Odbora za ocjenu rizika u području farmakovigilancije razmotriti preporuku i usvojiti stajalište o zadržavanju, izmjeni, privremenoj obustavi ili ukidanju dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uključujući raspored provedbe usvojenog stajališta. Kad je potrebno hitno usvajanje stajališta, i na temelju prijedloga svog predsjednika, koordinacijska skupina može postići dogovor u kraćem roku.

2. Ako unutar koordinacijske skupine zastupljene države članice postignu dogovor o mjerama koje je potrebno poduzeti konsenzusom, predsjednik će zabilježiti dogovor i poslati ga nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet i državama članicama. Države članice će donijeti potrebne mjere o zadržavanju, izmjeni, privremenoj obustavi ili ukidanju dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu s rasporedom provedbe određenom u dogovoru.

U slučaju izmjene, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostaviti nacionalnim nadležnim tijelima zahtjev za izmjenom, uključujući ažurirani sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku u okviru određenog rasporeda za provedbu.

Ako se konsenzusom ne može postići dogovor, stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini će se proslijediti Komisiji koja će primijeniti postupak iz članaka 33. i 34. Međutim, odstupajući od članka 34. stavka 1., primijenit će se postupak iz članka 121. stavka 2.

Kad se dogovor kojeg su postigle države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini ili stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini razlikuje od preporuke Odbora za ocjenu rizika u području farmakovigilancije, koordinacijska skupina će priložiti tom dogovoru ili stajalištu većine detaljno objašnjenje znanstvenih razloga koje opravdava razlike zajedno s preporukom.

3. Kad područje primjene postupka, kako je određeno u članku 107.i stavku 4., uključuje barem jedno odobrenje za stavljanje lijeka u promet izdano u skladu s centraliziranim postupkom iz poglavlja I. glave II. Uredbe (EZ) br. 726/2004, Odbor za lijekove za humanu primjenu će u roku od 30 dana od primitka preporuke Odbora za ocjenu rizika u području farmakovigilancije razmotriti preporuku i usvojiti stajalište o zadržavanju, izmjeni, privremenoj obustavi ili ukidanju dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Kad je potrebno hitno usvajanje stajališta, i na temelju prijedloga svog predsjednika, Odbor za lijekove za humanu primjenu može postići dogovor u kraćem roku.

Kad se mišljenje Odbora za lijekove za humanu primjenu razlikuje od preporuke Odbora za ocjenu rizika u području farmakovigilancije, Odbor za lijekove za humanu primjenu će priložiti svojem mišljenju detaljno objašnjenje znanstvenih razloga koje opravdava razlike zajedno s preporukom.

▼M10

4. Na temelju mišljenja Odbora za lijekove za humanu primjenu iz stavka 3., Komisija će:

(a) donijeti odluku naslovljenu na države članice u vezi mjera koje je potrebno poduzeti u pogledu odobrenja za stavljanje lijeka u promet koje izdaju države članice i koja podliježu postupku predviđenom u ovom odjeljku; i

(b) kad postoji mišljenje da je potrebna regulatorna mjera, donijeti odluku o izmjeni, privremenom povlačenju ili ukidanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, izdanih u skladu s centraliziranim postupkom iz Uredbe (EZ) br. 726/2004 i koja podliježu postupku predviđenom u ovom odjeljku.

Članci 33. i 34. ove Direktive se primjenjuju na donošenje odluke iz točke (a) prvog podstavka ovog stavka i za provođenje odluke u državama članicama. Međutim, odstupajući od članka 34. stavka 1., primijenit će se postupak iz članka 121. stavka 2.

Članak 10. Uredbe (EZ) br. 726/2004 se primjenjuje na odluku iz točke (b) prvog podstavka ovog stavka. Međutim, odstupajući od članka 10, stavka 2. te Uredbe, primjenjuje se postupak iz članka 87. stavka 2. Kad Komisija bude donosila takvu odluku, može također donijeti odluku naslovljenu na države članice na temelju članka 127.a ove Direktive.

Odjeljak 5.

Objava izvješća

Članak 107.l

Agencija će objaviti konačne zaključke procjene, preporuka, mišljenja i odluka iz članaka od 107.b do 107.k na europskom internetskom portalu za lijekove.

POGLAVLJE 4.

Nadzor ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Članak 107.m

1. Ovo poglavlje se odnosi na neintervencijska ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet koje počinje, provodi i financira nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dobrovoljno ili na temelju uvedene obveze u skladu s člancima 21.a ili 22.a, a koja uključuju sakupljanje sigurnosnih podataka od pacijenata i zdravstvenih radnika.

2. Ovo poglavlje ne zadire u nacionalne zahtjeve i zahtjeve Unije koji jamče dobrobit i prava ispitanika u neintervencijskim ispitivanjima sigurnosti primjene nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

3. Ispitivanja se neće provoditi kad provođenje ispitivanja promiče uporabu lijeka.

4. Plaćanja zdravstvenim radnicima za sudjelovanje u neintervencijskim ispitivanjima sigurnosti nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet bit će ograničena na naknadu za vrijeme i nastale troškove.

▼**M10**

5. Nacionalno nadležno tijelo može zahtijevati od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavu protokola i izvješća o napretku nadležnim tijelima u državama članicama u kojima se ispitivanje provodi.

6. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će poslati završno izvješće nadležnim tijelima država članica u kojima je ispitivanje bilo provedena u roku od 12 mjeseci od završetka sakupljanja podataka.

7. Tijekom provođenja ispitivanja, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će nadzirati sakupljene podatke i razmotriti njihov utjecaj na omjer rizika i koristi dotičnog lijeka.

Sve nove informacije koje bi mogle utjecati na ocjenu omjera rizika i koristi lijeka će se priopćiti nadležnim tijelima država članica u kojima je lijek odobren u skladu s člankom 23.

Obveza iz drugog stavka ne zadire u informacije o rezultatima ispitivanja koje nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dati na uvid putem periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka kako je određeno u članku 107.b.

8. Članci od 10.7n do 107.q će se primjenjivati isključivo na studije iz stavka 1. koje se provode na temelju obveze uvedene u skladu s člancima 21.a i 22.a.

Članak 107.n

1. Prije provođenja ispitivanja nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostaviti nacrt protokola Odboru za ocjenu rizika u području farmakovigilancije, osim za ispitivanje koje će se provoditi u samo jednoj državi članici, koja zahtijeva ispitivanje u skladu s člankom 22.a. Za takva ispitivanja nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostaviti nacrt protokola nacionalnom nadležnom tijelu države članice u kojoj se provodi ispitivanje.

2. U roku od 60 dana od dostavljanja nacrta protokola nacionalno nadležno tijelo ili Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije, kako je primjereno će izdati:

(a) dopis o odobrenju nacrta protokola;

(b) dopis prigovora, u kojem se detaljno iznose razlozi prigovora, u bilo kojem od sljedećih slučajeva:

i. smatra da provođenje ispitivanja promiče uporabu lijeka;

ii. smatra da zamisao ispitivanja ne ispunjava ciljeve ispitivanja; ili

(c) dopis kojim obavješćuje nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet da je ispitivanja kliničko ispitivanje koje spada u područje primjene Direktive 2001/20/EZ.

3. Ispitivanje može započeti kad je nacionalno nadležno tijelo ili Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije, kako je primjereno, izdao pismeno odobrenje.

▼M10

Kad je izdan dopis odobrenja iz stavka 2. točke (a), nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostaviti protokol nadležnim tijelima država članica u kojima će se ispitivanje provoditi, zatim može početi provoditi ispitivanje u skladu s odobrenim protokolom.

Članak 170.o

Nakon početka ispitivanja, sve značajnije izmjene protokola se moraju dostaviti, prije njihove provedbe, nacionalnom nadležnom tijelu ili Odboru za ocjenu rizika u području farmakovigilancije, kako je primjereno. Nacionalno nadležno tijelo ili Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije, kako je primjereno, će ocijeniti izmjene i obavijestiti nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet o odobrenju ili prigovoru. Kad je primjenjivo, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će obavijestiti države članice u kojima se provodi ispitivanje.

Članak 107.p

1. Po završetku ispitivanja, završno izvješće o studiji se dostavlja nacionalnom nadležnom tijelu ili Odboru za ocjenu rizika u području farmakovigilancije u roku od 12 mjeseci nakon završetka sakupljanja podataka, osim ako nacionalno nadležno tijelo ili Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije, kako je primjereno, ne odobre pismeno odstupanje.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će procijeniti imaju li rezultati ispitivanja utjecaj na odobrenje za stavljanje lijeka u promet i on će, ako je potrebno, dostaviti nacionalnom nadležnom tijelu zahtjev za izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostaviti elektroničkim putem sažetak o rezultatima ispitivanja zajedno sa završnim izvješćem o ispitivanju nacionalnom nadležnom tijelu ili Odboru za ocjenu rizika u području farmakovigilancije.

Članak 107.q

1. Na temelju rezultata ispitivanja i nakon savjetovanja s nositeljem odobrenja za stavljanje lijeka u promet, Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije može usvojiti preporuke u vezi odobrenja za stavljanje lijeka u promet, navodeći razloge na kojima se temelje. U preporuci će se navesti različita stajališta i razlozi na kojima se temelje.

2. Kad se objave preporuke za izmjenama, privremenom obustavom ili ukidanjem odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijek kojeg su države članice odobrile u skladu s ovom Direktivom, države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini će se dogovoriti o stajalištu o predmetu uzimajući u obzir preporuku iz stavka 1., uključujući raspored za provedbu dogovorenog stajališta.

Ako unutar koordinacijske skupine zastupljene države članice postignu dogovor o mjerama koje je potrebno poduzeti konsenzusom, predsjednik će evidentirati dogovor i poslati ga nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet i državama članicama. Države članice će donijeti potrebne mjere o izmjeni, privremenoj obustavi ili ukidanju dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu s rasporedom provedbe određenom u dogovoru.

▼M10

U slučaju da je dogovorena izmjena, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostaviti nacionalnim nadležnim tijelima zahtjev za izmjenom, uključujući ažurirani sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku u okviru određenog rasporeda za provedbu.

Dogovor će se objaviti na europskom internetskom portalu za lijekove uspostavljenom u skladu s člankom 26. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

Ako se konsenzusom ne može postići dogovor, stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini će se proslijediti Komisiji koja će primijeniti postupak iz članaka 33. i 34.

Kad se dogovor kojeg su postigle države članice zastupljene u koordinacijskoj skupini ili stajalište većine država članica zastupljenih u koordinacijskoj skupini razlikuje od preporuke Odbora za ocjenu rizika u području farmakovigilancije, koordinacijska skupina će priložiti tom dogovoru ili stajalištu većine detaljno objašnjenje znanstvenih razloga koje opravdava razlike zajedno s preporukom.

POGLAVLJE 5.

Provedba, delegiranje ovlasti i smjernice

Članak 108.

Kako bi se uskladila provedba farmakovigilancijskih aktivnosti predviđenih ovom Direktivom, Komisija će donijeti provedbene mjere na sljedećim područjima za koja su predviđene farmakovigilancijske aktivnosti iz članka 8. stavka 3. i u člancima 101, 104, 104.a, 107, 107.a, 107.b, 107.h, 107.n i 107.p:

(a) sadržaj i održavanje glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet;

(b) minimalni zahtjevi za sustav kvalitete za provođenje aktivnosti na području farmakovigilancije od strane nacionalnih nadležnih tijela i nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet;

(c) korištenje međunarodno dogovorene terminologije, formata i standarda za provođenje farmakovigilancijskih aktivnosti;

(d) minimalni zahtjevi za praćenje podataka u bazi podataka Eudravigilance kako bi se ustanovilo postoje li novi rizici i jesu li se rizici promijenili;

(e) format i sadržaj elektroničkog prijavljivanja sumnji na nuspojave od strane država članica i nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet;

(f) oblik i sadržaj elektroničkih periodičkih izvješća o neškodljivosti i planova za upravljanje rizikom;

(g) format protokola, sažetaka i završnih izvješća o ispitivanju za ispitivanja o sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

▼M10

Te mjere moraju uzeti u obzir rad na međunarodnom usklađivanju koje se provodi na području farmakovigilancije i potrebno ih je revidirati uzimajući u obzir tehnički i znanstveni napredak. Te mjere će se usvojiti u skladu s regulatornim postupkom iz članka 121. stavka 2.

Članak 108.a

Kako bi olakšala provođenje farmakovigilancijskih aktivnosti unutar Unije, Agencija će, u suradnji s nadležnim tijelima i drugim zainteresiranim strankama, sastaviti:

(a) smjernice o dobroj praksi na području farmakovigilancije za nadležna tijela i nositelje odobrenja za stavljanje lijeka u promet;

(b) znanstvene smjernice o ispitivanjima djelotvornosti nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Članak 108.b

Komisija će objaviti izvješće o provođenju farmakovigilancijskih zadaća od strane država članica najkasnije 21. srpnja 2015. i nakon toga svake tri godine.

▼B

GLAVA X.

POSEBNE ODREDBE O LIJEKOVIMA IZ LJUDSKE KRVI I PLAZME

▼M1

Članak 109.

Za prikupljanje i ispitivanje ljudske krvi i ljudske plazme, primjenjuje se Direktiva 2002/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 27. siječnja 2003. o utvrđivanju standarda kvalitete i sigurnosti za prikupljanje, ispitivanje, preradu, čuvanje i promet ljudske krvi i krvnih sastojaka i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ ([1]).

▼B

Članak 110.

Države članice poduzimaju potrebne mjere za promicanje načela samodovoljnosti Zajednice u zadovoljenju potreba za ljudskom krvi ili ljudskom plazmom. U tu svrhu potiču dobrovoljno, besplatno davanje krvi i plazme, te poduzimaju potrebne mjere za razvoj proizvodnje i uporabe lijekova iz ljudske krvi ili ljudske plazme dobivene putem dobrovoljnog i neplaćenog davalaštva. O navedenim mjerama obavješćuju Komisiju.

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

▼B

GLAVA XI.

NADZOR I SANKCIJE

Članak 111.

▼M11

1. Nadležno tijelo dotične države članice u suradnji s Agencijom osigurava da se poštuju pravni zahtjevi kojima se regulira promet lijekovima, putem inspekcija, ako treba i nenajavljenih, i gdje bude prikladno, traženjem da službeni laboratorij za provjeru lijekova ili laboratorij imenovan u tu svrhu obavi ispitivanje uzoraka. Ta se suradnja sastoji u razmjeni informacija s Agencijom o obavljenim i o planiranim inspekcijama. Države članice i Agencija surađuju i u koordinaciji inspekcija u trećim zemljama. Inspekcije uključuju, ali nisu ograničene na one navedene u stavcima 1a. do 1f.

1a. Inspekcije proizvođača koji se nalaze u Uniji ili u trećim zemljama, i veleprodaja lijekova, obavljaju se višekratno.

1b. Nadležno tijelo dotične države članice treba imati sustav nadzora, uključujući inspekcije koje se obavljaju prikladnom učestalošću u prostorima proizvođača, uvoznika i isporučitelja djelatnih tvari koji se nalaze na državnom te države, i njihovo djelotvorno praćenje.

Kada god ocijeni da postoji osnova za sumnju o nepoštovanju pravnih zahtjeva iz ove Direktive, uključujući nepoštovanje načela i smjernica dobre proizvođačke prakse i dobre prakse u prometu na veliko iz točke (f) članka 46. i u članku 47., nadležno tijelo može obaviti inspekciju prostora:

(a) proizvođača i isporučitelja djelatnih tvari koji se nalaze u trećim zemljama;

(b) proizvođača i uvoznika pomoćnih tvari.

1c. Inspekcije iz stavaka 1a. i 1b. mogu se, na zahtjev države članice, Komisije ili Agencije provoditi i u Uniji i u trećim zemljama.

1d. Inspekcije se mogu provoditi i u prostorima nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i u prostorima posrednika lijekova.

1e. Da bi provjerilo jesu li podaci dostavljeni da bi se ishodio certifikat o sukladnosti sukladan s Europskom farmakopejom, tijelo za normizaciju, nazivlje i norme kakvoće u smislu Konvencije o izradi Europske farmakopeje (Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb) može zamoliti Komisiju ili Agenciju da zatraže takvu inspekciju kada je dotični polazni materijal propisan monografijom Europske farmakopeje.

1f. Na izričit zahtjev proizvođača, nadležno tijelo dotične države članice može obavljati inspekcije polaznog materijala proizvođača.

▼M11

1g. Inspekcije obavljaju dužnosnici koji predstavljaju nadležno tijelo, a ovlašteni su:

(a) za inspekciju proizvodnih i poslovnih prostora proizvođača lijekova, djelatnih tvari i pomoćnih tvari, te za inspekciju svih laboratorija koje angažira nositelj proizvodne dozvole za obavljanje provjera kakvoće slijedom članka 20.;

(b) za uzimanje uzoraka, uključujući one za neovisno testiranje u službenom laboratoriju za provjeru lijekova ili laboratoriju koji država članica odredi za tu svrhu;

(c) za pregled svih dokumenata povezanih s predmetom inspekcije, poštujući odredbe koje su u državama članicama na snazi od 21. svibnja 1995. o ograničenjima s obzirom na opis metoda proizvodnje;

(d) za inspekciju prostora, zapisa, dokumenata i glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kao i za inspekciju bilo koje tvrtke koji je angažirao nositelj odobrenja za obavljanje aktivnosti iz glave IX.

1h. Inspekcije se obavljaju u skladu sa smjernicama iz članka 111.a.

▼B

2. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kojima se osigurava da su proizvodni postupci u proizvodnji imunoloških lijekova propisno odobreni i da se njima postiže proizvodnja lijeka ujednačene kakvoće.

▼M11

3. Nakon svake inspekcije iz stavka 1., nadležno će tijelo izvijestiti djeluje li entitet u kojem je obavljen nadzor u skladu s načelima i smjernicama za dobru proizvođačku praksu i za dobre prakse u prometu lijeka na veliko kao što je navedeno u člancima 47. i 84., ako je primjenljivo, te djeluje li nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu sa zahtjevima iz glave IX.

Nadležno tijelo koje je obavilo inspekciju dostavlja sadržaj izvješća subjektu u kojem je inspekcija obavljena.

Prije usvajanja izvješća, nadležno tijelo daje subjektu u kojem je obavilo inspekciju priliku da dostavi svoje primjedbe.

4. Ne dovodeći u pitanje bilo kakve dogovore koji možda postoje između Unije i trećih zemalja, država članica, Komisija ili Agencija mogu zatražiti da se kod proizvođača koji djeluje u trećoj zemlji obavi inspekcija kako je navedeno u ovom članku.

5. Unutar 90 dana od obavljene inspekcije iz stavka 1., subjektu u kojem je obavljena inspekcija izdaje se potvrda o dobroj proizvođačkoj praksi ili o dobrim praksama u prometu lijeka na veliko, ako nalaz inspekcije pokaže da subjekt djeluje u skladu s načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse ili dobre prakse u prometu lijeka na veliko kako je predviđeno u zakonodavstvu Unije.

Ako se inspekcije obavljaju u sklopu postupka dobivanja certifikata za monografije Europske farmakopeje, izdaje se certifikat.

▼M11

6. Države članice upisuju podatke o izdanim potvrdama o dobroj proizvođačkoj praksi i dobrim praksama u prometu lijeka na veliko u bazu podataka Unije koju održava Agencija u ime Unije. Sukladno Članku 52.a stavku 7., države članice u tu bazu unose i informacije o upisu u očevidnik uvoznika, proizvođača i isporučitelja djelatnih tvari. Baza podataka treba biti javno dostupna.

▼M10

7. Ako rezultat inspekcijskog nadzora iz točaka (a), (b) i (c) ►M11 stavak 1g. ◄ ili rezultat inspekcijskog nadzora distributera lijekova ili djelatnih tvari ili proizvođača pomoćnih tvari ►M11 ———— ◄, pokaže da inspicirani subjekt ne ispunjava pravne zahtjeve i/ili načela i smjernice dobre proizvođačke prakse ili dobre distribucijske prakse iz zakonodavstva Unije, te se informacije unose u bazu podataka Unije kako je predviđeno u stavku 6.

8. Ako rezultat inspekcijskog nadzora iz ►M11 točka (d) stavka 1g. ◄ pokaže da nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet nije sukladan sa farmakovigilancijskim sustavom kako je opisan u glavnom spisu o farmakovigilancijskom sustavu i s glavom IX., nadležno tijelo dotične države članice će upozoriti nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet na propuste i dati mu mogućnost da dostavi komentare.

U takvom slučaju dotična država članica će obavijestiti druge države članice, Agenciju i Komisiju.

Kad je primjereno, dotična država članica će poduzeti potrebne mjere kako bi osigurala da za nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet vrijede učinkovite, proporcionalne i odvraćajuće kazne.

▼M11

Članak 111.a

Komisija donosi detaljne smjernice za načela koja će vrijediti pri inspekcijama iz članka 111.

Države članice, u suradnji s Agencijom, određuju formu i sadržaj odobrenja iz članka 40. stavka 1. i članka 77. stavka 1., izvješća iz članka 111. stavka 3., te potvrdi o dobroj proizvođačkoj praksi i dobrim praksama u prometu lijeka na veliko iz članka 111. stavka 5.

Članak 111.b

1. Na zahtjev treće zemlje Komisija treba procijeniti je li regulatorni okvir te zemlje primjenljiv na djelatne tvari koje se izvoze u Uniju i osiguravaju li odgovarajuće kontrolne i provedbene aktivnosti zaštitu javnog zdravlja jednakovrijednu onoj u Uniji. Ako procjena potvrdi takvu jednakovrijednost, Komisija donosi odluku da se ta treća zemlja stavi na popis. Procjena se obavlja u obliku pregleda mjerodavne dokumentacije i, osim ako su na snazi aranžmani iz članka 51. stavka 2. ove Direktive koji pokrivaju to područje aktivnosti, ta procjena uključuje i

▼M11

pregled regulatornog sustava treće zemlje na licu mjesta i, ako je potrebno, inspekciju jedne ili više lokacija na kojima se proizvode djelatne tvari. Pri procjeni treba posebno voditi računa o:

(a) pravilima zemlje o dobroj proizvođačkoj praksi;

(b) redovitosti inspekcija za provjeru poštuju li se pravila dobre proizvođačke prakse;

(c) učinkovitosti provedbe dobre proizvođačke prakse;

(d) redovitosti i brzini kojom treća zemlja dostavlja informacije o proizvođačima djelatnih tvari koji ne poštuju gornja pravila.

2. Komisija donosi provedbene akte nužne za primjenu zahtjeva iz točaka (a) do (d) stavka 1. ovog članka. Provedbeni se akti donose u skladu s postupkom iz članka 121. stavka 2.

3. Komisija redovito provjerava ispunjavaju li se uvjeti iz stavka 1. Prva će se provjera obaviti ne kasnije od 3 godine nakon stavljanja zemlje na popis iz stavka 1.

4. Komisija obavlja procjenu i provjeru iz stavaka 1. i 3. u suradnji s Agencijom i nadležnim tijelima država članica.

▼M16

Članak 111.c

1. Komisija kontinuirano prati kretanja u Ujedinjenoj Kraljevini koja bi mogla utjecati na razinu zaštite kad je riječ o regulatornim funkcijama iz članka 8. stavaka 2.a i 2.b, članka 20. drugog stavka, članka 40. stavaka 1.a i 3.a, članka 48. stavka 3., članka 104. stavka 3. i članka 126.c koje se provode u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, uzimajući osobito u obzir sljedeće elemente:

(a) pravila kojima se uređuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, obveze nositelja odobrenja za stavljanje u promet, izdavanje proizvodnih dozvola, obveze nositelja proizvodne dozvole, kvalificirane osobe i njihove obveze, ispitivanje u cilju provjere kakvoće, puštanje serija u promet i farmakovigilkanciju, kako je utvrđeno u pravu Ujedinjene Kraljevine;

(b) osiguravaju li nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine na svojem državnom području učinkovitu provedbu pravilâ iz točke (a) provođenjem, među ostalim, inspekcija i revizija kod nositelja odobrenja za stavljanje u promet, nositelja proizvodnih dozvola i veleprodaja koji se nalaze na njihovu državnom području, te provjerama na licu mjesta u njihovim prostorima kad je riječ o regulatornim funkcijama iz točke (a).

▼M16

2. Ako Komisija smatra da razina zaštite javnog zdravlja koju Ujedinjena Kraljevina osigurava pravilima o proizvodnji, distribuciji i primjeni lijekova i učinkovitom provedbom tih pravila više nije u bitnome jednakovrijedna onoj koja je zajamčena unutar Unije ili ako Komisiji nije dostupno dovoljno informacija da bi utvrdila osigurava li Ujedinjena Kraljevina u bitnome jednakovrijednu razinu zaštite javnog zdravlja, Komisija slanjem pisane obavijesti obavješćuje Ujedinjenu Kraljevinu o tom nalazu i o detaljnim razlozima za njega.

U razdoblju od šest mjeseci nakon pisane obavijesti poslane u skladu s prvim podstavkom Komisija pokreće savjetovanje s Ujedinjenom Kraljevinom u cilju popravljanja situacije koja je bila razlog za tu pisanu obavijest. U opravdanim slučajevima Komisija može produljiti to razdoblje za tri mjeseca.

3. Ako se situacija koja je bila razlog za pisanu obavijest poslanu u skladu sa stavkom 2. prvim podstavkom ne popravi u roku iz stavka 2. drugog podstavka, Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranog akta kojim se određuje za koje se od odredaba iz stavka 1. primjena suspendira.

4. Ako se delegirani akt u skladu sa stavkom 3. donese, odredbe iz uvodne rečenice stavka 1., kako su određene u delegiranom aktu, prestaju se primjenjivati prvoga dana mjeseca koji slijedi nakon stupanja na snagu tog delegiranog akta.

5. Ako se situacija koja je bila razlog za donošenje delegiranog akta u skladu sa stavkom 3. popravi, Komisija donosi delegirani akt kojim se određuje koje se suspendirane odredbe ponovo primjenjuju. U tom slučaju odredbe određene u delegiranom aktu donesenom u skladu s ovim stavkom ponovo se primjenjuju od prvog dana mjeseca koji slijedi nakon stupanja na snagu delegiranog akta iz ovog stavka.

▼B

Članak 112.

Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kojima će osigurati da nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili kad je to potrebno, nositelj proizvodne dozvole, dostavi dokaz o provjerama kakvoće lijeka i/ili sastava lijeka i međuproizvoda u skladu s metodama propisanim u članku 8. stavku 3. točki (h).

Članak 113.

Za potrebe primjene članka 112., države članice mogu propisati proizvođačima imunoloških lijekova obvezu dostaviti nadležnom tijelu primjerke izvješća o provjerama kakvoće koje potpisuje odgovorna osoba u skladu s člankom 51.

Članak 114.

1. Ako smatra potrebnim država članica u interesu zaštite zdravlja ljudi, može zatražiti od nositelja odobrenja za stavljanje u promet:

— živih cjepiva,

▼B

— imunoloških lijekova koji se koriste za cijepljenje djece ili drugih rizičnih skupina,

— imunoloških lijekova koji se koriste u okviru programa obveznog cijepljenja,

— novih imunoloških lijekova ili imunoloških lijekova koji u proizvodnji koriste novu ili izmijenjenu tehnologiju ili novih imunoloških lijekova za određenog proizvođača, za prijelazno razdoblje koje je navedeno u odobrenju za stavljanje lijeka u promet,

da dostavi uzorke svake serije bulka i/ili lijeka za ispitivanje u ►M4 službeni laboratorij za provjeru kakvoće lijekova ili za tu svrhu ovlašteni laboratorij države članice ◄, prije stavljanja lijeka u promet, osim u slučaju ako je serija proizvedena u drugoj državi članici, nadležno tijelo te države članice već ispitalo i potvrdilo da serija lijeka odgovara odobrenim specifikacijama. Države članice osiguravaju da se navedeno ispitivanje provede u roku od 60 dana od primitka uzoraka.

