Dokument ten służy wyłącznie do celów informacyjnych i nie ma mocy prawnej. Unijne instytucje nie ponoszą żadnej odpowiedzialności za jego treść. Autentyczne wersje odpowiednich aktów prawnych, włącznie z ich preambułami, zostały opublikowane w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej i są dostępne na stronie EUR-Lex. Bezpośredni dostęp do tekstów urzędowych można uzyskać za pośrednictwem linków zawartych w dokumencie

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

z dnia 6 listopada 2001 r.

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

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

zmieniona przez:

		Dziennik Urzędowy		
		nr	strona	data
►M1	Dyrektywa 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 stycznia 2003 r.	L 33	30	8.2.2003
►M2	Dyrektywa Komisji 2003/63/WE z dnia 25 czerwca 2003 r.	L 159	46	27.6.2003
►M3	Dyrektywa 2004/24/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r.	L 136	85	30.4.2004
►M4	Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r.	L 136	34	30.4.2004
►M5	Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r.	L 378	1	27.12.2006
►M6	Rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r.	L 324	121	10.12.2007
►M7	Dyrektywa 2008/29/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 11 marca 2008 r.	L 81	51	20.3.2008
►M8	Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/53/WE z dnia 18 czerwca 2009 r.	L 168	33	30.6.2009
►M9	Dyrektywa Komisji 2009/120/WE z dnia 14 września 2009 r.	L 242	3	15.9.2009
►M10	Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r.	L 348	74	31.12.2010
►M11	Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/62/UE z dnia 8 czerwca 2011 r.	L 174	74	1.7.2011
►M12	Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2012/26/UE z dnia 25 października 2012 r.	L 299	1	27.10.2012
►M13	Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 z dnia 5 kwietnia 2017 r.	L 117	1	5.5.2017
►M14	Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/5 z dnia 11 grudnia 2018 r.	L 4	24	7.1.2019
►M15	Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/1243 z dnia 20 czerwca 2019 r.	L 198	241	25.7.2019
►M16	Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/642 z dnia 12 kwietnia 2022 r.	L 118	4	20.4.2022

sprostowana przez:

►C1 Sprostowanie, Dz.U. L 230 z 24.8.2006, s. 12 (2002/98/WE)
►C2 Sprostowanie, Dz.U. L 87 z 31.3.2009, s. 174 (1394/2007)
►C3 Sprostowanie, Dz.U. L 276 z 21.10.2011, s. 63 (2010/84/UE)
►C4 Sprostowanie, Dz.U. L 131 z 22.5.2012, s. 11 (2004/27/WE)

▼B

DYREKTYWA 2001/83/WE PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY

z dnia 6 listopada 2001 r.

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

TYTUŁ I

DEFINICJE

Artykuł 1

Do celów niniejszej dyrektywy poniższe terminy mają następujące znaczenie:

▼M4

_____

2) *Produkt leczniczy:*

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

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

▼B

3) *„Substancja”:*

jakakolwiek materia, niezależnie od pochodzenia, która może być:

— ludzka,

np. krew ludzka i produkty z krwi ludzkiej,

— zwierzęca,

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

— roślinna,

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

— chemiczna,

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

▼M11

3a) *„Substancja czynna”:*

każda substancja lub mieszanina substancji, która ma zostać wykorzystana do wytworzenia produktu leczniczego i która, użyta w jego produkcji, staje się składnikiem czynnym tego produktu, przeznaczonym do wywołania działania farmakologicznego, immunologicznego lub metabolicznego w celu przywrócenia, poprawy lub zmiany funkcji fizjologicznych lub do postawienia diagnozy medycznej.

3b) *„Substancja pomocnicza/zaróbka”:*

każdy element produktu leczniczego inny niż substancja czynna oraz materiał opakowania.

▼B

4) *„Immunologiczne produkty lecznicze”:*

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

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

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

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

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

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

▼M6

4a) *Produkt leczniczy terapii zaawansowanej:*

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

▼M4

5) *Homeopatyczny produkt leczniczy:*

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

▼B

6) *„Farmaceutyczny preparat promieniotwórczy”:*

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

7) *„Generator izotopów promieniotwórczych”:*

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

8) ►M4 *Zestaw* ◄*:*

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

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

▼B

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

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

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

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

▼M10

11) *Działanie niepożądane:*

reakcja na produkt leczniczy, która jest szkodliwa i niezamierzona.

▼B

12) *„Poważne działanie niepożądane”:*

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

13) *„Nieoczekiwane działanie niepożądane”:*

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

▼M10

_____

15) *Badania dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzane po wydaniu pozwolenia:*

wszelkie badania dotyczące dopuszczonego do obrotu produktu leczniczego prowadzone w celu zidentyfikowania, opisania lub ilościowego określenia ryzyka, potwierdzenia profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego lub pomiaru skuteczności środków zarządzania ryzykiem.

▼B

16) *„Nadużywanie produktów leczniczych”:*

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

17) *„Dystrybucja hurtowa produktów leczniczych”:*

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

▼**M11**

17a) *„Pośrednictwo w obrocie produktami leczniczymi”:*

Wszelka działalność związana ze sprzedażą lub kupnem produktów leczniczych, z wyjątkiem dystrybucji hurtowej, która nie wiąże się z fizycznym kontaktem z produktem oraz polega na niezależnych negocjacjach w imieniu innej osoby prawnej lub fizycznej.

▼**B**

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

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

▼**M4**

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

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

▼**B**

19) *„Recepty lekarskie”:*

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

▼**M4**

20) *Nazwa produktu leczniczego::*

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

▼**B**

21) *„Nazwa zwyczajowa”:*

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

22) *„Siła produktu leczniczego”:*

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

23) *„Opakowanie zbiorcze bezpośrednie”:*

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

24) *„Opakowanie zbiorcze zewnętrzne”:*

Opakowanie zbiorcze, w którym umieszczono opakowanie zbiorcze bezpośrednie.

25) *„Etykietowanie”:*

Informacja na opakowaniu zbiorczym bezpośrednim lub zewnętrznym.

▼B

26) *„Ulotka dołączona do opakowania”:*

Dołączona do produktu leczniczego informacja dla użytkownika.

▼M14

26a) *Zmiana lub zmiana warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:*

Zmiana treści danych szczegółowych i dokumentów, o których mowa w:

a) art. 8 ust. 3 oraz art. 9–11 niniejszej dyrektywy i w załączniku I do niej, w art. 6 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 oraz w art. 7 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007; oraz

b) warunkach decyzji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi, w tym w charakterystyce produktu leczniczego, oraz wszelkich warunków, obowiązków lub ograniczeń mających wpływ na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, bądź zmiany na etykiecie lub w ulotce dołączonej do opakowania związane ze zmianami w charakterystyce produktu leczniczego.

▼M4

27) *Agencja:*

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

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

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

— jakiekolwiek ryzyko niepożądanego wpływu na środowisko naturalne;

28a) *Równowaga ryzyko – korzyść::*

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

▼M10

28b) *System zarządzania ryzykiem:*

zestaw działań i interwencji w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, których celem jest identyfikacja i opisanie ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego, zapobieganie takiemu ryzyku lub jego zminimalizowanie, łącznie z oceną skuteczności tych działań i interwencji.

28c) *Plan zarządzania ryzykiem:*

szczegółowy opis systemu zarządzania ryzykiem.

28d) *System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii:*

system wykorzystywany przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i przez państwa członkowskie do wypełniania zadań i obowiązków wymienionych w tytule IX oraz mający na celu monitorowanie bezpieczeństwa dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych i wykrywanie wszelkich zmian w ich równowadze ryzyko-korzyść.

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

▼**M10**

28e) *Pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii:*

szczegółowy opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii stosowanego przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do jednego lub większej liczby dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych.

▼**M3**

29) *Tradycyjny ziołowy produkt leczniczy:*

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

30) *Ziołowy produkt leczniczy:*

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

31) *Substancje ziołowe:*

wszelkie, głównie w całości, podzielone lub pocięte rośliny, części roślin, glony, grzyby, porosty w postacie nieprzetworzonej, zwykle suszone, czasem świeże. Niektóre wyciągi, które nie zostały poddane szczególnej obróbce są również uważane za substancje ziołowe. Substancje ziołowe są precyzyjnie określone przez zastosowaną część rośliny oraz nazwę botaniczną zgodnie z systemem dwumianowym (rodzaj, gatunek, odmiana i autor);

32) *Preparaty ziołowe:*

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

▼**M11**

33) *„Sfałszowany produkt leczniczy”:*

każdy produkt leczniczy, który został fałszywie przedstawiony w zakresie:

a) tożsamości produktu, w tym jego opakowania i etykiety, nazwy lub składu w odniesieniu do jakichkolwiek składników, w tym substancji pomocniczych, oraz mocy tych składników;

b) jego pochodzenia, w tym jego producenta, kraju wytworzenia, kraju pochodzenia lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; lub

c) jego historii, w tym danych i dokumentów dotyczących wykorzystanych kanałów dystrybucji.

Niniejsza definicja nie obejmuje niezamierzonych wad jakościowych oraz pozostaje bez uszczerbku dla naruszeń praw własności intelektualnej.

▼B

TYTUŁ II

ZAKRES

▼M4

Artykuł 2

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

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

▼M11

3. Niezależnie od ust. 1 niniejszego artykułu i od art. 3 ust. 4 tytuł IV niniejszej dyrektywy stosuje się do wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych wyłącznie do wywozu oraz do produktów pośrednich, substancji czynnych i substancji pomocniczych.

4. Przepisy ust. 1 nie naruszają art. 52b i 85a.

▼B

Artykuł 3

Niniejszej dyrektywy nie stosuje się do:

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

▼M4

2) Jakiegokolwiek produktu leczniczego przygotowanego w aptece na podstawie recepty z farmakopei i przeznaczonego do bezpośredniej dostawy do pacjentów obsługiwanych przez daną aptekę (powszechnie znany jako formuła objęta lekospisem officinal formula);

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

▼B

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

5) jakichkolwiek nuklidów promieniotwórczych w postaci źródeł;

▼M4

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

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

▼M6

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

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

▼B

Artykuł 4

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

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

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

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

▼M6

5. Niniejsza dyrektywa ani żadne rozporządzenia w niej przywoływane nie mają wpływu na stosowanie przepisów krajowych zakazujących lub ograniczających stosowanie określonych typów komórek ludzkich lub zwierzęcych lub sprzedaż, dostarczanie lub stosowanie produktów leczniczych zawierających takie komórki, składających się z nich lub sporządzonych na ich bazie, z powodów innych niż przedstawione w wyżej wymienionym prawodawstwie wspólnotowym. Państwa członkowskie przedstawiają Komisji odpowiednie przepisy krajowe. Komisja umożliwia publiczny dostęp do tych informacji, zamieszczając je w rejestrze.

([1]) Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 1. Rozporządzenie zmienione rozporządzeniem (WE) nr 1901/2006 (Dz.U. L 378 z 27.12.2006, str. 1).
([2]) Dz.U. L 207 z 30.7.1986, str. 1.

▼M4

Artykuł 5

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

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

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

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

▼M16

Artykuł 5a

Na zasadzie odstępstwa od art. 6 właściwe organy Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej mogą tymczasowo zezwolić na dostarczanie pacjentom w Irlandii Północnej produktu leczniczego należącego do kategorii, o których mowa w art. 3 ust. 1 i 2 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, o ile spełnione są wszystkie poniższe warunki:

a) właściwy organ Zjednoczonego Królestwa wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna;

b) dany produkt leczniczy jest udostępniany pacjentom lub konsumentom końcowym wyłącznie na terytorium Irlandii Północnej i nie jest udostępniany w żadnym państwie członkowskim.

Maksymalny okres ważności tymczasowego pozwolenia wynosi sześć miesięcy. Niezależnie od wskazanego okresu ważności tymczasowe pozwolenie wygasa, jeżeli w odniesieniu do danego produktu leczniczego wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 10 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 lub jeżeli odmówiono wydania takiego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z tym artykułem.

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

▼B

TYTUŁ III

WPROWADZANIE DO OBROTU

ROZDZIAŁ 1

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Artykuł 6

▼M5

1. ►M6 ►C2 Żaden produkt leczniczy nie może być wprowadzony do obrotu w państwie członkowskim bez pozwolenia na wprowadzenie do obrotu wydanego przez właściwe organy tego państwa członkowskiego zgodnie z niniejszą dyrektywą lub pozwolenia udzielonego zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 w związku z rozporządzeniem (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii ([1]) oraz rozporządzeniem (WE) nr 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

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

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

▼B

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

Artykuł 7

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

Artykuł 8

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

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

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

▼M16

2a. Na zasadzie odstępstwa od ust. 2 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą być wydawane przez właściwe organy Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej wnioskodawcom prowadzącym działalność gospodarczą w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna.

2b. Na zasadzie odstępstwa od ust. 2 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą być wydawane przez właściwe organy Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej i – do dnia 31 grudnia 2024 r. – przez właściwe organy Cypru, Irlandii i Malty, zgodnie z procedurą wzajemnego uznawania lub procedurą zdecentralizowaną określoną w rozdziale 4 niniejszego tytułu, posiadaczom pozwolenia na dopuszczenie do obrotu prowadzącym działalność gospodarczą w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna.

Właściwe organy Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej i – do dnia 31 grudnia 2024 r. – właściwe organy Cypru, Irlandii i Malty mogą przedłużać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przed dniem 20 kwietnia 2022 r. posiadaczom pozwolenia na dopuszczenie do obrotu prowadzącym działalność gospodarczą w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna.

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane lub przedłużone przez właściwe organy Cypru, Irlandii lub Malty zgodnie z akapitem pierwszym i drugim wygasają najpóźniej w dniu 31 grudnia 2026 r.

▼B

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

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

▼M4

b) Nazwa produktu leczniczego.

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

ca) Ocena potencjalnego ryzyka jakie dany produkt leczniczy stanowi dla środowiska naturalnego. Wpływ na środowisko naturalne poddaje się ocenie oraz,w odniesieniu do każdego przypadku, przewiduje się swoiste środki w celu ograniczenia tego wpływu;

▼B

d) opis metody wytwarzania;

e) wskazania terapeutyczne, przeciwwskazania oraz działania niepożądane;

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

▼M4

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

h) opis metod kontroli stosowanych przez producenta;

▼M11

ha) pisemne potwierdzenie, że producent produktu leczniczego skontrolował przestrzeganie przez producenta substancji czynnej zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania poprzez przeprowadzenie audytów, zgodnie z art. 46 lit. f). Pisemne potwierdzenie wskazuje na datę audytu oraz zawiera oświadczenie, iż wyniki audytu potwierdzają, że wytwarzanie zgodne jest z zasadami i wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania;

▼M4

i) Wyniki:

— badań farmaceutycznych (fizykochemicznych, biologicznych lub mikrobiologicznych),

— badań przedklinicznych (toksykologicznych i farmakologicznych),

— badań klinicznych.

▼M10

ia) streszczenie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wnioskodawcy, które obejmuje następujące elementy:

— dowód, że wnioskodawca dysponuje usługami wykwalifikowanej osoby odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii,

— państwa członkowskie, w których zamieszkuje i prowadzi działalność osoba wykwalifikowana,

— dane kontaktowe osoby wykwalifikowanej,

— oświadczenie podpisane przez wnioskodawcę stwierdzające, że wnioskodawca posiada niezbędne środki w celu wypełnienia zadań i obowiązków wymienionych w tytule IX,

— wskazanie miejsca, gdzie znajduje się pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla produktu leczniczego.

iaa) plan zarządzania ryzykiem zawierający opis systemu zarządzania ryzykiem, który wnioskodawca wprowadzi w odniesieniu do danego produktu leczniczego, wraz ze streszczeniem tego planu.

▼M4

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

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

▼B

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

▼M10

l) kopie następujących dokumentów:

— wszelkich pozwoleń uzyskanych w innym państwie członkowskim lub w państwie trzecim w ramach procedury dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu, streszczenia danych w zakresie bezpieczeństwa, w tym, jeśli dostępne, danych zawartych w okresowo aktualizowanych sprawozdaniach dotyczących bezpieczeństwa i w zgłoszeniach o podejrzewanych działaniach niepożądanych, wraz z wykazem państw członkowskich, w których rozpatrywany jest wniosek o wydanie pozwolenia przedłożony zgodnie z niniejszą dyrektywą,

— charakterystyki produktu leczniczego proponowanej przez wnioskodawcę zgodnie z art. 11 lub zatwierdzonej przez właściwe władze państwa członkowskiego zgodnie z art. 21 i ulotki dołączanej do opakowania proponowanej zgodnie z art. 59 lub zatwierdzonej przez właściwe władze państwa członkowskiego zgodnie z art. 61,

— szczegółowych danych na temat wszelkich decyzji o odmowie wydania pozwolenia zarówno w Unii, jak i w państwie trzecim, wraz z uzasadnieniem takich decyzji;

▼M4

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

▼M10

_____

▼M4

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

▼M10

System zarządzania ryzykiem, o którym mowa w akapicie pierwszym lit. iaa), musi być współmierny do zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń stwarzanych przez produkt leczniczy oraz do zapotrzebowania na dane dotyczące bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia.

Informacje, o których mowa w akapicie pierwszym są aktualizowane w razie potrzeby i we właściwym czasie.

▼B

Artykuł 9

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

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

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

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

▼M4

Artykuł 10

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

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

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

Okres dziesięciu lat, określony w akapicie drugim, wydłuża się maksymalnie do okresu jedenastu lat jeżeli, w ciągu pierwszych ośmiu lat okresu dziesięcioletniego, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu otrzyma pozwolenie na jedno lub więcej wskazań terapeutycznych, w odniesieniu do których w ocenie naukowej przewiduje się znaczące korzyści kliniczne w porównaniu z istniejącymi terapiami.

2. Do celów niniejszego artykułu:

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

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

▼M4

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

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

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

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

Artykuł 10a

W drodze odstępstwa od przepisów art. 8 ust. 3 lit. i) oraz bez uszczerbku dla prawa ochrony własności przemysłowej i handlowej, wnioskodawca nie jest zobowiązany do przedstawienia wyników badań przedklinicznych i badań klinicznych, jeżeli wykaże, że substancje czynne produktu leczniczego posiadają ugruntowane zastosowanie lecznicze we Wspólnocie od co najmniej dziesięciu lat z potwierdzoną skutecznością oraz akceptowalnym poziomem bezpieczeństwa w rozumieniu warunków określonych w załączniku I. W takim przypadku wyniki badań i prób zastępuje się odpowiednią literaturą naukową.

Artykuł 10b

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

▼M4

Artykuł 10c

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

Artykuł 11

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

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

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

3. postać farmaceutyczna.

4. szczegółowe dane kliniczne:

   4.1. wskazania terapeutyczne,

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

   4.3. przeciwwskazania,

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

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

   4.6. stosowanie w czasie ciąży i laktacji,

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

   4.8. działania niepożądane,

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

▼M4

5. właściwości farmakologiczne:

   5.1. właściwości farmakodynamiczne,

   5.2. właściwości farmakokinetyczne,

   5.3. dane bezpieczeństwa przedklinicznego.

6. Szczegółowe dane farmaceutyczne:

   6.1. wykaz substancji pomocniczych,

   6.2. główne niezgodności,

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

   6.4. specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu,

   6.5. rodzaj i skład pojemnika,

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

7. posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

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

9. data przyznania pierwszego pozwolenia lub odnowienia pozwolenia.

10. data przeglądu tekstu.

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

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

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

▼M10

W przypadku produktów leczniczych znajdujących się w wykazie, o którym mowa w art. 23 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, w charakterystyce produktu leczniczego zamieszcza się następujące stwierdzenie: „Ten produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu.” Przed tym stwierdzeniem umieszcza się czarny symbol, o którym mowa w art. 23 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, zaś po stwierdzeniu umieszcza się odpowiednie standardowe objaśnienie.

▼M10

W odniesieniu do wszystkich produktów leczniczych zamieszcza się standardowy tekst, wyraźnie zwracający się do pracowników służby zdrowia o zgłaszanie wszelkich przypadków podejrzewanego działania niepożądanego zgodnie z krajowym systemem spontanicznego zgłaszania, o którym mowa w art. 107a ust. 1. Udostępnia się różne sposoby zgłaszania, w tym zgłaszanie drogą elektroniczną, zgodnie z art. 107a ust. 1 akapit drugi.

▼M4

Artykuł 12

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

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

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

▼B

ROZDZIAŁ 2

Przepisy szczególne stosowane do homeopatycznych produktów leczniczych

▼M4

Artykuł 13

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

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

▼B

Artykuł 14

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

— są stosowane doustnie lub do użytku zewnętrznego,

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

▼B

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

▼M15

Komisja jest uprawniona do przyjmowania, zgodnie z art. 121a, aktów delegowanych zmieniających tiret trzecie w akapicie pierwszym, o ile jest to uzasadnione w świetle najnowszych dowodów naukowych.

▼B

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

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

▼M4

_____

▼B

Artykuł 15

Specjalny, uproszczony wniosek o rejestrację może dotyczyć serii produktów leczniczych pochodzących z tej samej homeopatycznej grupy lub grup. Do wniosku dołączane są następujące dokumenty przedstawiające, w szczególności, farmaceutyczną jakość oraz jednorodność każdej serii produktu, o którym mowa:

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

▼M4

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

▼B

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

— pozwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych, o których mowa,

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

▼M4

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

▼B

— dane dotyczące stabilności produktu leczniczego.

▼B

Artykuł 16

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

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

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

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

▼M3

ROZDZIAŁ 2a

Przepisy szczególne, mające zastosowanie do tradycyjnych ziołowych produktów leczniczych

Artykuł 16a

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

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

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

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

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

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

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

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

▼M3

Artykuł 16b

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

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

Artykuł 16c

1. Do wniosku dołączane są:

a) dane szczegółowe i dokumenty:

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

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

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

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

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

c) dowody oparte na pozycjach bibliograficznych lub opiniach ekspertów, stwierdzające, że przedmiotowy produkt leczniczy lub produkt mu odpowiadający był stosowany do celów leczniczych przez co najmniej 30 lat poprzedzających termin złożenia wniosku, w tym co najmniej 15 lat na terenie Wspólnoty. Na żądanie Państwa Członkowskiego, w którym złożono wniosek o wpis do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania, Komitet ds. Ziołowych Produktów Leczniczych opracowuje opinię w sprawie adekwatności dowodów na długotrwałe stosowanie produktu lub produktu mu odpowiadającego. Państwo Członkowskie składa odnośną dokumentację w związku z tym;

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

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

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

▼M3

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

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

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

Artykuł 16d

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

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

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

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

Artykuł 16e

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

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

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

c) produkt mógłby być szkodliwy w normalnych warunkach stosowania;

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

▼M3

e) jakość farmaceutyczna nie jest przedstawiona w sposób wystarczający.

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

Artykuł 16f

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

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

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

Artykuł 16g

▼M10

1. Artykuł 3 ust. 1 i 2, art. 4 ust. 4, art. 6 ust. 1, art. 12, art. 17 ust. 1, art. 19, 20, 23, 24, 25, art. 40–52, art. 70–85, art. 101–108b, art. 111 ust. 1 i 3, art. 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125, art. 126 akapit drugi i art. 127 niniejszej dyrektywy, jak również dyrektywę Komisji 2003/94/WE z dnia 8 października 2003 r. ustanawiającą zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz produktów leczniczych stosowanych u ludzi, znajdujących się w fazie badań ([1]) stosuje się w drodze analogii do wpisu do rejestru na podstawie tradycyjnego stosowania przyznanego na mocy niniejszego rozdziału.

▼M3

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

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

([1]) Dz.U. L 262 z 14.10.2003, s. 22.

▼M3

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

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

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

Artykuł 16h

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

a) w kwestii uproszczonych wpisów do rejestru:

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

— wykonywanie zadań wynikających z art. 16d,

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

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

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

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

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

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

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

▼M3

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

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

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

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

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

3. Komitet ds. Ziołowych Produktów Leczniczych ustanawia wspólnotowe monografie ziołowych produktów leczniczych przy zastosowaniu art. 10 ust. 1 lit. a) ii), jak również tradycyjnych ziołowych produktów leczniczych. Komitet, o którym mowa, pełni inne obowiązki, powierzone mu na podstawie przepisów niniejszego rozdziału i innych przepisów prawa wspólnotowego.

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

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

Monografie ziół są publikowane.

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

▼M3

Artykuł 16i

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

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

▼B

ROZDZIAŁ 3

Procedura dotycząca pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼M4

Artykuł 17

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

Wnioski o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w dwu lub więcej Państwach Członkowskich w odniesieniu do tego samego produktu leczniczego przedkłada się zgodnie z ►M10 art. 28 ◄–39.

2. W przypadku gdy Państwo Członkowskie stwierdzi, że inny wniosek o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tego samego produktu leczniczego jest rozpatrywany w innym Państwie Członkowskim, zainteresowane Państwo Członkowskie nie rozpatruje wniosku oraz informuje wnioskodawcę o zastosowaniu ►M10 art. 28 ◄–39.

Artykuł 18

W przypadku gdy Państwo Członkowskie jest powiadomione zgodnie art. 8 ust. 3 lit. l), że inne Państwo Członkowskie przyznało pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, którego dotyczy wniosek o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu złożony w zainteresowanym Państwie Członkowskim, zainteresowane Państwo Członkowskie odrzuca wniosek o ile nie został złożony zgodnie z ►M10 art. 28 ◄–39.

▼M16

Artykuł 18a

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 17 ust. 1 akapit drugi, art. 17 ust. 2 i art. 18, jeżeli wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu został złożony w co najmniej jednym państwie członkowskim oraz w Zjednoczonym Królestwie w odniesieniu do Irlandii Północnej lub jeżeli wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu został złożony w Zjednoczonym Królestwie w odniesieniu do Irlandii Północnej dla produktu leczniczego, który jest już poddawany badaniu lub został już dopuszczony do obrotu w państwie członkowskim, wniosek dotyczący Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej nie musi być składany zgodnie z art. 28–39, pod warunkiem że spełnione są wszystkie poniższe warunki:

a) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Zjednoczonym Królestwie w odniesieniu do Irlandii Północnej zostało wydane przez właściwy organ Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej zgodnie z prawem Unii i taka zgodność z prawem Unii jest zapewniona w okresie ważności tego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

b) produkty lecznicze dopuszczone do obrotu przez właściwy organ Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej są udostępniane pacjentom lub konsumentom końcowym wyłącznie na terytorium Irlandii Północnej i nie są one udostępniane w żadnym państwie członkowskim.

▼M16

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, dla którego wydano już pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Zjednoczonym Królestwie w odniesieniu do Irlandii Północnej zgodnie z art. 28–39 przed dniem 20 kwietnia 2022 r. , musi mieć możliwość wycofania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Zjednoczonym Królestwie w odniesieniu do Irlandii Północnej z procedury wzajemnego uznawania lub procedury zdecentralizowanej oraz złożenia wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego produktu leczniczego do właściwych organów Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej zgodnie z ust. 1.

▼B

Artykuł 19

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

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

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

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

Artykuł 20

Państwa Członkowskie podejmują odpowiednie środki, aby zapewnić, że:

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

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

▼M16

W przypadku badań w ramach kontroli jakości przeprowadzanych w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna dotyczących produktów leczniczych wymienionych w wykazie, o którym mowa w art. 127d, innych niż dopuszczone do obrotu przez Komisję, właściwe organy Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej oraz – do dnia 31 grudnia 2024 r. – właściwe organy Cypru, Irlandii i Malty mogą uznać, że istnieje „przypadek uzasadniony" w rozumieniu akapitu pierwszego lit. b), bez przeprowadzania oceny poszczególnych przypadków, pod warunkiem że:

a) każda seria danego produktu leczniczego jest zwalniana przez osobę wykwalifikowaną w miejscu znajdującym się w Unii lub Irlandii Północnej lub przez osobę wykwalifikowaną w miejscu znajdującym się w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna, z zastosowaniem norm jakości, które są równoważne z normami określonymi w art. 51;

b) zakład wyznaczony przez stronę trzecią przeprowadzającą badania w ramach kontroli jakości jest nadzorowany przez właściwy organ Zjednoczonego Królestwa, w tym poprzez wykonywanie kontroli na miejscu;

c) jeżeli zwolnienia serii dokonuje osoba wykwalifikowana, która przebywa i prowadzi działalność w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna, posiadacz pozwolenia na wytwarzanie oświadcza, że nie dysponuje usługami osoby wykwalifikowanej, która zamieszkuje i prowadzi działalność w Unii na dzień 20 kwietnia 2022 r.

▼B

Artykuł 21

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

2. Właściwe władze podejmują wszelkie niezbędne środki w celu zapewnienia, że informacje podane w streszczeniu są w zgodzie z tymi, które zostały przyjęte, gdy wydawano pozwolenie lub w następstwie.

▼M10

3. Właściwe władze krajowe niezwłocznie podają do wiadomości publicznej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wraz z ulotką dołączoną do opakowania, charakterystyką produktu leczniczego oraz wszelkimi warunkami ustanowionymi zgodnie z art. 21a, 22 i 22a, wraz z terminami spełnienia tych warunków dla każdego produktu leczniczego, dla którego zostało wydane pozwolenie.

4. Właściwe władze krajowe opracowują sprawozdanie oceniające oraz przekazują uwagi dotyczące dokumentacji odnoszącej się do wyników badań farmaceutycznych i przedklinicznych, badań klinicznych, systemu zarządzania ryzykiem oraz systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla danego produktu leczniczego. Sprawozdanie oceniające jest aktualizowane z chwilą otrzymania nowych informacji istotnych dla oceny jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności danego produktu leczniczego.

▼**M10**

Właściwe władze krajowe niezwłocznie podają do wiadomości publicznej sprawozdanie oceniające, wraz z uzasadnieniem ich opinii, po usunięciu wszelkich informacji stanowiących tajemnicę handlową. Uzasadnienie przedstawia się odrębnie dla każdego wskazania, którego dotyczy wniosek.

Publicznie dostępne sprawozdanie oceniające zawiera pisemne streszczenie, które jest zrozumiałe dla ogółu społeczeństwa. Streszczenie zawiera w szczególności sekcję odnoszącą się do warunków stosowania produktu leczniczego.

Artykuł 21a

Dodatkowo, oprócz przypadków określonych w art. 19, wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego może zostać uzależnione od spełnienia jednego lub kilku z następujących warunków:

a) podjęcie pewnych środków w celu zapewnienia bezpiecznego stosowania produktu leczniczego, w ramach systemu zarządzania ryzykiem;

b) przeprowadzenie badań dotyczących bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia;

c) spełnienie obowiązków dotyczących rejestrowania lub zgłaszania podejrzewanych działań niepożądanych, bardziej restrykcyjnych niż te, o których mowa w tytule IX;

d) wszelkie inne warunki lub ograniczenia w odniesieniu do bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego;

e) istnienie adekwatnego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;

f) przeprowadzenie badań dotyczących skutecznością po wydaniu pozwolenia w przypadku gdy pojawiły się obawy odnoszące się do niektórych aspektów skuteczności produktu leczniczego, a obawy te można wyjaśnić dopiero po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Podstawę obowiązku przeprowadzenia takich badań stanowią akty delegowane przyjęte na podstawie art. 22b, przy uwzględnieniu wytycznych naukowych, o których mowa w art. 108a.

W razie potrzeby w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu określa się terminy spełnienia tych warunków.

Artykuł 22

W wyjątkowych okolicznościach i po konsultacji z wnioskodawcą pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać wydane z zastrzeżeniem określonych warunków, w szczególności dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego, powiadomienia właściwych władz krajowych o wszystkich incydentach odnoszących się do stosowania tego produktu oraz działań, jakie mają zostać podjęte.

▼**M10**

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać wydane jedynie w przypadku gdy wnioskodawca może wykazać, że nie jest w stanie dostarczyć kompleksowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego w normalnych warunkach stosowania, z przyczyn obiektywnych i możliwych do zweryfikowania, oraz musi opierać się na jednej z przyczyn określonych w załączniku I.

Dalsze obowiązywanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uzależnione jest od wyniku rocznej ponownej oceny tych warunków.

Artykuł 22a

1. Po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu właściwe władze krajowe mogą nałożyć na posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu obowiązek:

a) przeprowadzenia badania dotyczącego bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia, jeżeli istnieją obawy dotyczące ryzyka związanego z dopuszczonym do obrotu produktem leczniczym. Jeżeli te same obawy dotyczą więcej niż jednego produktu leczniczego, właściwe władze krajowe – po konsultacji z Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii – zachęcają posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, których sprawa dotyczy, do przeprowadzenia wspólnego badania dotyczącego bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia;

b) przeprowadzenia badania dotyczącego skuteczności po wydaniu pozwolenia w przypadku gdy rozumienie choroby lub metodologia badań klinicznych wskazują, że poprzednie oceny skuteczności mogły ulec istotnej zmianie. Podstawę obowiązku przeprowadzenia badania dotyczącego skuteczności po wydaniu pozwolenia stanowią akty delegowane przyjęte na podstawie art. 22b, przy uwzględnieniu wytycznych naukowych, o których mowa w art. 108a.

Nałożenie takiego obowiązku musi być należycie uzasadnione, przekazane na piśmie i obejmować cele oraz terminy przeprowadzenia badania i przedstawienia jego wyników.

2. Właściwe władze krajowe umożliwiają posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawienie w określonym przez te władze terminie pisemnych uwag w odpowiedzi na nałożenie obowiązku, jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wystąpi z takim wnioskiem w terminie 30 dni od dnia otrzymania pisemnego powiadomienia o nałożonym obowiązku.

3. Na podstawie pisemnych uwag przedstawionych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu właściwe władze krajowe wycofują lub potwierdzają nałożony obowiązek. W przypadku gdy właściwe władze krajowe potwierdzają nałożony obowiązek, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostaje zmienione tak, aby uwzględniało ten obowiązek jako warunek pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a system zarządzania ryzykiem zostaje odpowiednio uaktualniony.

Artykuł 22b

1. W celu określenia sytuacji, w których przeprowadzenie badań dotyczących skuteczności po wydaniu pozwolenia może być wymagane na podstawie art. 21a i 22a niniejszej dyrektywy, Komisja może przyjąć, w formie aktów delegowanych zgodnie z art. 121a i z zastrzeżeniem warunków określonych w art. 121b i 121c, środki uzupełniające przepisy art. 21a i 22a.

2. Przy przyjmowaniu aktów delegowanych Komisja działa zgodnie z przepisami niniejszej dyrektywy.

Artykuł 22c

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uwzględnia w swoim systemie zarządzania ryzykiem wszelkie warunki, o których mowa w art. 21a, 22 lub 22a.

▼M10

2. Państwa członkowskie informują Agencję o pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu, które wydały z zastrzeżeniem warunków zgodnie z art. 21a, 22 lub 22a.

Artykuł 23

1. Po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu posiadacz tego pozwolenia uwzględnia, w zakresie metod wytwarzania i kontroli przewidzianych w art. 8 ust. 3 lit. d) i h), wymagania postępu naukowo-technicznego i wprowadza wszelkie zmiany, które mogą być konieczne dla umożliwienia wytwarzania i kontroli produktu leczniczego przy użyciu powszechnie uznawanych metod naukowych.

Zmiany te są przedmiotem zatwierdzenia przez właściwe władze danego państwa członkowskiego.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niezwłocznie dostarcza właściwym władzom krajowym wszelkich nowych informacji, które mogą pociągać za sobą zmianę danych szczegółowych lub dokumentów, o których mowa w art. 8 ust. 3, art. 10, 10a, 10b i 11, w art. 32 ust. 5 lub w załączniku I.

W szczególności posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niezwłocznie powiadamia właściwe władze krajowe o każdym zakazie lub ograniczeniu nałożonym przez właściwe władze jakiegokolwiek państwa, w którym produkt leczniczy jest wprowadzany do obrotu, oraz o każdej innej nowej informacji, która może mieć wpływ na ocenę korzyści i ryzyka związanych z danym produktem leczniczym. Informacje te obejmują zarówno pozytywne, jak i negatywne wyniki badań klinicznych lub innych badań w odniesieniu do wszystkich wskazań i populacji, niezależnie od tego, czy zostały one uwzględnione w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, jak również dane dotyczące przypadków stosowania produktu leczniczego poza warunkami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, aby informacje o produkcie były na bieżąco dostosowywane do aktualnego stanu wiedzy naukowej, w tym do wniosków z przeprowadzonych ocen oraz do zaleceń podanych do wiadomości publicznej za pośrednictwem europejskiej strony internetowej nt. leków, utworzonej zgodnie z art. 26 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

4. W celu zapewnienia sobie możliwości stałej oceny równowagi ryzyko-korzyść właściwe władze krajowe mogą w każdej chwili zwrócić się do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z wnioskiem o przesłanie danych potwierdzających, że równowaga ryzyko-korzyść pozostaje korzystna. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udziela pełnych i terminowych odpowiedzi na taki wniosek.

Właściwe władze krajowe mogą w każdej chwili zwrócić się do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z wnioskiem o przesłanie kopii pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przesyła taką kopię najpóźniej w terminie 7 dni od daty otrzymania wniosku.

▼M4

Artykuł 23a

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

▼M12

W przypadku tymczasowego albo stałego wstrzymania wprowadzania produktu do obrotu w państwie członkowskim, które przyznało pozwolenie, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powiadamia właściwe władze tego państwa członkowskiego. Powiadomienie takie, poza szczególnymi okolicznościami, dokonywane jest nie później niż na dwa miesiące przed przerwą we wprowadzaniu produktu do obrotu. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu informuje właściwy organ o przyczynach takiego działania zgodnie z art. 123 ust. 2.

▼M4

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

▼M8

Artykuł 23b

▼M14

1. Zmiany są sklasyfikowane w różnych kategoriach w zależności od poziomu ryzyka dla zdrowia publicznego oraz potencjalnego wpływu na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność danego produktu leczniczego. Kategorie te są zróżnicowane: od zmian w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które mają największy potencjalny wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego, po zmiany, które nie mają wpływu lub mają minimalny wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego.

2. Procedury rozpatrywania wniosków o zmiany są proporcjonalne do odnośnego ryzyka i skutków. Procedury te są zróżnicowane: od procedur, które umożliwiają wdrożenie dopiero po zatwierdzeniu na podstawie pełnej oceny naukowej, po procedury, które umożliwiają natychmiastowe wdrożenie i późniejsze powiadomienie właściwego organu przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

2a. Komisja jest uprawniona do przyjmowania aktów delegowanych zgodnie z art. 121a w celu uzupełnienia niniejszego rozporządzenia przez:

a) określenie kategorii, w których klasyfikowane są zmiany; oraz

b) ustanowienie procedur rozpatrywania wniosków o zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

3. Przyjmując akty delegowane, o których mowa w niniejszym artykule, Komisja dokłada starań, by umożliwić przedkładanie pojedynczego wniosku w przypadku jednej lub kilku identycznych zmian dokonywanych w warunkach różnych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

4. Państwo członkowskie nadal może stosować obowiązujące w dacie wejścia w życie rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008 ([1]) przepisy krajowe dotyczące zmian pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych przed dniem 1 stycznia 1998 r. dotyczących produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu wyłącznie w tym państwie członkowskim. Jeżeli następnie w przypadku produktu leczniczego podlegającego przepisom krajowym zgodnie z niniejszym artykułem zostanie wydane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w innym państwie członkowskim, rozporządzenie (WE) nr 1234/2008 stosuje się do tego produktu leczniczego od daty wydania takiego pozwolenia.

([1]) Rozporządzenie Komisji (WE) nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz.U. L 334 z 12.12.2008, s. 7).

▼M8

5. W przypadku gdy państwo członkowskie decyduje o dalszym stosowaniu przepisów krajowych zgodnie z ust. 4, powiadamia o tym Komisję. Jeśli do dnia 20 stycznia 2011 r. Komisja nie zostanie o tym powiadomiona, zastosowanie ma ►M14 rozporządzenie Komisji (WE) nr 1234/2008 ◄.

▼M4

Artykuł 24

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

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

▼M10

W tym celu posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarcza właściwym władzom krajowym ujednoliconą wersję dokumentacji w odniesieniu do jakości, bezpieczeństwa oraz skuteczności, w tym ocenę danych zawartych w zgłoszeniach o podejrzewanych działaniach niepożądanych oraz w okresowo aktualizowanych sprawozdaniach dotyczących bezpieczeństwa składanych zgodnie z tytułem IX, a także informacje o wszelkich zmianach wprowadzonych od momentu wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, przynajmniej dziewięć miesięcy przed upływem terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z ust. 1.

3. Po odnowieniu, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne na czas nieograniczony, chyba że właściwe władze krajowe, w oparciu o uzasadnione podstawy związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym ekspozycję niewystarczającej liczby pacjentów na działanie danego produktu leczniczego, podejmą decyzję o przyznaniu jednego dodatkowego odnowienia ważności na kolejne pięć lat zgodnie z ust. 2.

▼M4

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

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

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

▼B

Artykuł 25

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

▼M4

Artykuł 26

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

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

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

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

▼M4

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

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

▼M10

_____

▼M4

Artykuł 27

▼M10

1. Ustanawia się grupę koordynacyjną do realizacji następujących celów:

a) badanie wszelkich kwestii odnoszących się do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w jednym lub większej liczbie państw członkowskich zgodnie z procedurami ustanowionymi w rozdziale 4;

b) badanie kwestii związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu przez państwa członkowskie, zgodnie z art. 107c, 107e, 107g, 107k i 107q;

c) badanie kwestii związanych ze zmianami w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu wydanych przez państwa członkowskie, zgodnie z art. 35 ust. 1.

Agencja zapewnia prowadzenie sekretariatu tej grupy koordynacyjnej.

W ramach realizacji zadań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym zatwierdzania systemów zarządzania ryzykiem i monitorowania ich skuteczności, grupa koordynacyjna opiera się na ocenie naukowej i zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii przewidzianych w art. 56 ust. 1 lit. aa) rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

2. W skład grupy koordynacyjnej wchodzi jeden przedstawiciel z każdego państwa członkowskiego, powoływany na odnawialny okres trzech lat. Państwa członkowskie mogą powołać zastępcę na odnawialny okres trzech lat. Członkom grupy koordynacyjnej mogą towarzyszyć eksperci.

Przy wykonywaniu swoich zadań członkowie grupy koordynacyjnej oraz eksperci opierają się na zasobach naukowych i regulacyjnych dostępnych dla właściwych władz krajowych. Każdy właściwy organ krajowy monitoruje poziom naukowy przeprowadzanych ocen oraz wspomaga działalność nominowanych członków grupy koordynacyjnej i ekspertów.

Artykuł 63 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 ma zastosowanie do grupy koordynacyjnej w zakresie przejrzystości i niezależności jej członków.

▼M4

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

▼M10

4. Dyrektor wykonawczy Agencji lub jego przedstawiciel, a także przedstawiciele Komisji są uprawnieni do udziału we wszystkich posiedzeniach grupy koordynacyjnej.

5. Członkowie grupy koordynacyjnej zapewniają odpowiednią koordynację pomiędzy zadaniami tej grupy oraz działaniami właściwych władz krajowych, w tym organów doradczych uczestniczących w procesie wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

6. Z zastrzeżeniem odmiennych przepisów zawartych w niniejszej dyrektywie, państwa członkowskie mające przedstawicieli w grupie koordynacyjnej dokładają wszelkich starań, aby stanowisko w sprawie działań, jakie należy podjąć przyjmować w drodze konsensusu. Jeżeli konsensus nie może zostać osiągnięty, decyzja podejmowana jest zgodnie ze stanowiskiem większości państw członkowskich mających przedstawicieli w grupie koordynacyjnej.

7. Członkowie grupy koordynacyjnej są zobowiązani, nawet po zaprzestaniu pełnienia swoich obowiązków, do nieujawniania jakichkolwiek informacji zaliczanych do kategorii informacji objętych tajemnicą zawodową.

ROZDZIAŁ 4

Procedura wzajemnego uznawania oraz procedura zdecentralizowana

▼M4

Artykuł 28

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

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

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

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

▼M4

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

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

Artykuł 29

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

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

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

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

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

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

▼M4

Artykuł 30

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

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

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

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

Artykuł 31

1. ►M10 Państwa członkowskie, Komisja, wnioskodawca lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w szczególnych przypadkach dotyczących interesów Unii, przekazują sprawę Komitetowi w celu zastosowania procedury przewidzianej w art. 32, 33 i 34 przed podjęciem decyzji dotyczącej wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub dotyczącej zawieszenia lub unieważnienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub wszelkich innych zmian w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, które wydają się niezbędne. ◄

▼M10

W przypadku gdy przekazanie sprawy wynika z oceny danych odnoszących się do nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu, sprawa zostaje przekazana Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii i zastosowanie może mieć art. 107j ust. 2. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii wydaje zalecenie zgodnie z procedurą określoną w art. 32. Ostateczne zalecenie przekazywane jest do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub grupy koordynacyjnej, zależnie od przypadku, zaś zastosowanie ma procedura określona w art. 107k.

▼M12

W przypadku spełnienia jednego z kryteriów wymienionych w art. 107i ust. 1 zastosowanie ma jednak procedura określona w art. 107i–107k.

▼M4

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

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

▼M12

2. W przypadku gdy przekazanie sprawy do komitetu dotyczy grupy produktów leczniczych lub klasy terapeutycznej, Agencja może ograniczyć procedurę do określonych szczególnych części pozwolenia.

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

W przypadku gdy procedura wszczęta na podstawie niniejszego artykułu dotyczy grupy produktów leczniczych lub klasy terapeutycznej, produkty lecznicze dopuszczone do obrotu zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004, należące do tej grupy lub klasy, są również obejmowane tą procedurą.

3. Bez uszczerbku dla ust. 1, jeżeli na dowolnym etapie procedury niezbędne jest podjęcie pilnego działania dla ochrony zdrowia publicznego, państwo członkowskie może zawiesić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i zakazać stosowania danego produktu leczniczego na swoim terytorium do chwili przyjęcia ostatecznej decyzji. Państwo to informuje Komisję, Agencję i pozostałe państwa członkowskie o przyczynach takich działań nie później niż następnego dnia roboczego po ich podjęciu.

4. W przypadku gdy procedura określona zgodnie z ust. 2, wszczęta zgodnie z niniejszym artykułem, obejmuje produkty lecznicze dopuszczone do obrotu zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004, Komisja może – jeżeli na dowolnym etapie procedury niezbędne jest podjęcie pilnego działania dla ochrony zdrowia publicznego – zawiesić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i zakazać stosowania danego produktu leczniczego do chwili przyjęcia ostatecznej decyzji. Komisja powiadamia Agencję i państwa członkowskie o przyczynach takich działań nie później niż następnego dnia roboczego po ich podjęciu.

▼M4

Artykuł 32

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

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

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

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

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

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

▼M4

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

d) proponowany tekst umieszczany na etykiecie i ulotce.

▼B

Artykuł 33

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

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

▼B

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

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

▼M4

Artykuł 34

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

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

Konieczność dostosowań pociąga za sobą następujące postanowienia:

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

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

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

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

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

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

▼M12

W przypadku gdy procedura wszczęta na podstawie art. 31 obejmuje produkty lecznicze dopuszczone do obrotu zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 na podstawie art. 31 ust. 2 akapit trzeci niniejszej dyrektywy, Komisja, w razie potrzeby, przyjmuje decyzje w sprawie zmiany, zawieszenia lub unieważnienia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu lub w sprawie odmowy odnowienia danych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

▼B

Artykuł 35

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

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

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

▼M10

_____

▼B

Artykuł 37

►M12 Artykuł 35 stosuje się ◄ analogicznie do produktów leczniczych dopuszczonych przez Państwa Członkowskie na podstawie opinii Komitetu udzielonej zgodnie z art. 4 dyrektywy 87/22/EWG przed dniem 1 stycznia 1995 r.

Artykuł 38

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

▼M4

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

Artykuł 39

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

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

▼B

TYTUŁ IV

WYTWARZANIE I PRZYWÓZ

Artykuł 40

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

▼M16

1a. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 niniejszego artykułu właściwe organy Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej i – do dnia 31 grudnia 2024 r. – właściwe organy Cypru, Irlandii i Malty zezwalają na przywóz produktów leczniczych z części Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna przez posiadaczy pozwolenia na dystrybucję hurtową, o którym mowa w art. 77 ust. 1, którzy nie posiadają stosownego pozwolenia na wytwarzanie, o ile spełniono wszystkie poniższe warunki:

▼M16

a) produkty lecznicze zostały poddane badaniom w ramach kontroli jakości albo w Unii, jak przewidziano w art. 51 ust. 3, albo w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna zgodnie z art. 20 akapit pierwszy lit. b);

b) produkty lecznicze zostały poddane zwolnieniu serii przez wykwalifikowaną osobę w Unii zgodnie z art. 51 ust. 1 lub, w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu przez właściwe organy Cypru, Irlandii, Malty i Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej, w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna, z zastosowaniem norm jakości, które są równoważne z normami określonymi w art. 51 ust. 1;

c) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego zostało wydane zgodnie z prawem Unii przez właściwy organ państwa członkowskiego lub przez Komisję lub – w przypadku produktów leczniczych wprowadzonych do obrotu w Irlandii Północnej – przez właściwy organ Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej;

d) produkty lecznicze są udostępniane wyłącznie pacjentom lub konsumentom końcowym w państwie członkowskim, do którego te produkty lecznicze są przywożone, lub, w przypadku przywozu do Irlandii Północnej, są udostępniane jedynie pacjentom lub konsumentom końcowym w Irlandii Północnej;

e) produkty lecznicze zawierają zabezpieczenia, o których mowa w art. 54 lit. o).

Art. 80 akapit pierwszy lit. b) nie ma zastosowania do przywozu, który spełnia warunki określone w akapicie pierwszym niniejszego ustępu.

▼B

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

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

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

▼M16

3a. W odniesieniu do serii produktów leczniczych, które są wywożone do części Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna z państwa członkowskiego, a następnie przywożone do Irlandii Północnej lub – do dnia 31 grudnia 2024 r. – na Cypr, do Irlandii lub na Maltę, kontrole przy przywozie, o których mowa w art. 51 ust. 1 akapit pierwszy i drugi nie są wymagane, pod warunkiem że serie te zostały poddane takim kontrolom w państwie członkowskim przed wywozem do części Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna oraz, że towarzyszą im sprawozdania kontrolne, o których mowa w art. 51 ust. 1 akapit trzeci.

▼M11

4. Państwa członkowskie wprowadzają informacje dotyczące pozwolenia, o którym mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, do unijnej bazy danych, o której mowa w art. 111 ust. 6.

▼B

Artykuł 41

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

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

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

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

Składający wniosek o pozwolenie dostarczy szczegółowe dane wspierające taki wniosek.

Artykuł 42

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

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

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

Artykuł 43

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

Artykuł 44

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

▼B

Artykuł 45

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

Artykuł 46

Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie jest co najmniej zobowiązany do:

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

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

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

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

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

▼M11

f) przestrzegania zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych oraz stosowania wyłącznie substancji czynnych, które zostały wytworzone zgodnie z dobrą praktyką wytwarzania substancji czynnych i dystrybuowane zgodnie z dobrymi praktykami dystrybucji substancji czynnych. W tym celu posiadacz pozwolenia na wytwarzanie sprawdza, czy producent i dystrybutorzy substancji czynnych przestrzegają dobrej praktyki wytwarzania i dobrych praktyk dystrybucji poprzez przeprowadzenie audytów w wytwórniach i miejscach dystrybucji producenta i dystrybutorów substancji czynnych. Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie sprawdza taką zgodność samodzielnie lub, bez uszczerbku dla jego odpowiedzialności przewidzianej w niniejszej dyrektywie, za pośrednictwem jednostki działającej w jego imieniu na podstawie umowy.

Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie zapewnia, aby substancje pomocnicze nadawały się do wykorzystania w produktach leczniczych, poprzez ustalenie, która dobra praktyka wytwarzania jest odpowiednia. Ustalenie to dokonywane jest w oparciu o formalną ocenę ryzyka zgodnie z mającymi zastosowanie wytycznymi, o których mowa w art. 47 akapit piąty. Taka ocena ryzyka uwzględnia wymogi obowiązujące w ramach innych odpowiednich systemów jakości, jak również źródło i planowane wykorzystanie substancji pomocniczych oraz wcześniejsze przypadki wystąpienia wad w zakresie jakości. Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie zapewnia stosowanie ustalonej w ten sposób odpowiedniej dobrej praktyki wytwarzania. Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie dokumentuje środki podjęte na mocy niniejszego ustępu;

▼M11

g) natychmiast po uzyskaniu takich informacji, informowania właściwego organu i posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, iż produkty lecznicze objęte jego pozwoleniem na wytwarzanie zostały sfałszowane lub podejrzewa się, że zostały sfałszowane, niezależnie od tego, czy te produkty lecznicze były dystrybuowane w ramach legalnego łańcucha dystrybucji, czy nielegalnie, w tym sprzedawane nielegalnie w drodze usług społeczeństwa informacyjnego;

h) sprawdzenia, że producenci, importerzy lub dystrybutorzy, od których uzyskał substancje czynne, są zarejestrowani przez właściwy organ państwa członkowskiego, w którym mają swoją siedzibę;

i) sprawdzenia autentyczności i jakości substancji czynnych i substancji pomocniczych.

▼M4

Artykuł 46a

1. Do celów niniejszej dyrektywy, wytwarzanie substancji czynnych wykorzystywanych jako surowce wyjściowe obejmuje zarówno całkowite, jak i częściowe wytwarzanie lub przywóz substancji czynnej wykorzystywanej jako materiał wyjściowy, jak określono w załączniku I część I ppkt 3.2.1.1 lit. b), oraz różne procesy dokonywane przez dystrybutorów surowców wyjściowych związane z podziałem, opakowaniem zbiorczym lub prezentacją w celu włączenia do produktu leczniczego, włącznie z ponownym pakowaniem lub ponownym etykietowaniem.

▼M15

2. Komisja jest uprawniona do przyjmowania, zgodnie z art. 121a, aktów delegowanych zmieniających ust. 1 w celu uwzględnienia postępu naukowo-technicznego.

▼M11

Artykuł 46b

1. Państwa członkowskie podejmują odpowiednie środki, aby zapewnić zgodność wytwarzania, przywozu i dystrybucji na ich terytorium substancji czynnych, w tym substancji czynnych przeznaczonych do wywozu, z dobrą praktyką wytwarzania i dobrymi praktykami dystrybucji substancji czynnych.

2. Substancje czynne są przywożone tylko pod warunkiem spełnienia następujących warunków:

a) substancje czynne zostały wytworzone zgodnie z zasadami dobrej praktyki wytwarzania co najmniej równoważnymi zasadom ustanowionym przez Unię zgodnie z art. 47 akapit trzeci; oraz

b) substancjom czynnym towarzyszy pisemne potwierdzenie od właściwego organu państwa trzeciego wywozu, że:

(i) zasady dobrej praktyki wytwarzania stosowane w zakładzie wytwarzającym substancję czynną przeznaczoną do wywozu są co najmniej równoważne zasadom ustanowionym przez Unię zgodnie z art. 47 akapit trzeci;

(ii) dany zakład wytwarzający podlega regularnej, rygorystycznej i przejrzystej kontroli oraz skutecznemu egzekwowaniu zasad dobrej praktyki wytwarzania, w tym powtarzającym się niezapowiedzianym inspekcjom, zapewniającym ochronę zdrowia publicznego na poziomie odpowiadającym co najmniej poziomowi tej ochrony w Unii; oraz

▼M11

(iii) w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości państwo trzecie wywozu niezwłocznie przekaże Unii informacje na temat tych nieprawidłowości.

To pisemne potwierdzenie pozostaje bez uszczerbku dla obowiązków określonych w art. 8 i art. 46 lit. f).

3. Wymóg ustanowiony w ust. 2 lit. b) niniejszego artykułu nie ma zastosowania, jeżeli państwo wywozu znajduje się w wykazie, o którym mowa w art. 111b.

4. Z wyjątkowych przyczyn oraz gdy jest to niezbędne dla zapewnienia dostępności produktów leczniczych, jeżeli państwo członkowskie przeprowadziło inspekcję zakładu wytwarzającego substancję czynną przeznaczoną do wywozu i okazało się, że przestrzega on zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania, określonych zgodnie z art. 47 akapit trzeci, każde państwo członkowskie może uchylić wymóg ustanowiony w ust. 2 lit. b) niniejszego artykułu na okres nieprzekraczający ważności certyfikatu dobrej praktyki wytwarzania. Państwa członkowskie korzystające z możliwości takiego uchylenia powiadamiają o tym Komisję.

▼B

Artykuł 47

▼M15

Komisja jest uprawniona do przyjmowania, zgodnie z art. 121a, aktów delegowanych w celu uzupełnienia niniejszej dyrektywy poprzez określenie zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych, o których to zasadach i wytycznych mowa w art. 46 lit. f).

▼B

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

▼M11

Komisja, w drodze aktów delegowanych zgodnie z art. 121a i z zastrzeżeniem warunków określonych w art. 121b i 121c, przyjmuje zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania substancji czynnych, o których mowa w art. 46 lit. f) akapit pierwszy i w art. 46b.

Zasady dobrych praktyk dystrybucji substancji czynnych, o których mowa w art. 46 lit. f) akapit pierwszy, są przyjmowane przez Komisję w formie wytycznych.

Komisja przyjmuje wytyczne dotyczące formalnej oceny ryzyka służącej ustaleniu odpowiedniej dobrej praktyki wytwarzania substancji pomocniczych – o której mowa w art. 46 lit. f) akapit drugi.

Artykuł 47a

1. Zabezpieczenia, o których mowa w art. 54 lit. o), nie są usuwane ani zakrywane całkowicie ani częściowo, chyba że spełnione są następujące warunki:

a) przed całkowitym lub częściowym usunięciem lub zakryciem tych zabezpieczeń posiadacz pozwolenia na wytwarzanie upewnia się, że dany produkt leczniczy jest autentyczny i nienaruszony;

▼M11

b) posiadacz pozwolenia na wytwarzanie spełnia wymagania art. 54 lit. o) poprzez zastępowanie tych zabezpieczeń zabezpieczeniami równoważnymi pod względem możliwości weryfikacji autentyczności, identyfikacji oraz dostarczania dowodów w przypadku naruszeń tego produktu leczniczego. Zastąpienie takie dokonywane jest bez otwierania opakowania zbiorczego bezpośredniego w rozumieniu art. 1 pkt 23.

Zabezpieczenia uważa się za równoważne, jeżeli:

(i) są one zgodne z wymogami określonymi w aktach delegowanych przyjętych zgodnie z art. 54a ust. 2; oraz

(ii) równie skutecznie umożliwiają weryfikację autentyczności i identyfikację produktów leczniczych oraz dostarczanie dowodów naruszeń produktów leczniczych;

c) zastępowanie zabezpieczeń przeprowadzane jest zgodnie z mającą zastosowanie dobrą praktyką wytwarzania produktów leczniczych; oraz

d) zastępowanie zabezpieczeń jest przedmiotem nadzoru przez właściwy organ.

2. Posiadaczy pozwolenia na wytwarzanie, łącznie z tymi, którzy przeprowadzają działania, o których mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, uznaje się za producentów i w związku z tym pociąga do odpowiedzialności za szkody w przypadkach i na warunkach określonych w dyrektywie 85/374/EWG.

▼B

Artykuł 48

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

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

▼M16

3. W przypadku gdy pozwolenie na wytwarzanie zostało wydane przez właściwy organ Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej, osoba wykwalifikowana, o której mowa w ust. 1, może przebywać i prowadzić działalność w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna. Niniejszy ustęp nie ma zastosowania do sytuacji, w których posiadacz pozwolenia na wytwarzanie dysponuje już usługami osoby wykwalifikowanej, która zamieszkuje i prowadzi działalność w Unii na dzień 20 kwietnia 2022 r.

▼B

Artykuł 49

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

2. Osoba wykwalifikowana posiada dyplom, świadectwo lub inny dokument potwierdzający posiadanie kwalifikacji uzyskane po ukończeniu studiów uniwersyteckich lub studiów uznanych za równoważne przez Państwo Członkowskie, którego to dotyczy, trwających co najmniej cztery lata studiów teoretycznych i praktycznych w jednej z następujących dyscyplin naukowych: farmacja, medycyna, weterynaria, chemia, chemia i technologia farmaceutyczna, biologia.