2. Ako zakoni države članice radi zaštite zdravlja ljudi to propisuju, nadležna tijela mogu tražiti od nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijeka iz ljudske krvi ili ljudske plazme da dostavi uzorke svake serije bulka i/ili lijeka na ispitivanje u ►M4 službeni laboratorij za provjeru kakvoće lijekova ili za tu svrhu ovlašteni laboratorij države članice ◄, prije stavljanja lijeka u promet, osim ako su nadležna tijela druge države članice već prije ispitali i potvrdili da serija lijeka odgovara odobrenim specifikacijama. Države članice osiguravaju da se navedeno ispitivanje provede u roku od 60 dana od primitka uzoraka.

Članak 115.

Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kojima će osigurati da su proizvodni postupci i postupci pročišćavanja u proizvodnji lijekova iz ljudske krvi ili ljudske plazme odgovarajuće validirani, da su serije ujednačene kakvoće te odsustvo specifičnih virusnih onečišćenja do mjere koju dopušta primijenjena tehnologija. U tu svrhu proizvođači obavješćuju nadležna tijela o korištenoj metodi da smanji ili ukloni patogene viruse koji se mogu prenositi lijekovima iz ljudske krvi ili ljudske plazme. Nadležno tijelo može tijekom postupka davanja odobrenja u skladu s člankom 19. ili nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostaviti uzorke svake serije bulka i/ili lijeka na ispitivanje državnom ili za to ovlaštenom laboratoriju.

▼M10

Članak 116.

Nadležna tijela će privremeno obustaviti, ukinuti ili izmijeniti odobrenje za stavljanje lijeka u promet ako se zaključi da je lijek štetan i da mu nedostaje terapijske djelotvornosti, ili da omjer rizika i koristi nije povoljan, ili da njegov kvalitativan i kvantitativan sastav nije onakav kakav je deklariran. Terapijska djelotvornost će se smatrati nedostatnom ako se zaključi da se terapijski rezultati ne mogu postići s tim lijekom.

▼M10

Odobrenje za stavljanje lijeka u promet se također može privremeno obustaviti, ukinuti ili izmijeniti kad podaci koji su priloženi zahtjevu kako je predviđeno člancima 8., 10., 10.a, 10.b, 10.c ili 11. nisu točni ili nisu bili izmijenjeni u skladu s člankom 23., ili kad bilo koji uvjet iz članaka 21.a, 22. ili 22.a nije ispunjen ili kad se ne provode kontrole iz članka 112.

▼M11

Drugi stavak ovog članka primjenjuje se i u slučajevima kada se lijek ne proizvodi u skladu s točkom (d) članka 8. stavka 3. ili kada se kontrole ne provode metodama kontrole opisanima u točki (h) članka 8. stavka 3.

▼B

Članak 117.

▼M4

1. Ne dovodeći u pitanje mjere utvrđene člankom 116. države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kojima osiguravaju da se stavljanje lijeka u promet zabrani i lijeka povuče iz promete ako se smatra da:

▼M10

(a) lijek je štetan; ili

▼M4

(b) je lijek nedovoljno terapijski djelotvoran; ili

▼M10

(c) omjer rizika i koristi nije povoljan; ili

▼M4

(d) kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka nije u skladu s deklariranim; ili

(e) nisu provedene provjere kakvoće lijeka i/ili sastava lijeka te međuproizvoda ili ako nije ispunjen neki drugi zahtjev ili obveza u vezi davanja proizvodne dozvole.

▼B

2. Nadležno tijelo može ograničiti zabranu stavljanja lijeka u promet ili povlačenje lijeka iz prometa na određene sporne serije lijeka.

▼M10

3. Nadležno tijelo može, za lijek za kojeg je opskrba zabranjena ili koji je povučen s tržišta u skladu sa stavcima 1. i 2., u iznimnim slučajevima tijekom prijelaznog razdoblja dozvoliti opskrbu lijekom pacijentima koji se već liječe tim lijekom.

▼M11

Članak 117.a

1. Država članica treba imati u funkciji sustav koji će sprečavati da lijekovi za koje se sumnja da su opasni za zdravlje dođu do bolesnika.

▼M11

2. Sustav iz stavka. 1 obuhvaća primanje i manipuliranje obavijestima o lijekovima za koje se sumnja da su krivotvoreni, kao i o onima u kojih se sumnja na nedostatnu kakvoću. Sustav obuhvaća i ukidanje isporuke od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i povlačenje lijekova iz prometa na temelju zahtjeva nacionalnih nadležnih tijela, od svih mjerodavnih sudionika u opskrbnom lancu tijekom i izvan radnog vremena. Sustav također omogućuje povlačenje lijeka, gdje je potrebno i uz pomoć zdravstvenih djelatnika, od bolesnika koji su primali te lijekove.

3. Ako se sumnja da dotični lijek predstavlja ozbiljnu opasnost za javno zdravlje, nadležno tijelo države članice u kojoj je lijek prvo identificiran bez odlaganja žurno šalje upozorenje svim državama članicama i svim sudionicima u opskrbnom lancu te države članice. U slučaju da se ocijeni da su takvi lijekovi došli do bolesnika, unutar 24 sata izdaje se hitno priopćenje za javnost, kako bi ih bolesnici prestali koristiti. Ta priopćenja sadržavaju dovoljno informacija o nedostatku kakvoće lijeka ili krivotvorenju na koje se sumnja, kao i o riziku koji predstavljaju.

4. Države članice će do 22. srpnja 2013. obavijestiti Komisiju o detaljima njihovih odgovarajućih sustava iz ovog članka.

▼B

Članak 118.

1. Nadležno tijelo privremeno oduzima ili oduzima odobrenje za stavljanje lijeka u promet za skupinu lijekova ili sve lijekove ako nije ispunjen jedan od uvjeta propisanih u članku 41.

2. Osim mjera navedenih u članku 117., nadležno tijelo može privremeno obustaviti proizvodnju ili uvoz lijekova iz trećih zemalja ili privremeno oduzeti ili oduzeti proizvodnu dozvolu za skupinu lijekova ili za sve lijekove ako nisu u skladu s člancima 42., 46., 51. i 112.

▼M11

Članak 118.a

1. Države članice utvrđuju pravila o kažnjavanju kršenja nacionalnih odredaba usvojenih sukladno ovoj Direktivi te poduzimaju sve mjere koje budu potrebne da se te kazne i primjenjuju. Kazne moraju biti učinkovite, proporcionalne i odvraćajuće.

Te kazne ne smiju biti manje od onih koje su predviđene za kršenje nacionalnog zakona slične naravi i važnosti.

2. Pravila iz stavka 1. vrijede, između ostalog:

(a) za proizvodnju, promet na veliko lijeka, posredovanje, uvoz i izvoz krivotvorenih lijekova, kao i za prodaju krivotvorenih lijekova na daljinu putem usluga informacijskog društva;

▼M11

(b) za nepridržavanje odredaba iz ove Direktive o proizvodnji, prometu na veliko, uvozu i izvozu djelatnih tvari;

(c) za nepridržavanje odredaba iz ove Direktive o korištenju pomoćnih tvari.

Kada je mjerodavno, pri određivanju kazne treba uzeti u obzir rizik koji krivotvorenje lijekova predstavlja za javno zdravlje.

3. Države članice obavješćuju Komisiju o nacionalnim odredbama donesenim sukladno ovom članku do 2. siječnja 2013., te je bez odlaganja obavješćuju o svakoj naknadnoj izmjeni tih odredaba.

Komisija će do 2. siječnja 2018. dostaviti izvješće Europskom parlamentu i Vijeću, dajući pregled mjera za prenošenje država članica provedenih slijedom ovog članka, zajedno s ocjenom učinkovitosti tih mjera.

Članak 118.b

Države članice trebaju organizirati sastanke s udrugama bolesnika „i korisnika” te, bude li potrebno, sa službenicima za izvršenje država članica, kako bi javnosti učinile dostupnim informacije o akcijama poduzetim u području prevencije i jačanja borbe protiv krivotvorenja lijekova.

Članak 118.c

Primjenjujući odredbe ove Direktive, države članice trebaju poduzeti sve mjere nužne da se osigura suradnja između tijela nadležnih za lijekove i carinskih vlasti.

▼M4

Članak 119.

Odredbe ove glave primjenjuju se na homeopatske lijekove.

▼B

GLAVA XII.

STALNI ODBOR

▼M15

Članak 120.

Komisija je ovlaštena donijeti delegirane akte u skladu s člankom 121.a kojima se izmjenjuje Prilog I. kako bi se u obzir uzeo znanstveni i tehnički napredak.

▼M4

Članak 121.

1. Komisiji na prilagodbi tehničkim novinama direktiva o uklanjanju tehničkih zapreka u prometu lijekova pomaže Stalni odbor za lijekove za humanu uporabu, dalje u tekstu, „Stalni odbor”,

▼M4

2. Kod pozivanja na ovaj stavak, primjenjuju se članci 5. i 7. Odluke 1999/468/EZ, s obzirom na odredbe članka 8. ove Direktive.

Rok utvrđen člankom 5. stavkom 6. Odluke 1999/468/EZ je tri mjeseca.

▼M15

_____

▼M4

3. Kod pozivanja na ovaj stavak, primjenjuju se članci 4. i 7. Odluke 1999/468/EZ, s obzirom na odredbe članka 8. ove Direktive.

Rok utvrđen člankom 4. stavkom 3. Odluke 1999/468/EZ je tri mjeseca.

▼M7

4. Poslovnik Stalnog odbora javno se objavljuje.

▼M15

Članak 121.a

1. Ovlast za donošenje delegiranih akata dodjeljuje se Komisiji podložno uvjetima utvrđenima ovim člankom.

2. Ovlast za donošenje delegiranih akata iz članka 14. stavka 1., članka 22.b, članka 23.b, članka 46.a, članka 47., članka 52.b, članka 54.a i članka 120. dodjeljuje se Komisiji na razdoblje od pet godina počevši od 26. srpnja 2019. Komisija izrađuje izvješće o delegiranju ovlasti najkasnije devet mjeseci prije kraja razdoblja od pet godina. Delegiranje ovlasti prešutno se produljuje za razdoblja jednakog trajanja, osim ako se Europski parlament ili Vijeće tom produljenju usprotive najkasnije tri mjeseca prije kraja svakog razdoblja.

▼M16

Ovlast za donošenje delegiranih akata iz članka 111.c stavaka 3. i 5. dodjeljuje se Komisiji na neodređeno vrijeme počevši od 20. travnja 2022.

3. Europski parlament ili Vijeće u svakom trenutku mogu opozvati delegiranje ovlasti iz članka 14. stavka 1., članaka 22.b, 23.b, 46.a, 47., 52.b i 54.a, članka 111.c stavaka 3. i 5. te članka 120. Odlukom o opozivu prekida se delegiranje ovlasti koje je u njoj navedeno. Opoziv počinje proizvoditi učinke sljedećeg dana od dana objave spomenute odluke u *Službenom listu Europske unije* ili na kasniji datum naveden u spomenutoj odluci. On ne utječe na valjanost delegiranih akata koji su već na snazi.

▼M15

4. Prije donošenja delegiranog akta Komisija se savjetuje sa stručnjacima koje je imenovala svaka država članica u skladu s načelima utvrđenima u Međuinstitucijskom sporazumu o boljoj izradi zakonodavstva od 13. travnja 2016. ([1]).

5. Čim donese delegirani akt, Komisija ga istodobno priopćuje Europskom parlamentu i Vijeću.

([1]) SL L 123, 12.5.2016., str. 1.

▼M16

6. Delegirani akt donesen na temelju članka 14. stavka 1., članka 22.b, 23.b, 46.a, 47., 52.b ili 54.a, članka 111.c stavka 3. ili 5. ili članka 120. stupa na snagu samo ako ni Europski parlament ni Vijeće u roku od dva mjeseca od priopćenja tog akta Europskom parlamentu i Vijeću na njega ne podnesu prigovor ili ako su prije isteka tog roka i Europski parlament i Vijeće obavijestili Komisiju da neće podnijeti prigovore. Taj se rok produljuje za dva mjeseca na inicijativu Europskog parlamenta ili Vijeća.

▼B

GLAVA XIII.

OPĆE ODREDBE

▼M4

Članak 122.

1. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kojima osiguravaju da nadležna tijela međusobno razmjenjuju informacije čime se jamči ispunjavanje zahtjeva u vezi s dozvolama iz članaka 40. i 77. potvrdama iz članka 111. stavka 5. ili odobrenjima za stavljanje lijeka u promet.

▼M10

2. Po primitku utemeljenog zahtjeva države članice će elektronički poslati izvješća iz članka 111. stavka 3. nadležnim tijelima druge države članice ili Agenciji.

▼M4

3. Zaključci doneseni u skladu s člankom 111. stavkom 1. vrijede u cijeloj Zajednici.

Međutim, u iznimnim slučajevima, ako država članica zbog razloga koji se odnose na zaštitu zdravlja ljudi ne može prihvatiti zaključke donijete nakon obavljenog nadzora iz članka 111. stavak 1. država članica odmah obavješćuje Komisiju i Agenciju. Agencija obavješćuje dotične države članice.

Kad je Komisija obaviještena o tim neslaganjima u mišljenju, može, nakon savjetovanja s dotičnim državama članicama, tražiti od inspektora koji je proveo prvotni nadzor da provede novi nadzor; u pratnji inspektora mogu biti druga dva inspektora iz država članice koje nisu strane u neslaganju.

▼B

Članak 123.

1. Svaka država članica poduzima odgovarajuće mjere kojima će osigurati da odmah obavijesti Agenciju o odobrenjima za stavljanje lijeka u promet, uskrati ili oduzimanju odobrenja, odluci o poništavanju odluke o uskrati ili oduzimanju odobrenja, odluci kojom se zabranjuje promet lijeka ili se lijek povlači iz prometa, te obrazloženjima na kojima se te odluke temelje.

▼M12

2. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obvezan je odmah izvijestiti dotične države članice o bilo kojim mjerama koje je nositelj odobrenja poduzeo kako bi obustavio stavljanje lijeka u promet, povukao lijek s tržišta, zatražio povlačenje odobrenja za stavljanje u promet ili kako ne bi podnio zahtjev za obnovu odobrenja za stavljanje lijeka u promet, zajedno s razlozima poduzimanja takvih mjera. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet posebno navodi jesu li te mjere utemeljene na bilo kojem od razloga iz članka 116. ili članka 117. stavka 1.

2.a Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet također upućuje obavijest sukladno stavku 2. ovog članka u slučajevima kada je mjera poduzeta u trećoj zemlji i kada je takva mjera utemeljena na bilo kojem od razloga iz članka 116. ili članka 117. stavka 1.

2.b Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet nadalje obavješćuje Agenciju kada je mjera iz stavka 2 ili 2.a ovog članka utemeljena na bilo kojem od razloga iz članka 116. ili članka 117. stavka 1.

2.c Agencija prosljeđuje primljene obavijesti sukladno stavku 2.b svim državama članicama bez nepotrebnog odlaganja.

▼B

3. Države članice osiguravaju da se odgovarajuća obavijest o postupku pokrenutom u skladu sa stavcima 1. i 2., koja bi mogla imati utjecaja na zaštitu zdravlja ljudi u trećim zemljama odmah dostavi Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji kao i Agenciji.

▼M12

4. Agencija svake godine objavljuje popis lijekova za koje su odobrenja za stavljanje u promet odbijena, opozvana ili privremeno stavljena izvan snage u Uniji, čija nabava je zabranjena ili koji su povučeni s tržišta, uključujući i razloge takvih mjera.

▼B

Članak 124.

Države članice međusobno razmjenjuju sve podatke potrebne za osiguranje kakvoće i sigurnosti homeopatskih lijekova proizvedenih i stavljenih u promet na području Zajednice, a posebno podatke navedene u člancima 122. i 123.

Članak 125.

Svaka odluka navedena u ovoj Direktivi koju donese nadležno tijelo države članice treba sadržavati iscrpno obrazloženje razloga na kojima se temelji.

Takva se odluka dostavlja dotičnoj stranci, zajedno s uputom o pravnom lijeku u skladu s propisima na snazi, te rokovima propisanim za primjenu pravnog lijeka.

▼M4

Rješenja o davanju ili oduzimanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet javno se objavljuju.

▼B

Članak 126.

Odobrenje za stavljanje lijeka u promet se neće uskratiti, privremeno oduzeti ili oduzeti osim na temelju razloga navedenih u ovoj direktivi.

Odluke u vezi sa zabranom proizvodnje ili uvoza lijekova iz trećih zemalja, zabranom obustave stavljanja lijeka u promet ili povlačenjem lijeka iz prometa, ne mogu se donijeti osim na temelju razloga navedenih u člancima 117. i 118.

▼M4

Članak 126.a

1. Kad lijek nema odobrenje za stavljanje u promet ili u slučaju kada je podnesen zahtjev za davanje odobrenja za lijek odobren u drugoj državi članici u skladu s ovom Direktivom, država članica može, iz opravdanih razloga koji se odnose na zaštitu zdravlja ljudi, odobriti stavljanje navedenog lijeka u promet.

▼M10

2. Kad država članica iskoristi tu mogućnost, donijet će potrebne mjere kako bi osigurala da se poštuju zahtjevi ove Direktive, a posebno oni iz glava V., VI., VIII., IX. i XI. Države članice mogu odlučiti da se članak 63. stavci 1. i 2. ne primjenjuju na lijekove odobrene prema stavku 1.

3. Prije izdavanja takvog odobrenja za stavljanje u promet, država članica:

(a) će obavijestiti nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, u državi članici u kojoj je dotični lijek odobren, o prijedlogu za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet na temelju ovog članka, a u pogledu dotičnog lijeka.

(b) može zatražiti od nadležnog tijela u toj državi članici da dostavi kopije izvješća o ocjeni iz članka 21. stavka 4. i važećeg odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pogledu dotičnog lijeka. Ako je tako zatraženo, nadležno tijelo u toj državi članici će dostaviti u roku od 30 dana od primitka zahtjeva, kopiju izvješća o ocjeni i odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pogledu dotičnog lijeka.

▼M4

4. Komisija uspostavlja javno dostupan registar lijekova koji su odobreni u skladu sa stavkom 1. Države članice obavješćuju Komisiju o svakom lijeku koji je odobren ili je prestao biti odobren u skladu sa stavkom 1, uključujući naziv ili naziv poduzeća i stalnu adresu nositelja odobrenja. Komisija izmjenjuje registar lijekova sukladno navedenom i čini ga dostupnim na svojoj web stranici.

▼**M4**

5. Najkasnije 30. travnja 2008. Komisija će podnijeti Europskom parlamentu i Vijeću izvješće o primjeni ove odredbe s ciljem predlaganja svih potrebnih izmjena.

Članak 126.b

Kako bi jamčile neovisnost i transparentnost, države članice obvezne su osigurati da djelatnici nadležnog tijela koje je odgovorno za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, izvjestitelji i stručnjaci koji se bave odobravanjem i nadzorom lijekova nemaju financijske ili druge interese u farmaceutskoj industriji koji bi mogli utjecati na njihovu nepristranost. Te osobe daju godišnje izjave o svojim financijskim interesima.

Osim toga, države članice su obvezne osigurati da nadležno tijelo javno objavi svoj poslovnik te poslovnike svojih odbora, dnevni red svojih sastanaka i zapisnike sa sastanaka uključujući i donesene odluke, podatke o glasovanju i objašnjenje glasova, uključujući i manjinska mišljenja.

▼**M16**

Članak 126.c

1. Odstupajući od članka 126.a, do 31. prosinca 2024., ako ne postoji odobrenje za stavljanje u promet niti je podnesen zahtjev za davanje takvog odobrenja, nadležna tijela Cipra i Malte mogu, iz opravdanih razloga koji se odnose na zaštitu javnog zdravlja, odobriti stavljanje u promet na svojem nacionalnom tržištu za lijek koji je odobren u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske.

Nadležna tijela Cipra i Malte mogu i zadržati na snazi ili, do 31. prosinca 2024., produljiti odobrenja za stavljanje u promet izdana u skladu s člankom 126.a prije 20. travnja 2022. kojima se odobrava stavljanje u promet na njihovom nacionalnom tržištu lijeka odobrenog u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske.

Valjanost odobrenja izdanih, produljenih ili zadržanih na snazi u skladu s prvim ili drugim podstavkom prestaje najkasnije 31. prosinca 2026.

2. Odstupajući od članka 8. stavka 2., nadležna tijela Malte i Cipra mogu izdavati odobrenja za stavljanje u promet kako je navedeno u stavku 1. ovog članka nositeljima odobrenja za stavljanje u promet s poslovnim nastanom u Ujedinjenoj Kraljevini osim Sjeverne Irske.

3. Ako nadležna tijela Cipra ili Malte izdaju ili produlje odobrenje za stavljanje u promet kako je navedeno u stavku 1., ona osiguravaju usklađenost sa zahtjevima iz ove Direktive.

4. Prije izdavanja odobrenja za stavljanje u promet u skladu sa stavkom 1. nadležna tijela Cipra ili Malte:

(a) obavješćuju nositelja odobrenja za stavljanje u promet u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske o prijedlogu za izdavanje ili produljenje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s ovim člankom za predmetni lijek;

(b) mogu zatražiti od nadležnog tijela u Ujedinjenoj Kraljevini da dostavi relevantne informacije u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet predmetnog lijeka.

▼B

Članak 127.

1. Na zahtjev proizvođača, izvoznika ili nadležnog tijela treće zemlje – uvoznice, države članice potvrđuju da proizvođač lijekova ima proizvodnu dozvolu. Kod izdavanja takvih potvrda države članice ispunjavaju sljedeće uvjete:

(a) uzimaju u obzir prevladavajuće administrativne mjere Svjetske zdravstvene organizacije;

(b) za lijekove namijenjene izvozu koji su već odobreni za stavljanje u promet na njihovom državnom području, dostavljaju sažetak opisa svojstava lijeka odobrenog u skladu s člankom 21.

2. Ako proizvođač nema odobrenje za stavljanje lijeka u promet, nadležnim tijelima zaduženim za izdavanje potvrde navedene u stavku 1. dostavljaju izjavu u kojoj će navesti razlog zbog kojeg nema odobrenje za stavljanje lijeka u promet.

▼M10

Članak 127.a

Kada je potrebno odobriti lijek u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004, a Odbor za lijekove za humanu primjenu u svom mišljenju upozori na preporučene uvjete ili ograničenja kako je predviđeno u točkama (c), (ca), (cb) ili (cc) članka 9. stavka 4. Uredbe, Komisija može donijeti odluku naslovljenu na države članice, u skladu s člancima 33. i 34. ove Direktive, za provedbu navedenih uvjeta ili ograničenja.

▼M4

Članak 127.b

Države članice obvezne su osigurati uspostavljanje prikladnih sustava za sakupljanje lijekova koji nisu iskorišteni ili kojima je istekao rok valjanosti.

▼M16

Članak 127.c

Odstupanja utvrđena u članku 8. stavcima 2.a, i 2.b, članku 18.a, članku 20. drugom stavku, članku 40. stavcima 1.a i 3.a, članku 48. stavku 3., članku 104. stavku 3.a i članku 126.c ne utječu na obveze nositelja odobrenja za stavljanje u promet, utvrđene u ovoj Direktivi, da osigura kvalitetu, sigurnost i djelotvornost lijeka koji se stavlja u promet u Cipru, Irskoj, Malti ili Sjevernoj Irskoj.

Članak 127.d

1. Nadležna tijela Cipra, Irske, Malte i Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom do 20. svibnja 2022. izrađuju, dostavljaju Komisiji i na svojim internetskim stranicama objavljuju popis lijekova na koje su primijenila ili namjeravaju primijeniti odstupanja kako je utvrđeno u ovoj Direktivi.

2. Nadležna tijela Cipra, Irske, Malte i Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom osiguravaju da se popis iz stavka 1. vodi na neovisan način te da se ažurira barem svakih šest mjeseci.

▼B

GLAVA XIV.

ZAVRŠNE ODREDBE

Članak 128.

Direktive 65/65EEZ, 75/318/EEZ, 75/319/EEZ, 89/342/EEZ, 89/343/EEZ, 89/381/EEZ, 92/25/EEZ, 92/26/EEZ, 92/27/EEZ, 92/28/EEZ i 92/73/EEZ, izmijenjene direktivama navedenim u dijelu A Priloga I. stavljaju se izvan snage, ne dovodeći u pitanje obveze država članica u vezi s rokova propisanim za provedbu, navedenih u dijelu B Priloga II.

Upućivanja na Direktive stavljene izvan snage tumače se kao upućivanja na ovu Direktivu u skladu s tablicom u Prilogu III.

Članak 129.

Ova Direktiva stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europskih zajednica*.

Članak 130.

Ova je Direktiva upućena državama članicama.

▼**M2**

PRILOG I.

ANALITIČKI, FARMAKOTOKSIKOLOŠKI I KLINIČKI STANDARDI I PROTOKOLI U ISPITIVANJU LIJEKOVA

SADRŽAJ

Uvod i opća načela

Dio I. Zahtjevi za standardnu dokumentaciju za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet

1. Modul 1.: Administrativni podaci

1.1. Sadržaj

1.2. Obrazac prijave

1.3. Sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku

1.3.1. Sažetak opisa svojstava lijeka

1.3.2. Označivanje i uputa o lijeku

1.3.3. Nacrti (mock-up) i uzorci

1.3.4. Sažeci opisa svojstava lijeka koji su već odobreni u državama članicama

1.4. Podaci o stručnjacima

1.5. Posebni uvjeti za različite vrste zahtjeva

1.6. Procjena rizika za okoliš

2. Modul 2: sažeci

2.1. Sveukupni sadržaj

2.2. Uvod

2.3. Izvješće stručnjaka o kakvoći

2.4. Izvješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji

2.5. Izvješće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji

2.6. Neklinički sažetak

2.7. Klinički sažetak

3. Modul 3: Kemijski, farmaceutski i biološki podaci o lijekovima koji sadrže kemijske i/ili biološke djelatne tvari

3.1. Oblik i prikaz

3.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi

3.2.1. Djelatna/e tvar(i)

3.2.1.1. Opći podaci i podaci o polaznim materijalima i sirovinama

3.2.1.2. Postupak proizvodnje djelatne(-ih) tvari

3.2.1.3. Karakterizacija djelatne(-ih) tvari

3.2.1.4. Provjera kakvoće djelatne(-ih) tvari

3.2.1.5. Poredbeni standard i poredbene tvari

3.2.1.6. Primarno pakovanje djelatne tvari

3.2.1.7. Stabilnost djelatne(-ih) tvari

3.2.2. Gotovi lijek

3.2.2.1. Opis i sastav gotovog lijeka

3.2.2.2. Farmaceutski razvoj

3.2.2.3. Postupak proizvodnje gotovog lijeka

3.2.2.4. Provjera pomoćnih tvari

3.2.2.5. Provjera kakvoće gotovog lijeka

3.2.2.6. Poredbeni standardi ili tvari

3.2.2.7. Pakovanje gotovog lijeka

3.2.2.8. Stabilnost gotovog lijeka

4. Modul 4.: Izvješća o nekliničkim ispitivanjima

4.1. Oblik i prikaz

4.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi

4.2.1. Farmakologija

▼**M2**

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toksikologija

5. Modul 5.: Izvješća o kliničkim ispitivanjima

5.1. Oblik i prikaz

5.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi

5.2.1. Izvješća o bio-farmaceutskim ispitivanjima

5.2.2. Izvješća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu

5.2.3. Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima

5.2.4. Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima

5.2.5. Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti

5.2.5.1. Izvješća o kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju

5.2.5.2. Izvješća o nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja i ostala izvješća o kliničkim ispitivanjima

5.2.6. Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet

5.2.7. Test liste i popis podataka o pojedinim bolesnicima

Dio II. Posebni zahtjevi i dokumnetacija zadavanje odobrenja

1. Provjerena medicinska uporaba

2. Istovrsni lijekovi

3. Dodatni podaci traženi u posebnim situacijama

4. Sličan biološki lijek

5. Lijekovi s novom kombinacijom djelatnih tvari

6. Dokumentacija za davanje odobrenja u iznimnim okolnostima

7. Mješoviti zahtjevi za davanje odobrenja

Dio III. Posebne grupe lijekova

1. Biološki lijekovi

1.1. Lijekovi iz krvne plazme

1.2. Cjepiva

2. Radiofarmaceutici i prekursori

2.1. Radiofarmaceutici

2.2. Radiofarmaceutski prekursori za potrebe radioobilježavanja

3. Homeopatski lijekovi

4. Biljni lijekovi

5. Lijekovi za liječenje teških i rijetkih bolesti („orphan” lijekovi)

Dio IV. Lijkovi za naprednu terapiju

1. Uvod

2. Definicije

2.1. Lijek za gensku terapiju

2.2. Lijek za terapiju somatskim stanicama

3. Posebni zahtjevi koji se odnose na modul 3.

3.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju

3.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

3.2.1. Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali

3.2.1.1. Lijek za gensku terapiju koji sadrži slijed (sljedove) rekombinantne nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam (mikroorganizme) ili virus(viruse)

3.2.1.2. Lijek za gensku terapiju koji sadrži genetski modificirane stanice

3.2.1.3.