▼B

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

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

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

▼M4

— fizyka eksperymentalna,

▼B

— chemia ogólna nieorganiczna,

— chemia organiczna,

— chemia analityczna,

— chemia farmaceutyczna, obejmująca analizę produktów leczniczych,

— biochemia ogólna i stosowana (medyczna),

— fizjologia,

— mikrobiologia,

— farmakologia,

— technologia farmaceutyczna,

— toksykologia,

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

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

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

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

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

▼B

Artykuł 50

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

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

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

Artykuł 51

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

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

▼M4

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

▼M11

W przypadku produktów leczniczych przeznaczonych do wprowadzenia do obrotu w Unii wykwalifikowana osoba, o której mowa w art. 48, zapewnia, by zabezpieczenia, o których mowa w art. 54 lit. o), zostały przymocowane do opakowania.

▼B

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

▼B

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

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

Artykuł 52

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

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

▼M11

Artykuł 52a

1. Importerzy, producenci i dystrybutorzy substancji czynnych z siedzibą w Unii rejestrują swoją działalność u właściwego organu państwa członkowskiego, w którym mają swoją siedzibę.

2. Formularz rejestracyjny zawiera co najmniej następujące informacje:

(i) nazwisko lub nazwę oraz stały adres;

(ii) substancje czynne, które mają być przywożone, wytwarzane lub dystrybuowane;

(iii) szczegółowe informacje dotyczące pomieszczeń oraz sprzętu technicznego wykorzystywanych w ich działalności.

3. Osoby, o których mowa w ust. 1, przedkładają właściwemu organowi formularz rejestracyjny co najmniej 60 dni przed planowanym rozpoczęciem działalności.

4. W oparciu o ocenę ryzyka właściwy organ może podjąć decyzję o przeprowadzeniu inspekcji. Jeżeli w terminie 60 dni od otrzymania formularza rejestracyjnego właściwy organ powiadomi wnioskodawcę o tym, że zostanie przeprowadzona inspekcja, działalność nie może zostać rozpoczęta do czasu powiadomienia wnioskodawcy przez właściwy organ, że może on rozpocząć działalność. Jeżeli w terminie 60 dni od otrzymania formularza rejestracyjnego właściwy organ nie powiadomi wnioskodawcy o tym, że zostanie przeprowadzona inspekcja, wnioskodawca może rozpocząć działalność.

▼M11

5. Osoby, o których mowa w ust. 1, przekazują właściwemu organowi raz w roku wykaz zmian, które wystąpiły w zakresie informacji dostarczonych w formularzu rejestracyjnym. Wszelkie zmiany, które mogą mieć wpływ na jakość lub bezpieczeństwo wytwarzanych, przywożonych lub dystrybuowanych substancji czynnych, muszą zostać przekazane niezwłocznie.

6. Osoby, o których mowa w ust. 1, które rozpoczęły działalność przed dniem 2 stycznia 2013 r., przedkładają formularz rejestracyjny właściwemu organowi do dnia 2 marca 2013 r.

7. Państwa członkowskie wprowadzają informacje dostarczone zgodnie z ust. 2 niniejszego artykułu, do unijnej bazy danych, o której mowa w art. 111 ust. 6.

8. Niniejszy artykuł pozostaje bez uszczerbku dla art. 111.

Artykuł 52b

1. Niezależnie od art. 2 ust. 1, a także bez uszczerbku dla tytułu VII, państwa członkowskie podejmują niezbędne środki w celu zapobiegania wprowadzaniu do obiegu produktów leczniczych wprowadzonych do Unii, lecz nieprzeznaczonych do wprowadzenia do obrotu w Unii, jeżeli istnieją wystarczające podstawy, aby podejrzewać, że produkty te zostały sfałszowane.

2. W celu ustalenia niezbędnych środków, o których mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, Komisja może przyjąć, w drodze aktów delegowanych zgodnie z art. 121a i z zastrzeżeniem warunków określonych w art. 121b i 121c, środki uzupełniające przepisy ust. 1 niniejszego artykułu w odniesieniu do kryteriów, które należy uwzględnić, i weryfikacji, jaką należy przeprowadzić przy ocenie, czy produkty lecznicze wprowadzone do Unii, lecz nieprzeznaczone do wprowadzenia do obrotu, zostały sfałszowane.

▼B

Artykuł 53

Przepisy niniejszego tytułu stosuje się do homeopatycznych produktów leczniczych.

TYTUŁ V

ETYKIETOWANIE I ULOTKI DOŁĄCZONE DO OPAKOWANIA

Artykuł 54

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

▼M4

a) nazwa produktu leczniczego, po której umieszcza się informację o sile produktu leczniczego i postaci farmaceutycznej, oraz, jeśli właściwe, informację czy produkt jest przeznaczony dla niemowląt, dzieci lub dorosłych; w przypadku gdy produkt zawiera do trzech substancji czynnych, podaje się międzynarodową niezastrzeżoną prawem nazwę (INN) lub, jeżeli taka nazwa nie istnieje, powszechną nazwę zwyczajową;

▼B

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

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

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

▼M4

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

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

▼B

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

h) czytelna data ważności (miesiąc/rok);

i) specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, jeśli istnieją;

▼M4

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

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

▼B

l) numer pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu;

m) numer partii towaru;

▼M4

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

▼M11

o) w przypadku produktów leczniczych innych niż radiofarmaceutyki, o których mowa w art. 54a ust. 1, zabezpieczenia umożliwiające hurtownikom i osobom uprawionym lub upoważnionym do dostawy produktów leczniczych dla ludności:

— weryfikację autentyczności produktu leczniczego, oraz

— identyfikację opakowań jednostkowych;

jak również elementy umożliwiające sprawdzenie, czy opakowanie zbiorcze zewnętrzne zostało naruszone.

▼**M11**

Artykuł 54a

1. Produkty lecznicze wydawane na receptę zawierają zabezpieczenia, o których mowa w art. 54 lit. o), chyba że znajdują się one w wykazie sporządzonym zgodnie z procedurą określoną w ust. 2 lit. b) niniejszego artykułu.

Produkty lecznicze wydawane bez recepty nie zawierają zabezpieczeń, o których mowa w art. 54 lit. o), chyba że, w drodze wyjątku, znajdują się one w wykazie sporządzonym zgodnie z procedurą określoną w ust. 2 lit. b) niniejszego artykułu, po dokonaniu oceny, z której wynika, że istnieje ryzyko ich sfałszowania.

2. Komisja, w drodze aktów delegowanych zgodnie z art. 121a i z zastrzeżeniem warunków określonych art. 121b i 121c, przyjmuje środki uzupełniające przepisy art. 54 lit. o) w celu ustanowienia szczegółowych zasad dotyczących zabezpieczeń, o których mowa w art. 54 lit. o).

W aktach delegowanych określa się:

a) cechy i specyfikacje techniczne niepowtarzalnego identyfikatora w przypadku zabezpieczeń, o których mowa w art. 54 lit. o), umożliwiającego weryfikację autentyczności produktów leczniczych oraz identyfikację opakowań jednostkowych. Przy ustalaniu zabezpieczeń uwzględnia się w odpowiednim stopniu stosunek ich efektywności do kosztów;

b) wykazy produktów leczniczych lub kategorii produktów leczniczych, które w przypadku produktów leczniczych wydawanych na receptę mają nie zawierać zabezpieczeń, a w przypadku produktów leczniczych wydawanych bez recepty mają zawierać zabezpieczenia, o których mowa w art. 54 lit. o). Wykazy te sporządzane są z uwzględnieniem ryzyka sfałszowania produktów leczniczych lub kategorii produktów leczniczych oraz ryzyka wnikającego z takiego sfałszowania. W tym celu stosuje się co najmniej następujące kryteria:

   (i) cena i wielkość sprzedaży produktu leczniczego;

   (ii) liczba i częstotliwość wcześniejszych przypadków sfałszowanych produktów leczniczych zgłoszonych w Unii i w państwach trzecich oraz ewolucja liczby i częstotliwości tych przypadków do dnia sporządzania wykazu;

   (iii) specyficzne cechy danych produktów leczniczych;

   (iv) ciężar schorzeń leczonych przy pomocy danych produktów;

   (v) inne ewentualne zagrożenia dla zdrowia publicznego;

c) procedury powiadamiania Komisji przewidziane w ust. 4 oraz system szybkiej oceny i decyzji w sprawie takich powiadomień w celu zastosowania lit. b);

d) sposoby weryfikacji zabezpieczeń, o których mowa w art. 54 lit. o), przez producentów, hurtowników, farmaceutów, podmioty uprawnione lub upoważnione do dostaw produktów leczniczych dla ludności oraz przez właściwe organy. Sposoby te umożliwiają weryfikację autentyczności każdego dostarczonego opakowania produktów leczniczych zawierających zabezpieczenia, o których mowa w art. 54 lit. o), i określają zakres tej weryfikacji. Przy ustanawianiu tych sposobów uwzględnia się szczególne cechy łańcuchów dystrybucji w państwach członkowskich oraz potrzebę zagwarantowania proporcjonalności wpływu środków weryfikacji na poszczególne podmioty w łańcuchach dystrybucji;

▼M11

e) przepisy dotyczące tworzenia, zarządzania i dostępności systemu baz, w którym zawarte są informacje na temat zabezpieczeń umożliwiających weryfikację autentyczności i identyfikację produktów leczniczych zgodnie z art. 54 lit. o). Koszty systemu baz pokrywają posiadacze pozwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych zawierających zabezpieczenia.

3. Przy przyjmowaniu środków, o których mowa w ust. 2, Komisja uwzględnia w odpowiednim stopniu co najmniej następujące elementy:

a) ochronę danych osobowych zgodnie z prawem Unii;

b) uzasadnioną potrzebę ochrony poufnych informacji handlowych;

c) uprawnienia do danych wytworzonych poprzez korzystanie z zabezpieczeń oraz poufność tych danych; oraz

d) stosunek efektywności do kosztów środków.

4. Właściwe organy krajowe powiadamiają Komisję o produktach leczniczych wydawanych bez recepty, w których przypadku, ich zdaniem, istnieje ryzyko fałszowania, oraz mogą informować Komisję o produktach leczniczych, w których przypadku, według nich, nie ma takiego ryzyka zgodnie z kryteriami określonymi w ust. 2 lit. b) niniejszego artykułu.

5. Państwa członkowskie mogą – do celów zwrotu kosztów lub nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – rozszerzyć zakres stosowania niepowtarzalnego identyfikatora, o którym mowa w art. 54 lit. o), na każdy produkt leczniczy wydawany na receptę lub produkt leczniczy, za który przysługuje zwrot kosztów.

Państwa członkowskie mogą – do celów zwrotu kosztów, nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub epidemiologii farmakologicznej – korzystać z informacji znajdujących się w systemie baz, o którym mowa w ust. 2 lit. e) niniejszego artykułu.

Państwa członkowskie mogą – dla zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów – rozszerzyć zakres stosowania elementów uniemożliwiających naruszenie opakowania, o których mowa w art. 54 lit. o), na wszelkie produkty lecznicze.

▼B

Artykuł 55

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

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

▼M4

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

▼B

— nazwisko osoby posiadającej pozwolenie na dopuszczenie produktu do obrotu,

— data ważności,

— numer serii.

▼B

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

▼M4

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

▼B

— metoda stosowania,

— data ważności,

— numer serii,

— zawartość wagowa, objętościowa lub jednostkowa.

Artykuł 56

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

▼M4

Artykuł 56a

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

▼B

Artykuł 57

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

— cenę produktu leczniczego,

— warunki refundacji produktu leczniczego przez organizacje zabezpieczenia społecznego,

— status prawny dostarczenia klientowi, zgodnie z tytułem VI,

▼M11

— potwierdzenie autentyczności i identyfikację zgodnie z art. 54a ust. 5.

▼M4

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

▼B

Artykuł 58

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

▼M4

Artykuł 59

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

a) do celów identyfikacji produktu leczniczego:

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

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

b) wskazania terapeutyczne;

c) wykaz informacji niezbędnych przed zastosowaniem produktu leczniczego:

i) przeciwskazania;

ii) właściwe środki ostrożności przy stosowaniu;

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

iv) szczególne ostrzeżenia;

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

i) dawkowanie;

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

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

oraz, jeśli właściwe, w zależności od właściwości produktu:

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

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

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

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

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

▼M10

e) opis działania niepożądanego, które może wystąpić przy zwykłym stosowaniu produktu leczniczego, oraz w razie potrzeby działanie, jakie należy podjąć w takim przypadku;

▼M4

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

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

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

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

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

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

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

vii) nazwą i adresem producenta;

g) w przypadku gdy produkt leczniczy jest dopuszczony zgodnie z art. 28–39 pod różnymi nazwami w zainteresowanych Państwa Członkowskie, wykaz nazw pod jakimi produkty zostały dopuszczone w poszczególnych Państwach Członkowskich;

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

▼M10

W przypadku produktów leczniczych znajdujących się w wykazie, o którym mowa w art. 23 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, zamieszcza się następujące dodatkowe stwierdzenie: „Ten produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu”. Przed tym stwierdzeniem umieszcza się czarny symbol, o którym mowa w art. 23 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, zaś po stwierdzeniu umieszcza się odpowiednie standardowe objaśnienie.

W odniesieniu do wszystkich produktów leczniczych zamieszcza się standardowy tekst, wyraźnie zwracający się do pacjentów o przekazywanie informacji o wszelkich przypadkach podejrzewanych działań niepożądanym lekarzowi, farmaceucie, pracownikom służby zdrowia lub bezpośrednio do krajowego systemu spontanicznego zgłaszania, o którym mowy w art. 107a ust. 1, i określa się różne dostępne sposoby zgłaszania (zgłaszanie drogą elektroniczną, adres pocztowy lub inne) zgodnie z art. 107a ust. 1 akapit drugi.

▼M4

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

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

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

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

▼M4

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

▼M10

4. Do dnia 1 stycznia 2013 r. Komisja przekazuje Parlamentowi Europejskiemu i Radzie sprawozdanie oceniające dotyczące aktualnych niedociągnięć w charakterystyce produktu leczniczego i w ulotce dołączanej do opakowania oraz sposobów ich usunięcia w celu lepszego zaspokojenia potrzeb pacjentów i pracowników służby zdrowia. W stosownych przypadkach Komisja, w oparciu o sprawozdanie i konsultacje ze stosownymi zainteresowanymi stronami, przedstawia wnioski mające na celu poprawę czytelności, układu graficznego i zawartości tych dokumentów.

▼B

Artykuł 60

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

Artykuł 61

▼M4

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

▼B

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

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

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

Artykuł 62

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

▼B

Artykuł 63

▼M12

1. Dane szczegółowe etykiety wymienione w art. 54, 59 i 62 umieszcza się w języku urzędowym lub językach urzędowych państwa członkowskiego, w którym dany produkt leczniczy jest wprowadzany do obrotu, wskazanych do celów niniejszej dyrektywy przez to państwo członkowskie.

▼B

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

▼M4

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

▼M12

2. Ulotka dołączana do opakowania produktu leczniczego musi być sporządzona i zaprojektowana w formie jasnej i zrozumiałej, umożliwiając właściwe postępowanie osobom stosującym dany produkt leczniczy, w razie potrzeby z pomocą pracowników służby zdrowia. Ulotka dołączana do opakowania produktu leczniczego musi być czytelna w języku urzędowym lub językach urzędowych państwa członkowskiego, w którym produkt leczniczy jest wprowadzany do obrotu, wskazanych do celów niniejszej dyrektywy przez to państwo członkowskie.

▼M4

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

▼M10

3. ►M12 W przypadku gdy produkt leczniczy nie jest przeznaczony do bezpośredniego udostępniania pacjentom lub jeżeli istnieją poważne trudności z dostępnością produktu leczniczego, właściwe władze mogą, w zależności od środków, które uznają za konieczne dla ochrony zdrowia ludzkiego, przyznać zwolnienie z obowiązku umieszczania niektórych danych szczegółowych na etykiecie oraz na ulotce dołączanej do opakowania. Mogą one również przyznać pełne lub częściowe zwolnienie z obowiązku sformułowania treści etykiety i ulotki załączonej do opakowania w języku urzędowym lub językach urzędowych państwa członkowskiego, w którym dany produkt leczniczy jest wprowadzany do obrotu, wskazanych do celów niniejszej dyrektywy przez to państwo członkowskie. ◄

▼B

Artykuł 64

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

▼M4

Artykuł 65

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

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

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

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

▼M4

d) metody identyfikacji i potwierdzania autentyczności produktów leczniczych;

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

f) harmonizacji przepisów w celu wykonania art. 57.

▼B

Artykuł 66

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

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

3. Etykieta na fiolce musi zawierać następujące informacje:

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

— numer identyfikacyjny serii oraz data ważności,

— międzynarodowy symbol substancji promieniotwórczej,

▼M4

— nazwa i adres producenta,

▼B

— stopień promieniotwórczości, jak określono w ust. 2.

Artykuł 67

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

Artykuł 68

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

▼B

Artykuł 69

1. Dodatkowo do jasnej wzmianki wyrazów „homeopatyczny produkt leczniczy” etykieta oraz, gdzie stosowne, ulotka umieszczona w opakowaniu produktu leczniczego określonego w art. 14 ust. 1 zawiera bezwzględnie następujące informacje:

▼M4

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

▼B

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

— metoda podawania oraz, jeśli niezbędne, sposób,

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

— postać farmaceutyczna,

— zawartość prezentacji sprzedaży,

— specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, jeżeli dotyczy,

— specjalne ostrzeżenie, jeżeli niezbędne dla produktu leczniczego,

— numer partii produkcji,

— numer rejestracyjny,

— „leczniczy produkt homeopatyczny bez zatwierdzonych wskazań leczniczych”,

▼M4

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

▼B

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

— ceny produktu leczniczego,

— warunków refundacji przez organy zabezpieczenia społecznego.

TYTUŁ VI

KLASYFIKACJA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Artykuł 70

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

— produkty lecznicze wymagające recepty,

— produkty lecznicze niewymagające recepty.

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

▼B

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

▼M4

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

▼B

b) produkty lecznicze objęte receptą specjalną;

▼M4

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

▼B

Artykuł 71

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

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

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

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

— są zazwyczaj przepisywane przez lekarza do stosowania pozajelitowego.

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

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

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

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

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

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

▼B

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

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

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

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

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

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

Artykuł 72

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

Artykuł 73

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

▼M4

Artykuł 74

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

Artykuł 74a

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

▼B

Artykuł 75

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

TYTUŁ VII

▼M11

DYSTRYBUCJA HURTOWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH I POŚREDNICTWO W OBROCIE TYMI PRODUKTAMI

▼B

Artykuł 76

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

▼M4

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

▼M11

3. Każdy dystrybutor niebędący posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, który przywozi produkt leczniczy z innego państwa członkowskiego, powiadamia o zamiarze przywozu produktu leczniczego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz właściwy organ państwa członkowskiego, do którego dany produkt zostanie przywieziony. W przypadku produktów leczniczych, w odniesieniu do których nie przyznano pozwolenia zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004, powiadomienie właściwego organu pozostaje bez uszczerbku dla dodatkowych procedur przewidzianych przepisami tego państwa członkowskiego oraz dla opłat uiszczanych na rzecz właściwego organu za rozpatrzenie powiadomienia.

4. W przypadku produktów leczniczych, w odniesieniu do których przyznano pozwolenie zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004, dystrybutor powiadamia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i Agencję zgodnie z ust. 3 niniejszego artykułu. Na rzecz Agencji uiszczana jest opłata za sprawdzenie, czy warunki ustanowione w prawodawstwie unijnym w sprawie produktów leczniczych i w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu są spełnione.

▼B

Artykuł 77

▼M11

1. Państwa członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki, aby zagwarantować, że dystrybucja hurtowa produktów leczniczych podlega obowiązkowi posiadania pozwolenia na prowadzenie działalności hurtowej w branży produktów leczniczych, podającego pomieszczenia znajdujące się na ich terytorium, w których obowiązuje to pozwolenie.

▼B

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

▼B

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

▼M11

4. Państwa członkowskie wprowadzają informacje dotyczące pozwoleń, o których mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, do unijnej bazy danych, o której mowa w art. 111 ust. 6. Na wniosek Komisji lub dowolnego państwa członkowskiego państwa członkowskie dostarczają wszelkich właściwych informacji dotyczących pozwoleń jednostkowych, udzielonych przez nie na mocy ust. 1 niniejszego artykułu.

5. Sprawdzanie osób upoważnionych do prowadzenia działalności hurtowej w branży produktów leczniczych oraz inspekcję ich pomieszczeń przeprowadza się w ramach odpowiedzialności państwa członkowskiego, które udzieliło pozwolenia dotyczącego pomieszczeń znajdujących się na jego terytorium.

▼B

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

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

Artykuł 78

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

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

Artykuł 79

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

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

▼B

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

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

Artykuł 80

Posiadacze pozwoleń na dystrybucję muszą spełniać poniższe wymagania minimalne:

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

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

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

▼M11

ca) muszą upewnić się, że otrzymane produkty lecznicze nie zostały sfałszowane, sprawdzając zabezpieczenia znajdujące się na opakowaniu zbiorczym zewnętrznym, zgodnie z wymogami określonymi w aktach delegowanych, o których mowa w art. 54a ust. 2;

▼B

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

▼M11

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

— data,

— nazwa produktu leczniczego,

— ilość otrzymana, dostarczona lub będąca przedmiotem pośrednictwa w obrocie,

— nazwa i adres dostawcy lub odbiorcy, gdzie stosowne,

— numer serii produktów leczniczych, przynajmniej w odniesieniu do produktów zawierających zabezpieczenia, o których mowa w art. 54 lit. o);

▼B

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

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

▼M11

h) muszą stosować system jakości określający obowiązki, procesy i środki zarządzania ryzykiem związane z ich działalnością;

i) muszą niezwłocznie poinformować właściwy organ i, w stosownych przypadkach, posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o otrzymywanych lub oferowanych im produktach leczniczych, które według ich wiedzy lub podejrzeń zostały sfałszowane.

Do celów lit. b), w przypadku gdy produkt leczniczy jest uzyskiwany od innego hurtownika, posiadacze pozwolenia na dystrybucję hurtową muszą sprawdzić, czy hurtownik ten przestrzega zasad i wytycznych dobrych praktyk dystrybucji. Obejmuje to sprawdzenie, czy dostarczający produkt leczniczy hurtownik posiada pozwolenie na dystrybucję hurtową.

W przypadku gdy produkt leczniczy jest uzyskiwany od producenta lub importera, posiadacze pozwolenia na dystrybucję hurtową muszą upewnić się, że ten producent lub importer posiada pozwolenie na wytwarzanie.

W przypadku gdy produkt leczniczy jest uzyskiwany w drodze pośrednictwa w obrocie, posiadacze pozwolenia na dystrybucję hurtową muszą upewnić się, że dany pośrednik spełnia wymogi określone w niniejszej dyrektywie.

▼M4

Artykuł 81

W odniesieniu do dostaw produktów leczniczych dla farmaceutów lub osób posiadających pozwolenie lub osób upoważnionych do dostarczania produktów leczniczych odbiorcom publicznym, Państwa Członkowskie nie nakładają jakiegokolwiek obowiązku na posiadającego pozwolenie na dystrybucję, które zostało przyznane przez inne Państwo Członkowskie, w szczególności zobowiązań z tytułu świadczenia usług użyteczności publicznej, bardziej dotkliwych niż obowiązki nakładane na osoby, w odniesieniu do których zostały przyznane uprawnienia do prowadzenia równoważnych działalności.

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

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

▼B

Artykuł 82

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

— daty,

▼M4

— nazwa i postać farmaceutyczna produktu leczniczego,

▼B

— dostarczonej ilości,

— nazwy i adresu dostawcy i nadawcy,

▼M11

— numer serii produktów leczniczych, przynajmniej w odniesieniu do produktów zawierających zabezpieczenia, o których mowa w art. 54 lit. o).

▼B

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

Artykuł 83

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

— substancji narkotycznych lub psychotropowych, w obrębie ich terytoriów,

— produktów leczniczych pozyskiwanych z krwi,

— immunologicznych produktów leczniczych,

— farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych.

▼M4

Artykuł 84

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

Artykuł 85

Niniejszy tytuł stosuje się do homeopatycznych produktów leczniczych.

▼M12

Artykuł 85a

W przypadku dystrybucji hurtowej produktów leczniczych do państw trzecich art. 76 i art. 80 akapit pierwszy lit. c) nie mają zastosowania. Ponadto art. 80 akapit pierwszy lit. b) i ca) nie ma zastosowania, w przypadku gdy produkt jest otrzymywany bezpośrednio z państwa trzeciego, ale nie jest przywieziony. Jednak w takim przypadku hurtownicy zapewniają, by produkty lecznicze pochodziły wyłącznie od osób posiadających pozwolenie lub upoważnionych do dostarczania produktów leczniczych zgodnie z mającymi zastosowanie przepisami prawnymi i administracyjnymi w tych państwach trzecich. Jeżeli hurtownicy dostarczają produkty lecznicze osobom w państwach trzecich, zapewniają, by takie dostawy trafiały wyłącznie do osób posiadających pozwolenie lub upoważnionych do otrzymywania produktów leczniczych do dystrybucji hurtowej lub do dostaw dla ludności zgodnie z mającymi zastosowanie przepisami prawnymi i administracyjnymi w tych państwach trzecich. Wymogi określone w art. 82 mają zastosowanie do dostaw produktów leczniczych dla podmiotów w państwach trzecich, które są uprawnione lub upoważnione do dostaw produktów leczniczych dla ludności.

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

▼M11

Artykuł 85b

1. Podmioty pośredniczące w obrocie produktami leczniczymi zapewniają, aby produkty lecznicze będące przedmiotem pośrednictwa w obrocie posiadały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przyznane zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 lub przez właściwe organy państwa członkowskiego zgodnie z niniejszą dyrektywą.

Podmioty pośredniczące w obrocie produktami leczniczymi posiadają stały adres i dane kontaktowe w Unii, aby zagwarantować możliwość dokładnej identyfikacji ich działalności, miejsca jej prowadzenia, komunikacji oraz nadzoru tej działalności przez właściwe organy.

Wymogi określone w art. 80 lit. d)–i) stosuje się odpowiednio do pośrednictwa w obrocie produktami leczniczymi.

2. Podmioty mogą pośredniczyć w obrocie produktami leczniczymi, wyłącznie jeśli zostały zarejestrowane przez właściwy organ państwa członkowskiego, w którym mają stały adres, o którym mowa w ust. 1. Podmioty te przedkładają w celu rejestracji co najmniej nazwisko, nazwę oraz stały adres. Bez zbędnej zwłoki powiadamiają właściwy organ o wszelkich zmianach w tych danych.

Podmioty pośredniczące w obrocie produktami leczniczymi, które rozpoczęły działalność przed dniem 2 stycznia 2013 r., rejestrują się u właściwego organu do dnia 2 marca 2012 r.

Właściwy organ wprowadza informacje, o których mowa w akapicie pierwszym, do dostępnego publicznie rejestru.

3. Wytyczne, o których mowa w art. 84, zawierają szczególne przepisy dotyczące pośrednictwa w obrocie.

4. Niniejszy artykuł pozostaje bez uszczerbku dla art. 111. Za przeprowadzanie inspekcji, o których mowa w art. 111, odpowiada państwo członkowskie, w którym zarejestrowany jest podmiot pośredniczący w obrocie produktami leczniczymi.

Jeżeli podmiot pośredniczący w obrocie produktami leczniczymi nie spełnia wymogów określonych w niniejszym artykule, właściwy organ może podjąć decyzję o usunięciu tego podmiotu z rejestru, o którym mowa w ust. 2. Właściwy organ informuje o tym ten podmiot.

TYTUŁ VIIA

SPRZEDAŻ NA ODLEGŁOŚĆ DLA LUDNOŚCI

Artykuł 85c

1. Bez uszczerbku dla przepisów krajowych zakazujących oferowania ludności w sprzedaży na odległość, w drodze usług społeczeństwa informacyjnego, produktów leczniczych wydawanych na receptę, państwa członkowskie zapewniają, by produkty lecznicze były oferowane w sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego w rozumieniu dyrektywy 98/34/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 22 czerwca 1998 r. ustanawiającej procedurę udzielania informacji w dziedzinie norm i przepisów technicznych oraz zasad dotyczących usług społeczeństwa informacyjnego ([1]) przy zachowaniu następujących warunków:

a) osoba fizyczna lub prawna oferująca produkty lecznicze jest uprawniona lub upoważniona do dostarczania ludności produktów leczniczych, w tym na odległość, zgodnie z przepisami krajowymi państwa członkowskiego miejsca zamieszkania lub siedziby danej osoby;

([1]) Dz.U. L 204 z 21.7.1998, s. 37.

▼M11

b) osoba, o której mowa w lit. a), zgłosiła państwu członkowskiemu miejsca zamieszkania lub siedziby co najmniej następujące informacje:

(i) nazwisko lub nazwę oraz stały adres wykonywania działalności, z którego dostarczane są produkty lecznicze;

(ii) datę rozpoczęcia działalności polegającej na oferowaniu ludności produktów leczniczych w sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego;

(iii) adres strony internetowej wykorzystywanej do tego celu oraz wszelkie odpowiednie informacje niezbędne do identyfikacji tej strony;

(iv) w stosownych przypadkach – klasyfikację produktów leczniczych oferowanych ludności w sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego, zgodnie z tytułem VI.

W odpowiednich przypadkach informacje te są uaktualniane;

c) produkty lecznicze spełniają wymogi przepisów krajowych państwa członkowskiego przeznaczenia zgodnie z art. 6 ust. 1;

d) bez uszczerbku dla wymogów informacyjnych ustanowionych w dyrektywie 2000/31/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 8 czerwca 2000 r. w sprawie niektórych aspektów prawnych usług społeczeństwa informacyjnego, w szczególności handlu elektronicznego w ramach rynku wewnętrznego (dyrektywa o handlu elektronicznym) ([1]) strona internetowa, na której oferowane są produkty lecznicze, zawiera co najmniej:

(i) dane kontaktowe właściwego organu lub organu, do którego wniesiono zgłoszenia na podstawie lit. b);

(ii) hiperłącze do strony internetowej – o której mowa w ust. 4 – państwa członkowskiego miejsca zamieszkania lub siedziby;

(iii) wspólne logo, o którym mowa w ust. 3, wyraźnie widoczne na każdej stronie witryny internetowej odnoszącej się do oferowania ludności produktów leczniczych w sprzedaży na odległość. Wspólne logo zawiera hiperłącze do wpisu osoby w wykazie, o którym mowa w ust. 4 lit. c).

2. Państwa członkowskie mogą wprowadzić uzasadnione względami ochrony zdrowia publicznego warunki detalicznego dostarczania na ich terytorium produktów leczniczych oferowanych ludności w sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego.

3. Wprowadza się wspólne logo rozpoznawalne w całej Unii, umożliwiające wskazanie państwa członkowskiego miejsca zamieszkania lub siedziby osoby oferującej ludności produkty lecznicze w sprzedaży na odległość. Logo to jest wyraźnie widoczne na stronach internetowych, na których produkty lecznicze są oferowane ludności w sprzedaży na odległość zgodnie z ust. 1 lit. d).

W celu ujednolicenia funkcjonowania wspólnego logo, Komisja przyjmuje akty wykonawcze dotyczące:

a) technicznych, elektronicznych i kryptograficznych wymogów umożliwiających sprawdzenie autentyczności wspólnego logo;

([1]) Dz.U. L 178 z 17.7.2000, s. 1.

▼M11

b) wzoru wspólnego logo.

W razie potrzeby wprowadza się zmiany do tych aktów wykonawczych w celu uwzględnienia postępu naukowo-technicznego. Te akty wykonawcze przyjmowane są zgodnie z procedurą, o której mowa w art. 121 ust. 2.

4. Każde państwo członkowskie tworzy stronę internetową zawierającą co najmniej:

a) informacje na temat przepisów krajowych mających zastosowanie do oferowania ludności produktów leczniczych w sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego, w tym informację o tym, że poszczególne państwa członkowskie mogą stosować różne klasyfikacje produktów leczniczych i warunki ich dostarczania;

b) informację na temat celu wspólnego logo;

c) wykaz osób oferujących ludności produkty lecznicze w sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego zgodnie z ust. 1 oraz adresy ich stron internetowych;

d) ogólne informacje dotyczące ryzyka związanego z produktami leczniczymi dostarczanymi ludności nielegalnie w drodze usług społeczeństwa informacyjnego.

Strona internetowa zawiera hiperłącze do strony internetowej, o której mowa w ust. 5.

5. Agencja tworzy stronę internetową zawierającą informacje, o których mowa w ust. 4 lit. b) i d), informacje na temat prawodawstwa Unii mającego zastosowanie do sfałszowanych produktów leczniczych oraz hiperłącza do stron internetowych państw członkowskich, o których mowa w ust. 4. Strona internetowa Agencji wyraźnie wskazuje, że strony internetowe państw członkowskich zawierają informacje na temat osób uprawnionych lub upoważnionych do dostarczania ludności produktów leczniczych w sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego w danym państwie członkowskim.

6. Bez uszczerbku dla dyrektywy 2000/31/WE i dla wymogów ustanowionych w niniejszym tytule państwa członkowskie podejmują działania niezbędne do zapewnienia, by osoby oferujące ludności produkty lecznicze w sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego i działające na ich terytorium, a niebędące osobami, o których mowa w ust. 1, podlegały skutecznym, proporcjonalnym i odstraszającym sankcjom.

Artykuł 85d

Bez uszczerbku dla kompetencji państw członkowskich Komisja we współpracy z Agencją i organami państw członkowskich prowadzi lub wspiera kampanie informacyjne skierowane do ogółu społeczeństwa i dotyczące zagrożeń związanych ze sfałszowanymi produktami leczniczymi. Kampanie te podnoszą świadomość konsumentów na temat zagrożeń związanych z produktami leczniczymi dostarczanymi ludności nielegalnie na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego oraz na temat funkcjonowania wspólnego logo, stron internetowych państw członkowskich i strony internetowej Agencji.

▼B

TYTUŁ VIII

REKLAMA

Artykuł 86

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

— reklamę produktów leczniczych adresowaną do ogółu społeczeństwa,

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

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

— dostarczanie próbek,

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

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

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

2. Niniejszy tytuł nie obejmuje:

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

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

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

▼M4

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

▼B

Artykuł 87

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

▼B

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

3. Reklama produktu leczniczego:

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

— nie wprowadza w błąd.

▼M4

Artykuł 88

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

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

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

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

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

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

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

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

TYTUŁ VIIIa

INFORMACJA I REKLAMA

Artykuł 88a

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

▼M4

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

▼B

Artykuł 89

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

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

b) zawiera jako minimum poniższe informacje:

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

— informacje konieczne dla prawidłowego stosowania produktu leczniczego,

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

▼M4

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

▼B

Artykuł 90

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

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

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

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

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

e) skierowany jest wyłącznie lub głównie do dzieci;

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

▼B

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

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

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

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

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

▼M4

_____

▼B

Artykuł 91

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

— istotne informacje zgodne ze streszczeniem cech charakterystycznych produktu,

— klasyfikację dostaw produktu leczniczego.

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

▼M4

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

▼B

Artykuł 92

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

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

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

▼B

Artykuł 93

1. Przedstawiciele handlowi ds. sprzedaży produktów leczniczych otrzymują należyte przygotowanie przez firmę, która ich zatrudnia, i posiadają wystarczającą wiedzę naukową, aby móc dostarczać informacji dokładnej i możliwie najbardziej pełnej na temat promowanych przez siebie produktów leczniczych.

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

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

Artykuł 94

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

▼M4

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

▼B

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

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

▼M4

Artykuł 95

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

▼B

Artykuł 96

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

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

▼B

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

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

▼M4

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

▼B

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

f) każdej próbce towarzyszy kopia streszczenia cech charakterystycznych produktu;

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

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

Artykuł 97

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

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

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

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

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

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

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

▼B

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

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

— wymaganie dodatkowo publikacji informacji o sprostowaniu.

5. Ustępy 1-4 nie wykluczają dobrowolnej kontroli reklamy produktów leczniczych przez organy środowiskowe oraz odwoływanie się do takich organów, jeżeli postępowanie przed takimi organami jest możliwe w uzupełnieniu do postępowania sądowego lub administracyjnego, określonego w ust. 1.

Artykuł 98

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

2. Posiadacz pozwolenia:

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

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

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

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

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

▼M4

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

▼B

Artykuł 99

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

▼M4

Artykuł 100

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

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

▼M10

TYTUŁ IX

NADZÓR NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII

ROZDZIAŁ 1

Przepisy ogólne

Artykuł 101

1. Państwa członkowskie stosują system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu wypełnienia swoich zadań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i udziału w unijnych działaniach w tym zakresie.

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wykorzystuje się do zbierania informacji na temat zagrożeń związanych z produktami leczniczymi z punktu widzenia zdrowia pacjentów lub zdrowia publicznego. Informacje te odnoszą się w szczególności do działań niepożądanych występujących u ludzi, wynikających ze stosowania produktu leczniczego zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jak również ze stosowania produktu poza warunkami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, a także do działań niepożądanych związanych z narażeniem zawodowym.

2. Za pomocą systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o którym mowa w ust.1, państwa członkowskie dokonują naukowej oceny wszystkich informacji, rozważają możliwości minimalizacji ryzyka i zapobiegania mu, a w razie konieczności podejmują działania regulacyjne w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Państwa członkowskie przeprowadzają regularnie audyt swojego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i przekazują jego wyniki Komisji najpóźniej w dniu 21 września 2013 r., a następnie co dwa lata.

3. Każde państwo członkowskie wyznacza właściwe władze odpowiedzialne za wykonywanie zadań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

4. Komisja może wezwać państwa członkowskie do uczestnictwa w koordynowanym przez Agencję procesie międzynarodowej harmonizacji i standaryzacji środków technicznych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Artykuł 102

Państwa członkowskie:

a) podejmują wszelkie właściwe środki, aby zachęcać pacjentów, lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia do zgłaszania właściwym władzom krajowym przypadków podejrzewanych działań niepożądanych; w stosownych przypadkach do zadań tych można zaangażować organizacje konsumentów, pacjentów i pracowników służby zdrowia;

▼M10

b) ułatwiają zgłoszenia pacjentów, zapewniając – oprócz metod z wykorzystaniem Internetu – alternatywne metody zgłoszeń;

c) podejmują wszystkie stosowne środki, by uzyskać dokładne i możliwe do zweryfikowania dane odnoszące się do naukowej oceny zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych;

d) zapewniają, aby społeczeństwo uzyskiwało w odpowiednim czasie ważne informacje dotyczące kwestii z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odnoszące się do stosowania produktów leczniczych i, aby informacje te były publikowane na stronie internetowej i w razie konieczności podawane do wiadomości za pomocą innych środków informacji publicznej;

e) za pomocą metod gromadzenia informacji, a w razie konieczności poprzez podjęcie działań następczych w odniesieniu do zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych, zapewniają podjęcie wszystkich stosownych środków w celu wyraźnego zidentyfikowania każdego biologicznego produktu leczniczego przepisywanego, wydawanego lub sprzedawanego na ich terytorium, który jest przedmiotem zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych, przy należytym uwzględnieniu nazwy produktu leczniczego, zgodnie z art. 1 pkt 20, i numeru serii;

f) podejmują niezbędne środki w celu zapewnienia, by posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, który nie spełnia obowiązków określonych w niniejszym tytule, podlegał skutecznym, proporcjonalnym i odstraszającym sankcjom.

Do celów stosowania akapitu pierwszego lit. a) i e) państwa członkowskie mogą nakładać szczególne obowiązki na lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia.

Artykuł 103

Państwo członkowskie może przekazać część zadań powierzonych mu na mocy niniejszego tytułu innemu państwu członkowskiemu, pod warunkiem że to ostatnie wyrazi zgodę na piśmie. Każde państwo członkowskie może reprezentować nie więcej niż jedno inne państwo członkowskie.

Delegujące państwo członkowskie informuje na piśmie Komisję, Agencję i pozostałe państwa członkowskie o fakcie delegacji. Delegujące państwo członkowskie oraz Agencja podają tę informację do wiadomości publicznej.

Artykuł 104

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu stosuje - w celu wypełnienia swoich zadań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii - system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii równoważny systemowi nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odpowiedniego państwa członkowskiego, o którym mowa w art. 101 ust.1.

2. Za pomocą systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o którym mowa w ust. 1, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dokonuje naukowej oceny wszystkich informacji, rozważa możliwości minimalizacji ryzyka i zapobiegania mu, a w razie konieczności podejmuje odpowiednie działania.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przeprowadza regularne audyty swojego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Zamieszcza on w pełnym opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii adnotację dotyczącą najważniejszych ustaleń audytu, a w oparciu o te ustalenia zapewnia przygotowanie i wdrożenie odpowiedniego planu działań naprawczych. Adnotację można usunąć, gdy działania naprawcze zostaną w pełni wdrożone.

▼M10

3. W ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

a) dysponuje w sposób stały i ciągły usługami odpowiednio wykwalifikowanej osoby odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii;

b) prowadzi i udostępnia na wniosek pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;

c) stosuje system zarządzania ryzykiem w odniesieniu do każdego produktu leczniczego;

d) monitoruje wyniki zastosowania środków minimalizacji ryzyka zawartych w planie zarządzania ryzykiem lub które określone są jako warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 21a, 22 lub 22a;

e) aktualizuje system zarządzania ryzykiem oraz monitoruje dane dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu określenia, czy występują nowe lub zmienione rodzaje ryzyka lub czy zmieniła się równowaga ryzyko-korzyść dla danego produktu leczniczego.

Wykwalifikowana osoba, o której mowa w akapicie pierwszym lit. a), zamieszkuje i prowadzi działalność w Unii oraz jest odpowiedzialna za utworzenie i prowadzenie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada właściwym władzom oraz Agencji imię, nazwisko i dane kontaktowe tej wykwalifikowanej osoby.

▼M16

Na zasadzie odstępstwa od akapitu drugiego, w przypadku gdy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało wydane przez właściwy organ Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej, osoba wykwalifikowana, o której mowa w akapicie pierwszym lit. a), może znajdować się i prowadzić działalność w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna. Niniejszy akapit nie ma zastosowania do sytuacji, w których posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dysponuje już usługami osoby wykwalifikowanej, która zamieszkuje i prowadzi działalność w Unii na dzień 20 kwietnia 2022 r.

▼M10

4. Niezależnie od przepisów ust. 3, właściwe władze krajowe mogą wystąpić z wnioskiem o powołanie osoby kontaktowej w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii na poziomie krajowym, podległej wykwalifikowanej osobie odpowiedzialnej za działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Artykuł 104a

1. Bez uszczerbku dla ust. 2, 3 i 4 niniejszego artykułu posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych przed dniem 21 lipca 2012 r. nie mają, w drodze odstępstwa od art. 104 ust. 3 lit. c), obowiązku prowadzenia systemu zarządzania ryzykiem dla każdego produktu leczniczego.

2. Właściwe władze krajowe mogą nałożyć na posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu obowiązek prowadzenia systemu zarządzania ryzykiem, o którym mowa w art. 104 ust. 3 lit. c), jeśli istnieją obawy dotyczące rodzajów ryzyka mających wpływ na równowagę ryzyko-korzyść dla dopuszczonego do obrotu produktu leczniczego. W tym kontekście właściwe władze krajowe nakładają również na posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu obowiązek przedłożenia szczegółowego opisu systemu zarządzania ryzykiem, który zamierza on wprowadzić w odniesieniu do danego produktu leczniczego.

▼M10

Nałożenie takiego obowiązku musi być należycie uzasadnione i przekazane na piśmie oraz obejmować termin przedłożenia szczegółowego opisu systemu zarządzania ryzykiem.

3. Właściwe władze krajowe umożliwiają posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawienie w określonym przez te władze terminie pisemnych uwag w odpowiedzi na nałożenie obowiązku, jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wystąpi z takim wnioskiem w terminie 30 dni od dnia otrzymania pisemnego powiadomienia o nałożonym obowiązku.

4. Na podstawie pisemnych uwag przedstawionych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu właściwe władze krajowe wycofują lub potwierdzają nałożony obowiązek. W przypadku gdy właściwe władze krajowe potwierdzają nałożony obowiązek, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostaje odpowiednio zmienione tak, aby uwzględniało środki, które mają być podjęte w ramach systemu zarządzania ryzykiem jako warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o których mowa w art. 21a lit. a).

Artykuł 105

Zarządzanie funduszami przeznaczonymi na wykonywanie czynności związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, funkcjonowanie sieci informacyjnych oraz nadzór rynku znajduje się pod stałą kontrolą właściwych władz krajowych w celu zagwarantowania ich niezależności przy wykonywaniu tych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Akapit pierwszy nie wyklucza pobierania przez właściwe władze krajowe opłat od posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu za wykonywanie tych działań przez właściwe władze krajowe pod warunkiem pełnego zagwarantowania ich niezależności przy wykonywaniu tych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

ROZDZIAŁ 2

Przejrzystość i komunikacja

Artykuł 106

Każde państwo członkowskie tworzy i prowadzi krajową stronę internetową nt. leków, powiązaną z europejską stroną internetową nt. leków utworzoną zgodnie z art. 26 rozporządzenia (WE) nr 726/2004. Za pośrednictwem krajowych stron internetowych nt. leków państwa członkowskie podają do wiadomości publicznej przynajmniej następujące informacje:

a) publiczne sprawozdania oceniające wraz z ich streszczeniem;

b) charakterystyki produktów leczniczych oraz ulotki dołączone do opakowania;

c) streszczenia planów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z niniejszą dyrektywą;

d) wykaz produktów leczniczych, o którym mowa w art. 23 rozporządzenia (WE) nr 726/2004;

e) informacje na temat różnych sposobów zgłaszania przez pracowników służby zdrowia i pacjentów podejrzewanych działań niepożądanych produktów leczniczych właściwym władzom krajowym, w tym za pomocą standardowych formularzy internetowych, o których mowa w art. 25 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

▼M10

Artykuł 106a

1. Gdy tylko posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powezmie decyzję o publicznym ogłoszeniu informacji o obawach w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących stosowania produktu leczniczego, a w każdym razie jednocześnie z lub przed ich publicznym ogłoszeniem, jest on zobowiązany poinformować właściwe władze krajowe, Agencję i Komisję.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, aby informacje były podawane do wiadomości publicznej w sposób obiektywny i niewprowadzający w błąd.

2. Państwa członkowskie, Agencja i Komisja informują się nawzajem przynajmniej na 24 godziny przed publicznym ogłoszeniem informacji o obawach w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, chyba że natychmiastowe publiczne ogłoszenia są niezbędne w celu ochrony zdrowia publicznego.

3. W przypadku substancji czynnych zawartych w produktach leczniczych dopuszczonych do obrotu w więcej niż jednym państwie członkowskim Agencja odpowiada za koordynację ogłoszeń dotyczących bezpieczeństwa wydawanych przez właściwe władze krajowe i podaje harmonogram podawania informacji do wiadomości publicznej.

Państwa członkowskie, koordynowane przez Agencję, dokładają wszelkich możliwych starań w celu uzgodnienia wspólnego komunikatu w sprawie bezpieczeństwa danego produktu leczniczego i harmonogramów jego rozpowszechniania. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, na wniosek Agencji, udziela porady w zakresie ogłoszeń dotyczących bezpieczeństwa.

4. Gdy Agencja lub właściwe władze krajowe podają do wiadomości publicznej informacje, o których mowa w ust. 2 i 3, wszelkie dane osobowe lub informacje o charakterze tajemnicy handlowej są usuwane, chyba że ich publiczne ujawnienie jest niezbędne dla ochrony zdrowia publicznego.

ROZDZIAŁ 3

Rejestrowanie, zgłaszanie i ocenianie danych w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Sekcja 1

Rejestrowanie i zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Artykuł 107

1. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu rejestrują wszystkie zasygnalizowane im podejrzewane działania niepożądane, które wystąpiły w Unii lub w państwach trzecich, bez względu na to czy zostały zgłoszone z własnej inicjatywy przez pacjentów lub pracowników służby zdrowia, czy wystąpiły w kontekście badań przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia.

Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewniają, aby zgłoszenia te były dostępne w jednym miejscu na terenie Unii.

W drodze odstępstwa od akapitu pierwszego podejrzewane działania niepożądane występujące w kontekście badań klinicznych są rejestrowane i zgłaszane zgodnie z dyrektywą 2001/20/WE.

▼M10

2. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie mogą odmówić rozpatrzenia zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych przesłanych w formie elektronicznej lub w inny odpowiedni sposób przez pacjentów i pracowników służby zdrowia.

3. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazują drogą elektroniczną do bazy danych i sieci przetwarzania danych, o której mowa w art. 24 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 (dalej zwanej „bazą danych Eudravigilance"), informacje o wszystkich podejrzewanych poważnych działaniach niepożądanych, które wystąpiły na terenie Unii i w państwach trzecich, w ciągu 15 dni od dnia, w którym dany posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uzyskał informację o tym zdarzeniu.

Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazują drogą elektroniczną do bazy danych Eudravigilance informacje o wszystkich podejrzewanych działaniach niepożądanych innych niż poważne działania niepożądane, które wystąpiły na terenie Unii, w ciągu 90 dni od dnia, w którym dany posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uzyskał informację o tym zdarzeniu.

W przypadku produktów leczniczych zawierających substancje czynne, o których mowa w wykazie publikacji monitorowanych przez Agencję zgodnie z art. 27 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie są zobowiązani do zgłaszania do bazy danych Eudravigilance podejrzewanych działań niepożądanych odnotowanych w literaturze medycznej ujętej w wykazie, ale monitorują oni całą pozostałą literaturę medyczną i zgłaszają wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

4. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu opracowują procedury w celu otrzymywania dokładnych i wiarygodnych danych do naukowej oceny zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych. Zbierają oni także informacje uzupełniające na temat tych zgłoszeń i przekazują zaktualizowane dane do bazy danych Eudravigilance.

5. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu współpracują z Agencją i państwami członkowskimi przy wykrywaniu powielających się zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych.

Artykuł 107a

1. Każde państwo członkowskie rejestruje informacje o wszelkich podejrzewanych działaniach niepożądanych, jakie występują na jego terytorium, które zostały zgłoszone mu przez pracowników służby zdrowia i pacjentów. Państwa członkowskie angażują odpowiednio pacjentów i pracowników służby zdrowia w uzupełnianie wszelkich zgłoszeń, które otrzymują, aby spełniać przepisy art. 102 lit. c) i e).

Państwa członkowskie zapewniają, aby zgłoszenia o takich działaniach mogły zostać przekazane za pośrednictwem krajowych stron internetowych nt. leków lub w inny sposób.

2. W przypadku zgłoszeń przedkładanych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu państwa członkowskie, na których terytorium wystąpiło podejrzewane działanie niepożądane, mogą zaangażować posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w dalsze działania dotyczące zgłoszeń.

3. Państwa członkowskie współpracują z Agencją i posiadaczami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przy wykrywaniu powielających się zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych.

4. Państwa członkowskie przekazują zgłoszenia drogą elektroniczną do bazy danych Eudravigilance w ciągu 15 dni od otrzymania zgłoszenia o podejrzewanych poważnych działaniach niepożądanych, o którym mowa w ust. 1.

▼**M10**

Państwa członkowskie przekazują zgłoszenia drogą elektroniczną do bazy danych Eudravigilance w ciągu 90 dni od otrzymania zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych innych niż poważne, o którym mowa w ust. 1.

Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mają dostęp do tych zgłoszeń poprzez bazę danych Eudravigilance.

5. Państwa członkowskie zapewniają, aby zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych wynikających z błędu w stosowaniu produktu leczniczego, które zostały im zasygnalizowane, były dostępne w bazie danych Eudravigilance oraz dla wszystkich organów, instancji, organizacji lub instytucji odpowiedzialnych za bezpieczeństwo pacjentów w danym państwie członkowskim. Zapewniają one także, aby organy odpowiedzialne za produkty lecznicze w danym państwie członkowskim zostały poinformowane o wszelkich podejrzewanych działaniach niepożądanych, o których powiadomiono wszelkie inne organy w tym państwie członkowskim. Zgłoszenia te są odpowiednio identyfikowane w sposób określony w art. 25 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

6. Poszczególne państwa członkowskie nie nakładają na posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu żadnych dodatkowych obowiązków sprawozdawczych dotyczących zgłaszania podejrzewanych działań niepożądanych, chyba że istnieją uzasadnione podstawy wynikające z działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Sekcja 2

Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa

Artykuł 107b

1. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazują Agencji okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa zawierające:

a) streszczenia danych dotyczących korzyści i ryzyka dla produktu leczniczego, w tym wyników wszystkich badań z uwzględnieniem ich ewentualnego wpływu na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu;

b) ocenę naukową równowagi ryzyko-korzyść dla produktu leczniczego;

c) wszystkie dane dotyczące wielkości sprzedaży produktu leczniczego i wszelkie dane, jakimi dysponuje posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, związane z liczbą wydanych recept, w tym szacunki dotyczące ludności narażonej na działanie danego produktu leczniczego.

Ocena, o której mowa w lit. b), oparta jest na wszystkich dostępnych danych, łącznie z danymi z badań klinicznych dotyczących wskazań i populacji nieobjętych zakresem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa przekazywane są drogą elektroniczną.

2. Agencja udostępnia sprawozdania, o których mowa w ust. 1, właściwym władzom krajowym, członkom Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi oraz grupie koordynacyjnej poprzez bazę, o której mowa w art. 25a rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

▼M10

3. W drodze odstępstwa od ust. 1 niniejszego artykułu posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, o których mowa w art. 10 ust. 1 lub art. 10a, oraz posiadacze wpisów do rejestru dotyczących produktów leczniczych, o których mowa w art. 14 lub 16a, przekazują okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa takich produktów leczniczych w następujących przypadkach:

a) gdy obowiązek taki został określony jako warunek pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 21a lub art. 22; lub

b) gdy wymaga tego właściwy organ na podstawie obaw dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub z powodu braków okresowo aktualizowanych sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa odnoszących się do substancji czynnej po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Sprawozdania oceniające wymaganych okresowo aktualizowanych sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa są przekazywane Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, który rozważa, czy istnieje potrzeba sporządzenia jednego sprawozdania oceniającego dla wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną, oraz informuje grupę koordynacyjną lub – odpowiednio – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, by zastosowano procedury określone w art. 107c ust. 4 oraz w art. 107e.

Artykuł 107c

1. Częstotliwość, z jaką powinny być składane okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa określona jest w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

Daty składania sprawozdań zgodnie z określoną częstotliwością obliczane są począwszy od daty wydania pozwolenia.

2. Posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych przed dniem 21 lipca 2012 r. i dla których częstotliwość oraz daty składania okresowo aktualizowanych sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa nie zostały określone jako warunek pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, składają okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa zgodnie z drugim akapitem niniejszego ustępu do momentu, aż inna częstotliwość lub inne daty składania sprawozdań określone zostaną w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub ustalone zgodnie z ust. 4, 5 lub 6.

Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa składa się do właściwych organów niezwłocznie na ich wniosek lub według następujących reguł:

a) gdy produkt leczniczy nie został jeszcze wprowadzony do obrotu, przynajmniej co sześć miesięcy po wydaniu pozwolenia i do momentu wprowadzenia do obrotu;

b) gdy produkt leczniczy został wprowadzony do obrotu, przynajmniej co sześć miesięcy przez pierwsze dwa lata od pierwszego wprowadzenia do obrotu, raz do roku przez następne dwa lata, a następnie w odstępach trzyletnich.

3. ust. 2 ma również zastosowanie do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu jedynie w jednym państwie członkowskim, do których nie ma zastosowania ust. 4

4. W przypadku gdy produkty lecznicze objęte różnymi pozwoleniami na dopuszczenie do obrotu zawierają tę samą substancję czynną lub tę samą kombinację substancji czynnych, częstotliwość i daty składania okresowo aktualizowanych sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa, wynikające ze stosowania ust. 1 i 2, mogą zostać zmienione i zharmonizowane, tak, aby umożliwić dokonanie jednej wspólnej oceny w kontekście procedury podziału pracy dotyczącej okresowo aktualizowanych sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa i by określić unijną datę referencyjną, od której obliczane są daty składania sprawozdań.

▼M10

Ta zharmonizowana częstotliwość składania sprawozdań oraz unijna data referencyjna mogą zostać ustalone, po konsultacji z Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, przez jeden z następujących podmiotów:

a) Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, gdy przynajmniej jedno z pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających przedmiotową substancję czynną zostało wydane zgodnie z procedurą scentralizowaną przewidzianą w tytule II rozdział 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004;

b) grupę koordynacyjną, w innych przypadkach niż te, o których mowa w lit. a).

Agencja podaje do wiadomości publicznej zharmonizowaną częstotliwość składania raportów, ustaloną na podstawie akapitów 1 i 2. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składają zgodnie z powyższym wniosek o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

5. Do celów ust. 4 unijną datę referencyjną dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną lub tę samą kombinację substancji czynnych ustala się jako jedną z następujących:

a) datę wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii dla produktu leczniczego zawierającego tę substancję czynną lub tę kombinację substancji czynnych;

b) jeżeli nie można ustalić daty, o której mowa w lit. a), najwcześniejszą ze znanych dat wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego zawierającego tę substancję czynną lub tę kombinację substancji czynnych.

6. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą składać do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub grupy koordynacyjnej, zależnie od przypadku, wnioski o ustalenie unijnych dat referencyjnych lub zmianę częstotliwości składania okresowo aktualizowanych sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa, z jednej z następujących przyczyn:

a) z powodów związanych ze zdrowiem publicznym;

b) w celu uniknięcia powielania ocen;

c) w celu osiągnięcia międzynarodowej harmonizacji.

Takie wnioski składane są w formie pisemnej i należycie uzasadniane. Po konsultacji z Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub grupa koordynacyjna przyjmuje lub odrzuca te wnioski. Wszelkie zmiany dat lub częstotliwości składania okresowo aktualizowanych sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa podawane są do wiadomości publicznej przez Agencję. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składają zgodnie z powyższym wniosek o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

7. Agencja podaje do wiadomości publicznej wykaz unijnych dat referencyjnych i częstotliwości składania okresowo aktualizowanych sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa za pośrednictwem europejskiej strony internetowej nt. leków.

Wszelkie zmiany dat i częstotliwości składania okresowo aktualizowanych sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa, określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu w wyniku zastosowania ust. 4, 5 i 6, stają się skuteczne sześć miesięcy po dacie takiej publikacji.

▼**M10**

Artykuł 107d

Właściwe władze krajowe oceniają okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa w celu określenia, czy występują nowe lub zmienione rodzaje ryzyka lub czy zmieniła się równowaga ryzyko-korzyść dla produktów leczniczych.

Artykuł 107e

1. Dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w przynajmniej dwóch państwach członkowskich oraz, w przypadkach określonych w art. 107c ust. 4-6, dla wszystkich produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną lub tę samą kombinację substancji czynnych i mających ustaloną unijną datę referencyjną i częstotliwość składania okresowo aktualizowanych sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa, dokonuje się jednej wspólnej oceny okresowo aktualizowanych sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa.

Wspólną ocenę przeprowadza jeden z następujących podmiotów:

a) państwo członkowskie wyznaczone przez grupę koordynacyjną, w przypadku gdy żadne z pozwoleń na dopuszczenie do obrotu nie zostało wydane zgodnie z procedurą scentralizowaną przewidzianą w tytule II rozdział 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004; lub

b) sprawozdawca wyznaczony przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, w przypadku gdy przynajmniej jedno z pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zostało wydane zgodnie z procedurą scentralizowaną przewidzianą w tytule II rozdział 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Przy wyborze państwa członkowskiego zgodnie z akapitem drugim lit. a) grupa koordynacyjna bierze pod uwagę, czy któreś państwo członkowskie pełni funkcję referencyjnego państwa członkowskiego zgodnie z art. 28 ust. 1.

2. Państwo członkowskie lub sprawozdawca, zależnie od przypadku, sporządza sprawozdanie oceniające, w ciągu 60 dni od otrzymania okresowo aktualizowanego sprawozdania dotyczącego bezpieczeństwa, i przesyła je Agencji i zainteresowanym państwom członkowskim. Agencja przesyła sprawozdanie posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W ciągu 30 dni od otrzymania sprawozdania oceniającego państwa członkowskie i posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą zgłosić swoje uwagi Agencji i sprawozdawcy lub państwu członkowskiemu.