3.2.1.4.

▼M2

3.2.1.5.

3.2.2. Posebni zahtjevi

3.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i lijekove tkivnog inžerenjstva

3.3.1. Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali

3.3.2. Posebni zahtjevi

3.3.2.1. Polazni materijali

3.3.2.2. Proizvodni proces

3.3.2.3. Karakterizacija i strategija za kontrolu

3.3.2.4. Pomoćne tvari

3.3.2.5. Razvojna istraživanja

3.3.2.6. Referentni materijali

3.4. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode

3.4.1. Lijekovi za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode kako je predviđeno u članku 7. Uredbe (EZ) br. 1394/2007

3.4.2. Kombinirani lijekovi za naprednu terapiju kako je utvrđeno u članku 2. stavku 1. točki (d) Uredbe (EZ) br. 1394/2007

4. Posebni zahtjevi koji se odnose na modul 4.

4.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.

4.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

4.2.1. Farmakologija

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toksikologija

4.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva

4.3.1. Farmakologija

4.3.2. Farmakokinetika

4.3.3. Toksikologija

5. Posebni zahtjevi koji se odnose na modul 5.

5.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.

5.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

5.2.1. Farmakokinetička ispitivanja na ljudima

5.2.2. Farmakodinamička ispitivanja na ljudima

5.2.3. Studije o sigurnosti

5.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama

5.3.1. Lijekovi za terapiju somatskim stanicama u kojima je način djelovanja temeljen na proizvodnji definirane aktivne biomolekule/biomolekula

5.3.2. Biološka raspodjela, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim stanicama

5.3.3. Studije o sigurnosti

5.4. Posebni zahtjevi za proizvode tkivnog inženjerstva

5.4.1. Farmakokinetička ispitivanja

5.4.2. Farmakodinamička ispitivanja

5.4.3. Studije o sigurnosti

▼M2

Uvod i opća načela

(1) Podaci i dokumenti koji prate zahtjev za davanje odobrenja u skladu s člancima 8. i 10., stavkom 1. prilažu se u skladu sa zahtjevima propisanima ovim Prilogom i smjernicama koje je objavila Komisija u Pravilima za lijekove u Europskoj zajednici, svezak 2 B, Obavijest podnositeljima zahtjeva, Lijekovi za humanu primjenu, Izgled i sadržaj dokumentacije, Zajednički tehnički dokument (ZTD).

(2) Pojedinosti i dokumenti prikazuju se u pet modula: Modul 1 sadrži posebne administrativne podatke koje zahtijeva Europska zajednica; Modul 2 sadrži sažetak o kakvoći, neklinički i klinički sažetak, Modul 3 sadrži kemijske, farmaceutske i biološke podatke, Modul 4 sadrži neklinička izvješća, dok Modul 5 sadrži klinička izvješća. Ova dokumentacija prilaže se u jednakom formatu za sve ICH ([1]) regije (Europska zajednica, Sjedinjene Američke Države, Japan). Ovih pet Modula prilaže se strogo sukladno s formatom, sadržajem i sustavom brojčanog označivanja potanko opisanom u svesku 2 B gore spomenute obavijesti podnositeljima zahtjeva.

(3) Izgled ZTD-a Europske zajednice primjenjiv je na sve vrste zahtjeva za davanje odobrenja bez obzira na postupak koji se primjenjuje (tj. centralizirani, međusobno priznavanje ili nacionalni) ili temelji li se na potpunom ili skraćenom postupku. Također je primjenjiv na sve vrste lijekova, uključujući nove kemijske tvari (NCE), radiofarmaceutike, derivate krvne plazme, cjepiva, biljne lijekove itd.

(4) Prilikom pripreme dokumentacije za davanje odobrenja, podnositelji su također dužni voditi računa o znanstvenim smjernicama koje se odnose na kakvoću, sigurnost primjene i djelotvornost lijekova namijenjenih za humanu primjenu koje je usvojilo Povjerenstvo za izvorne lijekove (CPMP) i objavila Europska agencija za procjenu lijekova (EMEA) i druge smjernice Zajednice koje se odnose na lijekove a objavila ih je Komisija u različitim svescima Pravila za lijekove u Europskoj zajednici.

(5) Na dio dokumentacije koji se odnosi na kakvoću (kemijska, farmaceutska i biološka) primjenjuju se sve monografije uključujući opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje.

(6) Postupak proizvodnje mora biti u skladu s propisanim uvjetima Direktive 91/356/EEZ o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse za lijekove namijenjene za humanu primjenu ([2]) i načelima i smjernicama o DPP-u, koje je objavila Komisija u Pravilima za lijekove u Europskoj zajednici, svezak 4.

(7) Dokumentacija mora sadržavati sve podatke bitne za ocjenu određenog lijeka, bez obzira na to jesu li povoljne ili nepovoljne za taj lijek. Osobito, potrebno je navesti sve bitne pojedinosti o bilo kakvom nepotpunom ili nedovršenom farmako-toksikološkom ili kliničkom ispitivanju ili pokusu koji se odnosi na lijek i/ili završenim pokusima koji se odnose na terapijske indikacije koje nisu obuhvaćene predmetnim zahtjevom.

([1]) Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih uvjeta za registraciju lijekova za humanu primjenu.

([2]) SL L 193, 17. srpnja 1991., str. 30.

▼M2

(8) Svi klinički pokusi, koji se provode unutar Europske zajednice, moraju biti u skladu s propisanim uvjetima Direktive 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica vezanih uz primjenu dobre kliničke prakse u provođenju kliničkih ispitivanja na lijekovima namijenjenima za humanu primjenu ([1]). Vodeći računa o tome tijekom ocjene dokumentacije, klinički pokusi provedeni izvan Europske zajednice, a koji se odnose na lijekove namijenjene uporabi u Europskoj zajednici, moraju se dizajnirati, provoditi i uključiti u izvješća u skladu s etičkim načelima i načelima dobre kliničke prakse, temeljeno na načelima jednakima odredbama Direktive 2001/20/EZ. Potrebno ih je provoditi u skladu s etičkim načelima koja su sadržana, primjerice, u Helsinškoj deklaraciji.

(9) Nekliničke (farmako-toksikološke) studije trebaju se provoditi u skladu s odredbama Dobre laboratorijske prakse propisane u Direktivama Vijeća 87/18/EEZ o usklađivanju zakona i drugih propisa koji se odnose na primjenu načela dobre laboratorijske prakse i ocjene njihove primjene u ispitivanju kemijskih tvari ([2]) i 88/320/EEZ o pregledu i provjeri dobre laboratorijske prakse (DLP) ([3]).

(10) Države članice također su dužne osigurati da se svi pokusi na životinjama provode u skladu s Direktivom Vijeća 86/609/EEZ od 24. studenoga 1986. o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica o zaštiti životinja za pokuse i druge znanstvene svrhe.

(11) S ciljem praćenja ocjene koristi i rizika, sve nove informacije koje nisu sadržane u izvornom zahtjevu za davanje odobrenja i sve informacije o farmakovigilanciji dostavljaju se nadležnom tijelu. Po izdavanju odobrenja za stavljanje u promet svaka promjena podataka u dokumentaciji dostavlja se nadležnim tijelima u skladu s propisanim uvjetima Uredbe Komisije (EZ) br. 1084/2003 ([4]) i (EZ) br. 1085/2003 ([5]) ili, ako je primjenjivo, u skladu s nacionalnim odredbama kao i uvjetima iz sveska 9 izdanja Komisije *Pravila za lijekove u Europskoj zajednici*.

Ovaj Prilog podijeljen je na četiri različita dijela:

— Dio I. opisuje format zahtjeva za davanje odobrenja, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje, uputu o lijeku i zahtjeve za izgled standardne dokumentacije (Moduli 1 do 5).

— Dio II. sadrži ograničenja kod „Posebnih zahtjeva za davanje odobrenja”, tj. u slučaju dobro poznate medicinske uporabe, istovrsnih lijekova, novih kombinacija poznatih tvari, sličnih bioloških lijekova, iznimnih okolnosti i mješovitim zahtjevima (djelomično bibliografska, a djelomično vlastita ispitivanja).

— Dio III. bavi se „Posebnim uvjetima zahtjeva za davanje odobrenja” za biološke lijekove (Glavna dokumentacija o plazmi; Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva), radiofarmaceutike, homeopatske lijekove, biljne lijekove i lijekove za rijetke i teške bolesti.

([1]) SL L 121, 1.5.2001., str. 34.
([2]) SL L 15, 17. 1 1987., str. 29.
([3]) SL L 145, 11.6.1988., str. 35.
([4]) SL L 159, 27.6.2003., str. 1.
([5]) SL L 159, 27.6.2003., str. 24.

▼M2

— Dio IV. obrađuje „Lijekove za naprednu terapiju” i odnosi se na posebne zahtjeve za lijekove za gensku terapiju (koja koristi sustav ljudskih autolognih ili alogenih stanica, ili ksenogenični sustav) i lijekove za staničnu terapiju, ljudskog ili životinjskog porijekla, te lijekove za ksenogeničnu transplantaciju.

DIO I.

ZAHTJEVI ZA STANDARDNU DOKUMENTACIJU ZA DAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

1. MODUL 1.: ADMINISTRATIVNI PODACI

1.1. **Sadržaj**

Potrebno je priložiti cjelokupni pregled sadržaja Modula 1 do 5 dokumentacije za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

1.2. **Obrazac prijave**

Navodi se naziv lijeka za koji se podnosi zahtjev za davanje odobrenja te naziv(i) djelatne/ih tvari, zajedno s farmaceutskim oblikom, opisom puta primjene, dozom i konačnom vrstom i veličinom pakiranja.

Navodi se naziv i adresa podnositelja zahtjeva zajedno s nazivom i adresom proizvođača i lokacija uključenih u različite dijelove proizvodnje (uključujući proizvođača gotovog lijeka i proizvođača/e djelatne/ih tvari) te, gdje je primjenjivo, naziv i adresu uvoznika.

Podnositelj zahtjeva određuje vrstu zahtjeva i navodi uzorke, ako su oni priloženi.

U Prilogu administrativnih podataka dodaju se preslike proizvodne dozvole prema članku 40., zajedno s popisom zemalja u kojima je dano odobrenje za stavljanje lijeka u promet, preslikama svih sažetaka opisa svojstava lijeka u skladu s člankom 11. koje su odobrile države članice te popis zemalja u kojima je podnijet zahtjev.

Prema obrascu prijave, podnositelji su dužni navesti, među ostalim, pojedinosti o lijeku za koji se podnosi zahtjev, zakonsku osnovu zahtjeva, predloženog nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođača/e, podatke o statusu lijeka za rijetke i teške bolesti, stručni savjet i program razvoja lijeka za pedijatrijsku uporabu.

1.3. **Sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku**

1.3.1. *Sažetak opisa svojstava lijeka*

Podnositelj zahtjeva predlaže sažetak opisa svojstava lijeka, u skladu s člankom 11.

1.3.2. *Označivanje i uputa o lijeku*

Navode se prijedlozi tekstova za unutarnje i vanjsko pakiranje kao i za uputu o lijeku. Oni moraju biti u skladu sa svim obvezatnim dijelovima navedenima u V. poglavlju o označivanju lijekova za humanu primjenu (članak 63.) i o uputi o lijeku (članak 59.).

1.3.3. *Nacrti (mock-up) i uzorci*

Podnositelj zahtjeva dužan je priložiti uzorak i/ili nacrt unutarnjeg i vanjskog pakiranja, označivanje i upute o lijeku za predmetni lijek.

▼M2

1.3.4. *Sažeci opisa svojstava lijeka koji su već odobreni u državama članicama*

Kao prilog administrativnim podacima obrasca zahtjeva prilažu se preslike svih sažetaka opisa svojstava lijeka u skladu s člancima 11. i 21. koji su odobreni u državama članicama, gdje je to primjenjivo, te popis zemalja u kojima je zahtjev podnijet.

1.4. **Podaci o stručnjacima**

U skladu s člankom 12. stavkom 2., stručnjaci moraju dati iscrpna izvješća o svojim zapažanjima u vezi s dokumentima i podacima koji čine dokumentaciju za davanje odobrenja, a temeljeno na Modulima 3, 4 i 5 (kemijska, farmaceutska i biološka dokumentacija, neklinička odnosno klinička dokumentacija). Stručnjaci su dužni obraditi kritične točke koje se odnose na kakvoću lijeka i istraživanja provedena na životinjama i ljudima te iznijeti sve podatke bitne za ocjenu.

Ovi zahtjevi ispunjavaju se davanjem izvješća stručnjaka o kakvoći, nekliničkog izvješća (podataka iz ispitivanja provedenih na životinjama) i kliničkog izvješća koji će biti dio Modula 2. dokumentacije za davanje odobrenja. Modul 1. uključuje izjavu potpisanu od strane stručnjaka, zajedno s kratko navedenim podacima o njihovom obrazovanju, usavršavanju i stručnom iskustvu. Stručnjaci moraju posjedovati odgovarajuće tehničke ili profesionalne kvalifikacije. Potrebno je navesti i vrstu profesionalnog odnosa između stručnjaka i podnositelja zahtjeva.

1.5. **Posebni uvjeti za različite vrste zahtjeva**

Posebni uvjeti za različite vrste zahtjeva obrađeni su u dijelu II. ovog Priloga.

1.6. **Procjena rizika za okoliš**

Gdje je to primjenjivo, dokumentacija uz zahtjeve za davanje odobrenja uključuje procjenu rizika za okoliš koja sadrži pregled mogućih opasnosti koje bi korištenje i/ili odlaganje određenog lijeka moglo predstavljati za okoliš te prijedloge za odgovarajući način označivanja. Potrebno je voditi računa o opasnostima za okoliš vezanima uz otpuštanje određenih lijekova koji sadrže ili se sastoji od GMO-a (genetski modificiranih organizama) uzimajući u obzir članak 2. Direktive 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. ožujka 2001. o namjernom ispuštanju genetski modificiranih organizama u okoliš i o stavljanju izvan snage Direktive Vijeća 90/220/EEZ ([1]).

Podaci koje se odnose na opasnost za okoliš navode se kao dodatak Modulu 1.

Ti podaci navode se u skladu s odredbama Direktive 2001/18/EZ, vodeći računa o svim smjernicama koje je objavila Komisija vezano uz primjenu spomenute Direktive.

Podaci se sastoje od:

— uvoda,

— preslike pisane ili pisanih suglasnosti za namjerno otpuštanjem GMO-a u okoliš u istraživačke i razvojne svrhe u skladu s dijelom B Direktive 2001/18/EZ,

— podataka koje propisuju prilozi II. do IV. Direktivi 2001/18/EZ, uključujući metode detekcije i identifikacije kao i jedinstvenu oznaku GMO-a, te sve dodatne podatke o predmetnom GMO-u ili proizvodu bitnom za ocjenu opasnosti za okoliš,

([1]) SL L 106, 17.4.2001., str. 1.

▼M2

— izvješća o procjeni rizika za okoliš (ERA) pripremljenoga na temelju podataka navedenih u prilozima III. i IV. Direktivi 2001/18/EZ i u skladu s Prilogom II. Direktivi 2001/18/EZ,

— vodeći računa o gore navedenim podacima i ERA-i, zaključak kojim se predlaže odgovarajući plan upravljanja rizicima koji uključuje, s obzirom na predmetni GMO i sam lijek, plan praćenja nakon stavljanja u promet i identificiranje svih posebnih pojedinosti koje je nužno uključiti u sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku,

— odgovarajuće mjere informiranja javnosti.

Potrebno je uključiti i potpis autora s datumom, podatke o njegovom obrazovanju, stručnom usavršavanju i iskustvu, te izjavu o odnosu autora i podnositelja zahtjeva.

2. MODUL 2: SAŽECI

Ovaj Modul sadrži sažetke kemijskih, farmaceutskih i bioloških podataka, nekliničkih podataka i kliničkih podataka prikazanih u modulima 3, 4 i 5 dokumentacije za davanje odobrenja, te izvješća/preglede opisane u članku 12. ove Direktive.

Ovdje se obrađuju i analiziraju kritične točke. Navode se činjenični sažeci uključujući tablične prikaze. Ta izvješća sadrže poveznice s tabličnim prikazima ili s podacima sadržanima u glavnoj dokumentaciji Modula 3 (kemijska, farmaceutska i biološka dokumentacija), Modula 4. (neklinička dokumentacija) i Modula 5. (klinička dokumentacija).

Podaci sadržani u Modulu 2 navode se u skladu s oblikom, sadržajem i sustavom brojčanog označivanja opisanima u svesku 2 obavijesti podnositeljima zahtjeva. Pregledi i sažeci moraju biti u skladu s ovdje utvrđenim temeljnim načelima i uvjetima:

2.1. **Sveukupni sadržaj**

U Modulu 2 navodi se popis sadržaja znanstvene dokumentacije priložene u modulima 2 do 5.

2.2. **Uvod**

Navode se podaci o farmakološkoj skupini, načinu djelovanja i predloženoj kliničkoj primjeni lijeka za koji se traži odobrenje za stavljanje u promet.

2.3. **Izvješće stručnjaka o kakvoći**

Izvješće stručnjaka o kakvoći sadrži pregled podataka vezanih uz kemijske, farmaceutske i biološke podatke.

Treba naglasiti ključne kritične parametre i pitanja vezana uz kakvoću, te dati obrazloženja u slučajevima nepridržavanja odgovarajućih smjernica. Ovaj dokument slijedi sadržaj i koncepciju odgovarajućih opširnih podataka iz Modula 3.

2.4. **Izvješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji**

Nužno je priložiti cjelovitu i kritičku ocjenu nekliničkog vrednovanja lijeka na životinjama/in vitro. To uključuje raspravu i obrazloženje strategije korištene pri ispitivanju i nepridržavanje odgovarajućih smjernica.

Osim u slučaju bioloških lijekova uključuje se ocjena onečišćenja i razgradnih produkata, zajedno sa njihovim mogućim farmakološkim i toksikološkim učincima. Treba razmotriti posljedice bilo kakvih razlika u kiralnosti, kemijskom obliku i profilu onečišćenja između tvari korištene u nekliničkim ispitivanjima i lijeka koji je namijenjen za promet.

▼M2

Za biološke lijekove, ocjenjuje se usporedivost materijala korištenih u nekliničkim ispitivanjima, kliničkim ispitivanjima i lijeka namijenjenog za promet.

Sve nove pomoćne tvari podliježu posebnoj procjeni sigurnosti primjene.

Treba odrediti obilježja lijeka prema rezultatima nekliničkih ispitivanja, te razmotriti moguće posljedice nađenog na sigurnost primjene lijeka u namijenjenoj kliničkoj uporabi kod ljudi.

2.5. **Izvješće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji**

Svrha kliničkog izvješća jest kritička analiza kliničkih podataka iz kliničkog sažetka i Modula 5. Potrebno je objasniti pristup kliničkom razvoju lijeka, uključujući dizajn ispitivanja, provedbu ispitivanja i odluke vezane uz ispitivanja.

Potrebno je dati kratak pregled kliničkih nalaza, uključujući značajna ograničenja, kao i ocjenu koristi i rizika temeljenih na zaključcima kliničkih ispitivanja. Također treba protumačiti način na koji nalazi o djelotvornosti i sigurnosti podupiru predloženu dozu i ciljane indikacije, kao i procjenu na koji način će sažetak opisa svojstava lijeka i drugi pristupi optimirati koristi i upravljati rizicima.

Potrebno je objasniti probleme koji se mogu pojaviti kao i sva neriješena pitanja u vezi djelotvornosti ili sigurnosti primjene.

2.6. **Neklinički sažetak**

Rezultati farmakoloških, farmakokinetičkih i toksikoloških ispitivanja provedenih na životinjama/in vitro navode se kao činjenični pisani i tablični sažeci, sljedećim redom:

— Uvod

— Sažetak farmakoloških podataka

— Tablični prikaz sažetka farmakoloških podataka

— Sažetak farmakokinetičkih podataka

— Tablični prikaz sažetka farmakokinetičkih podataka

— Sažetak toksikoloških podataka

— Tablični prikaz sažetka toksikoloških podataka.

2.7. **Klinički sažetak**

Navodi se iscrpni činjenični sažetak kliničkih podataka o lijeku uključenih u Modul 5. To obuhvaća rezultate svih biofarmaceutskih ispitivanja, kliničkih farmakoloških ispitivanja, te ispitivanja kliničke djelotvornosti i sigurnosti. Potrebno je uključiti sažetke pojedinačnih ispitivanja.

Kratki prikaz kliničkih podataka navodi se sljedećim redom:

— Sažetak biofarmaceutskih ispitivanja i pripadajuće metode analize

— Sažetak ispitivanja kliničke farmakologije

— Sažetak o kliničkoj djelotvornosti

— Sažetak o kliničkoj sigurnosti

— Kratki sadržaj pojedinačnih ispitivanja

▼M2

3. MODUL 3: KEMIJSKI, FARMACEUTSKI I BIOLOŠKI PODACI O LIJEKOVIMA KOJI SADRŽE KEMIJSKE I/ILI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI

3.1. **Oblik i prikaz**

Opći sadržaj Modula 3 obuhvaća sljedeće dijelove:

— Sadržaj

— Podaci o lijeku

— *Djelatna tvar*

Opći podaci

— Nomenklatura

— Struktura

— Osnovna svojstva

Proizvodnja

— Proizvođač(i)

— Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole

— Provjera kakvoće sirovina

— Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda

— Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka

— Razvoj proizvodnog postupka

Karakterizacija

— Potvrda strukture i druge osobine

— Onečišćenja

Provjera kakvoće djelatne tvari

— Zahtjev kakvoće

— Analitički postupci

— Validacija analitičkih postupaka

— Rezultati analize serija

— Obrazloženje zahtjeva kakvoće

Poredbeni standardi ili tvari

Unutarnje pakovanje

Stabilnost

— Sažetak i zaključci ispitivanja stabilnosti

— Protokol i planirana ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja odobrenja

— Rezultati ispitivanja stabilnosti

— *Gotovi lijek*

Opis i sastav lijeka

Farmaceutski razvoj

— Sastavnice lijeka

— Djelatna tvar

— Pomoćne tvari

— Lijek

— Razvoj formulacije

— Predoziranje

— Fizikalno-kemijska i biološka svojstva

— Razvoj proizvodnog postupka

— Unutarnje pakovanje

— Mikrobiološka svojstva

— Podaci o kompatibilnosti

▼M2

Proizvodnja

— Proizvođač(i)

— Proizvodna receptura

— Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole

— Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda

— Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka

Provjera kakvoće pomoćnih tvari

— Zahtjevi kakvoće

— Analitički postupci

— Validacija analitičkih postupaka

— Obrazloženje zahtjeva kakvoće

— Pomoćne tvari ljudskog ili životinjskog porijekla

— Nove pomoćne tvari

Provjera kakvoće gotovog lijeka

— Zahtjev(i) kakvoće

— Analitički postupci

— Validacija analitičkih postupaka

— Rezultati analize serija

— Karakterizacija onečišćenja

— Obrazloženje zahtjeva kakvoće

Poredbeni standardi ili tvari

Unutarnje pakovanje

Stabilnost

— Sažetak i zaključak ispitivanja stabilnosti

— Protokol i obveze ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja odobrenja

— Rezultati ispitivanja stabilnosti

— *Dodaci*

— Prostori i oprema (samo za biološke lijekove)

— Procjena sigurnosti kontaminacije stranim tvarima

— Pomoćne tvari

— *Dodatne informacije Europske zajednice*

— Shema validacije proizvodnog postupka lijeka

— Medicinski proizvod

▼M2

— Ovjernica/e o prikladnosti Europske farmakopeje

— Lijekovi koji sadrže ili u proizvodnom postupku koriste tvari životinjskog i/ili ljudskog porijekla (TSE postupak)

— Literaturni podaci

3.2. **Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi**

(1) Kemijski, farmaceutski i biološki podaci koji se navode uključuju za djelatne tvari i za gotovi lijek sve bitne podatke o: razvoju, proizvodnom postupku, karakterizaciji i svojstvima, zahtjeve i metode ispitivanja za provjeru kakvoće, stabilnost kao i opis sastava i vrstu i veličinu pakovanja gotovog lijeka.

(2) Navode se dvije glavne grupe podataka, one koje se odnose na djelatnu/e tvari odnosno one koje se odnose na gotov lijek.

(3) Ovaj Modul, uz to, navodi detaljne podatke o polaznim materijalima i sirovinama korištenima tijekom proizvodnje djelatne/ih tvari i o pomoćnim tvarima koje su u sastavu gotovog lijeka.

(4) Svi postupci i metode koje se koriste u proizvodnji i provjeri kakvoće djelatne tvari i gotovog lijeka opisuju se s dovoljno pojedinosti potrebnih za ponovnu provedbu istih postupaka, koji se provode na zahtjev nadležnog tijela. Svi postupci ispitivanja moraju biti u skladu s trenutnim znanstvenim dostignućima i trebaju biti validirani. Navode se i rezultati validacije. U slučaju analitičkih postupaka uključenih u Europsku farmakopeju, ovaj opis zamjenjuje se odgovarajuće detaljnim upućivanjem na monografije i opća poglavlja.

(5) Monografije Europske farmakopeje primjenjive su na sve tvari, pripravke i farmaceutske oblike koji se tamo navode. Što se tiče drugih tvari, svaka država članica može zahtijevati pridržavanje vlastite nacionalne farmakopeje.

Ipak, ako se radi o tvari iz Europske farmakopeje ili iz farmakopeje neke države članice proizvedenoj postupkom prema kojem zaostaju onečišćenja koja se ne mogu provjeriti prema monografiji, potrebno je navesti ta onečišćenja i njihove najviše dopuštene granice te opisati prikladni postupak ispitivanja. U slučajevima kada bi zahtjev kakvoće propisan monografijom Europske farmakopeje ili nacionalnom farmakopejom neke države članice mogao biti nedostatan za provjeru kakvoće tvari, nadležna tijela mogu od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zahtijevati prikladnije zahtjeve kakvoće. Nadležna tijela obavješćuju o tome tijela nadležna za dotičnu farmakopeju. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet dužan je tijelima nadležnim za dotičnu farmakopeju dostaviti pojedinosti navodnih nedostataka i dodatne uvedene zahtjeve.

U slučaju analitičkih postupaka uključenih u Europsku farmakopeju, umjesto opisa potrebno je u svakom odgovarajućem odjeljku prikladno uputiti na monografiju/e i opće/a poglavlje/a.

▼M2

(6) Ako polazni materijali sirovine, djelatne tvari ili pomoćne tvari nisu opisane ni u Europskoj farmakopeji ni u farmakopeji države članice, može se prihvatiti usklađenost s monografijom farmakopeje neke treće zemlje. U takvim slučajevima, podnositelj zahtjeva prilaže presliku monografije zajedno s podacima o validaciji analitičkih postupaka sadržanih u monografiji te prijevodom, gdje je to prikladno.

(7) Ako je djelatna tvar i/ili sirovina odnosno polazni materijal ili pomoćna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, podnositelj zahtjeva može zatražiti ovjernicu Europske farmakopeje o prikladnosti koja se, ako je izdana od strane Europskog ravnateljstvo za kakvoću lijekova, prilaže u odgovarajućem dijelu ovog Modula. Smatra se da ovjernice o prikladnosti monografije Europske farmakopeje zamjenjuju odgovarajuće podatke iz odgovarajućih dijelova opisanih u ovom Modulu. Proizvođač daje pisanu izjavu podnositelju zahtjeva da proizvodni postupak nije mijenjan od izdavanja ovjernice o prikladnosti od strane Europskog ravnateljstva za kakvoću lijekova.

(8) U slučaju potpuno definirane djelatne tvari, proizvođač djelatne tvari ili podnositelj zahtjeva mogu organizirati da

i. detaljan opis proizvodnog postupka;

ii. provjeru kakvoće tijekom proizvodnje; i

iii. validaciju proizvodnog postupka

proizvođač djelatne tvari dostavi u zasebnom dokumentu izravno nadležnim tijelima, kao Glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari.

U ovom slučaju proizvođač je, pak, dužan podnositelju zahtjeva dostaviti sve podatke, koji ovom potonjem mogu biti nužni da bi preuzeo odgovornost za lijek. Proizvođač pisanim putem potvrđuje podnositelju zahtjeva da će osigurati ujednačenu kakvoću svih proizvedenih serija i neće mijenjati proizvodni postupak niti zahtjeve kakvoće bez prethodne obavijesti podnositelju zahtjeva. Dokumenti i podaci o takvoj izmjeni dostavljaju se nadležnim tijelima; isti dokumenti i podaci također se dostavljaju podnositelju zahtjeva ako se odnose na otvoreni dio Glavne dokumentacije o djelatnoj tvari.

(9) Posebne mjere vezane uz sprečavanje prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije (tvari porijeklom od preživača): u svakoj fazi proizvodnog postupka, podnositelj zahtjeva mora dokazati usklađenost korištenih materijala s Uputama o smanjivanju rizika prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u *Službenom listu Europske unije*.

Usklađenost s navedenim Uputama može se dokazati ili dostavljanjem, po mogućnosti, ovjernice o usklađenosti s odgovarajućom monografijom Europske farmakopeje koju je izdalo Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova, ili dostavljanjem znanstvenih podataka koji služe kao dokaz te usklađenosti.

(10) Za strane tvari koje uobičajeno nisu prisutne u lijeku, navode se podaci o procjeni rizika s obzirom na moguću kontaminaciju stranim tvarima, bilo da su nevirusnog ili virusnog porijekla, kako je propisano odgovarajućim smjernicama kao i odgovarajućom općom monografijom i općim poglavljem Europske farmakopeje.

(11) Ako se u nekoj fazi proizvodnog postupka i provjere kakvoće lijeka koristi posebna aparatura ili oprema, ona treba biti detaljno opisana.

▼M13

(12) Ako je u skladu s člankom 1. stavkom 8. drugim podstavkom ili člankom 1. stavkom 9. drugim podstavkom Uredbe (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća [1] proizvod reguliran ovom Direktivom, dokumentacija za odobrenje za stavljanje na tržište uključuje, prema potrebi, rezultate ocjenjivanja sukladnosti dijela proizvoda s relevantnim općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti utvrđenima u Prilogu I. toj Uredbi sadržane u proizvođačevoj EU izjavi o sukladnosti ili relevantnoj potvrdi koju je izdalo prijavljeno tijelo, a koja je omogućila proizvođaču da stavi oznaku CE na medicinski proizvod.

Ako dokumentacija ne uključuje rezultate ocjenjivanja sukladnosti iz prvog podstavka i ako je za ocjenjivanje sukladnosti proizvoda, ako se on zasebno upotrebljava, potrebno sudjelovanje prijavljenog tijela u skladu s Uredbom (EU) 2017/745, tijelo zahtijeva od podnositelja zahtjeva da iznese svoje mišljenje o sukladnosti dijela proizvoda s relevantnim općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti utvrđenima u Prilogu I. toj Uredbi koje izdaje prijavljeno tijelo imenovano u skladu s tom Uredbom za dotičnu vrstu proizvoda.

▼M2

3.2.1. *Djelatna/e tvar(i)*

3.2.1.1. Opći podaci i podaci o polaznim materijalima i sirovinama

(a) Navode se podaci o nazivlju djelatne tvari, uključujući preporučeni međunarodni nezaštićeni naziv (INN), naziv iz Europske farmakopeje ako postoji, kemijski/e naziv(e).

Navodi se strukturna formula, uključujući podatke o relativnoj i apsolutnoj stereokemiji, molekulska formula, i relativna molekulska masa. U slučaju biotehnoloških lijekova, navodi se shematski slijed aminokiselina i relativna molekulska masa.

Treba uključiti i popis fizikalno-kemijskih i drugih bitnih svojstava djelatne tvari, uključujući podatke o biološkoj aktivnosti za biološke lijekove.

(b) U smislu ovog Priloga, polaznim materijalima smatraju se sve tvari iz kojih se proizvodi ili ekstrahira djelatna tvar.

Za biološke lijekove, polaznim materijalima smatraju se sve tvari biološkog porijekla, poput mikroorganizama, organa i tkiva biljnog ili životinjskog porijekla, stanice ili tekućine (uključujući krv ili plazmu) ljudskog ili životinjskog porijekla, te biotehnološke stanične tvorevine (stanični supstrati, rekombinantni ili ne, uključujući matične stanice).

Biološki lijek jest lijek čija je djelatna tvar biološkog porijekla.

Tvar biološkog porijekla jest tvar proizvedena ili ekstrahirana iz biološkog izvora, koja za svoju karakterizaciju i provjeru kakvoće zahtijeva kombinaciju fizikalno-kemijsko-bioloških ispitivanja, zajedno s proizvodnim postupkom i njegovom provjerom. Sljedeći lijekovi smatraju se biološkim lijekovima: imunološki lijekovi i lijekovi dobiveni iz ljudske krvi i ljudske plazme, prema definicijama iz stavaka 4., odnosno 10. članka 1.; lijekovi obuhvaćeni dijelom A Priloga Uredbi (EEZ) br. 2309/93; lijekovi za naprednu terapiju prema definiciji iz dijela IV. ovog Priloga.

[1] Uredba (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. travnja 2017. o medicinskim proizvodima, o izmjeni Direktive 2001/83/EZ, Uredbe (EZ) br. 178/2002 i Uredbe (EZ) br. 1223/2009 te o stavljanju izvan snage direktiva Vijeća 90/385/EEZ i 93/42/EEZ (SL L 117, 5.5.2017., str. 1.).

▼M2

Sve druge tvari koje se koriste u proizvodnji ili ekstrakciji djelatne(ih) tvari ali iz koje se djelatna tvar ne dobiva izravno, poput reagensa, hranjivih podloga, fetalni goveđi serum, aditivi, te puferi za kromatografiju itd. smatraju se sirovinama.

3.2.1.2. Postupak proizvodnje djelatne(-ih) tvari

(a) Opis postupka proizvodnje djelatne tvari obvezuje podnositelja zahtjeva na proizvodnju djelatne tvari. Da bi se na prikladan način opisao proizvodni postupak i procesna kontrola, potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke u skladu sa smjernicama koje je objavila Agencija.

(b) Treba dostaviti popis svih tvari potrebnih za proizvodnju djelatne tvari, navodeći gdje se u postupku koristi koja tvar. Navode se i podaci o kakvoći i provjeri kakvoće tih materijala. Također se navode podaci o prikladnosti tvari za njihovu predviđenu uporabu.

Navodi se popis sirovina uključujući podatke o njihovoj kakvoći i provjeri kakvoće.

Treba navesti naziv, adresu i odgovornosti svakog proizvođača, uključujući ugovorne proizvođače, kao i svaku predloženu proizvodnu lokaciju ili pogon uključen u proizvodnju i provjeru kakvoće.

(c) Na biološke lijekove primjenjuju se sljedeći dodatni podaci.

Treba opisati i dostaviti porijeklo polaznih materijala.

Što se tiče posebnih mjera za sprječavanje prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije, podnositelj zahtjeva mora dokazati da je djelatna tvar u skladu s Uputama o smanjivanju rizika prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u Službenom listu Europske unije.

Pri korištenju banaka stanica, valja dokazati da se karakteristike stanica koje se koriste u proizvodnji i nakon nje nisu izmijenile.

Sjemenski sojevi, banke stanica, pulovi seruma ili plazme i druge tvari biološkog porijekla te, kada god je moguće, tvari iz kojih su ove dobivene, ispituju se na prisutnost stranih tvari.

Ako je prisutnost potencijalno patogenih stranih tvari neizbježna, odgovarajući materijali mogu se koristi samo ako daljnja obrada osigurava njihovo uklanjanje i/ili inaktivaciju, što treba potvrditi validacijom.

Kada god je moguće, proizvodnja cjepiva treba se temeljiti na sustavu sjemenskih sojeva i na provjerenim staničnim bankama. Kod bakterijskih i virusnih cjepiva karakteristike zaraznih tvari treba dokazati na sjemenskim sojevima. Uz to, za živa cjepiva atenuacijske karakteristike dokazuju se na sjemenskim sojevima; ako taj dokaz nije dostatan, atenuacijske karakteristike treba dokazati u postupku proizvodnje.

Za lijekove koji se dobivaju od ljudske krvi ili plazme, potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke o porijeklu, kriterijima i postupcima prikupljanja, prijevozu i skladištenju ishodnih tvari u skladu s odredbama Dijela III. ovog Priloga.

Treba opisati proizvodne pogone i opremu.

▼M2

(d) Treba navesti ispitivanja i kriterije prihvaćanja koji se primjenjuju na svakom kritičnom koraku proizvodnje, podatke o kakvoći i provjeri intermedijera te validaciju i/ili evaluaciju postupka proizvodnje, kako je to prikladno.

(e) Ako je prisutnost potencijalno patogenih stranih tvari neizbježna, odgovarajući materijali koristi se samo ako daljnja obrada osigurava njihovo uklanjanje i/ili inaktivacija, što treba validirati te priložiti u dijelu dokumentacije o ocjeni sigurnosti od kontaminacije virusima.

(f) Treba navesti opis i obrazloženje značajnih izmjena proizvodnog postupka tijekom razvoja i/ili izmjene mjesta proizvodnje djelatne tvari.

3.2.1.3. Karakterizacija djelatne(-ih) tvari

Potrebno je priložiti podatke o strukturi i drugim svojstvima djelatne/ih tvari.

Potrebno je priložiti podatke o potvrdi strukture djelatne/ih tvari pomoću fizikalno-kemijskih i/ili imunokemijskih i/ili bioloških metoda, kao i podatke o onečišćenjima.

3.2.1.4. Provjera kakvoće djelatne(-ih) tvari

Treba navesti detaljne podatke o zahtjevu kakvoće koji se koristi u rutinskoj provjeri djelatne/ih tvari, obrazložiti odabir zahtjeva kakvoće i opis metoda ispitivanja te podatke o validaciji metoda.

Treba priložiti rezultate analize pojedinih serija proizvedenih tijekom razvoja.

3.2.1.5. Poredbeni standard i poredbene tvari

Poredbeni standardi trebaju biti utvrđeni i detaljno opisani. Ako je primjenjivo, treba koristiti kemijske i biološke referentne standarde iz Europske farmakopeje.

3.2.1.6. Primarno pakovanje djelatne tvari

Treba priložiti opis primarnog spremnika te njihove zahtjeve kakvoće.

3.2.1.7. Stabilnost djelatne(-ih) tvari

(a) Potrebno je dostaviti sažetak provedenih ispitivanja, korištenih protokola, i rezultate ispitivanja.

(b) Detaljne rezultati ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o korištenim analitičkim postupcima i validaciju ovih postupaka trebaju biti prikazani u odgovarajućem obliku

(c) Treba priložiti protokol o ispitivanju stabilnosti i izjavu o planiranim ispitivanjima stabilnosti nakon davanja odobrenja

3.2.2. *Gotovi lijek*

3.2.2.1. Opis i sastav gotovog lijeka

Treba priložiti opis gotovog lijeka i njegovog sastav. Navedeni podaci uključuju opis farmaceutskog oblika sa svim sastojcima gotovog lijeka, njihovom količinom u jediničnoj dozi, ulogom sastojaka i to za:

— djelatne/ih tvari,

— sastojke pomoćne tvari, kakva god bila njihova priroda ili korištena količina, uključujući boje, konzervanse, adjuvante, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, arome i aromatske tvari itd.,

▼M2

— vanjske sastojke lijeka koje pacijenti gutaju ili uzimaju na kakav drugi način (tvrde kapsule, meke kapsule, rektalne kapsule, obložene tablete, filmom obložene tablete itd.),

— ovi podaci trebaju biti dopunjeni svim relevantnim podacima vezanima uz vrstu spremnika i, gdje je to prikladno, načinu zatvaranja, uključujući podatke o medicinskim proizvodima pomoću kojih će se lijek koristiti ili davati i koji će se isporučivati s lijekom.

„Uobičajena terminologija”, koja se koristi pri opisivanju sastojaka lijekova, znači sljedeće, bez obzira na primjenu drugih odredbi članka 8. stavka 3. točke (c):

— za tvari koje su obuhvaćene Europskom farmakopejom ili, ako ne tamo, nacionalnom farmakopejom jedne od država članica, navodi se glavni naslov tvari iz zaglavlja dotične monografije, i citira odgovarajuća farmakopeja,

— za druge tvari, navodi se međunarodni nezaštićeni naziv (INN) koje preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, ili, ako to nije moguće, točan znanstveni naziv; tvari koje nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni točan znanstveni naziv treba navesti porijeklo i postupak dobivanja, dopunjeno, gdje je to prikladno, drugim relevantnim podacima,

— za boje, navodi se oznaka „E” koju im je dodijelila Direktiva Vijeća 78/25/EEZ od 12. prosinca 1977. o usklađivanju zakonodavstava država članica u odnosu na bojila koja se mogu dodavati lijekovima ([1]) i/ili Direktive Europskog parlamenta i Vijeća 94/36/EZ od 30. lipnja 1994. o bojilima koja se koriste u hrani ([2]).

Prilikom navođenja kvantitativnog sastava djelatne(ih) tvari u gotovom lijeku, nužno je navesti, ovisno o farmaceutskom obliku, masu ili broj jedinica biološke aktivnosti, bilo po dozi ili po jedinici mase ili volumena, za svaku djelatnu tvar.

Za djelatne tvari prisutne u obliku spoja ili derivata, mora se navesti njihova ukupna masa te, ako je potrebno i relevantno, masa aktivnog(-ih) dijela(-ova) molekule.

Za lijekove s novom djelatnom tvari, kvantitativni sastav djelatne tvari koja dolazi u obliku soli ili hidrata, treba se sustavno izražavati kao masa aktivnog dijela molekule. Za sve naknadno odobrene lijekove, s istom djelatnom tvari, kvantitativni sastav treba se izražavati na isti način.

Za tvari koje se ne mogu molekulski definirati, treba koristiti jedinice biološke aktivnosti, koje trebaju biti međunarodne jedinice prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, ako postoje. Ako za tu tvar nisu definirane međunarodne jedinice, biološka aktivnost treba biti izražena na takav način da nedvosmisleno iskazuje biološku aktivnost, uz upotrebu jedinica Europske farmakopeje gdje je to moguće.

([1]) SL L 11, 14.1.1978., str. 18.
([2]) SL L 237, 10.9.1994., str. 13.

▼M2

3.2.2.2. Farmaceutski razvoj

Ovo poglavlje treba biti posvećeno podacima o ispitivanjima tijekom razvoja provedenim da se utvrdi jesu li doza, formulacija, proizvodni postupak, primarno pakovanje, mikrobiološka svojstva i upute za korištenje lijeka odgovarajući za predviđenu upotrebu lijeka, navedenu u dokumentaciji za davanje odobrenja.

Ova ispitivanja odvojena su od rutinskih provjera kakvoće prema propisanom zahtjevu kakvoće. Trebaju se identificirati i opisati kritični parametri formulacije i proizvodnog postupka lijeka, koji mogu utjecati na reproducibilnost proizvedenih serija lijeka, djelotvornost lijeka i njegovu kakvoću. Dodatni potporni podaci, prema potrebi, trebaju se vezati na odgovarajuće dijelove Modula 4 (izvješća nekliničkih ispitivanja) i Modula 5 (izvješća kliničkih ispitivanja) dokumentacije za davanje odobrenja.

(a) Potrebno je dostaviti dokaze o kompatibilnosti djelatne i pomoćnih tvari te ključne fizičko-kemijske karakteristike djelatne tvari koje mogu utjecati na djelotvornost gotovog lijeka ili na međusobnu kompatibilnost različitih djelatnih tvari u slučaju lijekova s kombinacijom djelatnih tvari.

(b) Potrebno je obrazložiti izbor pomoćnih tvari, posebno u odnosu na njihovu predviđenu ulogu i količinu u sastavu lijeka.

(c) Potrebno je priložiti podatke o razvoju gotovog lijeka, uzimajući u obzir predloženi način primjene i upotrebu lijeka.

(d) Svako predoziranje u sastavu lijeka treba biti opravdano.

(e) Treba obratiti pozornost i dokumentirati sve fizičko-kemijske i biološke parametre bitne za djelotvornost gotovog lijeka.

(f) Potrebno je priložiti podatke o odabiru i poboljšanjima proizvodnog postupka, kao i podatke o razlikama između proizvodnog(-ih) postup(a)ka korištenog(-ih) za proizvodnju serija namijenjenih za klinička ispitivanja i postupka korištenog za proizvodnju predloženog gotovog lijeka.

(g) Potrebno je dostaviti podatke o prikladnosti unutarnjeg pakovanja za čuvanje, isporuku i primjenu lijeka. Potrebno je uzeti u obzir moguću interakciju između lijeka i unutarnjeg pakovanja.

(h) Mikrobiološka svojstva lijeka s obzirom na sterilne i nesterilne pripravke trebaju biti u skladu s propisanim u Europskoj farmakopeji.

(i) Za potrebe prilaganja odgovarajućih podatka na označivanju lijeka, potrebno je potvrditi kompatibilnosti gotovog lijeka s otapalom(-ima) ili dozirnim priborom.

3.2.2.3. Postupak proizvodnje gotovog lijeka

(a) Potrebno je priložiti opis proizvodnog postupka za davanje odobrenja prema članku 8. stavku 3. točki (d) na način koji će dati odgovarajući pregled vrsta korištenih postupka.

▼M2

U tu svrhu, opis obuhvaća najmanje sljedeće:

— navod o svim djelovima postupka proizvodnje, uključujući procesnu kontrolu i odgovarajuće zahtjeve kakvoće, tako da se može procijeniti da li bi korišteni proizvodni postupak mogao dovesti do neželjenih promjena sastojaka farmaceutskog oblika,

— u slučaju kontinuirane proizvodnje, potrebno je dostaviti sve detalje koji se odnose na mjere za osiguravanje homogenosti gotovog lijeka,

— rezultate provedenih ispitivanja validacije proizvodnog postupka ako se koristi nestandardni proizvodni postupak ili je on kritičan za proizvod,

— za sterilne lijekove, podatke o korištenim postupcima sterilizaciji i/ili aseptičkom postupku,

— detaljnu proizvodnu recepturu.

Također je potrebno navesti naziv, adresu i ulogu u proizvodnji za sve proizvođače, uključujući ugovorne proizvođače, kao i popis svih lokacija/pogona za proizvodnju i provjeru kakvoće.

(b) Potrebno je uključiti podatke o ispitivanjima koja se provode u međufazama proizvodnog postupka, u svrhu osiguravanja postojanosti proizvodnog postupka.

Ova ispitivanja su neophodna za provjeru usklađenosti gotovog lijeka s recepturom, u slučaju da se koriste metode ispitivanja za gotovi lijek koje ne uključuju određivanje sadržaja svih djelatnih tvari (ili svih pomoćnih tvari koje imaju iste zahtjeve kao djelatne tvari).

Isto se primjenjuje za slučaj kada kakvoća gotovog lijeka ovisi o ispitivanjima koja se provode u procesnoj kontroli, posebno ako je lijek u osnovi definiran njegovim postupkom proizvodnje.

(c) Potrebno je priložiti opis, dokumentaciju i rezultate validacije za kritične dijelove proizvodnje ili kritična ispitivanja sadržaja korištena u proizvodnom postupku.

3.2.2.4. Provjera pomoćnih tvari

(a) Potrebno je navesti sve tvari koje se koriste za proizvodnju pomoćne/ih tvari, uz navod gdje se koja tvar koristi u postupku proizvodnje. Navode se i podaci o kakvoći i provjeri kakvoće tih tvari. Dodatno je potrebno priložiti podatke koji dokazuju da navedeni materijali zadovoljavaju odgovarajuće standarde za svoju predviđenu primjenu.

Boje moraju, u svim slučajevima, udovoljavati propisanim uvjetima Direktive 78/25/EEZ i/ili 94/36/EZ. Uz to, boje moraju udovoljavati kriterijima čistoće utvrđenima u Direktivi 95/45/EZ s izmjenama.

(b) Za sve pomoćne tvari potrebno je priložiti zahtjeve kakvoće i obrazloženja. Treba opisati i na odgovarajući način validirati metode analize.

(c) Posebnu pažnju treba obratiti na pomoćne tvari ljudskog ili životinjskog porijekla.

▼M2

Što se tiče posebnih mjera sprječavanja prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije, podnositelj zahtjeva mora i za pomoćne tvari dokazati da je lijek proizvedenu skladu s Uputama o smanjivanju opasnosti prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u Službenom listu Europske unije.

Usklađenost s navedenim Uputama može se dokazati ili dostavljanjem, po mogućnosti, ovjernice o sukladnosti s odgovarajućom monografijom o prijenosu spongiformne encefalopatije Europske farmakopeje, ili dostavljanjem znanstvenih podataka koji podupiru tu usklađenost.

(d) Nove pomoćne tvari:

Za pomoćne tvari koje se koriste prvi put u lijeku ili za novi put primjene lijeka, potrebno je priložiti detaljne podatke o proizvodnji, karakterizaciji i provjeri kakvoće, uz pozivanje na podatke o sigurnosti primjene kako nekliničke tako i kliničke, prema prethodno opisanom formatu za djelatnu tvar.

Potrebno je dostaviti dokumentaciju s detaljnim kemijskim, farmaceutskim i biološkim podacima. Ovi podaci navode se istim redoslijedom kao u poglavlju koje se odnosi na djelatnu(-e) tvar(i) Modula 3.

Podaci o novim pomoćnim tvarima mogu se dostaviti kao zasebni dokument, u istom obliku opisanom u prethodnim odlomcima. Ako podnositelj zahtjeva nije ujedno i proizvođač nove pomoćne tvari, spomenuti zasebni dokument mora biti dostupan podnositelju zahtjeva kako bi ga on mogao predati nadležnom tijelu.

Dodatne podatke o ispitivanju toksičnosti novih pomoćnih tvari treba priložiti u Modulu 4 dokumentacije.

Klinička ispitivanja trebaju biti dio Modula 5.

3.2.2.5. Provjera kakvoće gotovog lijeka

U svrhu provjere kakvoće gotovog lijeka, proizvodnom serijom lijeka smatra se cjelina koju čine sve jedinice farmaceutskog oblika proizvedene od iste početne količine tvari koja je bila podvrgnuta istim uvjetima proizvodnje i/ili sterilizacije, odnosno, u slučaju kontinuirane proizvodnje, ukupna količina lijeka proizvedena u određenom vremenskom periodu.

Osim u slučaju opravdanog obrazloženja, najveće dozvoljeno odstupanje sadržaja djelatne tvari u gotovom lijeku smije biti ± 5 % u trenutku proizvodnje.

Potrebno je priložiti detaljne podatke o zahtjevima kakvoće (za puštanje u promet i u roku valjanosti), obrazloženje izbora zahtjeva kakvoće, opis analitičkih postupaka i podatke o validaciji.

3.2.2.6. Poredbeni standardi ili tvari

Potrebno je identificirati i detaljno opisati poredbene pripravke i standarde koji se koriste za provjeru kakvoće gotovog lijeka, ako nisu prethodno opisani u dijelu dokumentacije o djelatnoj tvari.

▼M2

3.2.2.7. Pakovanje gotovog lijeka

Potrebno je dostaviti opis unutarnjeg pakovanja i načina zatvaranja, uključujući popis svih materijala koji dolaze u doticaj s lijekom te njihove zahtjeve kakvoće. Zahtjevi kakvoće moraju uključivati opis i identifikaciju. Prema potrebi prilažu se opis (s validacijom) nefarmakopejskih metoda.

Za nefunkcionalne materijale vanjskog pakovanja potrebno je priložiti samo kratak opis. Za funkcionalne materijale vanjskog pakovanja, potrebno je priložiti i dodatne podatke.

3.2.2.8. Stabilnost gotovog lijeka

(a) Potrebno je dostaviti sažetak provedenih vrsta ispitivanja stabilnosti, korištenih protokola te rezultata ispitivanja;

(b) Detaljne rezultate ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o analitičkim postupcima korištenim za dobivanje rezultata, te podatke o validaciji tih postupaka treba priložiti u odgovarajućem obliku; za cjepiva treba dostaviti podatke o kumulativnom ispitivanju stabilnosti, ako je primjenjivo;

(c) Potrebno je dostaviti podatke o protokolu i planiranim ispitivanjima stabilnosti nakon davanja odobrenja.

4. MODUL 4.: IZVJEŠĆA O NEKLINIČKIM ISPITIVANJIMA

4.1. **Oblik i prikaz**

Opći sadržaj Modula 4. obuhvaća sljedeće dijelove:

— Sadržaj

— Izvješća o ispitivanjima

  — *Farmakologija*

    — Farmakodinamika, primarna

    — Farmakodinamika, sekundarna

    — Farmakologija sigurnosti primjene

    — Farmakodinamičke interakcije

  — *Farmakokinetika*

    — Analitičke metode i izvješća o validaciji

    — Apsorpcija

    — Raspodjela

    — Metabolizam

    — Izlučivanje

    — Farmakokinetičke interakcije (nekliničke)

    — Ostala farmakokinetička ispitivanja

  — *Toksikologija*

    — Toksičnost pojedinačne doze

    — Toksičnost ponovljenih doza

    — Genotoksičnost

      — In vitro

      — In vivo (uključujući potporne toksikološko-kinetičke evaluacije)

    — Kancerogenost

      — Dugotrajna ispitivanja

      — Kratkotrajna ili srednje duga ispitivanja

▼M2

— Ostala ispitivanja

— Ispitivanja toksičnog utjecaja na reprodukciju i razvoj

— Plodnost i rani embrionalni razvoj

— embrio-fetalni razvoj

— prenatalni i postnatalni razvoj

— ispitivanja u kojima se potomstvo (mladunčad) dozira i/ili dodatno prati

— Lokalna podnošljivost

— *Ostala ispitivanja toksičnosti*

— Antigenost

— Imunotoksičnost

— Mehanistička ispitivanja

— Ovisnost

— Metaboliti

— Onečišćenja

— Ostalo

— Literaturni podaci

4.2. **Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi**

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće.

1. Farmakološka i toksikološka ispitivanja moraju utvrditi:

   (a) potencijalnu toksičnost lijeka i bilo koje opasne ili neželjene toksične učinke koji mogu nastati u predloženim uvjetima primjene u ljudi; navedeno treba procijeniti u odnosu na predmetna patološka stanja;

   (b) farmakološka svojstva lijeka, kvalitativni i kvantitativni aspekt predložene primjene u ljudi. Svi rezultati ispitivanja moraju biti vjerodostojni i primjenjivi. Ako je prikladno, treba upotrijebiti matematičke i statističke postupke u planu eksperimentalnih metoda i u vrednovanju rezultata.

   Dodatno, kliničaru je potrebno dati informaciju o terapijskom i toksikološkom potencijalu lijeka.

2. Za biološke lijekove, kao što su imunološki lijekovi i lijekovi dobiveni iz ljudske krvi i plazme, zahtjevi ovog Modula mogu biti prilagođeni pojedinačnom lijeku; stoga program potrebnih ispitivanja mora obrazložiti podnositelj.

   Pri uspostavi programa ispitivanja valja uzeti u obzir sljedeće:

   sva ispitivanja koja zahtijevaju opetovanu primjenu lijeka budu tako provedena, da se vodi računa o mogućoj indukciji i interferenciji antitijela;

   treba voditi računa o ispitivanju reproduktivne funkcije, embrio-fetalne i perinatalne toksičnosti, te mogućnosti mutagenog i kancerogenog djelovanja. Kada su ostale tvari koje nisu djelatne tvari razlog neželjenih pojava, validacija njihovog uklanjanja može zamijeniti druga ispitivanja.