3. Po otrzymaniu uwag, o których mowa w ust. 2, sprawozdawca lub państwo członkowskie aktualizuje w ciągu 15 dni sprawozdanie oceniające, biorąc pod uwagę wszelkie zgłoszone uwagi, i przekazuje je Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii przyjmuje, na najbliższym posiedzeniu, sprawozdanie oceniające z wprowadzeniem lub bez wprowadzania dalszych zmian oraz wydaje zalecenie. Zalecenie zawiera wzmiankę o stanowiskach odrębnych wraz z ich uzasadnieniem. Agencja włącza przyjęte sprawozdanie oceniające i zalecenie do bazy utworzonej na podstawie art. 25a rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i przekazuje sprawozdanie oceniające i zalecenie posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 107f

Po dokonaniu oceny okresowo aktualizowanych sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa właściwe władze krajowe rozważają, czy konieczne są działania dotyczące pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego.

▼**M10**

W stosownych przypadkach właściwe władze krajowe utrzymują, zmieniają, zawieszają lub unieważniają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 107g

1. W przypadku jednej wspólnej oceny okresowo aktualizowanych sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa zalecającej podjęcie działań dotyczących dwóch lub więcej pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 107e ust. 1, wśród których nie ma pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych zgodnie z procedurą scentralizowaną przewidzianą w tytule II rozdział 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, grupa koordynacyjna, w ciągu 30 dni od otrzymania sprawozdania Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, rozpatruje sprawozdanie i przyjmuje stanowisko o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu lub unieważnieniu danych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, wraz z harmonogramem wdrożenia uzgodnionego stanowiska.

2. Jeżeli w ramach grupy koordynacyjnej państwa członkowskie posiadające przedstawicieli osiągną w drodze konsensusu porozumienie dotyczące działań, jakie należy podjąć, przewodniczący grupy odnotowuje zawarcie porozumienia i przesyła je posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i państwom członkowskim. Państwa członkowskie podejmują konieczne środki, aby utrzymać, zmienić, zawiesić lub unieważnić dane pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z harmonogramem wdrożenia określonym w porozumieniu.

W przypadku zmiany posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada właściwym władzom krajowym odpowiedni wniosek o zmianę, w tym zaktualizowaną charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dołączoną do opakowania, w ramach wyznaczonego harmonogramu wdrożenia.

Jeżeli nie można osiągnąć porozumienia w drodze konsensusu, stanowisko większości państw członkowskich posiadających przedstawicieli w grupie koordynacyjnej przekazane zostaje Komisji, która stosuje procedurę określoną w art. 33 i 34.

Jeżeli porozumienie osiągnięte przez państwa członkowskie posiadające przedstawicieli w grupie koordynacyjnej lub stanowisko większości państw członkowskich różni się od zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, grupa koordynacyjna dołącza do porozumienia lub stanowiska większości szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych zaistniałych różnic, wraz z zaleceniem.

3. W przypadku jednej wspólnej oceny okresowo aktualizowanych sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa zalecającej podjęcie działań dotyczących dwóch lub więcej pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 107 e ust. 1, wśród których znajduje się co najmniej jedno pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane zgodnie z procedurą scentralizowaną przewidzianą w tytule II rozdział 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, w ciągu 30 dni od otrzymania sprawozdania Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, rozpatruje sprawozdanie i wydaje opinię o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu lub unieważnieniu danych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, wraz z harmonogramem wdrażania opinii.

Jeżeli opinia Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi różni się od zalecenia Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi dołącza do swojej opinii szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych zaistniałych różnic, wraz z zaleceniem.

▼**M10**

4. Na podstawie opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, o której mowa w ust. 3, Komisja:

a) przyjmuje decyzję skierowaną do państw członkowskich w sprawie środków, które należy podjąć w stosunku do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych przez państwa członkowskie i objętych procedurą przewidzianą w niniejszej sekcji; oraz

b) w przypadku gdy w opinii stwierdzono, że konieczne jest działanie regulacyjne dotyczące pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, przyjmuje decyzję o zmianie, zawieszeniu lub unieważnieniu pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych zgodnie z procedurą scentralizowaną przewidzianą w rozporządzeniu (WE) nr 726/2004 i objętych procedurą przewidzianą w niniejszej sekcji.

Do przyjęcia decyzji, o której mowa w akapicie pierwszym lit. a) niniejszego ustępu, oraz do jej wdrożenia przez państwa członkowskie stosuje się art. 33 i 34 niniejszej dyrektywy.

Do decyzji, o której mowa w akapicie pierwszym lit. b) niniejszego ustępu, stosuje się art. 10 rozporządzenia (WE) nr 726/2004. W przypadku gdy Komisja przyjmie taką decyzję, może ona także przyjąć decyzję skierowaną do państw członkowskich na podstawie art. 127a niniejszej dyrektywy.

Sekcja 3

Wykrywanie sygnałów

Artykuł 107h

1. W odniesieniu do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z niniejszą dyrektywą właściwe władze krajowe we współpracy z Agencją podejmują następujące działania:

a) monitorowanie wyników zastosowania środków minimalizacji ryzyka w ramach planów zarządzaniach ryzykiem oraz warunków, o których mowa w art. 21a, 22 i 22a;

b) ocena aktualizacji systemu zarządzania ryzykiem;

c) monitorowanie danych w bazie danych Eudravigilance w celu ustalania występowania nowych lub zmienionych rodzajów ryzyka oraz ich wpływu na równowagę ryzyko-korzyść.

2. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii dokonuje wstępnej analizy i oceny stopnia ważności sygnałów o nowych lub zmienionych rodzajach ryzyka lub o zmianach równowagi ryzyko-korzyść. W przypadku gdy Komitet uzna za konieczne podjęcie dalszych działań, przeprowadzana jest ocena tych sygnałów i wypracowuje się porozumienie dotyczące wszelkich wynikających z niej działań dotyczących pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w okresie odpowiadającym zakresowi i powadze sprawy.

3. Agencja i właściwe władze krajowe oraz posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu informują się nawzajem w przypadku wykrycia nowych lub zmienionych rodzajów ryzyka lub zmian równowagi ryzyko-korzyść.

Państwa członkowskie zapewniają, by posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu informowali Agencję i właściwe władze krajowe w przypadku wykrycia nowych lub zmienionych rodzajów ryzyka, lub zmian równowagi ryzyko-korzyść.

▼M10

Sekcja 4

Pilna procedura unijna

Artykuł 107i

▼M12

1. Państwo członkowskie lub – odpowiednio – Komisja, na podstawie problemów stwierdzonych w oparciu o ocenę danych dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii, wszczyna procedurę przewidzianą w niniejszej sekcji, informując pozostałe państwa członkowskie, Agencję i Komisję w którymkolwiek z przypadków, gdy:

a) rozważa zawieszenie lub unieważnienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

b) rozważa zakazanie dostaw produktu leczniczego;

c) rozważa odmowę odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; lub

d) otrzymuje informacje od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, że ze względów bezpieczeństwa przerwał on wprowadzanie produktu leczniczego do obrotu, podjął działanie mające na celu doprowadzenie do wycofania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub ma zamiar podjąć takie działanie, lub że nie złożył wniosku o odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

1a. Państwo członkowskie lub – w odpowiednim przypadku – Komisja, na podstawie problemów stwierdzonych w oparciu o oceny danych dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii, powiadamia pozostałe państwa członkowskie, Agencję i Komisję, gdy uważa, że konieczne są nowe przeciwwskazania, zmniejszenie zalecanej dawki lub ograniczenie wskazań w odniesieniu do produktu leczniczego. W powiadomieniu określa się rozważane działanie i jego przyczyny.

Gdy konieczne jest podjęcie pilnych działań, dowolne państwo członkowskie lub – w odpowiednim przypadku – Komisja wszczyna procedurę przewidzianą w niniejszej sekcji, w każdym z przypadków, o których mowa w niniejszym ustępie.

Jeżeli w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z procedurami ustanowionymi w tytule III rozdział 4 procedura przewidziana w niniejszej sekcji nie zostanie wszczęta, sprawę zgłasza się grupie koordynacyjnej.

Artykuł 31 ma zastosowanie, gdy dotyczy to interesów Unii.

1b. Jeżeli procedura przewidziana w niniejszej sekcji zostanie wszczęta, Agencja sprawdza, czy problem w zakresie bezpieczeństwa dotyczy produktów leczniczych innych niż produkt, do którego odnoszą się informacje, lub czy jest on wspólny dla wszystkich produktów należących do tej samej grupy lub klasy terapeutycznej.

W przypadku gdy dany produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu w więcej niż jednym państwie członkowskim, Agencja niezwłocznie informuje inicjatora procedury o wyniku weryfikacji, przy czym zastosowanie mają procedury określone w art. 107j i 107k. W przeciwnym razie problem w zakresie bezpieczeństwa zostaje skierowany do zainteresowanego państwa członkowskiego. Odpowiednio Agencja lub państwo członkowskie informują posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o wszczęciu procedury.

▼M10

2. Bez uszczerbku dla przepisów ►M12 ust. 1 i 1a niniejszego artykułu ◄ i art. 107j i 107k, jeżeli niezbędne jest podjęcie pilnego działania dla ochrony zdrowia publicznego, państwo członkowskie może zawiesić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i zakazać stosowania danego produktu leczniczego na swoim terytorium do chwili przyjęcia ostatecznej decyzji. Państwo to informuje Komisję, Agencję i pozostałe państwa członkowskie nie później niż w następnym dniu roboczym o przyczynach takiego działania.

3. Na każdym etapie procedury określonej w art. 107j–107k Komisja może zażądać, aby państwa członkowskie, w których produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu, podjęły niezwłocznie środki tymczasowe.

W przypadku gdy zakres procedury, jak określono ►M12 zgodnie z ust. 1 i 1a ◄, obejmuje produkty lecznicze dopuszczone do obrotu zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004, Komisja może na każdym etapie procedury wszczętej zgodnie z niniejszą sekcją podjąć niezwłocznie środki tymczasowe w stosunku do tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

4. Informacje, o których mowa w niniejszym artykule, mogą odnosić się do pojedynczych produktów leczniczych lub do grupy produktów leczniczych lub klasy terapeutycznej.

Jeżeli Agencja stwierdzi, że problem w zakresie bezpieczeństwa dotyczy większej liczby produktów medycznych niż te, do których odnoszą się informacje, lub że jest on wspólny dla wszystkich produktów leczniczych należących do tej samej grupy lub klasy terapeutycznej, rozszerza ona odpowiednio zakres procedury.

W przypadku gdy zakres procedury wszczętej zgodnie z niniejszym artykułem dotyczy grupy produktów leczniczych lub klasy terapeutycznej, produkty lecznicze dopuszczone do obrotu zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004, które należą do tej grupy lub klasy, także zostaną objęte tą procedurą.

5. W momencie przekazywania informacji, o których mowa ►M12 w ust. 1 i 1a ◄, państwo członkowskie udostępnia Agencji wszelkie istotne informacje naukowe, którymi dysponuje, oraz wszelkie dokonane przez siebie oceny.

Artykuł 107j

1. Po otrzymaniu informacji, o których mowa ►M12 w art. 107i ust. 1 i 1a ◄, Agencja ogłasza publicznie wszczęcie procedury za pośrednictwem europejskiej strony internetowej nt. leków. Jednocześnie państwa członkowskie mogą publicznie ogłosić wszczęcie procedury za pośrednictwem swoich krajowych stron internetowych nt. leków.

W ogłoszeniu wyszczególnia się przedmiot zgłoszenia do Agencji zgodnie z art. 107i oraz produkty lecznicze, a w stosownych przypadkach odnośne substancje czynne. Ogłoszenie zawiera informacje o prawie posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, pracowników służby zdrowia oraz ogółu społeczeństwa do przekazywania Agencji informacji związanych z przedmiotem procedury oraz o tym, w jaki sposób można przekazać takie informacje.

2. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii ocenia przedmiot sprawy, którą zgłoszono Agencji zgodnie z art. 107i. Sprawozdawca ściśle współpracuje ze sprawozdawcą wyznaczonym przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi i referencyjnym państwem członkowskim dla danych produktów leczniczych.

▼**M10**

Do celów oceny posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może przedłożyć uwagi na piśmie.

Jeżeli pozwala na to pilny charakter sprawy, Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii może odbyć przesłuchanie publiczne w przypadku gdy uzna to za stosowne w oparciu o uzasadnione podstawy, w szczególności ze względu na zakres i powagę problemu w zakresie bezpieczeństwa. Przesłuchanie odbywa się zgodnie z zasadami określonymi przez Agencję i ogłaszane jest za pośrednictwem europejskiej strony internetowej leków. W ogłoszeniu określa się zasady uczestnictwa w przesłuchaniu.

W trakcie przesłuchania publicznego uwzględnia się odpowiednio wpływ terapeutyczny produktu leczniczego.

W ramach konsultacji z zainteresowanymi stronami Agencja opracowuje regulamin dotyczący organizacji i przebiegu przesłuchań publicznych, zgodnie z art. 78 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Jeśli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub inna osoba mająca zamiar przekazać informacje posiada poufne dane istotne dla przedmiotu procedury, może on/ona wystąpić o pozwolenie na przedstawienie tych danych Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii na przesłuchaniu niepublicznym.

3. W ciągu 60 dni od otrzymania informacji Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii wydaje zalecenie wraz z uzasadnieniem, należycie uwzględniając wpływ terapeutyczny produktu leczniczego. Zalecenie zawiera wzmiankę o stanowiskach odrębnych wraz z ich uzasadnieniem. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii może uzgodnić krótszy termin w nagłym przypadku i na wniosek przewodniczącego. Zalecenie zawiera jeden z poniższych wniosków lub kombinację kilku z nich:

a) nie jest konieczne dokonywanie dalszych ocen lub podejmowanie dalszych działań na poziomie Unii;

b) posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien przeprowadzić dalszą ocenę danych wraz z działaniami następczymi wynikającymi z tej oceny;

c) posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien zlecić badanie dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzane po wydaniu pozwolenia oraz ocenę wyników tego badania;

d) państwa członkowskie lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinni wdrożyć środki minimalizacji ryzyka;

e) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno zostać zawieszone, unieważnione lub powinna zostać wydana odmowa jego odnowienia;

f) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno być zmienione.

Do celów określonych w akapicie pierwszym lit. d) w zaleceniu wyszczególnione zostają środki minimalizacji ryzyka oraz wszelkie warunki lub ograniczenia, którym powinno podlegać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Jeżeli w przypadkach, o których mowa w akapicie pierwszym lit. f), zaleca się zmianę lub dodanie informacji w charakterystyce produktu leczniczego, na etykiecie lub w ulotce dołączonej do opakowania, w zaleceniu proponuje się, jak powinna brzmieć taka zmieniona lub dodana informacja oraz w którym miejscu w charakterystyce produktu leczniczego, na etykiecie lub w ulotce dołączonej do opakowania takie sformułowanie powinno być umieszczone.

▼**M10**

Artykuł 107k

1. W przypadku gdy zakres procedury określony zgodnie z art. 107i ust. 4 nie obejmuje żadnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego zgodnie z procedurą scentralizowaną przewidzianą w tytule II rozdział 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, grupa koordynacyjna, w ciągu 30 dni od otrzymania zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, rozpatruje zalecenie i przyjmuje stanowisko o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu, unieważnieniu lub odmowie odnowienia danego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wraz z harmonogramem wdrożenia uzgodnionego stanowiska. Jeżeli konieczne jest przyjęcie stanowiska w trybie pilnym, grupa koordynacyjna może uzgodnić krótszy termin na wniosek przewodniczącego.

2. Jeżeli w ramach grupy koordynacyjnej państwa członkowskie posiadające przedstawicieli osiągną w drodze konsensusu porozumienie dotyczące działań, jakie należy podjąć, przewodniczący grupy odnotowuje zawarcie porozumienia i przesyła je posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i państwom członkowskim. Państwa członkowskie podejmują konieczne środki, aby utrzymać, zmienić, zawiesić, unieważnić dane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub odmówić jego odnowienia, zgodnie z harmonogramem wdrażania określonym w porozumieniu.

W przypadku uzgodnienia zmiany posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada właściwym władzom krajowym odpowiedni wniosek o zmianę, w tym zaktualizowaną charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dołączona do opakowania, w ramach wyznaczonego harmonogramu wdrożenia.

Jeżeli nie można osiągnąć porozumienia w drodze konsensusu, stanowisko większości państw członkowskich posiadających przedstawicieli w grupie koordynacyjnej przekazane zostaje Komisji, która stosuje procedurę określoną w art. 33 i 34. Jednakże w drodze odstępstwa od art. 34 ust. 1 zastosowanie ma procedura, o której mowa w art. 121 ust. 2.

Jeżeli porozumienie osiągnięte przez państwa członkowskie posiadające przedstawicieli w grupie koordynacyjnej lub stanowisko większości państw członkowskich posiadających przedstawicieli w grupie koordynacyjnej różni się od zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, grupa koordynacyjna dołącza do porozumienia lub stanowiska większości szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych zaistniałych różnic, wraz z zaleceniem.

3. W przypadku gdy zakres procedury określony zgodnie z art. 107i ust. 4 obejmuje co najmniej jedno pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane zgodnie z procedurą scentralizowaną przewidzianą w tytule II rozdział 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, w ciągu 30 dni od otrzymania zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, rozpatruje zalecenie i wydaje opinię o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu, unieważnieniu lub odmowie odnowienia danych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Jeżeli konieczne jest przyjęcie opinii w trybie pilnym, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi może uzgodnić krótszy termin na wniosek przewodniczącego.

Jeżeli opinia Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi różni się od zalecenia Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi dołącza do swojej opinii szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych zaistniałych różnic, wraz z zaleceniem.

▼M10

4. Na podstawie opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, o której mowa w ust. 3, Komisja:

a) przyjmuje decyzję skierowaną do państw członkowskich w sprawie środków, które należy podjąć w odniesieniu do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych przez państwa członkowskie i objętych procedurą przewidzianą w niniejszej sekcji; oraz

b) w przypadku gdy w opinii stwierdzono, że konieczne jest działanie regulacyjne, przyjmuje decyzję o zmianie, zawieszeniu, unieważnieniu lub odmowie odnowienia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 i objętych procedurą przewidzianą w niniejszej sekcji.

Do przyjęcia decyzji, o której mowa w akapicie pierwszym lit. a) niniejszego ustępu, oraz do jej wdrożenia przez państwa członkowskie stosuje się art. 33 i 34 niniejszej dyrektywy. Jednakże w drodze odstępstwa od art. 34 ust. 1 niniejszej dyrektywy zastosowanie ma procedura, o której mowa w art. 121 ust. 2.

Do decyzji, o której mowa w akapicie pierwszym lit. b) niniejszego ustępu, stosuje się art. 10 rozporządzenia (WE) nr 726/2004. Jednakże w drodze odstępstwa od art. 10 ust. 2 tego rozporządzenia zastosowanie ma procedura, o której mowa w art. 87 ust. 2 tego rozporządzenia. W przypadku gdy Komisja przyjmie taką decyzję, może ona także przyjąć decyzję skierowaną do państw członkowskich na podstawie art. 127a niniejszej dyrektywy.

Sekcja 5

Publikacja ocen

Artykuł 107l

Agencja podaje do publicznej wiadomości końcowe wnioski z oceny, zalecenia, opinie i decyzje, o których mowa w art. 107b–107k, za pośrednictwem europejskiej strony internetowej nt. leków.

ROZDZIAŁ 4

Nadzór nad badaniami dotyczącymi bezpieczeństwa przeprowadzanymi po wydaniu pozwolenia

Artykuł 107m

1. Niniejszy rozdział stosuje się do nieinterwencyjnych badań dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia, które są wszczynane, zarządzane lub finansowane przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dobrowolnie lub na podstawie obowiązków nałożonych zgodnie z art. 21a lub 22a, i które polegają na zbieraniu danych na temat bezpieczeństwa od pacjentów i pracowników służby zdrowia.

2. Niniejszy rozdział nie narusza krajowych i unijnych wymogów dotyczących zapewnienia dobra i praw osób biorących udział w nieinterwencyjnych badaniach dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia.

3. Badań tych nie przeprowadza się w przypadku gdy sposób ich przeprowadzania promuje stosowanie produktu leczniczego.

4. Płatności na rzecz pracowników służby zdrowia za udział w nieinterwencyjnych badaniach dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia ograniczają się do wynagrodzenia za poświęcony czas i poniesione wydatki.

▼**M10**

5. Właściwe władze krajowe mogą wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawienia protokołu i sprawozdań z postępów właściwym władzom państw członkowskich, w których prowadzone jest badanie.

6. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazuje sprawozdanie końcowe właściwym władzom państw członkowskich, w których przeprowadzono badanie, w ciągu 12 miesięcy od zakończenia zbierania danych.

7. Podczas prowadzenia badania posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu monitoruje otrzymywane dane i uwzględnia ich wpływ na równowagę ryzyko-korzyść dla danego produktu leczniczego.

Wszelkie nowe informacje, które mogą mieć wpływ na ocenę równowagi ryzyko-korzyść dla danego produktu leczniczego, przekazywane są właściwym władzom państwa członkowskiego, w którym produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu zgodnie z art. 23.

Obowiązek określony w akapicie drugim pozostaje bez uszczerbku dla informacji o wynikach badań, które posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udostępnia w okresowo aktualizowanych sprawozdaniach dotyczących bezpieczeństwa, jak określono w art. 107b.

8. Artykuł 107n–107q mają zastosowanie wyłącznie do badań, o których mowa w ust. 1 i które przeprowadzane są na podstawie obowiązku nałożonego zgodnie z art. 21a lub 22a.

Artykuł 107n

1. Przed przeprowadzeniem badania posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składa projekt protokołu Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii z wyjątkiem badań, które mają być przeprowadzone tylko w jednym państwie członkowskim, które wymaga takiego badania zgodnie z art. 22a. W przypadku takich badań posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składa projekt protokołu właściwym władzom krajowym państwa członkowskiego, w którym badanie jest prowadzone.

2. W ciągu 60 dni od złożenia projektu protokołu właściwe władze krajowe lub Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zależnie od przypadku, wystosowują:

a) pismo zatwierdzające projekt protokołu;

b) pismo z zastrzeżeniami, podając ich szczegółowe przyczyny, w następujących przypadkach:

   (i) gdy uważają, że przeprowadzane badanie stanowi promocję stosowania produktu leczniczego;

   (ii) gdy uważają, że projekt badania nie spełnia celów badania; lub

c) pismo informujące posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, że badanie jest badaniem klinicznym objętym zakresem dyrektywy 2001/20/WE.

3. Badanie może być rozpoczęte jedynie w przypadku gdy wydane zostało pisemne zatwierdzenie przez właściwe władze krajowe lub Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zależnie od przypadku.

▼M10

W przypadku gdy wystosowane zostało pismo zatwierdzające, o którym mowa w ust. 2 lit. a), posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazuje protokół właściwym władzom państw członkowskich, w których badanie ma być przeprowadzone, i może następnie rozpocząć badanie zgodnie z zatwierdzonym protokołem.

Artykuł 107o

Po rozpoczęciu badania wszelkie istotne poprawki do protokołu zgłasza się przed ich wprowadzeniem właściwym władzom krajowym lub Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zależnie od przypadku. Właściwe władze krajowe lub Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zależnie od przypadku, oceniają poprawki i informują posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o ich przyjęciu lub zakwestionowaniu. W stosownych przypadkach, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu informuje państwa członkowskie, w którym prowadzone jest badanie.

Artykuł 107p

1. Po zakończeniu badania sprawozdanie końcowe z badania przekazane zostaje właściwym władzom krajowym lub Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, w ciągu 12 miesięcy od zakończenia zbierania danych, chyba że właściwe władze krajowe lub Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zależnie od przypadku, udzielą pisemnego zwolnienia z tego obowiązku.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ocenia, czy wyniki badania mają wpływ na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i w razie konieczności składa wniosek do właściwych władz krajowych o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

3. Wraz ze sprawozdaniem końcowym z badania, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazuje drogą elektroniczną streszczenie wyników badania właściwym władzom krajowym lub Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii.

Artykuł 107q

1. Na podstawie wyników badania oraz po konsultacji z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii może wydać zalecenia dotyczące pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wraz z ich uzasadnieniem. Zalecenia zawierają wzmiankę o stanowiskach odrębnych wraz z ich uzasadnieniem.

2. Jeżeli wydawane są zalecenia dotyczące zmiany, zawieszenia lub unieważnienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu przez państwa członkowskie na mocy niniejszej dyrektywy, państwa członkowskie posiadające przedstawicieli w grupie koordynacyjnej uzgadniają stanowisko w tej sprawie, biorąc pod uwagę zalecenia, o których mowa w ust. 1, wraz z harmonogramem wdrożenia uzgodnionego stanowiska.

Jeżeli w ramach grupy koordynacyjnej państwa członkowskie posiadające w niej przedstawicieli osiągną w drodze konsensusu porozumienie dotyczące działań, jakie należy podjąć, przewodniczący grupy odnotowuje zawarcie porozumienia i przesyła je posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i państwom członkowskim. Państwa członkowskie podejmują konieczne środki, aby zmienić, zawiesić lub unieważnić dane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z harmonogramem wdrożenia określonym w porozumieniu.

▼M10

W przypadku uzgodnienia zmiany posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada właściwym władzom krajowym odpowiedni wniosek o zmianę, w tym zaktualizowaną charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dołączoną do opakowania, w ramach wyznaczonego harmonogramu wdrożenia.

Porozumienie jest podawane do wiadomości publicznej za pośrednictwem europejskiej strony internetowej nt. leków, zgodnie z art. 26 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Jeżeli nie można osiągnąć porozumienia w drodze konsensusu, stanowisko większości państw członkowskich posiadających przedstawicieli w grupie koordynacyjnej przekazane zostaje Komisji, która stosuje procedurę określoną w art. 33 i 34.

Jeżeli porozumienie osiągnięte przez państwa członkowskie posiadające przedstawicieli w grupie koordynacyjnej lub stanowisko większości państw członkowskich różni się od zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, grupa koordynacyjny dołącza do porozumienia lub stanowiska większości szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych zaistniałych różnic, wraz z zaleceniem.

ROZDZIAŁ 5

Wdrażanie, przekazanie i wytyczne

Artykuł 108

W celu zharmonizowania prowadzenia działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o których mowa w niniejszej dyrektywie, Komisja przyjmuje środki wykonawcze w następujących dziedzinach, dla których działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przewidziane są w art. 8 ust. 3, art. 101, 104, 104a, 107, 107a, 107b, 107h, 107n i 107p:

a) zawartość i prowadzenie pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przechowywanego przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

b) minimalne wymogi dla systemu jakości do celów wykonywania działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przez właściwe władze krajowe oraz posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

c) stosowanie ustalonej na poziomie międzynarodowym terminologii, formatów i norm prowadzenia działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;

d) minimalne wymogi dla monitorowania danych zawartych w bazie danych Eudravigilance w celu określenia, czy występują nowe lub zmienione rodzaje ryzyka;

e) format i zawartość elektronicznych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych, składanych przez państwa członkowskie i posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

f) format i zawartość elektronicznych okresowo aktualizowanych sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa i planów zarządzania ryzykiem;

g) format protokołów, streszczeń i sprawozdań końcowych z badań dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia.

▼M10

Środki te uwzględniają działania na rzecz międzynarodowej harmonizacji w dziedzinie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i w razie potrzeby poddaje się je weryfikacji ze względu na postęp naukowy i techniczny. Środki te przyjmowane są zgodnie z procedurą regulacyjną, o której mowa w art. 121 ust. 2.

Artykuł 108a

Aby ułatwiać prowadzenie działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii, Agencja – we współpracy z właściwymi władzami i innymi zainteresowanymi stronami – sporządza:

a) wytyczne dotyczące dobrych praktyk w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zarówno dla właściwych władz, jak i dla posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

b) wytyczne naukowe dotyczące badań dotyczących skuteczności przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia.

Artykuł 108b

Komisja podaje do wiadomości publicznej sprawozdanie z wykonania zadań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przez państwa członkowskie najpóźniej do dnia 21 lipca 2015 r., a następnie co trzy lata.

▼B

TYTUŁ X

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

▼M1

Artykuł 109

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

▼B

Artykuł 110

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

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

▼B

TYTUŁ XI

NADZÓR I SANKCJE

Artykuł 111

▼M11

1. Właściwy organ danego państwa członkowskiego – we współpracy z Agencją – zapewnia przestrzeganie wymogów prawnych dotyczących produktów leczniczych, w drodze inspekcji, w razie potrzeby niezapowiedzianych, oraz w stosownych przypadkach w drodze wystąpienia o przeprowadzenie badań próbek do Państwowego Laboratorium Kontroli Środków Leczniczych lub do wyznaczonego do tych celów laboratorium. Współpraca ta polega na wymianie z Agencją informacji na temat planowanych i przeprowadzonych inspekcji. Państwa członkowskie i Agencja współpracują przy koordynowaniu inspekcji w państwach trzecich. Inspekcje obejmą działania wymienione w ust. 1a–1f, ale nie ograniczą się do nich.

1a. Producenci z siedzibą w Unii lub w państwach trzecich, a także hurtownicy produktów leczniczych, podlegają powtarzalnym inspekcjom.

1b. Właściwy organ danego państwa członkowskiego dysponuje systemem nadzoru, w tym w drodze inspekcji prowadzonych z częstotliwością odpowiednią do ryzyka, w pomieszczeniach producentów, importerów lub dystrybutorów substancji czynnych, z siedzibą na terytorium tego państwa członkowskiego, oraz skutecznych działań następczych.

W każdym przypadku, gdy właściwy organ uzna, że istnieją podstawy do podejrzeń o nieprzestrzeganie wymogów prawnych ustanowionych w niniejszej dyrektywie, w tym zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania i dobrych praktyk dystrybucji, o których mowa w art. 46 lit. f) i w art. 47, może on przeprowadzić inspekcje w pomieszczeniach:

a) producentów lub dystrybutorów substancji czynnych z siedzibą w państwach trzecich;

b) producentów lub importerów substancji pomocniczych.

1c. Inspekcje, o których mowa w ust. 1a i 1b, mogą również być prowadzone w Unii i w państwach trzecich na wniosek państwa członkowskiego, Komisji lub Agencji.

1d. Inspekcje mogą również odbywać się w pomieszczeniach posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i pośredników w obrocie produktami leczniczymi.

1e. Aby sprawdzić, czy dane przedłożone w celu uzyskania certyfikatu zgodności są zgodne z monografiami Farmakopei Europejskiej, organ normalizacji nomenklatury i norm jakości w rozumieniu Konwencji dotyczącej opracowania Farmakopei Europejskiej (Europejska Dyrekcja ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej) może wystąpić do Komisji lub Agencji z wnioskiem o przeprowadzenie takiej inspekcji, jeżeli dany materiał wyjściowy jest przedmiotem monografii Farmakopei Europejskiej.

1f. Właściwy organ danego państwa członkowskiego może prowadzić inspekcje producentów materiałów wyjściowych na specjalny wniosek producenta.

▼M11

1g. Inspekcje prowadzone są przez urzędników reprezentujących właściwy organ, którzy są upoważnieni do:

a) inspekcji wytwórni lub placówek handlowych producentów produktów leczniczych, substancji czynnych lub substancji pomocniczych oraz wszelkich laboratoriów wykonujących badania dla posiadacza pozwolenia na wytwarzanie zgodnie z art. 20;

b) pobierania próbek, w tym w celu przeprowadzenia niezależnych badań przez Państwowe Laboratorium Kontroli Środków Leczniczych lub przez laboratorium wyznaczone do tych celów przez państwo członkowskie;

c) badania wszelkich dokumentów odnoszących się do przedmiotu inspekcji, z zastrzeżeniem przepisów obowiązujących w państwach członkowskich w dniu 21 maja 1975 r., wprowadzających ograniczenia tych uprawnień w odniesieniu do opisu metody wytwarzania;

d) kontroli pomieszczeń, rejestrów, dokumentów oraz pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii należących do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub wszelkich przedsiębiorstw zaangażowanych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do przeprowadzania działań określonych w tytule IX.

1h. Inspekcje przeprowadzane są zgodnie z wytycznymi, o których mowa w art. 111a.

▼B

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

▼M11

3. Po przeprowadzeniu każdej inspekcji, o której mowa w ust. 1, właściwy organ sporządza raport, w którym stwierdza się, czy kontrolowana jednostka przestrzega zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania i dobrych praktyk dystrybucji, o których mowa odpowiednio w art. 47 i 84, lub czy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przestrzega wymogów określonych w tytule IX.

Właściwy organ, który przeprowadził inspekcję, powiadamia kontrolowaną jednostkę o treści tego raportu.

Przed przyjęciem raportu właściwy organ zapewnia kontrolowanej jednostce możliwość przedłożenia uwag.

4. Bez uszczerbku dla jakichkolwiek uzgodnień, jakie mogły zostać dokonane między Unią a państwami trzecimi, państwo członkowskie, Komisja lub Agencja mogą zażądać od producenta z siedzibą w państwie trzecim, by poddał się inspekcji, o której mowa w niniejszym artykule.

5. W terminie 90 dni od dnia inspekcji, o której mowa w ust. 1, kontrolowanej jednostce w stosownym przypadku wydaje się certyfikat dobrej praktyki wytwarzania lub dobrych praktyk dystrybucji, jeżeli wynik inspekcji wykazuje, że jednostka ta przestrzega zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania lub dobrych praktyk dystrybucji zgodnie z prawodawstwem Unii.

Jeżeli inspekcje przeprowadza się jako część procedury certyfikacyjnej do celów systemu monografii Farmakopei Europejskiej, sporządza się odpowiedni certyfikat.

▼M11

6. Państwa członkowskie wprowadzają dane o wydanych certyfikatach dobrej praktyki wytwarzania i dobrych praktyk dystrybucji do unijnej bazy danych zarządzanej przez Agencję w imieniu Unii. Zgodnie z art. 52a ust. 7 państwa członkowskie wprowadzają również do tej bazy danych informacje na temat rejestracji importerów, producentów i dystrybutorów substancji czynnych. Baza danych jest publicznie dostępna.

▼M10

7. Jeżeli w następstwie inspekcji, o której mowa w ►M11 ust. 1g ◄ lit. a), b) i c), lub w następstwie inspekcji przeprowadzonej u dystrybutora produktów leczniczych lub substancji czynnych lub u producenta substancji pomocniczych ►M11 ———————— ◄ stwierdza się, że kontrolowana jednostka nie przestrzega wymogów prawnych lub zasad i wytycznych dobrych praktyk wytwarzania lub dobrych praktyk dystrybucji określonych w prawodawstwie Unii, informacje te wprowadza się do unijnej bazy danych, jak przewidziano w ust. 6.

8. Jeżeli w następstwie inspekcji, o której mowa w ►M11 ust. 1g lit. d) ◄, stwierdza się, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie przestrzega zasad systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zgodnie z pełnym opisem systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i z przepisami tytułu IX, właściwe władze danego państwa członkowskiego zwracają uwagę na te niedociągnięcia posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i umożliwiają mu przedłożenie uwag.

W takim przypadku dane państwo członkowskie informuje pozostałe państwa członkowskie, Agencję i Komisję.

W stosownych przypadkach dane państwo członkowskie podejmuje niezbędne środki w celu zapewnienia, by posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podlegał skutecznym, proporcjonalnym i odstraszającym sankcjom.

▼M11

Artykuł 111a

Komisja przyjmuje szczegółowe wytyczne ustanawiające zasady mające zastosowanie do inspekcji, o których mowa w art. 111.

Państwa członkowskie we współpracy z Agencją ustalają formę i treść pozwolenia, o którym mowa w art. 40 ust. 1 i art. 77 ust. 1, raportu, o którym mowa w art. 111 ust. 3, certyfikatów dobrej praktyki wytwarzania i certyfikatów dobrych praktyk dystrybucji, o których mowa w art. 111 ust. 5.

Artykuł 111b

1. Na wniosek państwa trzeciego Komisja ocenia, czy ramy prawne tego państwa mające zastosowanie do substancji czynnych wywożonych do Unii oraz odnośne środki kontrolne i wykonawcze zapewniają poziom ochrony zdrowia publicznego równoważny poziomowi zapewnianemu w Unii. Jeśli wynik oceny potwierdza istnienie takiej równoważności, Komisja przyjmuje decyzję o wpisaniu danego państwa trzeciego do wykazu. Ocena przyjmuje formę przeglądu odpowiedniej

▼**M11**

dokumentacji, a ponadto – jeżeli nie istnieją uzgodnienia, o których mowa w art. 51 ust. 2 niniejszej dyrektywy, obejmujące daną dziedzinę działalności – ocena ta obejmuje przeprowadzany na miejscu przegląd systemu regulacyjnego państwa trzeciego oraz – w razie potrzeby – poddaną obserwacji inspekcję jednego lub więcej zakładów wytwarzających substancje czynne w danym państwie trzecim. W ocenie tej uwzględnia się w szczególności:

a) zasady dobrej praktyki wytwarzania stosowane w danym państwie;

b) regularność inspekcji służących sprawdzeniu przestrzegania dobrej praktyki wytwarzania;

c) skuteczność egzekwowania zasad dobrej praktyki wytwarzania;

d) regularność i szybkość dostarczania przez państwo trzecie informacji dotyczących producentów substancji czynnych, którzy nie spełniają wymagań.

2. Komisja przyjmuje akty wykonawcze niezbędne dla stosowania wymogów ustanowionych w ust. 1 lit. a)–d) niniejszego artykułu. Te akty wykonawcze przyjmowane są zgodnie z procedurą, o której mowa w art. 121 ust. 2.

3. Komisja regularnie weryfikuje, czy spełniane są warunki określone w ust. 1. Pierwsza weryfikacja następuje nie później niż trzy lata po umieszczeniu państwa w wykazie, o którym mowa w ust. 1.

4. Komisja prowadzi ocenę i weryfikację, o których mowa w ust. 1 i 3 we współpracy z Agencją i właściwymi organami państw członkowskich.

▼**M16**

Artykuł 111c

1. Komisja stale monitoruje zmiany zachodzące w Zjednoczonym Królestwie, które mogłyby mieć wpływ na poziom ochrony związany z funkcjami regulacyjnymi, o których mowa w art. 8 ust. 2a i 2b, art. 20 akapit drugi, art. 40 ust. 1a i 3a, art. 48 ust. 3, art. 104 ust. 3 i art. 126c, realizowanymi w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna, uwzględniając w szczególności następujące elementy:

a) przepisy regulujące kwestie wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, obowiązków posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wydawania pozwoleń na wytwarzanie, obowiązków posiadacza pozwolenia na wytwarzanie, osób wykwalifikowanych i ich obowiązków, badań w ramach kontroli jakości, zwalniania serii i nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii określone w prawie Zjednoczonego Królestwa;

b) kwestię, czy właściwe organy Zjednoczonego Królestwa zapewniają skuteczne egzekwowanie na swoim terytorium przepisów, o których mowa w lit. a), poprzez m.in. inspekcje i audyty u posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, posiadaczy pozwoleń na wytwarzanie i hurtowników mających siedzibę na ich terytorium oraz poprzez kontrole na miejscu w ich pomieszczeniach dotyczące wykonywania funkcji regulacyjnych, o których mowa w lit. a).

▼M16

2. Jeżeli Komisja ustali, że poziom ochrony zdrowia publicznego zapewniany przez Zjednoczone Królestwo poprzez przepisy regulujące produkcję, dystrybucję i stosowanie produktów leczniczych, jak również skuteczne egzekwowanie tych przepisów nie jest już zasadniczo równoważny z poziomem gwarantowanym w Unii, lub jeżeli Komisja nie ma dostępu do informacji umożliwiających jej ustalenie, czy Zjednoczone Królestwo zapewnia zasadniczo równoważny poziom ochrony zdrowia publicznego, Komisja informuje Zjednoczone Królestwo w drodze pisemnego powiadomienia o takim ustaleniu i jego szczegółowym uzasadnieniu.

W terminie sześciu miesięcy od pisemnego powiadomienia, wystosowanego na podstawie akapitu pierwszego, Komisja rozpoczyna konsultacje ze Zjednoczonym Królestwem w celu rozwiązania sytuacji będącej przyczyną wystosowaniatego pisemnego powiadomienia. W uzasadnionych przypadkach Komisja może przedłużyć ten termin o trzy miesiące.

3. Jeżeli sytuacja będąca przyczyną wystosowania pisemnego powiadomienia na podstawie ust. 2 akapit pierwszy nie zostanie rozwiązana w terminie, o którym mowa w ust. 2 akapit drugi, Komisja jest uprawniona do przyjęcia aktu delegowanego określającego, które z przepisów, o których mowa w ust. 1, zostają zawieszone.

4. W przypadku przyjęcia aktu delegowanego na podstawie ust. 3 przepisy, o których mowa w ust. 1 wyrażenie wprowadzające, określone w akcie delegowanym przestają mieć zastosowanie pierwszego dnia miesiąca następującego po wejściu w życie tego aktu delegowanego.

5. Jeżeli sytuacja będąca przyczyną przyjęcia aktu delegowanego na podstawie ust. 3 została rozwiązana, Komisja przyjmuje akt delegowany określający te zawieszone przepisy, które ponownie mają zastosowanie. W takim przypadku przepisy określone w akcie delegowanym przyjętym na podstawie niniejszego ustępu mają ponowne zastosowanie od pierwszego dnia miesiąca następującego po wejściu w życie aktu delegowanego, o którym mowa w niniejszym ustępie.

▼B

Artykuł 112

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

Artykuł 113

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

Artykuł 114

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

— szczepionek zawierających atenuowane drobnoustroje,

▼B

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

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

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

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

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

Artykuł 115

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

▼M10

Artykuł 116

Właściwe władze zawieszają, unieważniają lub zmieniają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w następstwie przyjęcia stanowiska, że produkt leczniczy jest szkodliwy lub nieskuteczny terapeutycznie, lub że równowaga ryzyko-korzyść nie jest korzystna, lub że jakościowy i ilościowy skład nie jest zgodny z podanym. Uważa się, że brak skuteczności terapeutycznej zachodzi w przypadku gdy zostanie stwierdzone, że produkt leczniczy nie powoduje skutków terapeutycznych.

▼M10

►C3 Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu można zawiesić, unieważnić lub zmienić również w przypadku gdy dane szczegółowe dołączone do wniosku, jak określono w art. 8, 10, 10a, 10b, 10c lub 11, ◄ są nieprawidłowe albo nie zostały zmienione zgodnie z art. 23, albo w przypadku gdy nie spełniono warunków, o których mowa w art. 21a, 22 lub 22a, albo w przypadku gdy nie zostały przeprowadzone kontrole, o których mowa w art. 112.

▼M11

Akapit drugi niniejszego artykułu ma również zastosowanie w przypadku gdy wytwarzanie produktu leczniczego nie odbywa się zgodnie z informacjami podanymi zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. d) lub gdy kontrole nie są prowadzone zgodnie z metodami kontroli opisanymi zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. h).

▼B

Artykuł 117

▼M4

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

▼M10

a) produkt leczniczy jest szkodliwy; lub

▼M4

b) zachodzą braki skuteczności terapeutycznej; lub

▼M10

c) równowaga ryzyko-korzyść nie jest korzystna; lub

▼M4

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

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

▼B

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

▼M10

3. W przypadku produktu leczniczego, którego dostawa została zakazana lub który został wycofany z obrotu zgodnie z ust. 1 i 2, w wyjątkowych okolicznościach w trakcie okresu przejściowego, właściwe władze mogą zezwolić na dostawę produktu leczniczego pacjentom, którzy są już leczeni z zastosowaniem tego produktu leczniczego.

▼M11

Artykuł 117a

1. Państwa członkowskie dysponują systemem, który ma zapobiegać dostarczaniu pacjentom produktów leczniczych podejrzewanych o stanowienie zagrożenia dla zdrowia.

▼M11

2. System, o którym mowa w ust. 1, obejmuje odbieranie i rozpatrywania powiadomień o podejrzeniach fałszowania produktów leczniczych oraz o podejrzeniach występowania wad jakości produktów leczniczych. System obejmuje także wycofywanie produktów leczniczych przez posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub wycofywanie ich z obrotu na podstawie nakazu właściwych organów krajowych – od wszelkich odpowiednich podmiotów w łańcuchu dystrybucji w czasie normalnych godzin pracy i poza nimi. System umożliwia również wycofanie, w razie potrzeby z pomocą pracowników służby zdrowia, produktów leczniczych od pacjentów, którym je wydano.

3. Jeżeli podejrzewa się, że dany produkt leczniczy stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego, właściwy organ pierwszego państwa członkowskiego, w którym zidentyfikowano ten produkt, niezwłocznie przekazuje ostrzeżenie wszystkim państwom członkowskim i wszystkim podmiotom w łańcuchu dystrybucji w danym państwie członkowskim. W razie uznania, że tego rodzaju produkty lecznicze wydano już pacjentom, w ciągu 24 godzin wydaje się pilne obwieszenia dla ludności w celu wycofania tych produktów leczniczych od pacjentów. Obwieszczenia te zawierają dostateczne informacje na temat podejrzenia o wadzie jakości lub fałszerstwie i wynikającym stąd zagrożeniu.

4. Do dnia 22 lipca 2013 r. państwa członkowskie przekazują Komisji szczegółowe dane dotyczące ich odpowiednich systemów krajowych, o których mowa w niniejszym artykule.

▼B

Artykuł 118

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

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

▼M11

Artykuł 118a

1. Państwa członkowskie ustanawiają zasady dotyczące sankcji mających zastosowanie w przypadku naruszeń przepisów krajowych przyjętych na mocy niniejszej dyrektywy i podejmują wszelkie środki niezbędne do zapewnienia zastosowania tych sankcji. Sankcje muszą być skuteczne, proporcjonalne i odstraszające.

Sankcje te nie mogą być łagodniejsze od sankcji mających zastosowanie do naruszeń prawa krajowego o podobnym charakterze i wadze.

2. Zasady, o których mowa w ust. 1, dotyczą między innymi:

a) wytwarzania, dystrybucji, pośrednictwa w obrocie, przywozu i wywozu sfałszowanych produktów leczniczych, jak również sprzedaży sfałszowanych produktów leczniczych ludności na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego;

▼M11

b) nieprzestrzegania określonych w niniejszej dyrektywie przepisów dotyczących wytwarzania, dystrybucji, przywozu i wywozu substancji czynnych;

c) nieprzestrzegania określonych w niniejszej dyrektywie przepisów dotyczących stosowania substancji pomocniczych.

W stosownych przypadkach sankcje uwzględniają zagrożenie dla zdrowia publicznego wynikające z fałszowania produktów leczniczych.

3. Państwa członkowskie powiadamiają Komisję o przepisach krajowych przyjętych na podstawie niniejszego artykułu do dnia 2 stycznia 2013 r. oraz niezwłocznie powiadamiają o wszelkich późniejszych zmianach tych przepisów.

Do dnia 2 stycznia 2018 r. Komisja przedkłada Parlamentowi Europejskiemu i Radzie sprawozdanie zawierające przegląd środków transponujących przyjętych przez państwa członkowskie w odniesieniu do niniejszego artykułu wraz z oceną skuteczności tych środków.

Artykuł 118b

Państwa członkowskie organizują spotkania z udziałem organizacji pacjentów i konsumentów oraz – w razie potrzeby – urzędników odpowiedzialnych za egzekwowanie przepisów w państwach członkowskich, by przekazywać publiczne informacje na temat działań podejmowanych w zakresie zapobiegania i egzekwowania w celu zwalczania fałszowania produktów leczniczych.

Artykuł 118c

Państwa członkowskie, stosując niniejszą dyrektywę, podejmują niezbędne środki, aby zapewnić współpracę między właściwymi organami ds. produktów leczniczych a organami celnymi.

▼M4

Artykuł 119

Przepisy niniejszego tytułu stosuje się do homeopatycznych produktów leczniczych.

▼B

TYTUŁ XII

STAŁY KOMITET

▼M15

Artykuł 120

Komisja jest uprawniona do przyjmowania, zgodnie z art. 121a, aktów delegowanych zmieniających załącznik I w celu uwzględnienia postępu naukowo-technicznego.

▼M4

Artykuł 121

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

▼M4

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

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

▼M15

_____

▼M4

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

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

▼M7

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

▼M15

Artykuł 121a

1. Powierzenie Komisji uprawnień do przyjmowania aktów delegowanych podlega warunkom określonym w niniejszym artykule.

2. Uprawnienia do przyjmowania aktów delegowanych, o których mowa w art. 14 ust. 1, art. 22b, art. 23b, art. 46a, art. 47, art. 52b, art. 54a i art. 120, powierza się Komisji na okres pięciu lat od dnia 26 lipca 2019 r. Komisja sporządza sprawozdanie dotyczące przekazania uprawnień nie później niż dziewięć miesięcy przed końcem okresu pięciu lat. Przekazanie uprawnień zostaje automatycznie przedłużone na takie same okresy, chyba że Parlament Europejski lub Rada sprzeciwią się takiemu przedłużeniu nie później niż trzy miesiące przed końcem każdego okresu.

▼M16

Uprawnienia do przyjmowania aktów delegowanych, o których mowa w art. 111c ust. 3 i 5, powierza się Komisji na czas nieokreślony od dnia 20 kwietnia 2022 r.

3. Przekazanie uprawnień, o którym mowa w art. 14 ust. 1, art. 22b, 23b, 46a, 47, 52b, 54a, art. 111c ust. 3 i 5 oraz art. 120, może zostać odwołane w dowolnym momencie przez Parlament Europejski lub Radę. Decyzja o odwołaniu kończy przekazanie uprawnień określonych w tej decyzji. Staje się ona skuteczna następnego dnia po opublikowaniu decyzji w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej* lub w określonym w niej późniejszym terminie. Nie ma to wpływu na ważność aktów delegowanych, które już obowiązują.

▼M15

4. Przed przyjęciem aktu delegowanego Komisja konsultuje się z ekspertami wyznaczonymi przez każde państwo członkowskie zgodnie z zasadami określonymi w Porozumieniu międzyinstytucjonalnym z dnia 13 kwietnia 2016 r. w sprawie lepszego stanowienia prawa ([1]).

5. Niezwłocznie po przyjęciu aktu delegowanego Komisja przekazuje go równocześnie Parlamentowi Europejskiemu i Radzie.

([1]) Dz.U. L 123 z 12.5.2016, s. 1.

▼M16

6. Akt delegowany przyjęty na podstawie art. 14 ust. 1, art. 22b, 23b, 46a, 47, 52b, 54a, art. 111c ust. 3 lub 5 lub art. 120 wchodzi w życie tylko wówczas, gdy ani Parlament Europejski, ani Rada nie wyraziły sprzeciwu w terminie dwóch miesięcy od przekazania tego aktu Parlamentowi Europejskiemu i Radzie lub gdy, przed upływem tego terminu, zarówno Parlament Europejski, jak i Rada poinformowały Komisję, że nie wniosą sprzeciwu. Termin ten przedłuża się o dwa miesiące z inicjatywy Parlamentu Europejskiego lub Rady.

▼B

TYTUŁ XIII

PRZEPISY OGÓLNE

▼M4

Artykuł 122

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

▼M10

2. Na podstawie uzasadnionego wniosku państwa członkowskie przekazują drogą elektroniczną sprawozdania, o których mowa w art. 111 ust. 3, właściwym władzom innego państwa członkowskiego lub Agencji.

▼M4

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

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

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

▼B

Artykuł 123

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

▼M12

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest zobowiązany do niezwłocznego powiadamiania państw członkowskich, których to dotyczy, o każdym działaniu podjętym przez niego w celu zawieszenia obrotu produktem leczniczym lub wycofania produktu z rynku, złożenia wniosku o wycofanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub niezłożenia wniosku o odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, łącznie z powodami takiego działania. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oświadcza w szczególności, czy takie działanie jest spowodowane którymkolwiek ze względów określonych w art. 116 lub art. 117 ust. 1.

2a. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu również dokonuje powiadomienia zgodnie z ust. 2 niniejszego artykułu, w przypadkach gdy działanie jest podejmowane w państwie trzecim i gdy jest spowodowane którymkolwiek ze względów określonych w art. 116 lub art. 117 ust. 1.

2b. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powiadamia ponadto Agencję, w przypadku gdy działanie, o którym mowa w ust. 2 lub 2a niniejszego artykułu, jest spowodowane którymkolwiek ze względów określonych w art. 116 lub art. 117 ust. 1.

2c. Agencja niezwłocznie przekazuje powiadomienia otrzymane zgodnie z ust. 2b wszystkim państwom członkowskim.

▼B

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

▼M12

4. Każdego roku Agencja podaje do publicznej wiadomości wykaz produktów leczniczych, w przypadku których odmówiono wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii, w przypadku których pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii zostało zawieszone lub unieważnione, których dostawy zostały zakazane lub które zostały wycofane z rynku, wraz z podaniem powodów takiego działania.

▼B

Artykuł 124

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

Artykuł 125

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

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

▼M4

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

▼B

Artykuł 126

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

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

▼M4

Artykuł 126a

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

▼M10

2. W przypadku skorzystania z tej możliwości państwo członkowskie przyjmuje środki niezbędne w celu zapewnienia, by wymogi niniejszej dyrektywy były przestrzegane, w szczególności wymogi określone w tytułach V, VI, VIII, IX i XI. Państwa członkowskie mogą zadecydować, że art. 63 ust. 1 i 2 nie ma zastosowania do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na mocy przepisów ust. 1.

3. Przed wydaniem takiego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu państwo członkowskie:

a) powiadamia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w państwie członkowskim, w którym przedmiotowy produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu, o propozycji wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na mocy niniejszego artykułu w odniesieniu do przedmiotowego produktu leczniczego;

b) może wystąpić do właściwych władz w tym państwie członkowskim o przedłożenie kopii raportu oceniającego, o którym mowa w art. 21 ust. 4 i pozwolenia na dopuszczenie do obrotu obowiązującego w odniesieniu do danego produktu leczniczego. Jeżeli jest to wymagane, właściwe władze tego państwa członkowskiego przedstawiają, w ciągu 30 dni od dnia otrzymania wniosku, kopię raportu oceniającego i pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odnoszącego się do danego produktu leczniczego.

▼M4

4. Komisja ustanawia publicznie dostępny rejestr produktów leczniczych dopuszczonych na mocy ust. 1. Państwa Członkowskie powiadamiają Komisję o dopuszczeniu jakiegokolwiek produktu leczniczego albo o unieważnieniu dopuszczenia, na mocy ust. 1, włącznie z podaniem imienia i nazwiska lub nazwy i stałego adresu posiadającego pozwolenie. Komisja wprowadza odpowiednio zmiany do rejestru produktów leczniczych oraz udostępnia rejestr na stronie internetowej Komisji.

▼M4

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

Artykuł 126b

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

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

▼M16

Artykuł 126c

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 126a, do dnia 31 grudnia 2024 r., w przypadku braku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub oczekiwania na rozpatrzenie wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu właściwe organy Cypru i Malty mogą zezwalać, z powodów uzasadnionych względami ochrony zdrowia publicznego, na wprowadzenie do obrotu na ich rynku krajowym produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna.

Właściwe organy Cypru i Malty mogą również utrzymywać w mocy lub – do dnia 31 grudnia 2024 r. – przedłużać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które zostały wydane na podstawie art. 126a przed dniem 20 kwietnia 2022 r., w których zezwalają na wprowadzenie do obrotu na ich rynku krajowym produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna.

Pozwolenia, które zostały wydane, przedłużone lub utrzymane w mocy na podstawie akapitu pierwszego lub drugiego, tracą ważność po dniu 31 grudnia 2026 r.

2. Na zasadzie odstępstwa od art. 8 ust. 2 właściwe organy Malty i Cypru mogą wydawać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o których mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, posiadaczom pozwolenia na dopuszczenie do obrotu prowadzącym działalność gospodarczą w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna.

3. W przypadku gdy właściwe organy Cypru lub Malty wydają lub przedłużają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, o którym mowa w ust. 1, zapewniają zgodność z wymogami niniejszej dyrektywy.

4. Przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z ust. 1 właściwe organy Cypru lub Malty:

a) powiadamiają posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w częściach Zjednoczonego Królestwa innych niż Irlandia Północna o propozycji przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na podstawie niniejszego artykułu w odniesieniu do danego produktu leczniczego;

b) mogą zwrócić się do właściwego organu w Zjednoczonym Królestwie o przekazanie odpowiednich informacji dotyczących pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego.

▼B

Artykuł 127

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

a) uwzględniają obowiązujące uregulowania administracyjne Światowej Organizacji Zdrowia;

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

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

▼M10

Artykuł 127a

W przypadku gdy produkt leczniczy ma zostać dopuszczony do obrotu zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 i gdy Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi w swojej opinii odnosi się do zalecanych warunków lub ograniczeń określonych w art. 9 ust. 4 lit. c), ca), cb) lub cc) tego rozporządzenia, Komisja może przyjąć decyzję skierowaną do państw członkowskich, zgodnie z art. 33 i 34 niniejszej dyrektywy, w celu wykonania tych warunków lub ograniczeń.

▼M4

Artykuł 127b

Państwa Członkowskie zapewniają, że funkcjonują właściwe systemy gromadzenia danych odnośnie do produktów leczniczych, które nie są stosowane lub które utraciły ważność.

▼M16

Artykuł 127c

Odstępstwa określone w art. 8 ust. 2a, i 2b, art. 18a, art. 20 akapit drugi, art. 40 ust. 1a i 3a, art. 48 ust. 3, art. 104 ust. 3a i art. 126c nie mają wpływu na obowiązki posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w zakresie zapewnienia jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego wprowadzanego do obrotu na Cyprze, w Irlandii, na Malcie lub w Irlandii Północnej ustanowione w niniejszej dyrektywie.

Artykuł 127d

1. Do dnia 20 maja 2022 r. właściwe organy Cypru, Irlandii, Malty i Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej sporządzają wykaz produktów leczniczych, w stosunku do których zastosowały lub zamierzają zastosować odstępstwa określone w niniejszej dyrektywie, przekazują go Komisji i publikują na swoich stronach internetowych.

2. Właściwe organy Cypru, Irlandii, Malty i Zjednoczonego Królestwa w odniesieniu do Irlandii Północnej zapewniają, aby wykaz, o którym mowa w ust. 1, był aktualizowany co najmniej raz na sześć miesięcy i zarządzany w sposób niezależny.

▼B

TYTUŁ XIV

PRZEPISY KOŃCOWE

Artykuł 128

Dyrektywy 65/65/EWG, 75/318/EWG, 75/319/EWG, 89/342/EWG, 89/343/EWG, 89/381/EWG, 92/25/EWG, 92/26/EWG, 92/27/EWG, 92/28/EWG i 92/73/EWG, zmienione dyrektywami, określonymi w części A załącznika II, uchyla się, bez uszczerbku dla zobowiązań Państw Członkowskich dotyczących ograniczeń czasowych dla wykonania, określonych w części B załącznika II.

Odniesienia do dyrektyw, które utraciły moc, traktowane są tak, jak odniesienia do niniejszej dyrektywy i odczytywane zgodnie z tabelą zgodności w załączniku III.

Artykuł 129

Niniejsza dyrektywa wchodzi w życie dwudziestego dnia po jej opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich*.

Artykuł 130

Niniejsza dyrektywa skierowana jest do Państw Członkowskich.