▼M2

3. Toksikologija i farmakokinetika pomoćne tvari koja se prvi put primjenjuje u farmaceutici mora biti ispitana.

4. Kada postoji mogućnost značajne razgradnje tijekom čuvanja lijeka, mora se razmotriti toksikologija razgradnih produkata.

4.2.1. *Farmakologija*

Farmakološka ispitivanja moraju slijediti dva različita pristupa.

— Prvo, postupke koji se odnose na predloženu terapijsku uporabu treba primjereno istražiti i opisati. Ako je moguće, treba izvoditi priznata i validirana in vivo i in vitro određivanja sadržaja. Nove eksperimentalne tehnike moraju biti opisane do takvih pojedinosti koje omogućuju njihovo ponavljanje. Rezultate treba izraziti kvantitativno, koristeći npr., krivulja doza-učinak, krivulja vrijeme-učinak itd. Dobivene rezultate, kada je moguće, potrebno je usporediti s podacima koji se odnose na tvar ili tvari sa sličnim terapijskom djelovanjem.

— Drugo, treba ispitati moguće neželjene farmakodinamičke učinke tvari na fiziološke funkcije. Ispitivanja trebaju biti izvedena u predviđenom terapijskom rasponu i iznad njega. Eksperimentalne tehnike, osim ako su dio standardne procedure, moraju biti opisane do takvih detalja da se mogu ponoviti, a ispitivač mora utvrditi njihovu valjanost. Svaku sumnju na promijenjeni odgovor koji rezultira iz ponovljene primjene tvari treba istražiti.

Za farmakodinamičku interakciju lijekova, ispitivanja kombinacija djelatnih tvari mogu biti potaknuta farmakološkom pretpostavkom ili znacima terapijskog učinka. U prvom slučaju farmakodinamička ispitivanja trebaju pokazati interakcije koje u terapijskoj primjeni mogu biti korisne. U drugom slučaju gdje je znanstveno opravdanje za kombinaciju traženo kroz terapijsko eksperimentiranje, ispitivanje će odrediti da li se očekivani učinci kombinacija mogu dokazati na životinjama, a značaj bilo kojeg od sporednih učinaka potrebno je istražiti.

4.2.2. *Farmakokinetika*

Farmakokinetičkim ispitivanjima prati se put djelatne tvari i njenih metabolita u organizmu, a podrazumijeva ispitivanja apsorpcije, raspodjele, metabolizma (biotransformacije) i izlučivanja navedene tvari.

Ispitivanja ovih različitih faza mogu biti provedena fizikalnim, kemijskim ili biološkim metodama, kao i promatranjem stvarne farmakodinamičke aktivnosti same tvari.

Podaci o raspodjeli i izlučivanju neophodni su u svim slučajevima kada su takvi podaci prijeko potrebni za utvrđivanje doze za ljude, te za kemoterapijske tvari (antibiotike itd.) i tvari čija uporaba ovisi o njihovim nefarmakodinamičkim učincima (npr. brojna dijagnostička sredstva itd.).

In vitro ispitivanja mogu se provoditi s prednošću uporabe humanog materijala u usporedbi s materijalom životinjskog podrijetla (tj. vezanje proteina, metabolizam, interakcija lijek-lijek).

▼M2

Nužna su farmakokinetička ispitivanja svih farmakološki djelatnih tvari. U slučaju novih kombinacija poznatih tvari, koje su ispitane u skladu s odredbama ove Direktive, farmakokinetička ispitivanja možda nisu potrebna ako ispitivanja toksičnosti i terapijskih učinaka opravdavaju njihovo izostavljanje.

Farmakokinetički program mora biti izrađen na način koji će omogućiti usporedbu i ekstrapolaciju podataka dobivenih ispitivanjima životinja i ljudi.

4.2.3. *Toksikologija*

(a) Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanje toksičnosti pojedinačne doze podrazumijeva kvalitativno i kvantitativno ispitivanje toksičnih reakcija, koje mogu biti rezultat primjene pojedinačne doze djelatne tvari ili više tvari koje se nalaze u lijeku, u omjerima i fizičko-kemijskom stanju u kojima su nazočni u lijeku.

Ispitivanje akutne toksičnosti mora se provesti u skladu s odgovarajućim smjernicama koje objavljuje Agencija.

(b) Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti nakon ponovljene doze trebaju otkriti fiziološke i/ili anatomsko-patološke promjene izazvane opetovanom primjenom ispitivane djelatne tvari ili kombinacije djelatnih tvari te odrediti povezanost promjena s doziranjem.

Općenito je potrebno obaviti dva ispitivanja: jedno kratkotrajno koje traje dva do četiri tjedna, i drugo dugotrajano ispitivanje. Trajanje dugotrajnog ispitivanja ovisit će o uvjetima kliničke primjene. Njegova svrha je opisati moguće nuspojave na koje treba obratiti pozornost u kliničkim ispitivanjima. Trajanje je određeno u odgovarajućim smjernicama koje objavljuje Agencija.

(c) Genotoksičnost

Svrha ispitivanja mutagenog i klastogenog potencijala jest otkrivanje promjena koje neka tvar može prouzročiti u genetskom materijalu pojedinaca ili stanica. Mutagene tvari mogu predstavljati opasnost za zdravlje jer izlaganje mutagenu može izazvati germinativne mutacije, s mogućnošću nasljednih poremećaja, i s rizikom pojave somatskih mutacija uključujući one koje dovode do karcinoma. Ova ispitivanja obvezatna su za svaku novu tvar.

(d) Karcinogenost

Ispitivanja za otkrivanje karcinogenih učinaka obično su obvezatna:

1. Ta ispitivanja obavljaju se za svaki lijek čija medicinska uporaba očekivano traje kroz dulje razdoblje pacijentova života, bilo neprekidno, ili s povremenim prekidima.

2. Ova ispitivanja preporučuju se za neke lijekove ako postoje razlozi za zabrinutost u vezi njihove moguće karcinogenosti, npr. zbog proizvoda iz iste kategorije ili slične strukture, ili na temelju dokaza iz istraživanja toksičnosti ponovljenih doza.

▼M2

3. Ispitivanja spojeva kojima je dokazana genotoksičnost nisu potrebna, jer postojeća karcinogenost za više vrsta sugerira opasnost i za ljude. Ako se takav lijek namjerava dugoročno primjenjivati u ljudi, dugotrajna ispitivanja mogu biti potrebna za otkrivanje ranog tumorskog učinka.

(e) Reproduktivna i razvojna toksičnost

Istraživanje mogućeg narušavanja muških i ženskih reproduktivnih funkcija kao i štetnih učinaka na potomstvo provodi se putem odgovarajućih ispitivanja.

Ova ispitivanja obuhvaćaju ispitivanje učinaka na mušku ili žensku reproduktivnu funkciju, ispitivanje toksičnih i teratogenih učinaka u svim stadijima razvoja, od začeća do spolne zrelosti kao i prikrivene učinke, ako je lijek koji se ispituje primijenjen na žensku osobu tijekom trudnoće.

Izostavljanje ovih ispitivanja mora biti odgovarajuće opravdano.

Ovisno o indikaciji lijeka, ponekad mogu biti opravdana i dodatna ispitivanja koja se odnose na razvoj ploda tijekom primjene lijeka.

Ispitivanja embrio/fetalne toksičnosti obično se provode na dvije vrste sisavaca, od kojih jedna ne može biti iz roda glodavaca. Perinatalna i postnatalna ispitivanja provode se na najmanje jednoj vrsti. Ako je metabolizam lijeka u određene vrste poznat i sličan onom u ljudi, poželjno je uključiti tu vrstu. Također je poželjno da je jedna od vrsta ista kao ona u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze.

Prilikom određivanja plana ispitivanja valja uzeti u obzir razinu znanstvenih spoznaja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

(f) Lokalna podnošljivost

Svrha ispitivanja lokalne podnošljivosti je utvrditi da li su lijekovi (i djelatna tvar i pomoćne tvari) podnošljivi na dijelovima tijela, koji mogu doći u kontakt s lijekom kao rezultat njegove primjene u kliničkoj uporabi. Program ispitivanja treba biti takav da se bilo koji mehanički učinak primjene ili samo fizičko-kemijsko djelovanje lijeka može razlikovati od toksikoloških ili farmakodinamičkih učinaka.

Ispitivanje lokalne podnošljivosti potrebno je provoditi s lijekom koji je namijenjen za ljudsku uporabu, primjenjujući iste sastojke i/ili pomoćne tvari u kontrolnoj/kontrolnim skupini/skupinama. Ako je potrebno trebaju se uključiti kontrolne skupine s pozitivnom kontrolom.

Plan ispitivanja lokalne podnošljivosti (izbor vrsta, trajanje, učestalost i način primjene, doze) ovisit će o predmetu istraživanja i predloženim uvjetima primjene u kliničkoj uporabi. Ispitivanje reverzibilnosti lokalnih oštećenja treba provesti u slučaju potrebe.

Ispitivanja na životinjama mogu biti zamijenjena validiranim ispitivanjima u in vitro uvjetima čiji su rezultati usporedive kvalitete i primjenjivosti u svrhu procjene sigurnosti.

▼M2

Za kemijske tvari koje se primjenjuju na kožu (npr. dermalno, rektalno, vaginalno), treba se procijeniti senzibilizirajući potencijal najmanje jednim od raspoloživih testova (određivanje na zamorcima ili na lokalnim limfnim čvorovima).

5. MODUL 5.: IZVJEŠĆA O KLINIČKIM ISPITIVANJIMA

5.1. **Oblik i prikaz**

Opći sadržaj Modula 5. obuhvaća sljedeće dijelove:

— Sadržaj izvješća o kliničkim ispitivanjima

— Tablični popis svih kliničkih studija

— Izvješća o kliničkim ispitivanjima

  — *Izvješća o bio-farmaceutskim* ispitivanjima

    — Izvješća o ispitivanju bioraspoloživosti

    — Izvješća o usporednom ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije

    — Izvješće o ispitivanju in vitro – in vivo korelacije

    — Izvješća o bioanalitičkim i analitičkim metodama

  — *Izvješća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu*

    — Izvješća o ispitivanju vezanja za proteine plazme

    — Izvješća o ispitivanjima metabolizma u jetri i ispitivanjima interakcija

    — Izvješća o ispitivanjima u kojima su korišteni drugi humani biomaterijali

  — *Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima*

    — Izvješća o ispitivanju farmakokinetike i inicijalne podnošljivosti na zdravim ispitanicima

    — Izvješća o ispitivanju farmakokinetike i inicijalne podnošljivosti na bolesnicima

    — Izvješća o farmakokinetičkom ispitivanju intrinzičkog čimbenika

    — Izvješća o farmakokinetičkom ispitivanju ekstrinzičkog čimbenika

    — Izvješća o farmakokinetičkom ispitivanju populacije

  — *Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima*

    — Izvješća o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim ispitivanjima na zdravim ispitanicima

    — Izvješća o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim ispitivanjima na bolesnicima

  — *Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti primjene*

    — Izvješća o kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju

▼M2

— Izvješća o nekontroliranim kliničkim ispitivanjima

— Izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja, uključujući bilo koje formalno integrirane analize, meta-analize i vezane analize

— Ostala izvješća o ispitivanjima

— *Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet*

— Literaturni podaci

5.2. **Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi**

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće.

(a) Klinički podaci koji se navode prema članku 8. stavku 3. točki i. i članku 10. stavku 1. moraju omogućiti donošenje zadovoljavajuće osnovanog i znanstveno valjanog mišljenja o tome udovoljava li lijek kriterije za davanja odobrenja za stavljanje u promet. Posljedično, osnovni zahtjev je da treba dostaviti rezultate svih kliničkih ispitivanja, što znači i povoljne i nepovoljne.

(b) Kliničkim ispitivanjima uvijek moraju prethoditi odgovarajuća farmakološka i toksikološka testiranja koja se provode na životinjama u skladu s uvjetima Modula 4 ovog Priloga. Ispitivač se mora upoznati sa zaključcima proizašlim iz farmakoloških i toksikoloških ispitivanja te mu stoga podnositelj zahtjeva mora osigurati barem upute za ispitivača koje sadrže sve bitne podatke poznate prije započinjanja kliničkih pokusa uključujući kemijske, farmaceutske i biološke podatke, toksikološke, farmakokinetske i farmakodinamske podatke kod životinja i rezultate ranijih kliničkih ispitivanja, s dostatnim podacima kojima se može opravdati priroda, opseg i duljina trajanja predloženog ispitivanja; cjelokupna farmakološka i toksikološka izvješća dostavljaju se na zahtjev. Sve dostupne karakteristike materijala humanog i životinjskog porijekla trebaju se istražiti prije početka ispitivanja kako bi se osiguralo da se ne dogodi prijenos infektivnih agensa.

(c) Nositelji odobrenja moraju se pobrinuti da vlasnici podataka iz ključnih dokumenata o kliničkim pokusima (uključujući test liste), osim medicinskih dosjea ispitanika, iste čuvaju:

— najmanje 15 godina nakon završetka ili prekida ispitivanja,

— ili najmanje dvije godine nakon davanja posljednjeg odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Europskoj zajednici i kada u Europskoj zajednici više nema očekivanih ili planiranih zahtjeva za davanje takvog odobrenja,

— ili najmanje dvije godine nakon formalnog prekida kliničkog razvoja ispitivanog proizvoda.

Medicinsku dokumentaciju ispitanika čuva se u skladu s važećim propisima i najduljim mogućim razdobljem koje dopušta bolnica, ustanova ili privatna praksa.

Dokumenti se mogu čuvati i dulje, ako pak tako zahtijevaju važeći propisi ili sporazum sa naručiteljem kliničkog ispitivanja. Naručitelj kliničkog ispitivanja obavješćuje bolnicu, ustanovu odnosno privatnu praksu o tome da dokumente više nije potrebno čuvati.

▼M2

Naručitelj kliničkog ispitivanja ili drugi vlasnik podataka treba čuvati i svu ostalu dokumentaciju koja pripada ispitivanju toliko dugo koliko lijek ima odobrenje za stavljanje u promet. Ova dokumentacija uključuje: plan kliničkog ispitivanja s razlozima, ciljeve, statistički plan i metodologiju kliničkog ispitivanja, s uvjetima pod kojima je provođeno i upravljano, te pojedinosti o ispitivanom lijeku, korištenom referentnom lijeku i/ili placebu; standardne operativne postupke; sva pisana mišljenja o planu i procedurama; uputu za ispitivača; test liste za svakog sudionika ispitivanja; završno izvješće; potvrde o nadzoru, ako postoji. Završno izvješće zadržava naručitelj kliničkog ispitivanja ili naknadni vlasnik pet godina nakon isteka valjanosti odobrenja za promet predmetnog lijeka.

Uz to, za ispitivanja koja se provode unutar Europske zajednice, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dužan se pobrinuti za arhiviranje dokumentacije u skladu s odredbama Direktive 2001/20/EZ i primjenu detaljnih smjernica.

Svaka promjena vlasništva nad podacima bilježi se.

Pristup nadležnih tijela svim podacima i dokumentima moguć je na zahtjev.

(d) Podaci o svakom kliničkom ispitivanju moraju biti dovoljno iscrpni da bi se na temelju njih moglo objektivno prosuditi o:

— planu kliničkog ispitivanja, uključujući glavne razloge, ciljeve i statistički plan i metodologiju kliničkog ispitivanja, s uvjetima pod kojima je isto provedeno i vođeno, pojedinosti o primijenjenom ispitivanom lijeku,

— potvrdi/ama o nadzoru, ako postoje,

— popisu ispitivača, gdje svaki od njih navodi svoje ime, adresu, položaj, kvalifikacije i klinička zaduženja, mjesto provođenja ispitivanja te informacije o svakom pojedinačnom bolesniku, uključujući test liste za svakog sudionika ispitivanja,

— završno izvješće s potpisom ispitivača, a za multicentrična ispitivanja, potpise svih ispitivača ili koordinatora (glavnog) ispitivača.

(e) Gore navedene pojedinosti kliničkih ispitivanja dostavljaju se nadležnim tijelima. Ipak, u dogovoru s nadležnim tijelima, podnositelj zahtjeva može izostaviti dio ovih podataka. Cjelovita se dokumentacija u tom slučaju dostavlja na zahtjev.

Ispitivač u svojim zaključcima na temelju eksperimentalnih dokaza iskazuje svoje mišljenje o sigurnosti primjene lijeka u uobičajenim uvjetima korištenja, njegovu podnošljivosti, djelotvornost i sve korisne informacije vezane uz indikacije i kontraindikacije, doziranje i prosječno trajanje liječenja kao i posebne mjere opreza koje treba primjenjivati tijekom liječenja te klinički simptomi predoziranja. Kod izvješćivanja o rezultatima multicentričnog ispitivanja, glavni ispitivač u zaključcima iskazuje svoje mišljenje o sigurnosti primjene i djelotvornosti ispitivanog lijeka u ime svih centara.

▼M2

(f) Klinička zapažanja iz svakog ispitivanja trebaju biti sažeta tako da ukazuju na:

1. broj i spol liječenih ispitanika;

2. odabir i dobnu raspodjelu po skupinama bolesnika koji su ispitivani te usporednim test skupinama;

3. broj bolesnika preuranjeno isključenih iz ispitivanja te razlozi za takvo isključenje;

4. ako su provedena kontrolirana ispitivanja pod gore navedenim uvjetima, je li kontrolna skupina:

— nije primala terapiju,

— primala placebo,

— primala drugi lijek poznatog učinka,

— primala drugu terapiju;

5. učestalost uočenih nuspojava;

6. detalje koji se odnose na bolesnike koji mogu imati povećani rizik, npr. starije osobe, djeca, trudnice ili žene s menstruacijom, ili one čije fiziološko ili patološko stanje zahtijeva posebno postupanje;

7. parametre ili kriterije ocjene djelotvornosti i rezultate pod uvjetima tih parametara;

8. statističku ocjenu rezultata kada to proizlazi iz dizajna ispitivanja i uključenih promjenjivih čimbenika.

(g) Uz to, ispitivač uvijek navodi svoja opažanja o:

1. bilo kojem znaku navikavanja, ovisnosti ili poteškoća pri prestanku liječenja kod bolesnika;

2. bilo kojoj interakciji koja je bila opažena s drugim lijekom istodobno primijenjenim;

3. kriterijima koji određuju isključivanje određenih bolesnika iz ispitivanja;

4. bilo kojem smrtnom ishodu koji nastupi tijekom ispitivanja ili unutar razdoblja praćenja.

(h) Podaci koji se odnose na novu kombinaciju djelatnih tvari moraju biti istovjetni onima potrebnim za nove lijekove i moraju biti potkrijepljeni dokazima o sigurnosti primjene i djelotvornosti kombinacije.

(i) Potpuno ili djelomično izostavljanje podataka mora biti obrazloženo. Ako se pojave neočekivani rezultati tijekom provođenja ispitivanja, moraju se započeti neklinička toksikološka i farmakološka ispitivanja i postojeća revidirati.

(j) Ako je lijek namijenjen dugotrajnoj primjeni, trebaju biti priloženi detaljni podaci o bilo kakvoj promjeni farmakološkog djelovanja nakon ponovljenog davanja, kao i utemeljenje dugotrajnog doziranja.

5.2.1. *Izvješća o bio-farmaceutskim ispitivanjima*

Treba priložiti izvješća o ispitivanju bioraspoloživosti, izvješća o usporednom ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije, izvješća o in vitro i in vivo korelacijskom ispitivanju te bioanalitičke i metode analize.

Dodatno, ocjenu bioraspoloživosti treba provesti kada je neophodno prikazati bioekvivalenciju lijeka prema članku 10. stavku 1. točki (a).

▼M2

5.2.2. *Izvješća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu*

U smislu ovog Priloga, humani biomaterijal jesu proteini, stanice, tkiva i pripadajući materijali dobiveni iz humanih izvora koji se upotrebljavaju in vitro ili ex vivo za ocjenu farmakokinetičkih značajki djelatne tvari.

U tom smislu, prilažu se izvješća o ispitivanju vezanja za proteine plazme, ispitivanjima metabolizma u jetri i ispitivanjima interakcija djelatne tvari te ispitivanjima u kojima su korišteni drugi humani biomaterijali.

5.2.3. *Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima*

(a) Opisuju se sljedeća farmakokinetička svojstva:

— apsorpcija (brzina i opseg),

— raspodjela,

— metabolizam,

— izlučivanje.

Opisuju se klinički bitne značajke, uključujući utjecaj kinetičkih podataka na režim doziranja posebno kod bolesnika koji imaju povećani rizik, te razlike između ljudi i životinjskih vrsta korištenih u nekliničkim ispitivanjima.

Kao dodatak standardnim farmakokinetičkim ispitivanjima višestrukih uzoraka, populacijske farmakokinetičke analize temeljene na rijetkim uzorcima tijekom kliničkog ispitivanja mogu također upućivati na pitanja o doprinosima unutarnjih i vanjskih čimbenika na raspoloživost u odnosu doza-farmakokinetički odgovor. Izvješća o farmakokinetičkim i inicijalnim ispitivanjima podnošljivosti na zdravim ispitanicima i bolesnicima, izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima kojima se ocjenjuje učinak intrinzičkih i ekstrinzičkih čimbenika te izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na populaciji trebaju biti dani.

(b) Ako se lijek uobičajeno primjenjuje istodobno s drugim lijekovima, treba navesti podatke o provedenim ispitivanjima zajedničke primjene kako bi se dokazale moguće promjene farmakološkog učinka.

Potrebno je ispitati farmakokinetičke interakcije djelatne tvari i drugih lijekova ili tvari.

5.2.4. *Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima*

(a) Treba biti prikazan farmakodinamički učinak u korelaciji s djelotvornošću uključujući:

— odnos doze i odgovora i njegov vremenski tijek,

— opravdanost doziranja i uvjete primjene,

— mehanizam učinka, ako je moguće.

Treba opisati i farmakodinamički učinak koji nije povezan s djelotvornošću.

Opis farmakodinamičkih učinaka kod ljudi nije sam po sebi dovoljan za opravdanje zaključaka koji se odnose na bilo koji posebni potencijalni terapeutski učinak.

(b) Ako se lijek uobičajeno primjenjuje istodobno s drugim lijekovima, treba navesti podatke o provedenim ispitivanjima zajedničke primjene kako bi se dokazale moguće promjene farmakološkog učinka.

▼M2

Potrebno je ispitati farmakodinamičke interakcije djelatne tvari i drugih lijekova ili tvari.

5.2.5. *Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti*

5.2.5.1. Izvješća o kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju

Općenito, klinička ispitivanja treba provesti kao „kontrolirana klinička ispitivanja" ako je moguće, randomizirana i ako je prikladno, u usporedbi s placebom i u usporedbi s lijekom s utvrđenom primjenom i dokazanom terapijskom vrijednošću; bilo koji drugi dizajn treba biti opravdan. Tretiranje kontrolnih skupina će se razlikovati od slučaja do slučaja i, također, će ovisiti o etičkim okolnostima i terapijskom području; prema tome, u nekim slučajevima, može biti primjerenije usporediti djelotvornost novog lijeka s lijekom s utvrđenom primjenom i dokazanom terapijskom vrijednošću, nego s učinkom placeba.

1. Što je više moguće, posebno u ispitivanjima u kojima se učinak lijeka ne može objektivno izmjeriti, treba poduzeti korake kako bi se izbjegla pristranost, uključujući metode slučajnog odabira i maskiranja.

2. Plan ispitivanja mora sadržavati temeljit opis statističkih metoda koje će se koristiti, broj i razloge za uključivanje bolesnika (uključujući proračune vrijednosti ispitivanja), stupanj važnosti, koji će se koristiti, te opis statističke jedinice. Mjere poduzete kako bi se izbjegla pristranost, posebno metode slučajnog odabira, trebaju biti dokumentirane. Uključivanje velikog broja ispitanika u ispitivanje ne smije se smatrati adekvatnom zamjenom za primjereno kontrolirano ispitivanje.

Podaci o sigurnosti primjene trebaju biti ocijenjeni vodeći računa o smjernicama Komisije, s osobitim osvrtom na događaje koji su doveli do promjene doze ili potrebe za istovremenom primjenom drugog lijeka, ozbiljnim štetnim događajima, događajima koji rezultiraju izuzećem ispitanika i smrtnim ishodima. Svaki bolesnik ili skupina bolesnika s povećanim rizikom trebaju biti identificirani i posebnu pažnju treba obratiti potencijalno osjetljivim bolesnicima koji mogu biti prisutni u malom broju, npr. djeca, trudnice, krhke starije osobe, populacija s poznatim abnormalnostima metabolizma ili izlučivanja itd. Implikacija evaluacije sigurnosti primjene za moguću primjenu lijeka treba biti opisana.

5.2.5.2. Izvješća o nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja i ostala izvješća o kliničkim ispitivanjima

Treba priložiti ova izvješća.

5.2.6. *Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet*

Ako lijek već ima odobrenje za stavljanje u promet u trećim zemljama, trebaju biti priloženi podaci vezani za nuspojave predmetnog lijeka i lijekova koji sadrže istu djelatnu tvar(i), ako je moguće u odnosu na potrošnju lijeka.

▼M2

5.2.7. *Test liste i popis podataka o pojedinim bolesnicima*

Pri podnošenju zahtjeva u skladu s odgovarajućim smjernicama koje objavljuje Agencija, test liste i pojedinačni popisi podataka o bolesnicima slažu se prema istom redoslijedu kao i izvješća iz kliničkih ispitivanja te se označuju prema ispitivanju.

DIO II.

POSEBNI ZAHTJEVI I DOKUMNETACIJA ZADAVANJE ODOBRENJA

Neki lijekovi pokazuju posebna svojstva koja zahtijevaju prilagodbu svih uvjeta iz zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje u promet navedenih u dijelu I. ovog Priloga. Kako bi se uzele u obzir ove posebne situacije, podnositelji zahtjeva trebaju slijediti odgovarajući i prilagođeni oblik dokumentacije za davanje odobrenja.

1. PROVJERENA MEDICINSKA UPORABA

Na lijekove čija(-e) djelatna(-e) tvar(i) ima(ju) „provjerenu medicinsku uporabu" prema članku 10. stavku 1. točki (a) podtočki ii., poznatu djelotvornost i prihvatljivu razinu sigurnosti primjene, primjenjuju se sljedeća posebna pravila.

Podnositelj zahtjeva prilaže module 1, 2 i 3 kako opisuje dio I. ovog Priloga.

Za Module 4 i 5 iscrpni znanstveni literaturni podaci obuhvaćaju neklinične i kliničke značajke.

Za dokazivanje provjerene medicinske uporabe primjenjuju se sljedeća posebna pravila:

(a) Čimbenici koje treba uzeti u obzir kako bi se potvrdila provjerena medicinska uporaba sastojaka lijeka su:

— trajanje razdoblja u kojem se tvar već koristi,

— količina tvari koja se koristi,

— stupanj znanstvenog zanimanja za primjenu tvari (koji se odražava u objavljenim znanstvenim radovima), i

— usklađenost znanstvenih ocjena.

Stoga za uspostavu provjerene medicinske uporabe za različite tvari mogu biti potrebna različita vremenska razdoblja. U svakom slučaju, pak, razdoblje potrebno za uspostavu provjerene medicinske uporabe sastojaka lijeka ne smije biti kraće od jednog desetljeća od prve sustavne i dokumentirane uporabe te tvari kao lijeka u Zajednici.

(b) Dokumentacija koju dostavlja podnositelj zahtjeva treba obuhvaćati sve aspekte ocjene sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti, te referentnu literaturu ili upućivanje na istu, vodeći računa o ispitivanjima prije i nakon stavljanja lijeka u promet i objavljene znanstvene radove o iskustvima u epidemiološkim ispitivanjima, a posebno u komparativnim epidemiološkim ispitivanjima. Sva dokumentacija, i povoljna i nepovoljna za lijek, mora biti priložena. U smislu odredbi o „provjerenoj medicinskoj uporabi" posebno je nužno razjasniti da i „literaturne reference" na druge izvore dokaza (ispitivanja nakon stavljanja u promet, epidemiološka ispitivanja itd.), a ne samo podaci vezani uz ispitivanja i pokuse, mogu poslužiti kao valjani dokaz sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka ako se u zahtjevu na zadovoljavajući način objašnjava i obrazlaže korištenje tih izvora informacija.