▼M2

ZAŁĄCZNIK I

ANALITYCZNE, FARMAKOTOKSYKOLOGICZNE I KLINICZNE NORMY I PROTOKOŁY W ODNIESIENIU DO BADAŃ PRODUKTÓW LECZNICZYCH

SPIS TREŚCI

Wprowadzenie i zasady ogólne

Część I: Wymagania dla dokumentacji znormalizowanego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Moduł 1: Informacje administracyjne

1.1. Spis treści

1.2. Formularz wniosku

1.3. Podsumowanie właściwości produktu, etykietowania i ulotki dołączone do opakowania

1.3.1. Posumowanie właściwości produktu

1.3.2. Etykietowanie i ulotka dołączona do opakowania

1.3.3. Makiety i próbki

1.3.4. Podsumowanie właściwości produktu już zatwierdzonych w Państwach Członkowskich

1.4. Informacje na temat ekspertów

1.5. Szczególne wymagania dla różnego typu wniosków

1.6. Ocena ryzyka dla środowiska

2. Moduł 2: Podsumowania

2.1. Wyczerpujący spis treści

2.2. Wprowadzenie

2.3. Ogólne podsumowanie jakości

2.4. Przegląd niekliniczny

2.5. Przegląd kliniczny

2.6. Podsumowanie danych nieklinicznych

2.7. Podsumowanie kliniczne

3. Moduł 3: chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna informacja o produktach leczniczych zawierających chemiczne i/lub biologiczne substancje czynne

3.1. Formularz i prezentacja

3.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania

3.2.1. Substancje czynne

3.2.1.1. Ogólna informacje i informacje związane z wyjściowymi materiałami i surowcami

3.2.1.2. Proces produkcyjny substancji czynnych

3.2.1.3. Charakterystyka substancji czynnych

3.2.1.4. Kontrola substancji czynnych

3.2.1.5. Wzorce lub materiały odniesienia

3.2.1.6. Opakowania i system zamykania substancji czynnych

3.2.1.7. Trwałość substancji czynnych

3.2.2. Gotowy produkt leczniczy

3.2.2.1. Opis i skład gotowych produktów leczniczych

3.2.2.2. Farmaceutyczny rozwój

3.2.2.3. Proces produkcyjny gotowego produktu leczniczego

3.2.2.4. Kontrola zaróbek

3.2.2.5. Kontrola gotowego produktu leczniczego

3.2.2.6. Wzorce lub materiały odniesienia

3.2.2.7. Opakowanie i zamknięcie gotowego produktu leczniczego

3.2.2.8. Trwałość gotowego produktu leczniczego

4. Moduł 4: Sprawozdania z badań nieklinicznych

4.1. Formularz i prezentacja

4.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania

4.2.1. Farmakologia

▼M2

4.2.2. Farmakokinetyka

4.2.3. Toksykologia

5. Moduł 5: Sprawozdania z badań klinicznych

5.1. Formularz i prezentacja

5.2. Zawartość: podstawowe zasady i wymagania

5.2.1. Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych

5.2.2. Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego

5.2.3. Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi

5.2.4. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych u ludzi

5.2.5. Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa

5.2.5.1. Sprawozdania z kontrolowanych klinicznie badań dotyczących wnioskowanego wskazania

5.2.5.2. Sprawozdania z niekontrolowanych klinicznie badań sprawozdań analiz danych z więcej niż jednego badania i innych sprawozdań badań klinicznych

5.2.6. Sprawozdania z doświadczeń po dopuszczeniu do obrotu

5.2.7. Formularz sprawozdań przypadku i wykaz poszczególnych pacjentów

Część II: Szczególna dokumentacja i wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Ugruntowane zastosowanie medyczne

2. Podstawowe podobne produkty lecznicze

3. Dodatkowe dane wymagane w szczególnych sytuacjach

4. Podobne biologicznie produkty lecznicze

5. Ustalone połączenia produktów leczniczych

6. Dokumentacja dla wniosków w wyjątkowych okolicznościach

7. Mieszane wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Część III: Szczególne produkty lecznicze

1. Biologiczne produkty lecznicze

1.1. Produkty lecznicze pochodzące z osocza

1.2. Szczepionki

2. Radiofarmaceutyki i prekursory do celów radioznakowania

2.1. Radiofarmaceutyki

2.2. Prekursory radiofarmaceutyków do celów radioznakowania

3. Homeopatyczne produkty lecznicze

4. Ziołowe produkty lecznicze

5. Sieroce produkty lecznicze

Część IV: Produkty lecznicze terapii zaawansowanej

1. Wprowadzenie

2. Definicje

2.1. Produkt leczniczy terapii genowej

2.2. Produkt leczniczy somatycznej terapii komórkowej

3. Szczególne wymagania dotyczące modułu 3

3.1. Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej

3.2. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej

3.2.1. Wprowadzenie: gotowy produkt, substancja czynna i materiały wyjściowe

3.2.1.1. Produkt leczniczy terapii genowej zawierający sekwencję (sekwencje) rekombinowanego kwasu nukleinowego lub genetycznie zmodyfikowanych mikroorganizmów lub wirusów

3.2.1.2. Produkty lecznicze terapii genowej zawierające komórki zmodyfikowane genetycznie

3.2.1.3.

3.2.1.4.

▼**M2**

3.2.1.5.

3.2.2. Szczególne wymagania

3.3. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej

3.3.1. Wprowadzenie: gotowy produkt, substancja czynna i materiały wyjściowe

3.3.2. Szczególne wymagania

3.3.2.1. Materiały wyjściowe

3.3.2.2. Proces wytwarzania

3.3.2.3. Charakterystyka i strategia kontroli

3.3.2.4. Zaróbki

3.3.2.5. Badania rozwojowe

3.3.2.6. Materiały odniesienia

3.4. Szczególne wymagania dotyczące produktów leczniczych terapii zaawansowanej zawierających wyroby

3.4.1. Produkt leczniczy terapii zaawansowanej zawierający wyroby określony w art. 7 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007

3.4.2. Produkty lecznicze skojarzonej terapii zaawansowanej określone w art. 2 ust. 1 lit. d) rozporządzenia (WE) nr 1394/2007

4. Szczególne wymagania dotyczące modułu 4

4.1. Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej

4.2. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej

4.2.1. Farmakologia

4.2.2. Farmakokinetyka

4.2.3. Toksykologia

4.3. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej

4.3.1. Farmakologia

4.3.2. Farmakokinetyka

4.3.3. Toksykologia

5. Szczególne wymagania dotyczące modułu 5

5.1. Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej

5.2. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej

5.2.1. Badania farmakokinetyczne na ludziach

5.2.2. Badania farmakodynamiczne na ludziach

5.2.3. Badania bezpieczeństwa

5.3. Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej

5.3.1. Produkty lecznicze somatycznej terapii komórkowej, których działanie opiera się na wytwarzaniu określonej(-ych) aktywnej(-ych) biocząsteczki(-ek)

5.3.2. Biodystrybucja, trwałość i długotrwałe zasiedlenie składników produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej

5.3.3. Badania bezpieczeństwa

5.4. Szczególne wymagania dla produktów inżynierii tkankowej

5.4.1. Badania farmakokinetyczne

5.4.2. Badania farmakodynamiczne

5.4.3. Badania bezpieczeństwa

▼M2

Wprowadzenie i zasady ogólne

1) Dane szczegółowe i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 8 i art. 10 ust. 1 przedstawia się zgodnie z wymaganiami określonymi w niniejszym Załączniku i z uwzględnieniem wytycznych opublikowanych przez Komisję na temat zasad regulujących produkty lecznicze we Wspólnocie Europejskiej, tom 2 B, Uwagi dla wnioskodawców, produkty lecznicze stosowane u ludzi, prezentacja i zawartość dokumentacji, Wspólny Dokument Techniczny (CTD).

2) Dane szczegółowe i dokumenty przedstawione są w formie pięciu modułów: moduł 1 dostarcza Wspólnocie Europejskiej szczególne dane administracyjne; moduł 2 dostarcza podsumowanie jakości, podsumowanie danych nieklinicznych i podsumowanie kliniczne; moduł 3 dostarcza informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne; moduł 4 dostarcza sprawozdania z badań nieklinicznych i moduł 5 dostarcza sprawozdania z badań klinicznych. Niniejsza prezentacja zawiera wspólny formularz dla wszystkich regionów ICH ([1]) (Wspólnota Europejska, Stany Zjednoczone Ameryki, Japonia). Te pięć modułów będzie przedstawionych ściśle w zgodności z formularzem, zawartością i systemem numerowania zarysowanym szczegółowo w tomie 2 B Uwag zgłaszających wnioskodawców określonych powyżej.

3) Prezentacja CTD-Wspólnoty Europejskiej jest stosowana do wszystkich rodzajów wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu bez względu na zastosowaną procedurę (tj. scentralizowana, wzajemnie uznawana lub krajowa) i czy jest oparta na pełnym czy skróconym wniosku. Jest również stosowana do wszystkich rodzajów produktów zawierających nowe cząstki chemiczne (NCE), radiofarmaceutyków, pochodzących z osocza, szczepionek, ziołowych produktów leczniczych itd.

4) Gromadząc dokumentację dołączaną do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wnioskodawca bierze także pod uwagę naukowe wytyczne odnoszące się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych stosowanych u ludzi, przyjęte przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Chronionych Patentem (CPMP) i opublikowanych przez Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych i inne farmaceutyczne wspólnotowe wytyczne publikowane przez Komisję w różnych tomach o zasadach rządzących produktami leczniczymi we Wspólnocie Europejskiej.

5) W odniesieniu do jakościowej części (chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej) dokumentacji, stosuje się wszystkie monografie, zawierające monografie ogólne i rozdziały ogólne Farmakopei Europejskiej.

6) Proces produkcyjny spełnia wymagania dyrektywy Komisji 91/3623/EWG ustanawiającej zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi ([2]) oraz zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania opublikowane przez Komisję w zasadach rządzących produktami leczniczymi we Wspólnocie Europejskiej, tom 4.

7) Wszystkie informacje związane z oceną danego produktu leczniczego, dołącza się do wniosku, bez względu na to czy są korzystne, czy niekorzystne dla tego produktu. W szczególności muszą być podane wszystkie dane szczegółowe związane z jakimkolwiek niedokończonym lub odrzuconym badaniem farmakotoksykologicznym lub klinicznym czy badaniem odnoszącym się do produktu leczniczego i/lub ukończonych badań dotyczących wskazań terapeutycznych nie objętych wnioskiem.

([1]) Międzynarodowa konferencja w sprawie harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji środków leczniczych stosowanych u ludzi.

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

▼M2

8) Wszystkie badania kliniczne przeprowadzone w obrębie Wspólnoty Europejskiej muszą być zgodne z wymaganiami dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u człowieka ([1]). W trakcie oceny należy wziąć pod uwagę badania kliniczne przeprowadzone poza Wspólnotą Europejską, które dotyczą produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania we Wspólnocie Europejskiej, zaplanowane, wdrożone i raportowane zgodnie z dobrą praktyką kliniczną i zasadami etycznymi ich dotyczącymi, na podstawie zasad równoważnych z przepisami dyrektywy 2001/20/WE. Muszą być one przeprowadzone zgodnie z zasadami etycznymi, które odzwierciedla na przykład Deklaracja Helsińska.

9) Badania niekliniczne (farmakotoksykologiczne) przeprowadzane są w zgodności z przepisami odnoszącymi się do dobrej praktyki laboratoryjnej ustanowionymi w dyrektywie Rady 87/18/EWG sprawie harmonizacji przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do stosowania zasad dobrej praktyki laboratoryjnej i weryfikacji jej stosowania na potrzeby badań substancji chemicznych ([2]) i 88/320/EWG sprawie kontroli i weryfikacji dobrej praktyki laboratoryjnej (DPL) ([3]).

10) Państwa Członkowskie zapewniają, że wszystkie badania na zwierzętach przeprowadzane są zgodne z dyrektywą Rady 86/609/EWG z dnia 24 listopada 1986 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich dotyczących ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów doświadczalnych i innych celów naukowych.

11) W celu monitorowania oceny korzyści/ryzyka, jakiekolwiek nowe informacje nie zawarte w pierwotnym wniosku oraz wszystkie informacje dotyczące farmaceutycznego bezpieczeństwa leków przedkładane są właściwym organom. Po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jakąkolwiek zmianę dokumentacji przedkłada się właściwym organom, zgodnie z wymogami rozporządzeń Komisji (WE) nr 1084/2003 ([4]) i (WE) nr 1085/2003 ([5]), lub jeśli właściwe, zgodnie z przepisami krajowymi jak również z wymaganiami z tomu 9 publikacji Komisji *Zasady regulujące produkty lecznicze we Wspólnocie Europejskiej*.

Niniejszy załącznik jest podzielony na cztery różne części:

— Część I opisuje formularz wniosku, podsumowanie właściwości produktu, etykietowanie, wymogi dotyczące ulotek i prezentacji dla standardowych wniosków (moduły 1-5).

— Część II wprowadza odstępstwo od „szczególnych wniosków”, tj. „dobrze ugruntowanych zastosowań medycznych”, istotnie podobnych produktów, ustalonych połączeń, podobnych produktów biologicznych, wyjątkowych okoliczności i wniosków mieszanych (część bibliograficzna i część badań własnych).

— Część III łączy się „poszczególnymi wymogami wniosku” dla biologicznych produktów leczniczych (Główny zbiór danych dotyczących osocza; główny zbiór danych dotyczących antygenów szczepionkowych), radiofarmaceutyków, homeopatycznych produktów leczniczych, ziołowych produktów leczniczych i sierocych produktów leczniczych.

([1]) Dz.U. L 121 z 1.5.2001, str. 34.
([2]) Dz.U. L 15 z 17.1.1987, str. 29.
([3]) Dz.U. L 145 z 11.6.1988, str. 35.
([4]) Dz.U. L 159 z 27.6.2003, str. 1.
([5]) Dz.U. L 159 z 27.6.2003, str. 24.

▼M2

— Część IV łączy się z „produktami leczniczymi zaawansowanej terapii" i dotyczy szczególnych wymagań dla produktów leczniczych terapii genowej (przy użyciu ludzkiego systemu autologicznego, alogenicznego lub ksenogennego) i produktów leczniczych terapii komórkowej pochodzenia zarówno ludzkiego jak i zwierzęcego oraz produktów leczniczych transplantacji ksenogennej.

CZĘŚĆ I

WYMAGANIA DOKUMENTACJI DOŁĄCZONEJ DO ZNORMALIZOWANEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1. MODUŁ 1: INFORMACJE ADMINISTRACYJNE

1.1. **Spis treści**

Należy przedstawić zupełny spis treści modułów 1-5 dokumentacji przedłożonej do celów wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

1.2. **Formularz wniosku**

Produkt leczniczy, który jest przedmiotem wniosku, jest zidentyfikowany poprzez nazwę oraz nazwę substancji czynnej(-ych) łącznie z postacią farmaceutyczną, drogą podania oraz siłą i ostateczną prezentacją, włączając opakowanie.

Podana jest nazwa i adres wnioskodawcy oraz nazwa i adres wytwórców oraz miejsc zaangażowanych w różnych etapach wytwarzania produktu (łącznie z wytwórcami gotowego produktu oraz producentem(-ami) substancji czynnej), a w przypadku gdy jest to właściwe, nazwa i adres importera.

Wnioskodawca musi określa rodzaj wniosku i wskazuje, które próbki, jeżeli są, także dostarcza.

Do danych administracyjnych załącza się kopie pozwolenie na wytwarzanie, jak określono w art. 40, razem z wykazem państw, w których udzielono takiego pozwolenia, kopie wszystkich podsumowań właściwości produktów zgodnie z art. 11 zatwierdzonych przez Państwa Członkowskie oraz wykaz państw, w których wniosek został przedłożony.

Jak podkreślono w formularzu wniosku, wnioskodawcy dostarczają, między innymi, szczegóły dotyczące produktu leczniczego będącego przedmiotem wniosku, legalne podstawy wniosku, proponowanego posiadacza lub wytwórcę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, informacje o statusie sierocych produktów leczniczych, opinie naukowe oraz pediatryczny program rozwojowy.

1.3. **Podsumowanie właściwości produktu, etykietowanie i ulotki dołączone do opakowania**

1.3.1. *Podsumowanie właściwości produktu*

Wnioskodawca proponuje podsumowanie właściwości produktu, zgodnie z art. 11 niniejszej dyrektywy.

1.3.2. *Etykietowanie i ulotka dołączona do opakowania*

Należy dostarczyć proponowany tekst etykiety dla opakowania doraźnego i zewnętrznego jak również ulotkę dołączoną do opakowania. Muszą być one zgodne z wszystkimi obowiązkowymi pozycjami zamieszczonymi w tytule V w sprawie etykietowania produktów leczniczych stosowanych u ludzi (art. 63) i w sprawie ulotki dołączonej do opakowania (art. 59).

1.3.3. *Makiety i próbki*

Wnioskodawca dostarcza próbkę i/lub makiety doraźnego i zewnętrznego opakowania, etykiety i ulotki dołączone do opakowania danego produktu leczniczego.

▼M2

1.3.4. *Podsumowanie właściwości produktów już zatwierdzonych w Państwach Członkowskich*

Do danych administracyjnych formularza wniosku muszą być załączone kopie wszystkich podsumowań właściwości produktu zgodnie z art. 11 i art. 21 jakie zatwierdziły Państwa Członkowskie, gdzie stosowne, oraz wykaz krajów w których wniosek został złożony.

1.4. **Informacje na temat ekspertów**

Zgodnie z art. 12 ust. 2 eksperci muszą dostarczyć szczegółowe sprawozdania z ich uwag odnośnie do dokumentów i danych szczegółowych, które tworzą dokumentację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w szczególności dla modułów 3, 4 i 5 (dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna, dokumentacja niekliniczna oraz dokumentacja kliniczna). Eksperci są zobowiązani do określenia uwag do punktów krytycznych związanych z jakością produktów leczniczych i badań przeprowadzonych na zwierzętach i ludziach oraz podania do wiadomości wszystkich danych związanych z oceną.

Wymagania powinny zostać spełnione przez dostarczenie ogólnego podsumowania jakości, przeglądu nieklinicznego (dane z badań przeprowadzonych na zwierzętach) i przeglądu klinicznego, które są zawarte w module 2 dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Deklaracja podpisana przez ekspertów wraz z krótką informacją o ich wykształceniu, szkoleniach i doświadczeniu zawodowym musi być przedstawiona w module 1. Eksperci mają odpowiednie techniczne lub zawodowe kwalifikacje. Musi być określony zawodowy stosunek eksperta do wnioskodawcy.

1.5. **Szczególne wymagania dla różnego rodzaju wniosków**

Szczególne wymagania dla różnego rodzaju wniosków są zawarte w części II niniejszego załącznika.

1.6. **Ocena ryzyka dla środowiska**

Gdzie właściwe, wnioski o pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zawierają ogólny zarys oceny ryzyka, oceniający możliwe zagrożenia dla środowiska z powodu użycia i/lub usuwania produktu leczniczego i przedstawia propozycję właściwych przepisów dotyczących etykietowania. W sprawie ryzyka dla środowiska związanego z uwalnianiem produktu leczniczego zawierającego lub składającego się z GMO (organizm genetycznie zmodyfikowany) należy się odnieść do art. 2 dyrektywy 2001/18/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 marca 2001 r. w sprawie zamierzonego uwalniania do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie i uchylająca dyrektywę Rady 90/220/EWG ([1]).

Informacje typowe dla ryzyka dla środowiska przedstawia się jako Dodatek do modułu 1.

Informacja zostaje przedstawiona zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/18/WE, biorąc pod uwagę wszystkie przewodnie dokumenty opublikowane przez Komisję w połączeniu z wykonaniem omawianej dyrektywy.

Informacja składa się z:

— wprowadzenia;

— kopii pisemnej zgody na zamierzone uwolnienie do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie (GMO) do celów badawczo — rozwojowych zgodnie z częścią B dyrektywy 2001/18/WE;

— informacji wymaganych w załącznikach II–IV dyrektywy 2001/18/WE, włączając metody wykrywania i identyfikacji, jak również charakterystycznego kodu GMO, oraz wszelkie dodatkowe informacje dotyczące GMO lub produktu przydatnego do ocenienia ryzyka dla środowiska;

([1]) Dz.U. L 106 z 17.4.2001, str. 1.

▼M2

— oceny ryzyka dla środowiska przygotowanej na podstawie informacji wyszczególnionej w załącznikach III i IV dyrektywy 2001/18/WE i w zgodności z załącznikiem II do dyrektywy 2001/18/WE;

— uwzględniając powyższe informacje i ocenę ryzyka dla środowiska, wniosek proponujący strategię właściwego zarządzania ryzykiem, która zawiera, jeśli właściwe dla GMO i przedmiotowy produkt, plan monitorowania rynku po wprowadzeniu do obrotu i identyfikacje wszelkich specjalnych danych szczegółowych, które muszą pojawić się w podsumowaniu właściwości produktu, przy etykietowaniu i na ulotce dołączonej do opakowania;

— właściwych środków w celu poinformowania opinii publicznej.

Musi być dołączony datowany podpis autora, informacja o jego wykształceniu, szkoleniach i posiadanym doświadczeniu zawodowym, oraz deklaracja autora o relacji łączących go z wnioskodawcą.

2. MODUŁ 2: PODSUMOWANIA

Niniejszy moduł ma na celu podsumowanie danych chemicznych, farmaceutycznych i biologicznych, nieklinicznych i klinicznych danych przedstawionych w modułach 3, 4 i 5 dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i dostarczenie sprawozdań/przeglądów opisanych w art. 12 niniejszej dyrektywy.

Krytyczne punkty muszą zostać określone i przeanalizowane. Dostarcza się podsumowania oparte na faktach, zawierające zestawienia tabelaryczne. Sprawozdania te zawierają odsyłacze do zestawień tabelarycznych lub do informacji zawartych w głównej dokumentacji przedstawionej w module 3 (dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna), module 4 (dokumentacja niekliniczna) i module 5 (dokumentacja kliniczna).

Informacje zawarte w module 2 przedstawiane są zgodnie z formularzem, zawartością i systemem numerowania zakreślonym w tomie 2 uwag dla wnioskodawców. Przeglądy i podsumowania odpowiadają podstawowym zasadom i wymaganiom, jak niniejszym ustanowiono:

2.1. **Wyczerpujący spis treści**

Moduł 2 musi zawierać spis treści dla naukowej dokumentacji przedłożonej w modułach 2-5.

2.2. **Wprowadzenie**

Dostarczane są informacje na temat klasy farmakologicznej, sposobu działania i proponowanego klinicznego użycia produktu leczniczego, dla którego żądane jest pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

2.3. **Ogólne podsumowanie jakości**

Przegląd informacji związanej z danymi chemicznymi, farmaceutycznymi i biologicznymi przedstawiany jest w ogólnym podsumowaniu jakości.

Podkreśla się kluczowe krytyczne parametry i kwestie związane z aspektami jakościowymi, jak również uzasadnienie, w przypadkach gdzie odpowiednie wytyczne nie były wykonane. Niniejszy dokument spełnia zakres i zarys odpowiadających szczegółowych danych przedstawionych w module 3.

2.4. **Przegląd niekliniczny**

Wymagana jest zintegrowana i krytyczna ocena nieklinicznego badania produktu leczniczego u zwierząt/in vitro. Dołączane są dyskusje i uzasadnienia strategii badań oraz odchyleń od właściwych wytycznych.

Z wyjątkiem biologicznych produktów leczniczych, dołącza się ocenę zanieczyszczeń i produktów degradacji zgodnie z ich potencjalnym działaniem farmakologicznym i toksykologicznym. Omawiane są implikacje jakichkolwiek różnic w chiralności, postaci chemicznej i profilu zanieczyszczeń między składnikiem zastosowanym w badaniach nieklinicznych, a produktem, który ma być dopuszczony do obrotu.

▼M2

Dla biologicznych produktów leczniczych, ocenia się porównywalność materiału zastosowanego w badaniach nieklinicznych, badaniach klinicznych i produktem leczniczym przeznaczonym do obrotu.

Jakakolwiek nowa zaróbka musi być poddana szczególnej ocenie bezpieczeństwa.

Określa się właściwości produktu leczniczego, jakie wykazano w badaniach nieklinicznych oraz omawia się implikacje danych uzyskanych dla bezpieczeństwa produktu leczniczego dla zamierzonego klinicznego zastosowania u ludzi.

2.5. **Przegląd kliniczny**

Celem klinicznego przeglądu jest otrzymanie krytycznej analizy danych klinicznych zawartych w klinicznym podsumowaniu i module 5. Wprowadza się podejście do klinicznego rozwoju produktu leczniczego, włączając planowanie badań krytycznych, decyzje z nimi związane i wykonanie badań.

Dostarcza się krótki przegląd klinicznych wyników badań, włączając ważne ograniczenia jak również ocenę korzyści i zagrożeń opartą o wnioski z badań klinicznych. Wymagana jest interpretacja sposobu, skuteczności, bezpieczeństwa wyników badań uzasadniających proponowaną dawkę oraz wskazanie celów i ocenę, jak podsumowanie właściwości produktu i inne podejścia zoptymalizują korzyści i zarządzanie ryzykiem.

Wyjaśnia się kwestie skuteczności lub bezpieczeństwa napotkane w rozwoju oraz kwestie nierozwiązane.

2.6. **Podsumowanie niekliniczne**

Wyniki badań farmakologicznych, farmakokinetycznych i toksykologicznych przeprowadzonych na zwierzętach/in vitro muszą być dostarczone jako podsumowanie oparte na faktach i tabelaryczne, które musi być przedstawione w następującym porządku:

— Wstęp

— Pisemne podsumowanie farmakologiczne

— Stabelaryzowane Podsumowanie farmakologiczne

— Pisemne podsumowanie farmakokinetyczne

— Stabelaryzowane podsumowanie farmakokinetyczne

— Pisemne podsumowanie toksykologiczne

— Stabelaryzowane podsumowanie toksykologiczne.

2.7. **Podsumowanie kliniczne**

Dostarcza się szczegółowe, podsumowanie informacji klinicznych, oparte na faktach na temat produktu leczniczego w module 5. Zawiera ono wyniki wszystkich badań biofarmaceutycznych, badań farmakologii klinicznej oraz badań klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa. Wymagane jest streszczenie indywidualnych badań.

Podsumowane informacji klinicznych przedstawione jest w następującym porządku:

— Podsumowanie biofarmaceutycznych i związanych metod analitycznych

— Podsumowanie badań farmakologii klinicznej

— Podsumowanie skuteczności klinicznej

— Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego

— Streszczenie indywidualnych badań

▼M2

3. MODUŁ 3: CHEMICZNE, FARMACEUTYCZNE I BIOLOGICZNE INFORMACJE DLA PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH CHEMICZNE I/LUB BIOLOGICZNE SUBSTANCJE CZYNNE

3.1. **Formularz i prezentacja**

Ogólny zarys modułu 3 jest następujący:

— Spis treści

— Ogół danych

— *Substancja czynna*

Informacje ogólne

— Nomenklatura

— Struktura

— Właściwości ogólne

Wytwarzanie

— Wytwórca:

— Opis procesu produkcyjnego i kontroli procesu

— Kontrola materiałów

— Kontrola etapów krytycznych i produktów pośrednich

— Zatwierdzenie procesu i/lub ocena

— Rozwój procesu produkcyjnego

Charakterystyka

— Wyjaśnienie struktury i innych właściwości

— Zanieczyszczenia

Kontrola substancji czynnych

— Specyfikacja

— Procedury analityczne

— Zatwierdzenie procedur analitycznych

— Analizy serii

— Uzasadnienie specyfikacji

Wzorce lub materiały odniesienia

System zamykania opakowania

Trwałość

— Podsumowanie trwałości i wnioski

— Protokół trwałości po zatwierdzeniu i zobowiązanie trwałości

— Dane trwałości

— *Gotowy produkt leczniczy*

Opis i skład produktu leczniczego

Rozwój farmaceutyczny

— Części składowe produktu leczniczego

— Substancja czynna

— Zaróbka

— Produkt leczniczy

— Rozwój składu

— Termin ważności

— Właściwości fizyko-chemiczne i biologiczne

— Rozwój procesu produkcyjnego

— System zamykania opakowania

— Cechy mikrobiologiczne

— Zgodność

▼M2

Wytwarzanie

— Wytwórca (-y)

— Wzór serii

— Opis procesu produkcyjnego i kontroli procesu

— Kontrola etapów krytycznych i produktów pośrednich

— Zatwierdzenie procesu i/lub ocena

Kontrola zaróbek

— Specyfikacja

— Procedury analityczne

— Zatwierdzenie procedur analitycznych

— Uzasadnienie specyfikacji

— Zaróbki pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego

— Nowe zaróbki

Kontrola gotowego produktu leczniczego

— Specyfikacje

— Procedury analityczne

— Zatwierdzenie procedur analitycznych

— Analizy serii

— Scharakteryzowanie zanieczyszczeń

— Uzasadnienie specyfikacji

Wzorce lub materiały odniesienia

System zamykania opakowania

Trwałość

— Podsumowanie trwałości i wnioski

— Protokół trwałości po zatwierdzeniu i zobowiązanie trwałości

— Dane trwałości

— *Dodatki*

— Urządzenia i wyposażenie (tylko do biologicznych produktów leczniczych)

— Ocena bezpieczeństwa czynników ubocznych

— Zaróbki

— *Informacje dodatkowe Wspólnoty Europejskiej*

— System zatwierdzenia procesu dla produktu leczniczego

— Wyroby medyczne

▼M2

— Świadectwo(-a) zgodności

— Produkty lecznicze zawierające lub stosujące w procesie produkcyjnym materiały pochodzenia zwierzęcego i/lub ludzkiego (procedura TSE)

— Odniesienia w literaturze

3.2. **Zawartość: podstawowe zasady i wymagania**

1) Dostarczane są dane chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne, zawierające dla substancji czynnej(-ych) i dla gotowego produktu leczniczego wszystkie istotne informacje na temat: rozwoju, procesu produkcyjnego, charakterystyki i właściwości, działań i wymagań dotyczących kontroli jakości, trwałości, jak również opisu składu i prezentacji gotowego produktu leczniczego.

2) Dostarczane są dwa główne zestawy informacji dotyczące odpowiednio substancji czynnej(-ych) i gotowego produktu leczniczego.

3) Niniejszy moduł dostarcza dodatkowo szczegółowe informacje na temat materiału wyjściowego i surowców używanych w trakcie działań wytwórczych substancji czynnej(-ych) i zaróbek wprowadzonych do składu gotowego produktu leczniczego.

4) Wszystkie procedury i metody stosowane do celów wytwarzania i kontroli substancji czynnej i gotowego produktu leczniczego są wystarczająco szczegółowo opisane w celu zapewnienia ich powtarzalności w badaniach kontrolnych, przeprowadzanych na żądanie właściwych organów. Wszystkie procedury badań odpowiadają aktualnemu postępowi wiedzy i są zatwierdzane. Dostarczane są wyniki zatwierdzonych badań. W przypadku procedury badania zawartej w Farmakopei Europejskiej, niniejszy opis zastępuje się odpowiednio szczegółowym odniesieniem do monografii i rozdziału(-ów) ogólnego(-ych).

5) Monografie Farmakopei Europejskiej mają zastosowanie do wszystkich substancji, preparatów i postaci farmaceutycznych w nich występujących. W odniesieniu do innych substancji każde Państwo Członkowskie może wymagać przestrzegania jego własnej krajowej farmakopei.