▼M2

(c) Osobitu pažnju treba posvetiti svim izostavljenim podacima te priložiti obrazloženje kojim se dokazuje prihvatljiva razina sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti iako neka ispitivanja nedostaju.

(d) Izvješća stručnjaka o nekliničkoj i/ili kliničkoj dokumentaciji moraju objasniti važnost svih priloženih podataka koji se odnose na lijek drugačiji od onog za koji se traži odobrenje. Mora se prosuditi može li se ispitivani lijek smatrati sličnim lijeku za koji je dano odobrenje za stavljanje u promet usprkos razlikama koje postoje.

(e) Iskustva nakon stavljanja u promet s drugim lijekovima koji sadrže iste sastojke posebno su važna i podnositelj zahtjeva treba staviti poseban naglasak na ove izvore.

2. ISTOVRSNI LIJEKOVI

(a) Zahtjevi koji se temelje na članku 10. stavku 1. točki (a) podtočki i. (istovrsni lijekovi) sadrže podatke opisane u modulima 1, 2 i 3 dijela I. ovog Priloga, pod uvjetom da je podnositelj zahtjeva dobio suglasnost nositelja izvornog odobrenja za stavljanje u promet, za pozivanje na sadržaj njegovih Modula 4 i 5.

(b) Zahtjevi koji se temelje na članku 10. stavku 1. točki (a) podtočki iii. (istovrsni, tj. generički lijekovi) sadrže podatke opisane u modulima 1, 2 i 3 dijela I. ovog Priloga zajedno s podacima koji dokazuju bioraspoloživost i bioekvivalenciju s izvornim lijekom, pod uvjetom da ovaj potonji nije biološki lijek (vidjeti dio II., 4. Slični biološki lijekovi).

Neklinička/klinička izvješća/sažeci za ove lijekove posebno su usmjereni na sljedeće elemente:

— utemeljenost tvrdnje o istovrsnosti,

— sažetak o onečišćenjima u serijama djelatne(-ih) tvari, kao i onih u gotovom lijeku (a gdje je prikladno i razgradni produkti koji nastaju tijekom skladištenja) predloženih za uporabu u lijeku koji bi se stavljao u promet, zajedno s ocjenom tih onečišćenja,

— ocjenu ispitivanja bioekvivalencije ili obrazloženje o izostavljanju ispitivanja u skladu sa smjernicom o „ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije”,

— najnoviji pregled objavljenih radova bitnih za dotičnu tvar i za predmetni zahtjev. Uz članke u stručnim časopisima trebalo bi dodati komentar za ovu svrhu,

— svaku tvrdnju u sažetku opisa svojstava lijeka koja nije poznata ili izvedena iz svojstava lijeka i/ili njegove terapijske skupine treba razmotriti u nekliničkim/kliničkim izvješćima/sažecima i potkrijepiti objavljenim radovima i/ili dodatnim ispitivanjima,

— kada je primjenjivo, podnositelj zahtjeva treba dostaviti dodatne podatke koji dokazuju jednakovrijednost svojstava sigurnosti primjene i djelotvornosti različitih soli, estera ili derivata odobrene djelatne tvari uz tvrdnje o istovrsnosti.

3. DODATNI PODACI TRAŽENI U POSEBNIM SITUACIJAMA

Ako djelatna tvar istovrsnog lijeka sadrži isti djelatni dio molekule kao i izvorni odobreni lijek u obliku druge soli/estera kompleksa/derivata, potrebno je dokazati da nema promjene u farmakokinetici, farmakodinamici i/ili toksičnosti molekule koje bi mogle izmijeniti profil sigurnosti/djelotvornosti. Ako to nije slučaj, ovaj spoj smatra se novom djelatnom tvari.

▼M2

Ako je lijek namijenjen za drugu terapijsku primjenu ili je u drugom farmaceutskom obliku ili je put primjene drugačiji ili je u drugim dozama ili se drukčije dozira, treba priložiti rezultate odgovarajućih toksikoloških i farmakoloških ispitivanja i/ili kliničkih ispitivanja.

4. SLIČAN BIOLOŠKI LIJEK

Odredbe članka 10. stavka 1. točke (a) podtočke iii. ne moraju biti dostatne u slučaju bioloških lijekova. Ako podaci koji se traže u slučaju istovrsnih (generičkih) lijekova nisu dostatni za dokazivanje sličnosti dvaju bioloških lijekova, dostavljaju se dodatni podaci, a posebno toksikološki i klinički profil.

Kada zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet biološkog lijeka definiranog u dijelu I. stavku 3.2. ovog Priloga, koji se referira na izvorni lijek kojem je dano odobrenje za stavljanje u promet u Zajednici, neovisni podnositelj podnese nakon isteka razdoblja zaštite podataka, primjenjuje se sljedeći pristup.

— Podaci koje se dostavljaju nisu ograničeni na module 1, 2 i 3 (farmaceutski, kemijski i biološki podaci), nadopunjeni podacima o bioekvivalenciji i bioraspoloživosti. Vrsta i količina dodatnih podataka (tj. toksikoloških i ostalih nekliničkih i odgovarajućih kliničkih podataka) određuje se od slučaja do slučaja u skladu s odgovarajućim znanstvenim smjernicama.

— Zbog različitosti bioloških lijekova, nadležna tijela određuju potrebna ispitivanjima predviđena u Modulima 4 i 5, vodeći računa o posebnim značajkama svakog pojedinog lijeka.

Opća načela koja se primjenjuju obrađena su u smjernici koju objavljuje Agencija, vodeći računa o značajkama predmetnog biološkog lijeka. U slučaju da izvorno odobreni lijek ima više od jedne indikacije, djelotvornost i sigurnost primjene lijeka za koji se tvrdi da mu je sličan mora se opravdati ili, ako je potrebno, posebno dokazati za svaku traženu indikaciju.

5. LIJEKOVI S NOVOM KOMBINACIJOM DJELATNIH TVARI

Zahtjevi na temelju članka 10. stavka 1. točke (b) odnose se na nove lijekove koji sadrže najmanje dvije djelatne tvari koje prethodno nisu odobrene u toj kombinaciji.

Uz zahtjev za novu kombinaciju djelatnih tvari podnosi se cjelokupna dokumentacija (moduli 1 do 5). Kada je primjenjivo, navode se i podaci o mjestima proizvodnje i ocjeni sigurnosti kontaminacije slučajnim agensima.

6. DOKUMENTACIJA ZA DAVANJE ODOBRENJA U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Ako, prema članku 22., podnositelj zahtjeva može dokazati da nije u mogućnosti dostaviti opsežne podatke o djelotvornosti i sigurnosti primjene u uobičajenim uvjetima uporabe, jer:

— indikacije kojima je namijenjen predmetni lijek su tako rijetke da se od podnositelja ne može razumno očekivati prikupljanje opsežnih dokaza, ili

— uz sadašnju razinu znanstvene spoznaje, nije moguće osigurati opsežne podatke, ili

— prikupljanje takvih podataka bilo bi suprotno općenito prihvaćenim načelima medicinske etike,

▼M2

odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se izdati, uz određivanje nekih posebnih obveza.

Te obveze mogu obuhvaćati sljedeće:

— podnositelj zahtjeva dužan je dovršiti ispitivanja utvrđena planom u roku koji odredi nadležno tijelo, a čiji rezultati su temelj za ponovnu procjenu omjera koristi/rizika,

— predmetni lijek izdaje se samo na liječnički recept i u određenim slučajevima daje se samo uz strogi liječnički nadzor, po mogućnosti u bolnici, a u slučaju radiofarmaceutika daje ga ovlaštena osoba,

— uputa o lijeku i sve medicinske informacije upućuju liječnika na činjenicu da su raspoloživi podaci o predmetnom lijeku u određenom smislu za sada nedostatni.

7. MJEŠOVITI ZAHTJEVI ZA DAVANJE ODOBRENJA

Mješoviti zahtjevi za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet su oni zahtjevi gdje se dokumentacija Modula 4 i/ili 5 sastoji od kombinacije izvješća ograničenih nekliničkih i/ili kliničkih ispitivanja koje je proveo podnositelj zahtjeva i literaturnih podataka. Svi ostali Moduli u skladu su sa strukturom opisanom u dijelu I. ovog Priloga. Nadležno tijelo odlučuje o prihvaćanju predloženog oblika zahtjeva od slučaja do slučaja.

DIO III.

POSEBNE GRUPE LIJEKOVA

Ovaj Dio navodi posebne uvjete vezane uz svojstva određenih lijekova.

1. BIOLOŠKI LIJEKOVI

1.1. **Lijekovi iz krvne plazme**

Za lijekove iz ljudske krvi ili plazme i iznimno od odredbi Modula 3, dokumentacija navedena u „Podacima vezanim uz polazne materijale i sirovine” za polazne materijale iz ljudske krvi/plazme, može se nadomjestiti Glavnom dokumentacijom o plazmi ovjerenom u skladu s ovim dijelom.

(a) N a č e l a

Za potrebe ovog Priloga:

— Glavna dokumentacija o plazmi označava zasebnu dokumentaciju, odvojenu od zahtjeva za davanje odobrenja, koja sadrži sve bitne, detaljne podatke o karakteristikama cjelovite ljudske plazme korištene kao polazni materijal i/ili sirovina za proizvodnju podfrakcija ili međufrakcija, sastavnih dijelova pomoćnih tvari i djelatne/ih tvari, koji su sastavni dio lijeka ili medicinskih proizvoda koji se navode u Direktivi 2000/70/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 16. studenoga 2000. o izmjeni Direktive Vijeća 93/42/EZ u pogledu medicinskih proizvoda koji sadrže postojane derivate ljudske krvi ili ljudske plazme ([1]).

([1]) SL L 313, 13.12.2000., str. 22.

▼M2

— Svaki centar ili ustanova za frakcioniranje/obradu krvne plazme priprema i obnavlja detaljne bitne podatke iz Glavne dokumentacije o plazmi

— Podnositelj zahtjeva za stavljanje lijeka u promet ili nositelj odobrenja predaje Glavnu dokumentaciju o plazmi Agenciji ili nadležnom tijelu. Ako podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja nije i vlasnik Glavne dokumentacije o plazmi, Glavna dokumentacija o plazmi treba biti dostupna podnositelju zahtjeva odnosno nositelju odobrenja, kako bi ju predao nadležnom tijelu. U svakom slučaju, podnositelj zahtjeva odnosno nositelj odobrenja preuzima odgovornost za lijek.

— Nadležno tijelo koje ocjenjuje dokumentaciju za davanje odobrenja ne odlučuje o zahtjevu prije nego Agencija izda ovjernicu.

— Dokumentacija za davanje odobrenja, koja sadrži derivate dobivene iz krvne plazme mora se referirati na Glavnu dokumentaciju o plazmi koja se odnosi na plazmu koja se koristi kao polazni materijal/sirovina.

(b) S a d r ž a j

U skladu s odredbama članka 109., izmijenjenima Direktivom 2002/98/EZ, koja se odnosi na zahtjeve za darovatelje i ispitivanje darovanog materijala, Glavna dokumentacija o plazmi uključuje podatke o plazmi koja se koristi kao polazni materijal/sirovina, a posebno:

1. Porijeklo plazme

i. podatke o centrima ili ustanovama u kojima se obavlja prikupljanje krvi i plazme, uključujući provjeru i odobravanje i epidemiološke podatke o infekcijama koje se prenose krvlju;

ii. podatke o centrima ili ustanovama u kojima se obavlja ispitivanje darovane plazme i priprema pool-ova plazme, uključujući provjeru i odobravanje;

iii. kriterije odabira/isključenja darovatelja krvi/plazme;

iv. postojanje sustava koji omogućuje sljedljivost svakog darovanog materijala od ustanove za prikupljanje krvi/plazme do gotovih lijekova i obrnuto.

2. Kakvoća i sigurnost plazme

i. usklađenost s monografijama Europske farmakopeje;

ii. ispitivanje darovane krvi/plazme i zaliha na uzročnike zaraze, uključujući podatke o metodama ispitivanja i, u slučaju pool-ova plazme, podatke o validaciji korištenih metoda;

iii. tehničke karakteristike vrećica za krv i plazmu, uključujući podatke o korištenim otopinama antikoagulansa;

iv. uvjeti skladištenja i transporta plazme;

▼M2

v. postupci za inventarizaciju i/ili razdoblje držanja u karanteni;

vi. karakterizacija pool-ova plazme.

3. Postojanje sustava između proizvođača lijekova dobivenih iz plazme i/ili ustanova za frakcioniranje/obradu plazme s jedne strane, i centara ili ustanova za prikupljanje i ispitivanje krvi/plazme s druge strane koji određuje uvjete njihove suradnje i njihovih dogovorenih zahtjeva.

Osim toga, Glavna dokumentacija o plazmi sadrži popis lijekova za koje vrijedi taj dokument, bilo da su lijekovi dobili odobrenja za stavljanje u promet ili su u postupku dobivanja takvog odobrenja, uključujući lijekove koji se spominju u članku 2. Direktive 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća u vezi primjene dobre kliničke prakse u izvođenju kliničkih pokusa na lijekovima namijenjenim ljudskoj uporabi.

(c) Ocjena i ovjeravanje

— Što se tiče lijekova koji još nisu odobreni, podnositelj zahtjeva za davanje odobrenja predaje potpunu dokumentaciju nadležnom tijelu, uz koju prilaže Glavnu dokumentaciju o plazmi ako ista još ne postoji.

— Glavna dokumentacija o plazmi podliježe znanstvenoj i tehničkoj ocjeni, koju obavlja Agencija. Pozitivna ocjena rezultirat će potvrdom o sukladnosti sa zakonodavstvom Zajednice za Glavnu dokumentaciju o plazmi, uz koju se izdaje izvješće o ocjeni. Izdana potvrda vrijedi na čitavom području Zajednice.

— Glavna dokumentacija o plazmi dopunjuje se i ponovno ovjerava jednom godišnje.

— Naknadno uvedene promjene Glavne dokumentacije o plazmi moraju slijediti postupak ocjene propisan Uredbom Komisije (EZ) br. 542/95 [1] o ispitivanju izmjena uvjeta za davanje odobrenja koje je predmet Uredbe Vijeća (EEZ) br. 2309/93 od 22. srpnja 1993. o utvrđivanju postupaka Zajednice za odobravanje i nadzor lijekova za ljudsku i veterinarsku uporabu i o osnivanju Europske agencije za ocjenu lijekova [2]. Uvjeti za ocjenu ovih izmjena utvrđeni su Uredbom (EZ) br. 1085/2003.

— Kao drugi korak u odnosu na odredbe iz prve, druge, treće i četvrte alineje, nadležno tijelo koje izdaje ili je izdalo odobrenje za stavljanje u promet uzima u obzir ovjernicu, obnovljenu ovjernicu ili izmjene Glavne dokumentacije o plazmi za predmetni lijek(ove).

[1] SL L 55, 11.3.1995., str. 15.
[2] SL L 214, 24.8.1993., str. 1.

▼M2

— Iznimno od odredbi druge alineje ove točke (ocjena i ovjeravanje), ako Glavna dokumentacija o plazmi odgovara samo lijekovima iz krvi/plazme čije je odobrenje za stavljanje u promet ograničeno na pojedine države članice, znanstvenu i tehničku ocjenu spomenute Glavne dokumentacije o plazmi obavlja nadležno tijelo te države članice.

1.2. **Cjepiva**

Kada se cjepiva koja se primjenjuju kod ljudi, i iznimno od odredbi Modula 3 o djelatnim tvarima, temelje na sustavu Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva, primjenjuju se sljedeći uvjeti.

Dokumentacija za davanje odobrenja za sva cjepiva osim onog protiv ljudske gripe obvezno uključuje Glavnu dokumentaciju o antigenu cjepiva za svako antigensko cjepivo koje je djelatna tvar toga cjepiva.

(a) N a č e l a

U smislu ovog priloga:

— Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva označava zasebni dio dokumentacije za davanje odobrenja za stavljanje u promet cjepiva, koji sadrži sve bitne podatke biološke, farmaceutske i kemijske prirode za svaku djelatnu tvar koja je dio ovog lijeka. Ovaj zasebni dio može biti zajednički jednom ili više monovalentnih i/ili kombiniranih cjepiva koje prilaže isti podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet.

— Cjepivo može sadržavati jedan ili više antigena. U cjepivu ima jednak broj djelatnih tvari i antigena.

— Kombinirano cjepivo sadrži najmanje dva različita antigena, koja su namijenjena sprječavanju jedne ili nekoliko zaraznih bolesti.

— Monovalentno cjepivo je cjepivo koje sadrži jedan antigen namijenjen sprječavanju samo jedne zarazne bolesti.

(b) S a d r ž a j

Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva uključuje sljedeće podatke izvučene iz odgovarajućeg dijela (Djelatna tvar) Modula 3 o podacima o kakvoći, kao što je navedeno u dijelu I. ovog Priloga:

Djelatna tvar

1. Opći podaci, uključujući usklađenost s odgovarajućim monografijama Europske farmakopeje.

2. Podaci o proizvodnji djelatne tvari: ovaj naslov mora obuhvaćati proizvodni postupak, podatke o polaznim materijalima i sirovinama, posebnim mjerama za TSE, te ocjenu sigurnosti kontaminacije stranim tvarima, prostore i opremu.

3. Karakterizacija djelatne tvari.

4. Provjera kakvoće djelatne tvari.

5. Poredbeni standardi i tvari.

6. Primarno pakovanje djelatne tvari.

7. Stabilnoat djelatne tvari.

▼M2

(c) Procjena i ovjeravanje

— Za nova cjepiva, koja sadrže novo antigensko cjepivo, podnositelj zahtjeva nadležnom tijelu predaje potpunu dokumentaciju za davanje odobrenja za stavljanje u promet uključujući sve Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva koje odgovaraju svakom pojedinom antigenskom cjepivu koje je dio novog cjepiva, gdje već ne postoji glavna dokumentacija za pojedino antigensko cjepivo. Agencija obavlja znanstvenu i tehničku ocjenu svake Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva. Pozitivna ocjena rezultira ovjernicom o usklađenosti s europskim zakonodavstvom za svaku Glavnu dokumentaciju o antigenu cjepiva, uz koju se izdaje izvješće o ocjeni. Ovjernica vrijedi na čitavom području Zajednice.

— Odredbe prve alineje primjenjuju se i na svako cjepivo koje se sastoji od nove kombinacije antigenskih cjepiva, bez obzira na to je li jedno ili više ovih antigenskih cjepiva dio cjepiva koja su već odobrena u Zajednici ili ne.

— Izmjene sadržaja Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva za cjepivo odobreno u Zajednici podliježu znanstvenoj i tehničkoj ocjeni koju obavlja Agencija u skladu s postupkom koji utvrđuje Uredba Komisije (EZ) br. 1085/2003. U slučaju pozitivne ocjene, Agencija izdaje ovjernicu o usklađenosti sa zakonodavstvom Zajednice za Glavnu dokumentaciju o antigenu cjepiva. Izdana ovjernica vrijedi na čitavom području Zajednice.

— Iznimno od odredbi prve, druge i treće alineje ove točke (ocjena i ovjeravanje), ako Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva odgovara samo cjepivu koje je predmet davanja odobrenja za stavljanje u promet koje nije/neće biti izdano u skladu s postupkom Zajednice i pod uvjetom da odobreno cjepivo uključuje antigenska cjepiva koja nisu bila ocijenjena prema postupku Zajednice, znanstvenu i tehničku ocjenu spomenute Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva i njenih naknadnih izmjena obavlja nacionalno nadležno tijelo koje je izdalo odobrenje za stavljanje u promet.

— Kao drugi korak u odnosu na odredbe prve, druge, treće i četvrte alineje, nadležno tijelo koje daje ili je dalo odobrenje za stavljanje u promet, dužno je uzeti u obzir ovjernicu, ponovljenu ovjernicu ili izmjenu Glavne dokumentacije o antigenucjepiva za dotični lijek/lijekove.

2. RADIOFARMACEUTICI I PREKURSORI

2.1. **Radiofarmaceutici**

U smislu ovog poglavlja, za zahtjeve za davanje odobrenja koji se temelje na članku 6. stavku 2. i članku 9. potrebno je prirediti cjelovitu dokumentaciju koja sadrži sljedeće posebne podatke:

Modul 3

(a) U smislu radiofarmaceutskog kompleta, koji se radioobilježava nakon dostavljanja od proizvođača, djelatnom tvari se smatra onaj dio formulacije koji nosi ili veže radionuklid. Opis proizvodnog postupka radiofarmaceutskog kompleta uključuje pojedinosti o proizvodnji kompleta i o preporučenim završnim postupcima kojima nastaje radioaktivni lijek. Potrebni zahtjevi radionuklida opisuju se, tamo gdje je to bitno, u skladu s općom monografijom ili posebnim monografijama Europske farmakopeje. Dodatno, opisuju se i svi sastojci bitni za radioobilježavanje. Također treba opisati i strukturu radioobilježene tvari.

▼M2

Za radionuklide, treba obrazložiti uključene nuklearne reakcije.

U generatoru se i „majka” i „kći” radionuklida smatraju djelatnim tvarima.

(b) Potrebno je navesti pojedinosti o prirodi radionuklida, identitetu izotopa, mogućim onečišćenjima, nosaču, uporabi i specifičnoj aktivnosti.

(c) Polazni materijali uključuju ciljne tvari za zračenje.

(d) Treba uzeti u obzir kemijsku/radiokemijsku čistoću i njezin odnos prema bio-distribuciji.

(e) Treba opisati čistoću radionuklida, radiokemijsku čistoću i specifičnu aktivnost.

(f) Što se tiče generatora, traže se pojedinosti o ispitivanjima za „majku” i „kći” radionuklida. Što se tiče eluata generatora, traže se ispitivanja za „majku” radionuklida i za druge dijelove sustava generatora.

(g) Zahtjev da se sadržaj djelatne tvari izrazi kao masa svih djelatnih tvari može se primijeniti samo na radiofarmaceutske komplete. Što se tiče radionuklida, radioaktivnost se izražava u Bekerelima u određeni dan i, ako je potrebno, vrijeme, s navođenjem vremenske zone. Treba navesti vrstu zračenja.

(h) Što se tiče kompleta, zahtjevi kakvoće gotovog lijeka uključuju ispitivanje svojstava lijeka nakon radioobilježavanja. To uključuje odgovarajuće ispitivanje radiokemijske i radionuklidne čistoće radioobilježene tvari. Treba identificirati i odrediti sadržaj svake tvari za radioobilježavanje.

(i) Treba priložiti podatke o stabilnosti za generatore radionuklida, radionuklidne komplete i radioobilježene lijekove. Treba dokumentirati stabilnost tijekom primjene radiofarmaceutskog lijeka u višedoznom spremniku.

Modul 4

Smatra se da toksičnost može biti povezana s dozom zračenja. U dijagnostici, ovo je posljedica korištenja radiofarmaceutika; u terapiji, to je željeno svojstvo. Procjena sigurnosti i djelotvornosti radiofarmaceutika stoga treba obuhvatiti zahtjeve za lijekove i s gledišta dozimetrije zračenja. Treba dokumentirati izloženost organa/tkiva zračenju. Procjena apsorbiranih doza zračenja izračunava se prema specifičnom međunarodno priznatom sustavu kod pojedinog puta primjene.

Modul 5

Treba navesti rezultate kliničkih ispitivanja, gdje je primjenjivo, ili pak u kliničkim sažecima opravdati njihovo izostavljanje.

2.2. **Radiofarmaceutski prekursori za potrebe radioobilježavanja**

U posebnom slučaju radiofarmaceutskih prekursora namijenjenih isključivo za potrebe radioobilježavanja, osnovna je svrha priložiti podatke koje bi upućivale na moguće posljedice zbog nedovoljne učinkovitosti radioobilježavanja ili in vivo disocijacije radioobilježenog konjugata, tj. pitanja vezana uz djelovanje nastalo u pacijenta zbog slobodnog radionuklida. Nadalje, također je potrebno prikazati značajne podatke koji se odnose na profesionalne rizike, tj. izloženost bolničkog osoblja i okoliša zračenju.

▼M2

Osobito, potrebno je navesti sljedeće podatke, gdje je to izvedivo:

Modul 3

Odredbe Modula 3 odnose se na registraciju radiofarmaceutskih prekursora, kao što je već spomenuto (alineje (a) do (i)), gdje je to izvedivo.

Modul 4

U svezi toksičnosti pojedinačne i ponovljene doze, navode se rezultati ispitivanja provedenih u skladu s odredbama vezanim uz dobru laboratorijsku praksu utvrđenu direktivama Vijeća 87/18/EEZ i 88/320/EEZ, osim ako je obrazloženo drukčije.

Ispitivanja mutanogenosti radionuklida u ovome konkretnom slučaju ne smatraju se korisnima.

Treba prikazati podatke koji se odnose na kemijsku toksičnost i dispoziciju odgovarajućeg „hladnog" nuklida.

Modul 5

Klinički podaci dobiveni kliničkim ispitivanjima pomoću samih prekursora ne smatraju se značajnima u specifičnim slučajevima radiofarmaceutskog prekursora namijenjenog isključivo za svrhu radioobilježavanja.

Međutim, treba prikazati podatke koji dokazuju kliničku korisnost radiofarmaceutskog prekursora kada je vezan na odgovarajuće molekule nosače.

3. HOMEOPATSKI LIJEKOVI

Ovaj odjeljak utvrđuje posebne odredbe o primjeni modula 3 i 4 na homeopatske lijekove, u smislu članka 1. stavka 5.

Modul 3

Odredbe Modula 3. odnose se na dokumente podnijete u skladu s člankom 15. za pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova iz članka 14. stavka 1., kao i na dokumente za davanje odobrenja za ostale homeopatske lijekove iz članka 16. stavka 1., sa sljedećim izmjenama.

(a) Nazivlje

Latinski naziv homeopatskog izvora naveden u dokumentaciji uz zahtjev za davanje odobrenja mora biti usklađen s latinskim nazivom iz Europske farmakopeje ili, ako takav ne postoji, sa službenom farmakopejom države članice. Gdje je to bitno, daju se tradicionalni nazivi koji se koriste u svakoj državi članici.

(b) Provjera polaznih materijala

Podaci i dokumenti o polaznim materijalima, tj. o svim korištenim materijalima uključujući sirovine i poluproizvode sve do konačnog razrjeđenja, koji se ugrađuje u gotov lijek, koji se prilažu uz zahtjev, dopunjuju se dodatnim podacima o homeopatskom izvoru.

▼M2

Opće zahtjeve kakvoće potrebno je primijeniti na sve polazne materijale i sirovine kao i na međukorake proizvodnog postupka sve do konačnog razrjeđenja, koje se ugrađuje u gotov lijek. Ako je moguće, potrebno je provesti određivanje sadržaja ako su prisutne toksične sastavnice i ako se kakvoća ne može provjeriti na konačnom razrjeđenju, zbog visokog stupnja razrijeđenja. Svaki korak proizvodnog postupka, od polaznih materijala sve do konačnog razrjeđivanja koje se ugrađuje u gotov lijek, mora biti iscrpno opisan.

U slučaju da se obavlja razrjeđivanje, ovi koraci trebaju se provoditi u skladu s metodama homeopatske proizvodnje, propisanim u odgovarajućoj monografiji Europske farmakopeje ili, ako takva ne postoji, službenoj farmakopeji države članice.

(c) Provjera kakvoće na gotovom lijeku

Opće zahtjeve kakvoće potrebno je primijeniti na homeopatski proizvod, dok svako izuzeće treba biti dobro opravdano od strane podnositelja.

Potrebno je provesti identifikaciju i određivanje sadržaja sastavnica od toksikološkog značaja. Ako se može opravdati da identifikacija i/ili određivanje sadržaja sastavnica od toksikološkog značaja nije moguće provestizbog njihovog razrjeđenja u gotovom lijeku, kakvoću treba potvrditi kroz cjelovitu validaciju postupaka proizvodnje i razrjeđivanja.

(d) Ispitivanje stabilnosti

Potrebno je dokazati stabilnost gotovog lijeka. Podaci o stabilnosti homeopatskih izvora općenito se odnose i na njihova razrijeđenja/triturate. Ako zbog stupnja razrjeđenja nije moguće provesti identifikaciju i određivanje sadržaja djelatnih tvari, mogu se uzeti u obzir podaci o stabilnosti farmaceutskog oblika.

Modul 4

Odredbe Modula 4 odnose se na pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova iz članka 14. stavka 1., sa sljedećim posebnostima.

Svako izostavljanje podataka mora biti obrazloženo, tj. valja navesti obrazloženje zašto se može prihvatiti dokaz prihvatljive razine sigurne primjene unatoč tome što neka ispitivanja nedostaju.

4. BILJNI LIJEKOVI

Zahtjevi za davanje odobrenja za biljne lijekove trebaju sadržavati potpunu dokumentaciju s uključenim sljedećim posebnostima.

Modul 3

Odredbe Modula 3, uključujući usklađenost s monografijom/monografijama Europske farmakopeje, primjenjuju se kod odobravanja biljnih lijekova. Također se uzimaju u obzir najnovije znanstvene spoznaje važeće u vrijeme podnošenja zahtjeva.

▼M2

U obzir se uzimaju sljedeći aspekti specifični za biljne lijekove:

1. Biljne tvari i biljni pripravci

U smislu ovog Priloga, pojmovi „biljne tvari i pripravci” smatraju se istoznačnim izrazima kao i „biljne droge ili pripravci biljnih droga”, u skladu s definicijom Europske farmakopeje.

Što se tiče nazivlja biljne tvari, navodi se binomni znanstveni naziv biljke (rod, vrsta, podvrsta i autor) i kemotip (gdje je primjenjivo), dijelovi biljaka, definicija biljne tvari, ostali nazivi (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijska oznaka.

Što se tiče nazivlja biljnog pripravka, navodi se binomni znanstveni naziv biljke (rod, vrsta, podvrsta i autor) i kemotip (gdje je primjenjivo), dijelovi biljaka, definicija biljnog pripravka, omjer biljne tvari i biljnog pripravka, ekstrakcijsko otapalo(-a), ostali nazivi (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijska oznaka.

Za prikaz dijela o građi biljnih droga i pripravaka treba priložiti, gdje je primjenjivo fizički oblik, opis sastavnica poznatog terapijskog djelovanja ili markera (molekulska formula, relativna molekulska masa, strukturna formula uključujući relativnu i apsolutnu stereokemiju,), kao i druge sastavnice.

Za prikaz dijela o proizvodnji biljne tvari treba priložiti, tamo gdje je prikladno, naziv, adresa i odgovornost svakog dobavljača, uključujući ugovorne dobavljače, te svaku predloženu lokaciju ili objekt uključen u proizvodnju/prikupljanje i ispitivanje biljne tvari.

Za prikaz dijela o proizvodnji biljnog pripravka, tamo gdje je prikladno, navodi se naziv, adresa i odgovornost svakog proizvođača, uključujući ugovorne proizvođače, te svaku predloženu proizvodnu lokaciju ili objekt uključen u proizvodnju i ispitivanje biljnog pripravka.

Što se tiče opisa proizvodnog postupka i procesne kontrole za biljnu tvar, navode se podaci koji na odgovarajući način opisuju mjesto proizvodnje i skupljanja biljaka, uključujući zemljopisno porijeklo ljekovite biljke i uvjete uzgoja, žetve, sušenja i skladištenja.

Što se tiče opisa proizvodnog postupka i procesne kontrole za biljni pripravak, navode se podaci koji na odgovarajući način opisuju proizvodnju biljnog pripravka, uključujući opis proizvodnog postupka, otapala i reagense, faze pročišćavanja i standardizacije.

Što se tiče razvoja proizvodnog postupka, tamo gdje je to prikladno, prilaže se sažetak koji opisuje razvoj biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka, uzimajući u obzir predloženi način i put primjene. Obradit će se rezultati koji uspoređuju fito-kemijski sadržaj biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka, gdje je to izvedivo, korišteni u potpornim literaturnim podacima, kao i biljne tvari i biljni pripravci, gdje je to izvedivo, sadržani kao djelatna tvar/tvari u biljnim lijekovima za koje je podnijet zahtjev.

▼M2

Što se tiče razjašnjenja strukture i drugih osobina biljne tvari, treba priložiti podatke o botaničkoj, makroskopskoj, mikroskopskoj i fitokemijskoj karakterizaciji te, ako je potrebno, i o biološkoj aktivnosti.

Što se tiče razjašnjenja strukture i drugih osobina biljnog pripravka, treba priložiti podatke o fitokemijskoj i fizikalno-kemijskoj karakterizaciji te, ako je potrebno, i o biološkoj aktivnosti.

Gdje je primjenjivo, navode se zahtjevi kakvoće za biljnu tvar/tvari i biljni pripravak/pripravke.

Gdje je primjenjivo, navode se analitički postupci korišteni u ispitivanju biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

Što se tiče validacije analitičkih postupaka, gdje je primjenjivo navode se podaci o validaciji analitičkih postupaka, uključujući eksperimentalne podatke o analitičkim postupcima korištenima pri ispitivanju biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

Što se tiče rezultata analize serija, gdje je primjenjivo navodi se opis serija i rezultati analize serija biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka, uključujući i za farmakopejske tvari.

Gdje je primjenjivo, navodi se obrazloženje zahtjeva kakvoće biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

Gdje je primjenjivo, navode se podaci o poredbenim tvarima ili materijalima korištenima u ispitivanju biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

U slučajevima gdje je biljna tvar ili biljni pripravak propisan monografijom, podnositelj zahtjeva može zatražiti ovjernicu o prikladnosti koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova.

2. Biljni lijekovi

Što se tiče razvoja formulacije, prilaže se kratki sažetak koji opisuje razvoj biljnog lijeka, uzimajući u obzir predloženi način i put primjene. Gdje je primjenjivo, obrađuju se rezultati usporedbe fitokemijskog sastava proizvoda navedenih u pomoćnim literaturnim podacima i biljnog lijeka za koji je podnesen zahtjev.

5. LIJEKOVI ZA LIJEČENJE TEŠKIH I RIJETKIH BOLESTI („ORPHAN” LIJEKOVI)

— U slučaju lijeka za liječenje teških i rijetkih bolesti, a u smislu Uredbe (EZ) br. 141/2000, mogu se primijeniti opće odredbe dijela II-6 (iznimne okolnosti). Podnositelj zahtjeva dužan je tada u nekliničkim i kliničkim sažecima navesti razloge zbog kojih nije moguće dostaviti potpune podatke te dati obrazloženje odnosa koristi/rizika za predmetne lijekove za liječenje teških i rijetkih bolesti.

— Ako se podnositelj zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova za liječenje teških i rijetkih bolesti poziva na odredbe članka 10. stavka 1. točke (a) podtočke ii. i dijela II-1 ovog Priloga (provjerena medicinska uporaba), sustavna i dokumentirana uporaba predmetne tvari može se odnositi – iznimno – na uporabu te tvari u skladu s odredbama članka 5. ove Direktive.

▼M9

DIO IV.

LIJKOVI ZA NAPREDNU TERAPIJU

1. UVOD

Zahtjevi za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova za naprednu terapiju kako je utvrđeno u točki (a) članka 2. stavka 1. Uredbe (EZ) br. 1394/2007 trebaju slijediti zahtjeve za oblik dokumentacije (moduli 1., 2., 3., 4. i 5.) kako je navedeno u dijelu I. ovog Priloga.

Primjenjuju se tehnički zahtjevi za module 3., 4. i 5. za biološke lijekove kako je navedeno u dijelu I. ovog Priloga. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju navedeni u odjeljcima 3., 4. i 5. ovog dijela obrazlažu kako se zahtjevi iz dijela I. primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju. Pored toga, prema potrebi, uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za naprednu terapiju utvrđeni su dodatni zahtjevi.

Zbog specifične prirode lijekova za naprednu terapiju može se primijeniti pristup temeljen na riziku kako bi se utvrdio opseg kvalitete nekliničkih ili kliničkih podataka koji se trebaju uvrstiti u zahtjev za dobivanje odobrenja za stavljanje u promet, u skladu sa znanstvenim smjernicama o kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijekova iz točke 4.„Uvod i opća načela”.

Analiza rizika može se odnositi na cijeli razvoj. Čimbenici rizika koji se mogu razmatrati uključuju: podrijetlo stanica (autologno, alogeno, ksenogeno), sposobnost proliferacije i/ili diferencijacije te pokretanja imunološke reakcije, razinu manipulacije stanica, kombinaciju stanica s bioaktivnim molekulama ili strukturnim materijalima, prirodu lijekova za gensku terapiju, opseg replikacijske sposobnosti virusa ili mikroorganizama koji se koriste *in vivo*, razina integracije sljedova nukleinske kiseline ili gena u genomu, dugoročna učinkovitost, rizik stvaranja tumora i način primjene ili korištenja.

Pri analizi rizika mogu se također uzeti u obzir relevantni raspoloživi neklinički i klinički podaci ili iskustvo s drugim srodnim lijekovima za naprednu terapiju.

Svako odstupanje od zahtjeva ovog Priloga treba biti znanstveno opravdano u modulu 2. dokumentacije zahtjeva. Gore spomenutu analizu rizika, kada bude primijenjena, treba uključiti i opisati u modulu 2. U tom slučaju treba razmotriti metodologiju koje se treba pridržavati, narav identificiranih rizika teimplikacije koje pristup temeljen na riziku ima na razvoj i program ocjene, te opisati svako odstupanje od zahtjeva ovog Priloga koje proizlazi iz analize rizika.

2. DEFINICIJE

Za potrebe ovog Priloga, pored definicija utvrđenih Uredbom (EZ) br. 1394/2007, primjenjuju se definicije iz odjeljaka 2.1. i 2.2.

2.1. **Lijek za gensku terapiju**

Lijek za gensku terapiju znači biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:

(a) sadrži djelatnu tvar koja sadrži ili se sastoji od rekombinantne nukleinske kiseline koja se koristi ili se daje ljudima radi reguliranja, popravljanja, zamjene, dodavanja ili uklanjanje genske slijeda;

▼M9

(b) njegov se terapijski, preventivan ili dijagnostički učinak izravno odnosi na slijed rekombinantne nukleinske kiseline koju sadrži ili na proizvod genske ekspresije tog slijeda.

Lijekovi za gensku terapiju ne uključuju cjepiva protiv zaraznih bolesti.

2.2. **Lijek za terapiju somatskim stanicama**

Lijek za terapiju somatskim stanicama znači biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:

(a) sadrži ili se sastoji od stanica ili tkiva koja su podvrgnuta znatnoj manipulaciji tako da su izmijenjene biološke karakteristike, fiziološke funkcije ili strukturna svojstva važna za namijenjenu kliničku uporabu, ili stanica ili tkiva koja nisu namijenjena za istu osnovnu funkciju/funkcije primatelja i davatelja;

(b) na njemu je naznačeno da sadrži svojstva za, ili se koristi za, ili se daje ljudima za liječenje, prevenciju ili dijagnosticiranje bolesti pomoću farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog djelovanja njegovih stanica ili tkiva.

Za potrebe točke (a), manipulacije navedene u Prilogu I. Uredbi (EZ) br. 1394/2007 ne smatraju se značajnim manipulacijama.

3. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSE NA MODUL 3.

3.1. **Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju**

Potrebno je opisati sustav sljedivosti koji nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava uspostaviti i održavati kako bi se pojedini lijek, njegovi polazni materijali i sirovine, uključujući sve tvari koje dolaze u dodir sa stanicama ili tkivom koje može sadržavati, mogao pratiti kroz podrijetlo, proizvodnju, pakiranje, skladištenje, prijevoz te isporuku bolnici, instituciji ili privatnoj praksi u kojoj se lijek koristi.

Sustav sljedivosti treba biti komplementaran s Direktivom 2004/23/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ([1]) u pogledu ljudskih stanica i tkiva koje nisu krvne stanice i u skladu sa zahtjevima utvrđenima u njoj i s Direktivom 2002/98/EZ u pogledu ljudskih krvnih stanica.

3.2. **Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju**

3.2.1. *Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali*

3.2.1.1. Lijek za gensku terapiju koji sadrži slijed (sljedove) rekombinantne nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam (mikroorganizme) ili virus(viruse)

Gotov lijek treba sadržavati slijed(sljedove) nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam(-me), ili virus(e) formulirane u njegov primarni spremnik za predviđenu medicinsku uporabu. Gotov lijek se može kombinirati s medicinskim proizvodom ili s aktivnim medicinskim proizvodom za ugradnju.

([1]) SL L 102, 7.4.2004., str. 48.

▼M9

Djelatna tvar treba sadržavati slijed(sljedove) nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam(-me) ili virus(e).

3.2.1.2. Lijek za gensku terapiju koji sadrži genetski modificirane stanice

Gotov lijek treba sadržavati genetski modificirane stanice formulirane u konačni primarni spremnik za predviđenu medicinsku uporabu. Gotov lijek se može kombinirati s medicinskim proizvodom ili s aktivnim medicinskim proizvodom za ugradnju.

Djelatna tvar treba sadržavati stanice genetski modificirane jednim od proizvoda koji je opisan u gore navedenom odjeljku 3.2.1.1.

3.2.1.3. U slučaju lijeka koji se sastoje od virusa ili virusnih vektora, polazni materijali trebaju biti komponente iz kojih se dobiva virusni vektor tj. matični sjemenski virusni vektor ili plazmidi koji se koriste za transfekciju pakirnih stanica, i matična banka stanica stanične linije za pakiranje.

3.2.1.4. U slučaju proizvoda koji se sastoje od plazmida, nevirusnih vektora i genetski modificiranog mikroorganizma(-ama) koji nisu virusi ili virusni vektori, polazni materijali trebaju biti komponente koje se koriste za dobivanje proizvodne stanice, tj. plazmida, bakterije domaćina i matične banke stanica rekombinantnih mikrobnih stanica.

3.2.1.5. U slučaju genetski modificiranih stanica, polazni materijali trebaju biti komponente koje se koriste za dobivanje genetski modificiranih stanica, tj. polazni materijali za proizvodnju vektora, vektor i ljudske ili životinjske stanice. Načela dobre proizvođačke prakse trebaju se primjenjivati počevši od sustava banke koji se koristi za proizvodnju vektora pa nadalje.

3.2.2. *Posebni zahtjevi*

Uz zahtjeve navedene u odjeljcima 3.2.1. i 3.2.2., u dijelu I. ovog Priloga primjenjuju se sljedeći zahtjevi:

(a) potrebno je osigurati informacije o svim polaznim materijalima koji se koriste za proizvodnju djelatne tvari, uključujući proizvode potrebne za genetsku modifikaciju ljudskih ili životinjskih stanica i ako je potrebno, naknadnu kulturu stanica i čuvanje genetski modificiranih stanica, uzimajući u obzir moguć izostanak koraka za pročišćavanje;

(b) za proizvode koji sadrže mikroorganizam ili virus, potrebno je osigurati podatke o genetskoj modifikaciji, analizi slijeda, atenuaciji virulencije, tropizmu za posebne tipove tkiva i stanica, ovisnosti staničnog ciklusa o mikroorganizmu ili virusu, patogenosti i značajkama roditeljskog soja;

(c) onečišćenja vezana uz postupak i onečišćenja vezana uz proizvod treba opisati u odgovarajućim odjeljcima dokumentacije, a posebno onečišćenje koje uzrokuje replicirajući virus ako je vektor oblikovan tako da se ne može replicirati;

(d) za plazmide se kvantifikacija različitih plazmidnih oblika treba provoditi tijekom cjelokupnog roka valjanosti lijeka;

(e) za genetski modificirane stanice treba ispitati značajke stanica prije i nakon genetske modifikacije, kao i prije i nakon nekog naknadnog postupka smrzavanja/skladištenja.

Za genetski modificirane stanice, dodatno posebnim zahtjevima za lijekove za gensku terapiju, primjenjuju se uvjeti kakvoće za lijekove za terapiju somatskim stanicama i lijekove tkivnog inženjerstva (vidjeti odjeljak 3.3.).

▼M9

3.3. **Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i lijekove tkivnog inženjerstva**

3.3.1. *Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali*

Gotov lijek treba sadržavati djelatnu tvar formuliranu u konačni primarni spremnik za predviđenu medicinsku uporabu i u svoju konačnu kombinaciju za kombinirane lijekove za naprednu terapiju.

Djelatna tvar se sastoji od uzgojenih stanica i/ili tkiva.

Dodatne tvari (npr. potporne strukture, mediji, naprave, biomaterijali, biomolekule i/ili druge komponente) kombinirane s manipuliranim stanicama čiji su sastavni dio, smatraju se polaznim materijalima, čak i ako nisu biološkog podrijetla.

Materijali korišteni tijekom proizvodnje djelatne tvari (npr. podloge, čimbenici rasta) koji ne čine dio djelatne tvari smatraju se sirovinama.

3.2.2. *Posebni zahtjevi*

Uz zahtjeve navedene u odjeljcima 3.2.1. i 3.2.2., u dijelu I. ovog Priloga primjenjuju se sljedeći zahtjevi:

3.3.2.1. Polazni materijali

(a) Potrebno je dostaviti sažetak informacija o doniranju, prikupljanju i ispitivanju ljudskog tkiva i stanica koje se koriste kao polazni materijali i sastaviti u skladu s Direktivom 2004/23/EZ. Korištenje nezdravih stanica ili tkiva (npr. kancerogenog tkiva) kao polaznog materijala treba opravdati.

(b) Ako se objedinjuje alogena populacija stanica, potrebno je opisati strategije objedinjavanja i mjere kako bi se osigurala sljedivost.

(c) Moguća varijabilnost uvedena putem ljudskih ili životinjskih tkiva i stanica obuhvaća se u okviru validacije proizvodnog procesa, karakterizacije djelatne tvari i gotovog proizvoda, razvoja ispitivanja, određivanja zahtjeva kakvoće i stabilnosti.

(d) Za ksenogene proizvode koji se temelje na stanicama potrebno je osigurati informacije o podrijetlu životinja (kao npr. zemljopisnom podrijetlu, brizi o životinjama, dobi), posebne kriterije odobravanja, mjere za sprečavanje i praćenje infekcija kod izvornih životinja/životinja davatelja, ispitivanje životinja na zarazneagense, uključujući vertikalno prenosive mikroorganizme i viruse i dokaz o prikladnosti prostora i opreme za životinje.

(e) Za proizvode koji se temelje na stanicama dobivenim od genetski modificiranih životinja treba opisati posebne značajke stanica povezane s genetskom modifikacijom. Potrebno je osigurati detaljan opis metode stvaranja i značajki transgeničkih životinja.

(f) Za genetsku modifikaciju stanica primjenjuju se tehnički zahtjevi navedeni u odjeljku 3.2.

(g) Potrebno je opisati i opravdati režim ispitivanja nekih dodatnih tvari (potpornih struktura, medija, naprava, biomaterijala, biomolekula ili drugih komponenata) koje se kombiniraju s uzgojenim stanicama čiji su sastavni dio.

▼M9

(h) Za potporne strukture, medije i naprave koje odgovaraju definiciji medicinskog proizvoda ili aktivnog medicinskog proizvoda za ugradnju potrebno je osigurati informacije propisane u odjeljku 3.4. o ocjeni kombiniranog lijeka za naprednu terapiju.

3.3.2.2. Proizvodni proces

(a) Potrebno je validirati proizvodni proces kako bi se osigurala dosljednost serija i procesa, funkcionalna cjelovitost stanica tijekom proizvodnje i prijevoza, sve do trenutka primjene i korištenja, te ispravno stanje diferencijacije.

(b) Ako se stanice uzgajaju izravno u ili na mediju, potpornoj strukturi ili napravi potrebno je osigurati informacije o validaciji procesa stanične kulture u vezi s rastom stanica, funkcijom i cjelovitošću kombinacije.

3.3.2.3. Karakterizacija i strategija za kontrolu

(a) Potrebno je osigurati relevantne informacije o karakterizaciji stanične populacije ili stanične mješavine obzirom na identitet, čistoću (slučajni mikrobni agensi i stanične kontaminante), vijabilnost, potentnost, kariologiju, tumorogenost i prikladnost za namjeravanu medicinsku uporabu. Genetska stabilnost stanice treba biti dokazana.

(b) Potrebno je osigurati kvalitativne i, ako je moguće, kvantitativne informacije o onečišćenjima koja su povezana s proizvodom ili postupkom, kao i informacije o svim materijalima koji mogu unijeti razgradne produkte tijekom proizvodnje. Treba opravdati opseg određivanja onečišćenja.

(c) Ako se određena ispitivanja ne mogu provesti na djelatnoj tvari ili gotovom proizvodu pri puštanju, nego samo na ključnim međuproizvodima i/ili kao ispitivanje tijekom procesa, to je potrebno opravdati.

(d) Kada su biološki aktivne molekule (kao npr. čimbenici rasta, citokini) prisutne kao komponente proizvoda koji se temelji na stanicama, potrebno je odrediti njihov učinak i međudjelovanje s drugim komponentama djelatne tvari.

(e) Kada je trodimenzionalna struktura dio predviđene funkcije, stanje diferencijacije, strukturna i funkcionalna organizacija stanica i, prema potrebi, generirani izvanstanični matriks, trebaju biti uključeni u karakterizaciju tih proizvoda koji se temelje na stanicama. Prema potrebi, fizikalno-kemijsku karakterizaciju treba nadopuniti nekliničkim istraživanjima.

3.3.2.4. Pomoćne tvari

Za pomoćne tvari korištene u lijekovima koji se temelje na stanicama ili tkivu (npr. komponente transportnog medija), primjenjuju se zahtjevi vezani uz nove pomoćne tvari, kako je predviđeno u dijelu I. ovog Priloga, osim ako ne postoje podaci o interakciji između stanica ili tkiva i pomoćnih tvari.

3.3.2.5. Razvojna istraživanja

Opis razvojnog programa treba obuhvatiti izbor materijala i procese. Posebno treba razmotriti cjelovitost stanične populacije kakva je u konačnoj formulaciji.

3.3.2.6. Referentni materijali

Treba dokumentirati i odrediti značajke referentnog standarda koje su relevantne i specifične za djelatnu tvar i/ili gotov proizvod.

▼M9

3.4. **Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode**

3.4.1. *Lijekovi za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode kako je predviđeno u članku 7. Uredbe (EZ) br. 1394/2007*

Potrebno je opisati fizičke značajke i učinkovitost proizvoda te metode oblikovanja proizvoda.

Potrebno je opisati međudjelovanje i usklađenost gena, stanica i/ili tkiva te strukturne komponente.

3.4.2. *Kombinirani lijekovi za naprednu terapiju kako je utvrđeno u članku 2. stavku 1. točki (d) Uredbe (EZ) br. 1394/2007*

Za stanični ili tkivni dio kombiniranog lijeka za naprednu terapiju primjenjuju se posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva utvrđeni u odjeljku 3.3., a u slučaju genetski modificiranih stanica primjenjuju se posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju utvrđeni u odjeljku 3.2.

Medicinski proizvod ili aktivni medicinski proizvod za ugradnju može biti sastavni dio djelatne tvari. Kada se medicinski proizvod ili aktivni medicinski proizvod za ugradnju kombinira sa stanicama u trenutku proizvodnje ili primjene gotovog proizvoda, oni se smatraju sastavnim dijelom gotovog proizvoda.

Potrebno je osigurati informacije vezane uz medicinski proizvod ili aktivni medicinski proizvod za ugradnju (koji je sastavni dio djelatne tvari ili gotovog proizvoda) koje su bitne za ocjenu kombiniranog lijeka za naprednu terapiju. Te informacije uključuju:

(a) informacije o izboru i predviđenoj funkciji medicinskog proizvoda ili medicinskog proizvoda za ugradnju i dokaz o njihovoj usklađenosti s drugim komponentama proizvoda;

(b) dokaz o sukladnosti dijela medicinskog proizvoda s nužnim zahtjevima navedenim u Prilogu I. Direktivi Vijeća 93/42/EEZ ([1]), ili o sukladnosti dijela aktivnog medicinskog proizvoda za ugradnju s nužnim zahtjevima navedenim u Prilogu I. Direktivi Vijeća 90/385/EEZ ([2]);

(c) prema potrebi, dokaz o usklađenosti medicinskog proizvoda ili medicinskog proizvoda za ugradnju sa zahtjevima u vezi s BSE/TSE navedenim u Direktivi komisije 2003/32/EZC ([3]);

(d) ako postoje, rezultate svake ocjene dijela medicinskog proizvoda ili dijela medicinskog proizvoda za ugradnju koju je izvršilo prijavljeno tijelo, u skladu s Direktivom 93/42/EEZ ili Direktivom 90/385/EEZ.

Na zahtjev nadležnog tijela koje ocjenjuje zahtjev prijavljeno tijelo koje je izvršilo ocjenu iz točke (d) ovog odjeljka treba staviti na raspolaganje sve informacije vezane uz rezultate ocjene u skladu s Direktivom 93/42/EEZ ili Direktivom 90/385/EEZ. To može uključivati informacije i dokumente koji su sadržani u predmetnom zahtjevu za ocjenu sukladnosti kada je to potrebno za ocjenu kombiniranog lijeka za naprednu terapiju u cjelini.

([1]) SL L 169, 12.7.1993., str. 1.
([2]) SL L 189, 20.7.1990., str. 17.
([3]) SL L 105, 26.4.2003., str. 18.

▼M9

4. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSE NA MODUL 4.

4.1. ***Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.***

Zahtjevi iz dijela I. modula 4 ovog Priloga o farmakološkim i toksikološkim ispitivanjima lijekova ne moraju uvijek biti prikladna zbog jedinstvenih i različitih strukturnih i bioloških svojstava lijekova za naprednu terapiju. Tehnički zahtjevi iz niže navedenih odjeljaka 4.1., 4.2. i 4.3. obrazlažu kako se zahtjevi iz dijela I. ovog Priloga primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju. Prema potrebi, uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za naprednu terapiju utvrđuju se dodatni zahtjevi.

U nekliničkom izvješću trebaju se razmotriti i obrazložiti razlozi za neklinički razvoj i kriteriji za odabir relevantnih vrsta i modela *(in vitro* i *in vivo*). Odabrani životinjski model/modeli mogu uključivati imuno-kompromitirane, knockout životinje, životinje s ljudskim obilježjima ili transgenične životinje. Potrebno je razmotriti korištenje homolognih modela (npr. mišjih stanica koje se analiziraju na miševima) ili modela koji oponašaju bolest, posebno za studije imunogenosti i imunotoksičnosti.

Dodatno zahtjevima iz dijela I., potrebno je osigurati sigurnost, prikladnost i biološku kompatibilnost svih strukturnih komponenti (kao što su mediji, potporne strukture i naprave) i sve dodatne tvari (kao što su stanični proizvodi, biomolekule, biomaterijali i kemijske tvari), koje su prisutne u gotovom proizvodu. Uzimaju se u obzir njihova fizička, mehanička, kemijska i biološka svojstva.

4.2 **Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju**

Kako bi se odredio opseg i tip nekliničkih ispitivanja nužnih za određivanje prikladne razine sigurnosnih podataka potrebno je uzeti u obzir dizajn i tip lijeka za gensku terapiju.

4.2.1. *Farmakologija*

(a) Potrebno je osigurati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja o aktivnostima koje se odnose na predloženu terapijsku uporabu (tj. farmakodinamička ispitivanja ‚o dokazu koncepta') koristeći modele i relevantne životinjske vrste koje su dizajnirane tako da prikazuju da li slijed nukleinske kiseline doseže svoj predviđeni cilj (ciljni organizam ili stanice) i da li ispunjava svoju predviđenu funkciju (razinu ekspresije i funkcionalnu aktivnost). Potrebno je odrediti trajanje funkcije slijeda nukleinske kiseline i predloženi režim doziranja u kliničkim ispitivanjima.

(b) Selektivnost cilja: kada je namjena lijeka za gensku terapiju selektivna funkcionalnost ili funkcionalnost ograničena ciljem, potrebno je osigurati ispitivanja kojima se potvrđuje specifičnost i trajanje funkcionalnosti i aktivnosti u ciljnim stanicama i tkivima.

4.2.2. *Farmakokinetika*

(a) Ispitivanja biološke raspodjele trebaju uključivati istraživanje postojanosti, klirensa i mobilizacije. Studije o biološkoj raspodjeli dodatno trebaju obrazložiti rizik transmisije linije zametnih stanica.

(b) U okviru procjene rizika za okoliš potrebno je predvidjeti ispitivanja vezana uz rasipanje i rizik prijenosa na treće strane, osim ako nije drukčije opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

▼M9

4.2.3. *Toksikologija*

(a) Potrebno je ocijeniti toksičnost gotovog lijeka za gensku terapiju. Dodatno, ovisno o tipu proizvoda, uzima se u obzir individualno testiranje djelatne tvari i pomoćnih tvari, te se ocjenjuje in vivo učinak proizvoda povezanih s izraženim slijedom nukleinske kiseline koji nisu namijenjeni za fizioološku funkciju.

(b) Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze mogu se kombinirati sa farmakološkim i farmakokinetičkim ispitivanjima, kako bi se npr. istražila postojanost.

(c) Potrebno je predvidjeti ispitivanja toksičnosti kod ponavljane doze kada se planira višekratna primjena kod ljudi. Način i sustav primjene treba pažljivo odražavati planirano kliničko doziranje. U slučajevima u kojima jednokratno doziranje može dovesti do produljenja funkcionalnosti slijeda nukleinske kiseline kod ljudi, potrebno je razmotriti ponavljanje toksikoloških ispitivanja. Ovisno o postojanosti lijeka za gensku terapiju i očekivane potencijalne rizike, ova ispitivanja mogu trajati duže nego standardna toksikološka ispitivanja. Potrebno je obrazložiti trajanje.

(d) Potrebno je proučavati geotoksičnost. Ipak, standardna ispitivanja geotoksičnosti treba provesti samo onda kada su ona nužna za ispitivanje specifičnog onečišćenja ili komponente sustava isporuke.

(e) Potrebno je proučavati karcinogenost. Nisu potrebne standardne kancerogene studije životnog vijeka glodavaca Ipak, ovisno o tipu proizvoda, potrebno je procijeniti mogućost stvaranje tumora kod relevantnih *in vivo/in vitro* modela.

(f) Reproduktivna i razvojna toksičnost: Potrebno je provesti ispitivanja o učincima na plodnost i opću reproduktivnu funkciju. Potrebno je provesti ispitivanja toksičnosti u embrio-fetalnoj i perinatalnoj fazi kao i ispitivanja transmisije linije zametnih stanica, ako nije drukčije valjano opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

(g) Dodatna ispitivanja toksičnosti

— Ispitivanja o integraciji: potrebno je provesti ispitivanja o integraciji za svaki lijek za gensku terapiju, osim ako neprovođenje takvih ispitivanja nije znanstveno opravdano, npr. zato što sljedovi nukleinske kiseline ne ulaze u jezgru stanice. Za lijekove za gensku terapiju za koje se ne očekuje da imaju sposobnost integracije treba provesti ispitivanja o integraciji ako podaci o biološkoj raspodjeli upućuju na rizik transmisije linije zametnih stanica.

— Imunogenost i imunotoksičnost: potrebno je proučavati moguće imunogene i imunotoksične učinke.

4.3. **Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva**

4.3.1. *Farmakologija*

(a) Primarna farmakološka ispitivanja trebaju biti primjerena za pružanje dokaza koncepta. Potrebno je proučavati interakciju proizvoda koji se temelje na stanicama s tkivom koje ih okružuje.

(b) Potrebno je odrediti količinu proizvoda za postizanje željenog učinka/učinkovite doze, i ovisno o tipu proizvoda, učestalost doziranja.

▼M9

(c) Treba uzeti u obzir sekundarna farmakološka ispitivanja kao bi se ocijenio potencijal fizioloških učinaka koji nisu povezani sa željenim terapijskim učinkom lijekova za terapiju somatskim stanicama, proizvodima tkivnog inženjerstva ili dodatnih tvari, budući da uz izlučivanje relevantnih protein(a) može doći do izlučivanja biološki aktivnih molekula ili relevantni proteini mogu biti usmjereni u neželjena ciljna područja.

4.3.2. *Farmakokinetika*

(a) Nisu potrebna konvencionalna farmakokinetička ispitivanja za istraživanje apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja. Ipak, potrebno je istražiti parametre poput održivosti, dugovječnosti, raspodjele, rasta, diferencijacije i migracije, osim ako nije drukčije valjano opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

(b) Za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva koji proizvode sistemski aktivne biomolekule potrebno je istražiti raspodjelu, trajanje i količinu ekspresije tih molekula.

4.3.3. *Toksikologija*

(a) Potrebno je ocijeniti toksičnost gotovog lijeka. Uzima se u obzir individualno ispitivanje djelatnih tvari, pomoćnih tvari, dodatnih tvari i svih onečišćenja povezanih s procesom.

(b) Promatranje može trajati duže nego u standardnim toksikološkim ispitivanjima i treba uzeti u obzir očekivani životni vijek lijeka, kao i njegov farmakodinamički i farmakokinetički profil. Potrebno je obrazložiti trajanje.

(c) Konvencionalna ispitivanja karcinogenosti i genotoksičnosti nisu potrebna, osim vezano uz potencijal proizvoda za stvaranje tumora.

(d) Potrebno je proučavati moguće imunogene i imunotoksične učinke.

(e) U slučaju proizvoda koji se temelje na stanicama a sadrže životinjske stanice potrebno je obuhvatiti povezane specifične sigurnosne interese kao što je prenošenje ksenogenih patogena ljudima.

5. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSE NA MODUL 5.

5.1 ***Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.***

5.1.1. Posebni zahtjevi u ovom odjeljku dijela IV. su dodatni zahtjevi onima utvrđenima u modulu 5 u dijelu I. ovog Priloga.

5.1.2. Kada klinička primjena lijekova za naprednu terapiju zahtjeva posebnu primjenu druge terapije i uključuje kirurške postupke potrebno je u cjelini istražiti i opisati terapijski postupak. Treba osigurati informacije o standardizaciji i optimizaciji tih postupaka tijekom kliničkog razvoja.

Potrebno je osigurati informacije o medicinskim proizvodima koji se koriste tijekom kirurških postupaka za primjenu, ugradnju ili davanje lijeka za naprednu terapiju i koji mogu utjecati na učinak ili sigurnost lijeka za naprednu terapiju.

Potrebno je definirati posebna stručna znanja potrebna za primjenu, ugradnju, davanje ili popratne aktivnosti. Prema potrebi, za zdravstvene radnike treba osigurati plan izobrazbe o postupcima primjene, ugradnje ili davanja ovih proizvoda.

▼M9

5.1.3. S obzirom da zbog prirode lijekova za naprednu terapiju njihov proizvodni proces može biti izmijenjen tijekom kliničkog razvoja, moguća su dodatna istpitivanja kako bi se dokazala usporedivost.

5.1.4. Tijekom kliničkog razvoja potrebno je uzeti u obzir rizike koji nastaju zbog mogućih infektivnih uzročnika ili korištenja materijala dobivenim od životinjskih izvora te poduzete mjere za smanjivanje takvih rizika.

5.1.5. Odabir doza i plan uporabe treba definirati u ispitivanjimaza utvrđivanje doza.

5.1.6. Učinkovitost predloženih indikacija je potrebno potkrijepiti relevantnim rezultatima iz kliničkih ispitivanja koristeći prikladne kliničke parametre za planiranu uporabu. U određenim kliničkim uvjetima može biti potreban dokaz o dugoročnoj učinkovitost. Treba osigurati strategiju za ocjenjivanje dugoročne učinkovitosti.

5.1.7. Strategija za dugoročno praćenje sigurnosti i djelotvornosti uključuje se u plan upravljanja rizikom.

5.1.8. Za kombinirane lijekove za naprednu terapiju ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti treba napraviti za i provesti na kombiniranim proizvodima u cjelini.

5.2. ***Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju***

5.2.1. *Farmakokinetička ispitivanja na ljudima*

Farmakokinetička ispitivanja na ljudima uključuju sljedeće značajke:

(a) studije rasipanja koje obuhvaćaju izlučivanje lijekova za gensku terapiju;

(b) studije o biološkoj raspodjeli;

(c) farmakokinetička ispitivanja lijekova i udjela ekspresije gena (npr. izraženi proteini ili genomski potpisi).

5.2.2. *Farmakodinamička ispitivanja na ljudima*

Farmakodinamička ispitivanja na ljudima obuhvaćaju ekspresiju i funkciju slijeda nukleinske kiseline nakon primjene lijeka za gensku terapiju.

5.2.3. *Studije o sigurnosti*

Studije o sigurnosti se bave sljedećim značajkama:

(a) pojavljivanje replicirajućeg vektora;

(b) pojavljivanje novih sojeva;

(c) preraspodjela postojećih genomskih sljedova;

(d) neoplastična proliferacija zbog insercijske mutagenosti.

5.3. **Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama**

5.3.1. *Lijekovi za terapiju somatskim stanicama u kojima je način djelovanja temeljen na proizvodnji definirane aktivne biomolekule/biomolekula*

Za lijekove za terapiju somatskim stanicama u kojima se način djelovanja temelji na proizvodnji definirane aktivne(-ih) biomolekule(-a), potrebno je, ako je moguće, uzeti u obzir farmakokinetički profil (posebno raspodjelu, trajanje i količinu ekspresije) tih molekula.

▼M9

5.3.2. *Biološka raspodjela, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim stanicama*

Biološka raspodjela, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim stanicama uzima se u obzir tijekom kliničkog razvoja.

5.3.3. *Studije o sigurnosti*

Studije o sigurnosti se bave sljedećim značajkama:

(a) distribucija i usađivanje nakon davanja lijeka;

(b) ektopično usađivanje;

(c) onkogeno preoblikovanje i vjernost staničnog/tkivnog slijeda.

5.4. **Posebni zahtjevi za proizvode tkivnog inženjerstva**

5.4.1. *Farmakokinetička ispitivanja*

Kada konvencionalna farmakokinetička ispitivanja nisu relevantna za proizvode tkivnog inženjerstva, biološka raspodjela, postojanost i razgradnja proizvoda tkivnog inženjerstva uzima se u obzir tijekom kliničkog razvoja.

5.4.2. *Farmakodinamička ispitivanja*

Farmakodinamička ispitivanja treba izraditi i prilagoditi specifičnostima proizvoda tkivnog inženjerstva. Treba pružiti ‚dokaz koncepta' i kinetiku proizvoda da bi se postigla predviđena regeneracija, popravljanje ili zamjena. Uzimaju se u obzir prikladni farmakodinamički markeri povezani s predviđenom funkcijom/funkcijama i strukturom.

5.4.3. *Studije o sigurnosti*

Primjenjuje se odjeljak 5.3.3.

▼B

PRILOG II.

DIO A

Direktive stavljene izvan snage zajedno s njihovim izmjenama (iz članka 128.)

Direktiva Vijeća 65/65/EEZ (SL 22, 9.2.1965., str. 369/65)

Direktiva Vijeća 66/454/EEZ (SL 144, 5.8.1966., str. 2658/66)

Direktiva Vijeća 75/319/EEZ (SL L 147, 9.6.1975., str. 13).

Direktiva Vijeća 83/570/EEZ (SL L 332, 28.11.1983., str. 1.).

Direktiva Vijeća 87/21/EEZ (SL L 15, 17.1.1987., str. 36.).

Direktiva Vijeća 89/341/EEZ (SL L 142, 25.5.1989., str. 11.).

Direktiva Vijeća 92/27/EEZ (SL L 113, 30.4.1992., str. 8.).

Direktiva Vijeća 93/39/EEZ (SL L 214, 24.8.1993., str. 22.).

Direktiva Vijeća 75/318/EEZ (SL L 147, 9.6.1975., str. 1.).

Direktiva Vijeća 83/570/EEZ

Direktiva Vijeća 87/19/EEZ (SL L 15, 17.1.1987., str. 31.).

Direktiva Vijeća 89/341/EEZ

Direktiva Komisije 91/507/EEZ (SL L 270, 26.9.1991., str. 32.).

Direktiva Vijeća 93/39/EEZ

Direktiva Komisije 1999/82/EZ (SL L 243, 15.9.1999., str. 7).

Direktiva Komisije 1999/83/EZ (SL L 243, 15.9.1999., str. 9.).

Direktiva Vijeća 75/319/EEZ

Direktiva Vijeća 78/420/EEZ (SL L 123, 11.5.1978., str. 26.).

Direktiva Vijeća 83/570/EEZ

Direktiva Vijeća 89/341/EEZ

Direktiva Vijeća 92/27/EEZ

Direktiva Vijeća 93/39/EEZ

Direktiva Komisije 2000/38/EZ (SL L 139, 10.6.2000., str. 28.).

Direktiva Vijeća 89/342/EEZ (SL L 142, 25.5.1989., str. 14.).

Direktiva Vijeća 89/343/EEZ (SL L 142, 25.5.1989., str. 16.).

Direktiva Vijeća 89/381/EEZ (SL L 181, 28.6.1989., str. 44.).

Direktiva Vijeća 92/25/EEZ (SL L 113, 30.4.1992., str. 1.).

Direktiva Vijeća 92/26/EEZ (SL L 113, 30.4.1992., str. 5.).

Direktiva Vijeća 92/27/EEZ

Direktiva Vijeća 92/28/EEZ (SL L 113, 30.4.1992., str. 13.).

Direktiva Vijeća 92/73/EEZ (SL L 297, 13.10.1992., str. 8.).

▼B

DIO B

Rokovi za prenošenje u nacionalno pravo (iz članka 128.)

Direktiva	Rok za prenošenje
Direktiva 65/65/EEZ	31. prosinca 1966.
Direktiva 66/454/EEZ	—
Direktiva 75/318/EEZ	21. studenoga 1976.
Direktiva 75/319/EEZ	21. studenoga 1976.
Direktiva 78/420/EEZ	—
Direktiva 83/570/EEZ	31. listopada 1985.
Direktiva 87/19/EEZ	1. srpnja 1987.
Direktiva 87/21/EEZ	1. srpnja 1987. 1. siječnja 1992. ([1])
Direktiva 89/341/EEZ	1. siječnja 1992.
Direktiva 89/342/EEZ	1. siječnja 1992.
Direktiva 89/343/EEZ	1. siječnja 1992.
Direktiva 89/381/EEZ	1. siječnja 1992.
Direktiva 91/507/EEZ	1. siječnja 1992. ([2]) 1. siječnja 1995. ([3])
Direktiva 92/25/EEZ	1. siječnja 1993.
Direktiva 92/26/EEZ	1. siječnja 1993.
Direktiva 92/27/EEZ	1. siječnja 1993.
Direktiva 92/28/EEZ	1. siječnja 1993.
Direktiva 92/73/EEZ	31. prosinca 1993.
Direktiva 93/39/EEZ	1. siječnja 1995. ([4]) 1. siječnja 1998. ([5])
Direktiva 1999/82/EZ	1. siječnja 2000.
Direktiva 1999/83/EZ	1. ožujka 2000.
Direktiva 2000/38/EZ	5. prosinca 2001.

([1]) Rok za prenošenje primjenjiv za Grčku, Španjolsku i Portugal.
([2]) Osim odjeljka A, točke 3.3. u dijelu II. Priloga.
([3]) Rok za prenošenje primjenjiv na odjeljak A, točku 3.3. u dijelu II. Priloga.
([4]) Osim uzimajući u obzir članak 1. stavak 6.
([5]) Rok za prenošenje primjenjiv na članak 1. stavak 7.

▼B

PRILOG III.

KORELACIJSKA TABLICA

Ova Dir.	65/65/EEZ	75/318/EEZ	75/319/EEZ	89/342/EEZ	89/343/EEZ	89/381/EEZ	92/25/EEZ	92/26/EEZ	92/27/EEZ	92/28/EEZ	92/73/EEZ
Čl. 1. stavci 1. do 3.	Čl. 1. stavci 1. do 3.										
Čl. 1. stavak 4.			Prilog	Čl. 1. stavci 1. i 2.							
Čl. 1. stavak 5.											Čl. 1
Čl. 1. stavci 6. do 9.					Čl. 1. stavak 2.						
Čl. 1. stavak 10.						Čl. 1. stavak 1.					
Čl. 1. stavci 11. do 16.			Čl. 29b. prvi stavak								
Čl. 1. stavci 17. i 18.							Čl. 1. stavak 2.				
Čl. 1. stavak 19.								Čl. 1. stavak 2., druga rečenica			
Čl. 1. Stavci 20. do 26.									Čl. 1. stavak 2.		
Čl. 1. stavak 27.			Čl. 8. stavak 1.								
Čl. 1. stavak 28.			Čl. 10. stavak 1.								

▼B

Ova Dir.	65/65/EEZ	75/318/EEZ	75/319/EEZ	89/342/EEZ	89/343/EEZ	89/381/EEZ	92/25/EEZ	92/26/EEZ	92/27/EEZ	92/28/EEZ	92/73/EEZ
Čl. 2.	Čl. 2. stavak 1.										
Čl. 3. stavci 1. i 2.	Čl. 1. stavci 4. i 5. Čl 2. stavak 3., prva alineja										
Čl. 3. stavci 3. i 4.	Čl.2. stavak 3., druga i treća alineja										
Čl. 3. stavak 5.					Čl. 1. stavak 1.						
Čl. 3. stavak 6.						Čl. 1. stavak 2.					
Čl. 4. stavak 1.					Čl. 1. stavak 3.						
Čl. 4. stavak 2.						Čl. 1. stavak 3.					
Čl. 4. stavak 3.	Čl. 3. drugi podstavak										
Čl. 4. stavak 4.	Čl. 6.										
Čl. 5	Čl. 2. stavak 4.										
Čl. 6. stavak 1.	Čl. 3. stavak 1.										
Čl. 6. stavak 2.					Čl. 2. prva rečenica						

▼B

Ova Dir.	65/65/EEZ	75/318/EEZ	75/319/EEZ	89/342/EEZ	89/343/EEZ	89/381/EEZ	92/25/EEZ	92/26/EEZ	92/27/EEZ	92/28/EEZ	92/73/EEZ
Čl. 7					Čl. 2. druga rečenica						
Čl. 8. stavci 1. i 2.	Čl. 4. stavci 1. i 2.										
Čl. 8. stavak 3. točke (a) do (e)	Čl. 4. treći stav., točke 1. do 5.	Čl. 1. prvi stavak									
Čl. 8. stavak 3. točke (f) do (i)	Čl. 4. treći stav., točke 6. do 8.1										
Čl. 8. stavak 3. točke (j) do (l)	Čl. 4. treći stav., točke 9. do 11.										
Čl. 9					Čl. 3.						
Čl. 10. stavak 1.	Čl. 4. treći stavak, točka 8.2										
Čl. 10. stavak 2.		Čl. 1. drugi stavak									
Čl. 11. točke 1 do 5.3	Čl. 4a. točke 1 do 5.3										
Čl. 11, točka 5.4	Čl. 4a. točka 5.4			Čl. 3.							

▼B

Ova Dir.	65/65/EEZ	75/318/EEZ	75/319/EEZ	89/342/EEZ	89/343/EEZ	89/381/EEZ	92/25/EEZ	92/26/EEZ	92/27/EEZ	92/28/EEZ	92/73/EEZ
Čl. 11. točke 5.5 do 6.4	Čl. 4a, točke 5.5 do 6.4										
Čl. 11. točka 6.5	Čl. 4a, točka 6.6										
Čl. 11. točka 7	Čl. 4a, točka 6.5										
Čl. 11. točke 8 do 9					Čl. 4.						
Čl. 12. stavak 1.			Čl. 1.								
Čl. 12. stavak 2. i stavak 3.			Čl. 2.								
Čl. 13.											Čl. 6. stavci 1. i 2.
Čl. 14. stavci 1. i 2.											Čl. 7. Stavak 1. i stavak 4.
Čl. 14. stavak 3.											Čl. 4. drugi stavak
Čl. 15.											Čl. 8.
Čl. 16.											Čl. 9.
Čl. 17	Čl. 7.										
Čl. 18.	Čl. 7a.										
Čl. 19.			Čl. 4.								
Čl. 20.			Čl. 5.								

▼B

Ova Dir.	65/65/EEZ	75/318/EEZ	75/319/EEZ	89/342/EEZ	89/343/EEZ	89/381/EEZ	92/25/EEZ	92/26/EEZ	92/27/EEZ	92/28/EEZ	92/73/EEZ
Čl. 21.	Čl. 4b										
Čl. 22.	Čl. 10. stavak 2.										
Čl. 23.	Čl. 9a										
Čl. 24.	Čl. 10. stavak 1.										
Čl. 25.	Čl. 9.										
Čl. 26	Čl. 5.										
Čl. 27.			Čl. 8.								
Čl. 28. stavak 1.			Čl. 9. stavak 3.								
Čl. 28. stavak 2.			Čl. 9. stavak 1.								
Čl. 28. stavak 3.			Čl. 9. stavak 2.								
Čl. 28. stavak 4.			Čl. 9. stavak 4.								
Čl. 29.			Čl. 10.								
Čl. 30.			Čl. 11.								
Čl. 31.			Čl. 12.								
Čl. 32.			Čl. 13.								
Čl. 33.			Čl. 14. stavak 1.								
Čl. 34.			Čl. 14. Stavci 2. do 4.								
Čl. 35.			Čl. 15.								

▼B

Ova Dir.	65/65/EEZ	75/318/EEZ	75/319/EEZ	89/342/EEZ	89/343/EEZ	89/381/EEZ	92/25/EEZ	92/26/EEZ	92/27/EEZ	92/28/EEZ	92/73/EEZ
Čl. 36.			Čl. 15a								
Čl. 37.			Čl. 15b								
Čl. 38			Čl. 15c								
Čl. 39			Čl. 14. stavak 5.								
Čl. 40.			Čl. 16.								
Čl. 41.			Čl. 17.								
Čl. 42.			Čl. 18.								
Čl. 43.			Čl. 20. stavak 1.								
Čl. 44.			Čl. 20. stavak 2.								
Čl. 45.			Čl. 20. stavak 3.								
Čl. 46.			Čl. 19.								
Čl. 47.			Čl. 19a								
Čl. 48.			Čl. 21.								
Čl. 49.			Čl. 23.								
Čl. 50.			Čl. 24.								
Čl. 51. stavci 1. i 2.			Čl. 22. stavak 1.								
Čl. 51. stavak 3.			Čl. 22. stavak 2.								
Čl. 52.			Čl. 25.								
Čl. 53.											Čl. 3.

▼B

Ova Dir.	65/65/EEZ	75/318/EEZ	75/319/EEZ	89/342/EEZ	89/343/EEZ	89/381/EEZ	92/25/EEZ	92/26/EEZ	92/27/EEZ	92/28/EEZ	92/73/EEZ
Čl. 54.									Čl. 2. stavak 1.		
Čl. 55.									Čl. 3.		
Čl. 56.									Čl. 4. stavak 1.		
Čl. 57.									Čl. 5. stavak 2.		
Čl. 58.									Čl. 6.		
Čl. 59.									Čl. 7. stavci 1. i 2.		
Čl. 60.									Čl. 5. stavak 1. i čl. 9		
Čl. 61.									Čl. 10. stavci 1. do 4.		
Čl. 62.									Čl. 2. stavak 2. i Čl. 7. stavak 3.		
Čl. 63. stavak 1.									Čl. 4. stavak 2.		
Čl. 63. stavak 2.									Čl. 8.		
Čl. 63. stavak 3.									Čl. 10. stavak 5.		

▼B

Ova Dir.	65/65/EEZ	75/318/EEZ	75/319/EEZ	89/342/EEZ	89/343/EEZ	89/381/EEZ	92/25/EEZ	92/26/EEZ	92/27/EEZ	92/28/EEZ	92/73/EEZ
Čl. 64.									Čl. 11. stavak 1.		
Čl. 65.									Čl. 12.		
Čl. 66.					Čl. 5.						
Čl. 67.					Čl. 6. stavak 1.						
Čl. 68.											Čl. 2. stavak 2.
Čl. 69.											Čl. 7. Stavci 2. i 3.
Čl. 70.								Čl. 2			
Čl. 71.								Čl. 3			
Čl. 72.								Čl. 4			
Čl. 73.								Čl. 5. stavak 1.			
Čl. 74.								Čl. 5. stavak 2.			
Čl. 75.								Čl. 6. stavak 2.			
Čl. 76.							Čl. 2.				
Čl. 77.							Čl. 3.				
Čl. 78.							Čl. 4. stavak 1.				
Čl. 79.							Čl. 5.				

▼B

Ova Dir.	65/65/EEZ	75/318/EEZ	75/319/EEZ	89/342/EEZ	89/343/EEZ	89/381/EEZ	92/25/EEZ	92/26/EEZ	92/27/EEZ	92/28/EEZ	92/73/EEZ
Čl. 80.							Čl. 6.				
Čl. 81.							Čl. 7.				
Čl. 82.							Čl. 8.				
Čl. 83.							Čl. 9.				
Čl. 84.							Čl. 10.				
Čl. 85.											Čl. 9.
Čl. 86.										Čl. 1. stavci 3. i 4.	
Čl. 87.										Čl. 2.	
Čl. 88.										Čl. 3. Stavci 1. do 6.	
Čl. 89.										Čl. 4.	
Čl. 90.										Čl. 5.	
Čl. 91.										Čl. 6.	
Čl. 92.										Čl. 7.	
Čl. 93.										Čl. 8.	
Čl. 94.										Čl. 9.	
Čl. 95.										Čl. 10.	
Čl. 96.										Čl. 11.	
Čl. 97. stavci 1. do 4.										Čl. 12. stavci 1. i 2.	

▼B

Ova Dir.	65/65/EEZ	75/318/EEZ	75/319/EEZ	89/342/EEZ	89/343/EEZ	89/381/EEZ	92/25/EEZ	92/26/EEZ	92/27/EEZ	92/28/EEZ	92/73/EEZ
Čl. 97. stavak 5.										Čl. 12. stavak 4.	
Čl. 98.										Čl. 13.	
Čl. 99.										Čl. 14.	
Čl. 100.											Čl. 6. stavak 3.
Čl. 101.			Čl. 29e								
Čl. 102.			Čl. 29a								
Čl. 103.			Čl. 29c								
Čl. 104.			Čl. 29d								
Čl. 105.			Čl. 29f								
Čl. 106. stavak 1.			Čl. 29g								
Čl. 106. stavak 2.			Čl. 29b, drugi stavak								
Čl. 107.			Čl. 29h								
Čl. 108.			Čl. 29i								
Čl. 109.						Čl. 3. stavci 1. do 3.					
Čl. 110.						Čl. 3. stavak 4.					

▼B

Ova Dir.	65/65/EEZ	75/318/EEZ	75/319/EEZ	89/342/EEZ	89/343/EEZ	89/381/EEZ	92/25/EEZ	92/26/EEZ	92/27/EEZ	92/28/EEZ	92/73/EEZ
Čl. 111. stavak 1.			Čl. 26. prvi i drugi stavak								
Čl. 111. stavak 2.				Čl. 4. stavak 1.							
Čl. 111. stavak 3.			Čl. 26. treći stavak								
Čl. 112.	Čl. 8.		Čl. 27.								
Čl. 113.				Čl. 4. stavak 2.		Čl. 4. stavak 2.					
Čl. 114. stavak 1.				Čl. 4. stavak 3.							
Čl. 114. stavak 2.						Čl. 4. stavak 3.					
Čl. 115.						Čl. 4. stavak 1.					
Čl. 116.	Čl. 11.										
Čl. 117.			Čl. 28.								
Čl. 118.			Čl. 29.								
Čl. 119.											Čl. 4. stavak 1.
Čl. 120.		Čl. 2a prvi stavak									
Čl. 121.		Čl. 2b	Čl. 37a								

▼B

Ova Dir.	65/65/EEZ	75/318/EEZ	75/319/EEZ	89/342/EEZ	89/343/EEZ	89/381/EEZ	92/25/EEZ	92/26/EEZ	92/27/EEZ	92/28/EEZ	92/73/EEZ
Čl. 122.			Čl. 30.								
Čl. 123.			Čl. 33.								
Čl. 124.											Čl. 5.
Čl. 125.	Čl. 12		Čl. 31.				Čl. 4. stavak 2.		Čl. 11. stavak 2.	Čl. 12. stavak 3.	
Čl. 126. prvi stavak	Čl. 21.										
Čl. 126. drugi stavak			Čl. 32.								
Čl. 127.			Čl. 28a								
Čl. 128.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Čl. 129.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Čl. 130.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Prilog I.		Prilog									
Prilog II.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Prilog III.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—