Jednakże jeżeli materiał w Farmakopei Europejskiej lub farmakopei jednego z Państw Członkowskich został przygotowany za pomocą metody, która może pozostawić zanieczyszczenia, nie kontrolowane przez monografię farmakopealną, to należy zgłaszać te zanieczyszczenia oraz ich maksymalne granice tolerancji, jak również należy opisać odpowiednią procedurę badania. W przypadkach, gdy specyfikacja zawarta w monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei krajowej Państwa Członkowskiego jest niewystarczająca do zapewnienia jakości substancji, właściwe władze mogą wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, bardziej odpowiednich specyfikacji. Właściwe organy informują organy odpowiedzialne za daną farmakopeę. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarcza władzom tej farmakopei szczegóły rzekomej niewystarczalności oraz zastosowane dodatkowe specyfikacje.

W przypadku procedur analitycznych zawartych w Farmakopei Europejskiej, niniejszy opis zastępuje się w każdej właściwej sekcji przez właściwe szczegółowe odniesienie do monografii i rozdziału(-ów) ogólnego(-ych).

▼M2

6) W przypadku gdy materiały wyjściowe i surowce, substancja czynna(-e) lub zaróbka(-i) nie zostały opisane ani w Farmakopei Europejskiej ani w farmakopei Państwa Członkowskiego, akceptuje się zgodność z monografią farmakopealną państwa trzeciego. W takich przypadkach wnioskodawca przedkłada kopię monografii towarzyszącą zatwierdzeniu procedur analitycznych zawartych w monografii i przetłumaczonych, gdzie właściwe.

7) Jeżeli substancja czynna i/lub surowiec i materiał wyjściowy lub zaróbka(-i) są przedmiotem monografii Farmakopei Europejskiej, wnioskodawca składa wniosek o świadectwo zgodności, tak by po przyznaniu go przez dyrektoriat Europejski jakości leków, był przedstawiony w odpowiedniej sekcji niniejszego modułu. Świadectwa stosowności monografii Farmakopei Europejskiej są uważane za zastępujące stosowne dane w odpowiadających sekcjach opisanych w niniejszym module. Producent potwierdza na piśmie wnioskodawcy, że nie zmodyfikuje procesu produkcyjnego od momentu przyznania świadectwa zgodności przez Europejski Dyrektoriat ds. Jakości Leków.

8) Dla wyraźnie określonej substancji czynnej, producent substancji czynnej lub wnioskodawca może ustalić

   i) szczegółowy opis procesu produkcyjnego,

   ii) kontrolę jakości w trakcie wytwarzania, i

   iii) zatwierdzenie procesu;

   dostarczane w oddzielnym dokumencie bezpośrednio do właściwych organów przez producenta substancji czynnej, jako głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej (ASMF).

   W tym przypadku jednakże wytwórca dostarcza wnioskodawcy wszystkie dane, które mogą być dla niego niezbędne do wzięcia odpowiedzialności za produkt leczniczy. Wytwórca potwierdza na piśmie wnioskodawcy, że zapewni spójność każdej serii i nie zmieni procesu wytwórczego lub specyfikacji bez poinformowania o tym wnioskodawcy. Dokumenty i dane szczegółowe wspierające wniosek o taką zmianę dostarczane są właściwym organom; te dokumenty i dane szczegółowe dostarcza się także wnioskodawcy, gdy dotyczą otwartej części głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnych.

9) Szczególne środki dotyczące zapobiegania przenoszeniu zwierzęcych encefalopatii gąbczastych (materiał pochodzący od przeżuwaczy): na każdym etapie procesu wytwarzania, wnioskodawca musi wykazać zgodność użytych materiałów z Notą przewodnią w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze i jej aktualizacje, opublikowaną przez Komisję w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej. Wykazania zgodności z powyższą Notą przewodnią dokonuje się przez dostarczanie albo zalecanego świadectwa zgodności do odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej, przyznanego przez Europejski Dyrektoriat ds. Jakości Leków lub przez dostarczenie danych naukowych dowodzących niniejszej zgodności.

10) Dla czynników ubocznych, dostarcza się informację oceniającą ryzyko odnoszące się do potencjalnego zanieczyszczenia czynnikami ubocznymi, niezależnie od tego czy są one niewirusowe, czy wirusowe, jak ustanowiono w odpowiednich wytycznych, jak również w odpowiedniej ogólnej monografii i rozdziale ogólnym Farmakopei Europejskiej.

11) Jakiekolwiek urządzenia i wyposażenie, używane na każdym etapie procesu wytwarzania i czynności kontrolne produktu leczniczego opisane są w odpowiednich szczegółach.

▼M13

12) W przypadku gdy zgodnie z art. 1 ust. 8 akapit drugi lub z art. 1 ust. 9 akapit drugi rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 ([1]) dany produkt podlega przepisom niniejszej dyrektywy, dokumentacja dołączana do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zawiera, o ile są dostępne, wyniki oceny zgodności części stanowiącej wyrób z odpowiednimi ogólnymi wymogami dotyczącymi bezpieczeństwa i działania określonymi w załączniku I do tego rozporządzenia, zawarte w deklaracji zgodności UE producenta lub w odpowiednim certyfikacie wydanym przez jednostkę notyfikowaną, zezwalającym na umieszczenie na wyrobie medycznym oznakowania CE.

Jeżeli dokumentacja nie zawiera wyników oceny zgodności, o których mowa w akapicie pierwszym, i jeżeli do oceny zgodności wyrobu – w przypadku użycia osobno – wymagany jest zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2017/745 udział jednostki notyfikowanej, dany organ żąda od wnioskodawcy przedstawienia opinii w sprawie zgodności części stanowiącej wyrób z odpowiednimi ogólnymi wymogami dotyczącymi bezpieczeństwa i działania określonymi w załączniku I do tego rozporządzenia, wydanej przez jednostkę notyfikowaną wyznaczoną zgodnie z tym rozporządzeniem dla danego rodzaju wyrobu.

▼M2

3.2.1. *Substancje czynne*

3.2.1.1. Ogólne informacje i informacje związane z materiałem wyjściowym i surowcami

a) Dostarcza się informacje na temat nomenklatury substancji czynnej, włączając zalecaną niezastrzeżoną nazwę międzynarodową (INN), nazwę Farmakopei Europejskiej jeśli właściwe, oraz nazwa(-y) związku(-ów) chemicznego(-ych).

Dostarcza się wzór strukturalny, włączając względną i absolutną stereochemię, wzór cząsteczkowy i względną masę cząsteczkową. Dla biotechnologicznych produktów leczniczych, jeśli właściwe, schematyczną sekwencję aminokwasów i względną masę cząsteczkową.

Dostarcza się wykaz fizykochemicznych i innych powiązanych właściwości substancji czynnej, włączając aktywność biologiczną dla biologicznych produktów leczniczych.

b) Do celów niniejszego załącznika, pojęcie materiały wyjściowe oznaczają wszystkie materiały z których substancja czynna jest wytwarzana lub ekstrahowana.

Dla biologicznych produktów leczniczych materiały wyjściowe oznaczają jakiekolwiek substancje pochodzenia biologicznego takie jak drobnoustroje, organy i tkanki, pochodzenia albo roślinnego albo zwierzęcego, komórki lub płyny (włączając krew lub osocze) pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego oraz biotechnologiczne konstrukcje komórkowe (substraty komórkowe, zarówno rekombinowane jaki i nie, włączając komórki pierwotne).

Biologiczny produkt leczniczy to produkt, którego substancją czynną jest substancja biologiczna. Substancja biologiczna to substancja produkowana lub ekstrahowana ze źródła biologicznego i wymaga dla swojego scharakteryzowania i oznaczenia jakości, połączenia badań fizyko-chemiczno-biologicznych, wraz z procesem produkcyjnym i kontrolą. Następujące należy uznać za biologiczne produkty lecznicze: immunologiczne produkty lecznicze i produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi i ludzkiego osocza, zdefiniowane odpowiednio w art. 1 ust. 4 i 10; produkty lecznicze znajdujące się w obrębie zakresu części A Załącznika do rozporządzenia (EWG) nr 2309/93; produkty lecznicze zaawansowanej terapii jak zdefiniowano w części IV niniejszego załącznika.

([1]) Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych, zmiany dyrektywy 2001/83/WE, rozporządzenia (WE) nr 178/2002 i rozporządzenia (WE) nr 1223/2009 oraz uchylenia dyrektyw Rady 90/385/EWG i 93/42/EWG (Dz.U. L 117 z 5.5.2017, s. 1).

▼M2

Jakiekolwiek inne substancje używane do wytwarzania lub ekstrahowania substancji czynnej(-ych) lecz z których ta substancja nie pochodzi bezpośrednio, takie jak odczynniki, pożywki, płodowa surowica cielęca, dodatki, bufory stosowane w chromatografii itd. znane jako surowce.

3.2.1.2. Proces produkcyjny substancji czynnej(-ych)

a) Opis procesu wytwarzania substancji czynnej przedstawia wnioskodawca w porozumieniu z producentem substancji czynnej. Do właściwego opisu procesu wytwarzania i procesu kontroli, dostarcza się właściwe informacje jak ustanowiono w wytycznych opublikowanych przez Agencję.

b) Wymienia się w wykazie wszystkie materiały niezbędne do wytworzenia substancji czynnej(-ych), określając gdzie materiał jest użyty w procesie. Dostarcza się informacje o jakości i kontroli tych materiałów. Dostarcza się informacje wykazujące, że materiały spełniają normy właściwe do ich zamierzonego użycia.

Surowce wymienia się w wykazie na a ich jakość i kontrole muszą być także udokumentowane.

Dostarcza się nazwę, adres i odpowiedzialność każdego producenta, włączając kontrahentów, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub urządzenia włączone do ich produkcji i badań.

c) Dla biologicznych produktów leczniczych stosuje się następujące dodatkowe wymagania.

Opisuje się i dokumentuje pochodzenie i historię materiałów wyjściowych.

Odnośnie szczególnych środków dotyczących zapobiegania przenoszeniu się encefalopatii gąbczastej, wnioskodawca musi wykazać, że substancja czynna spełnia wymagania Noty przewodniej w sprawie minimalizowania przenoszenia czynników encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze oraz jej aktualizacji, opublikowanej przez Komisję w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej.

W przypadku korzystania z banku komórek wskazuje się właściwości komórki aby wykazać, że pozostały nie zmienione na poziomie pasażowania stosowanym w produkcji i później.

Materiały posiewowe, banki komórek, zbiorniki surowicy lub osocza i inne materiały pochodzenia biologicznego oraz, w każdym przypadku, gdy będzie to możliwe, materiały z których zostały pozyskane, badane są na obecność czynników zewnątrzpochodnych.

Jeżeli obecność potencjalnie patogenicznych czynników ubocznych jest nieunikniona, materiał używany jest jedynie wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni ich usunięcie oraz/lub inaktywacji i musi to zostać zatwierdzone.

W każdym przypadku, gdy to możliwe, produkcja szczepionek opiera się na systemie serii posiewu oraz na ustanowionych bankach komórek. Dla szczepionek bakteryjnych i wirusowych, przedstawia się właściwości czynnika zakaźnego na posiewie. Dodatkowo dla żywych szczepionek, trwałość właściwości atenuowanych przedstawia się na posiewie; jeżeli ten dowód nie jest wystarczający, właściwości atenuowanych muszą być także przedstawione na etapie produkcyjnym.

Dla produktów leczniczych pochodzących z krwi ludzkiej lub osocza, opisane są kryteria i procedury gromadzenia, transportu i przechowywania materiału wyjściowego, zgodnie z przepisami ustanowionymi w części III niniejszego załącznika.

Należy opisać urządzenia wytwórcze i wyposażenie.

▼M2

d) Jeśli właściwe, dostarcza się badania i kryteria akceptacji przeprowadzane na każdym krytycznym etapie, informacje o jakości i kontroli produktów pośrednich oraz zatwierdzeniu procesu i/lub badaniach oceny.

e) Jeżeli obecność potencjalnie patogenicznych czynników ubocznych jest nieunikniona, materiał używany jest jedynie wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni ich usunięcie i/lub inaktywację i musi to zostać zatwierdzone.

f) Dostarcza się opis i uzasadnienie znaczących zmian dokonanych w procesie wytwarzania podczas rozwoju i/lub miejsca wytwarzania substancji czynnej.

3.2.1.3. Charakterystyka substancji czynnej(-ych)

Dostarcza się dane naświetlające strukturę i inne właściwości substancji czynnej(-ych).

Dostarcza się potwierdzenie struktury substancji czynnej(-ych) oparte o jakiekolwiek metody fizykochemiczne i/lub immunochemiczne i/lub biologiczne, jak również informacje o zanieczyszczeniach.

3.2.1.4. Kontrola substancji czynnych

Dostarcza się szczegółowe informacje o specyfikacjach stosowanych w rutynowej kontroli substancji czynnych, uzasadnienie wyboru tych specyfikacji, metody analiz i ich zatwierdzenie.

Przedstawia się wyniki kontroli przeprowadzonych na poszczególnych seriach wyprodukowanych w trakcie rozwoju.

3.2.1.5. Wzorce lub materiały odniesienia

Preparaty odniesienia i wzorce są identyfikowane i opisywane w szczegółach. Tam gdzie stosowne stosuje się chemiczny i biologiczny materiał odniesienia z Farmakopei Europejskiej.

3.2.1.6. Opakowania i system zamykania substancji czynnych

Należy dostarczyć opis systemu(-ów) opakowania i ich specyfikacje.

3.2.1.7. Trwałość substancji czynnych

a) Podsumowuje się rodzaje przeprowadzonych badań, stosowane protokoły oraz wyniki badań

b) Szczegółowe wyniki badań trwałości, włączając informacje o stosowanych procedurach analitycznych używanych do generacji danych i zatwierdzenia tych procedur, przedstawiane są na właściwym formularzu

c) Dostarcza się protokół trwałości po dopuszczeniu do obrotu i zobowiązanie trwałości

3.2.2. *Gotowy produkt leczniczy*

3.2.2.1. Opis i skład gotowych produktów leczniczych

Należy dostarczyć opis gotowego produktu leczniczego i jego składu. Informacja zawiera opis postaci farmaceutycznej i składu ze wszystkimi składnikami gotowego produktu leczniczego, ich ilość na jednostkę podstawową, funkcje składników:

— substancji czynnej(-ch),

— składnika(-ów) zaróbek, niezależnie od ich charakteru lub użytej ilości, włączając substancje barwiące, konserwanty, adjuwanty, stabilizatory, zagęszczacze, emulsyfikatory, środki aromatyzujące i substancje aromatyczne itd.,

▼M2

— składniki przeznaczone do przyjmowania lub w inny sposób podania pacjentowi, zewnętrzne pokrycie produktu leczniczego (twarde kapsułki, miękkie kapsułki, doodbytnicze czopki, powlekane tabletki, tabletki powlekane warstwą itp.),

— te dane szczegółowe są poparte wszystkimi związanymi danymi dotyczącymi opakowania, a jeśli właściwe, sposobu zamknięcia, wraz ze szczegółami dotyczącymi urządzenia, za pomocą którego produkt leczniczy będzie stosowany lub podawany oraz które jest dostarczane wraz z produktem leczniczym.

„Powszechna terminologia" stosowana przy opisywaniu składników produktów leczniczych, bez względu na zastosowania innych przepisów art. 8 ust. 3 lit. c), oznacza:

— w odniesieniu do substancji, które występują w Farmakopei Europejskiej, lub jeżeli to nie wystarczy, w farmakopei krajowej jednego z Państw Członkowskich, tytuł główny na początku danej monografii, z odniesieniem do danej farmakopei,

— w odniesieniu do innych substancji, niezastrzeżoną nazwę międzynarodową (INN), zalecaną przez Światową Organizację Zdrowia, której może towarzyszyć inna niezastrzeżona nazwa lub, w przypadku jej braku, dokładne naukowe oznaczenie; substancje które nie posiadają międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy lub dokładnego naukowego oznaczenia są opisane, jak i z czego zostały przygotowane, a w przypadku gdy uzasadnione, uzupełnione, innymi istotnymi szczegółami,

— w odniesieniu do substancji barwiących, określenie za pomocą kodu „E" przypisanego im w dyrektywie Rady 78/25/EWG z dnia 12 grudnia 1977 r. w sprawie zbliżania ustawodawstw Państw Członkowskich dotyczących substancji barwiących, które mogą być dodawane do produktów leczniczych ([1]) i/lub dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady 94/36/WE z dnia 30 czerwca 1994 r. w sprawie barwników używanych w środkach spożywczych ([2]).

W celu podania „ilościowego składu" substancji czynnej(-ych) gotowego produktu leczniczego konieczne jest, w zależności od danej postaci farmakologicznej, podanie masy lub liczby jednostek aktywności biologicznej każdej substancji czynnej bądź na jednostkę dawki lub na jednostkę masy albo objętości każdej substancji czynnej.

Substancje czynne obecne w postaci związków lub pochodnych są opisane ilościowo przez ich masę całkowitą, a jeżeli niezbędne lub istotne, masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekule.

Dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną, która jest przedmiotem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w którymkolwiek Państwie Członkowskim po raz pierwszy, określenie ilościowe substancji czynnej, która jest solą lub wodzianem jest systematycznie wyrażone masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekule. Wszystkie późniejsze produkty lecznicze dopuszczone w Państwach Członkowskich muszą posiadać skład ilościowy stwierdzony dla tej samej substancji czynnej w taki sam sposób.

Jednostki aktywności biologicznej są stosowane w odniesieniu do substancji, które nie mogą być określone cząsteczkowo. W przypadku gdy jednostka międzynarodowa aktywności biologicznej została określona przez Światową Organizację Zdrowia należy ją zastosować. W przypadku braku określenia tej jednostki międzynarodowej należy określić jednostki aktywności biologicznej w taki sposób, aby dostarczyć jednoznacznych informacji na temat aktywności substancji, stosując gdzie właściwe działy Farmakopei Europejskiej.

([1]) Dz.U. L 11 z 14.1.1978, str. 18.
([2]) Dz.U. L 237 z 10.9.1994, str. 13.

▼M2

3.2.2.2. Rozwój farmaceutyczny

Niniejszy rozdział poświęcono informacjom o rozwoju badań prowadzonych w celu ustanowienia, że formy dawkowania, wzór chemiczny, proces wytwórczy, system zamykania opakowania, cechy mikrobiologiczne i instrukcje użytkowania są właściwe do zamierzonego użycia wyszczególnionego w dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Badania opisane w niniejszym rozdziale są odmienne od rutynowych badań kontrolnych prowadzonych zgodnie ze specyfikacją. Parametry krytyczne wzoru i cechy procesu, które wpływają na odtwarzalność serii, działanie produktu leczniczego i jakość produktu leczniczego muszą być zidentyfikowane i opisane. Dodatkowe dane wspierające, tam gdzie stosowne odnoszą się do odpowiednich rozdziałów modułu 4 (sprawozdania z badań nieklinicznych) i modułu 5 (sprawozdanie z badań klinicznych) dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

a) Zgodność substancji czynnej z zaróbkami jak również kluczowe właściwości substancji czynnej, które wpływają na działanie gotowego produktu lub zgodność różnych substancji czynnych w przypadku łączenia produktów jest udokumentowana.

b) Wybór zaróbek, w szczególności związany z ich odnośnymi funkcjami jest udokumentowany.

c) Dostarcza się opis rozwoju produktu gotowego uwzględniając proponowaną drogę podania i użycia.

d) Okres ważności preparatu jest gwarantowany.

e) Tak dalece jak dotyczy to właściwości fizykochemicznych i biologicznych, jakikolwiek parametr istotny dla działania produktu gotowego jest przedstawiony i udokumentowany.

f) Należy przedstawić wybór i optymalizację procesu wytwarzania jak również różnice między procesem wytwarzania stosowanym do produkcji głównych serii klinicznych a procesem stosowanym do produkcji proponowanego gotowego produktu leczniczego.

g) Zgodność opakowania i systemu zamykania stosowanego do przechowywania, wysyłanie oraz użycie gotowego produktu musi być udokumentowana. Należy rozważyć możliwe oddziaływania produktu leczniczego z opakowaniem.

h) Cechy mikrobiologiczne postaci do dawkowania w zależności od produktu sterylnego i niesterylnego są zgodne z, i udokumentowane, jak opisano w Farmakopei Europejskiej.

i) W celu dostarczenia właściwej i wspierającej informacji do celów etykietowania, należy udokumentować zgodność gotowego produktu z rozcieńczalnikiem(-ami) odtworzonym lub urządzeniami dozującymi.

3.2.2.3. Proces wytwarzania gotowego produktu leczniczego

a) Opis metody wytwarzania, dołączony do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, na podstawie art. 8 ust. 3 lit. d) sporządzony jest w taki sposób, aby podać odpowiednie streszczenie charakteru zaangażowanych działań.

▼M2

W tym celu zawiera on co najmniej:

— uwagi dotyczące różnych etapów wytwarzania włączając procesy kontroli i odpowiadające kryteria akceptacji, tak aby można było ocenić, czy proces zaangażowany przy produkcji postaci farmaceutycznej mógł doprowadzić do niepożądanych zmian w składnikach,

— w przypadku wytwarzania ciągłego, pełne szczegóły dotyczące środków ostrożności podjętych w celu zapewnienia homogeniczności gotowego produktu,

— badania eksperymentalne zatwierdzające proces wytwarzania, gdy jest stosowana niestandardowa metoda wytwarzania, lub gdy jest to krytyczne dla produktu,

— dla sterylnych produktów leczniczych, szczegóły procesu sterylizacji i/lub zastosowane procedur aseptycznych,

— szczegółowy wzór serii.

Przedstawia się nazwę, adres i odpowiedzialność każdego producenta, włączając kontrahentów, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub urządzenia włączone do ich wytwarzania i badania.

b) Dołączane są szczegółowe dane odnoszące się do badań kontrolnych produktu przeprowadzanych na etapie pośrednim procesu wytwarzania w celu zapewnienia zgodności procesu produkcyjnego.

Badania te są istotne dla sprawdzania zgodności produktu leczniczego z wzorem, gdy w drodze wyjątku, wnioskodawca proponuje analityczną metodę dla badania gotowego produktu, która nie obejmuje oznaczenia wszystkich substancji czynnych (lub wszystkich składników zaróbki, które podlegają tym samym wymaganiom jak substancje czynne).

To samo stosuje się do przypadku gdy kontrola jakości gotowego produktu zależy od badań kontrolnych podczas procesu, zwłaszcza, jeżeli produkt leczniczy jest zasadniczo określony metodą wytwarzania.

c) Dostarcza się opis, dokumentacja i wyniki badań zatwierdzających dla etapów krytycznych lub oznaczeń krytycznych stosowanych w procesie wytwarzania.

3.2.2.4. Kontrola zaróbek

a) Wszystkie materiały potrzebne w celu wytworzenia zaróbki(-ek) wymienione są na wykazie określającym, gdzie każdy materiał jest używany w procesie. Dostarczone zostaną informacje o jakości i kontroli tych materiałów oraz informacje wykazujące, że materiały spełniają wymagania właściwych norm.

Substancje barwiące muszą spełniać we wszystkich przypadkach, wymagania dyrektywy Rady 78/25/EWG i/lub dyrektywy 94/36/WE. Dodatkowo substancje barwiące muszą spełniać kryteria czystości ustanowione w dyrektywie 95/45/WE, zmienionej.

b) Dla każdej zaróbki wyszczególnia się specyfikację oraz jej uzasadnienie. Procedury analityczne są opisane i należycie zatwierdzone.

c) Szczególną uwagę należy zwrócić na zaróbki pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego.

▼M2

Odnośnie szczególnych środków mających na celu zapobieganie przenoszenia zwierzęcej encefalopatii gąbczastej, wnioskodawca musi wykazać, także dla zaróbek, że produkt leczniczy jest wytwarzany zgodnie z Notą przewodnią w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze i jej aktualizacje, opublikowaną przez Komisję w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej.

Wykazania zgodności ze wspomnianą Notą przewodnią dokonuje się przez przedłożenie albo, preferowane, świadectwa zgodności do odpowiedniej monografii na temat pasażowalnej encefalopatii gąbczastej Farmakopei Europejskiej, albo przez przedłożenie danych naukowych potwierdzających zgodność.

d) Nowe zaróbki:

Dla zaróbki(-ek) użytych po raz pierwszy w produkcie leczniczym lub przez nową drogę podania, dostarcza się zgodnie z opisanym uprzednio formularzem substancji czynnych, wszystkie dane szczegółowe wytwarzania, charakteryzacje i kontrole, wraz z przekrojem odniesień wspierającym bezpieczeństwo danych zarówno nieklinicznych jak i klinicznych.

Przedstawia się dokument zawierający szczegółowe informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne. Niniejsze informacje muszą są formatowane w taki sam sposób jak w rozdziale poświęconym substancjom czynnym modułu 3.

Informacje na temat nowej zaróbki(-ek) mogą być przedstawiane jako samodzielny dokument spełniający formularz opisany w poprzednich akapitach. Gdy wnioskodawca jest innego zdania niż producent nowej zaróbki, omawiany samodzielny dokument jest udostępniony wnioskodawcy do celów przedłożenia go właściwym organom.

Dodatkowe informacje na temat badań toksyczności nowej zaróbki muszą być dostarczone w module 4 dokumentacji.

Badania kliniczne przedstawia się w module 5.

3.2.2.5. Kontrola gotowego produktu leczniczego

Do kontroli produktu gotowego seria produktu gotowego zawiera wszystkie jednostki postaci farmakologicznej, które są wykonane z tej samej początkowej ilości materiału i które przeszły ten sam ciąg działań wytwórczych i/lub sterylizacyjnych lub, w przypadku produkcji ciągłej, wszystkie jednostki wytworzone w danym okresie czasu.

Jeżeli nie istnieje właściwe uzasadnienie, to maksymalne dopuszczalne odchylenie od zawartości substancji czynnej w produkcie gotowym nie może przekraczać w momencie wytwarzania ± 5 %.

Dostarcza się szczegółowe informacje o specyfikacji (uwalnianie, dopuszczalny czas przechowywania) uzasadniający ich wybór, metody analiz i ich zatwierdzenie.

3.2.2.6. Wzorce lub materiały odniesienia

Preparaty odniesienia i wzorce używane do badań gotowego produktu leczniczego określane są i szczegółowo opisywane, o ile uprzednio nie podano ich w sekcji związanej z substancją czynną.

▼M2

3.2.2.7. Opakowanie i zamknięcie gotowego produktu leczniczego

Dostarcza się opis opakowania i systemu(-ów) zamykania, włączając identyfikację każdego materiału opakowania pośredniego i jego specyfikację. Specyfikacje muszą zawierać opis i identyfikację. Gdzie właściwe, dołącza się metody niefarmakopealne (z zatwierdzeniem).

Dla niefunkcjonalnych opakowań zewnętrznych, dostarcza się tylko skrótowy opis. Dla funkcjonalnych opakowań zewnętrznych dodatkowo dostarcza się informacje o materiale.

3.2.2.8. Trwałość gotowego produktu leczniczego

a) podsumowuje się wykonane rodzaje badań, użyte protokoły i wyniki badań;

b) szczegółowe wyniki badań trwałości, włączając informacje o procedurach analitycznych używanych do generowania danych i zatwierdzenia niniejszych procedur przedstawia się na właściwym formularzu; w przypadku szczepionek przedstawia się informacje o łącznej trwałości, w miarę potrzeb;

c) dostarcza się protokół trwałości po dopuszczeniu do obrotu i zobowiązanie trwałości.

4. MODUŁ 4: SPRAWOZDANIA Z BADAŃ NIEKLINICZNYCH

4.1. **Formularz i prezentacja**

Ogólny zarys modułu 4 jest następujący:

— Spis treści

— Sprawozdania z badań

  — *Farmakologia*

    — Pierwotna farmakodynamika

    — Wtórna farmakodynamika

    — Bezpieczeństwo farmakologiczne

    — Wzajemne oddziaływania farmakodynamiczne

  — *Farmakokinetyka*

    — Metody analityczne i sprawozdania z zatwierdzenia

    — Wchłanianie

    — Dystrybucja

    — Metabolizm

    — Wydalanie

    — Wzajemne oddziaływania farmakokinetyczne (nieklniczne)

    — Inne badania farmakokinetyczne

  — *Toksykologia*

    — Toksyczność po podaniu jednorazowym

    — Toksyczność po podaniu wielokrotnym

    — Genotoksyczność

      — In vitro

      — In vivo (łącznie z oceną odpowiednich badań toksykokinetycznych)

    — Rakotwórczość

      — Badania długoterminowe

      — Badania krótko- lub średnioterminowe

▼M2

— Inne badania

— Toksyczność dla reprodukcji i rozwoju

— Płodność i wczesny rozwój zarodka

— Rozwój płodowy zarodka

— Rozwój przed — i pourodzeniowy

— Badania obejmujące podanie produktu leczniczego potomstwu (zwierzęta niedojrzałe) lub dalszą ocenę potomstwa

— Tolerancja miejscowa

— *Inne badania toksyczności*

— Antygenowość

— Immunotoksyczność

— Badania mechanizmu działania

— Uzależnienie

— Badania metabolitów

— Badania zanieczyszczenia

— Inne

— Odniesienia z literatury

4.2. **Zawartość: podstawowe zasady i wymagania**

Zwraca się specjalną uwagę na następujące wybrane elementy.

1) Badania farmakologiczne i toksykologiczne muszą wykazać:

a) potencjalną toksyczność produktu leczniczego oraz każdy niebezpieczny lub niepożądany skutek, który może wystąpić w przypadku stosowania u ludzi przy zastosowaniu proponowanych warunków; powinno to być oceniane w odniesieniu do warunków patologicznych których dotyczy;

b) farmakologiczne właściwości produktu, w relacji zarówno jakościowej jak i ilościowej do proponowanego zastosowania na ludziach. Wszystkie wyniki muszą być wiarygodne i ogólnego zastosowania. Tam gdzie właściwe, przy planowaniu metod eksperymentalnych oraz przy ocenie wyników stosuje się procedury matematyczne i statystyczne.

Dodatkowo, konieczne jest podanie klinicystom informacji o terapeutycznym i toksykologicznym potencjale produktu.

2) Dla biologicznych produktów leczniczych takich jak immunologiczne produkty lecznicze i produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi i osocza, wymagania niniejszego modułu muszą być dostosowane do poszczególnych produktów, dlatego wnioskodawca uzasadnia przeprowadzany program badawczy.

W ustanawianiu programu badawczego, bierze się pod uwagę, co następuje:

wszystkie badania wymagające wielokrotnego podania produktu planowane są z uwzględnieniem możliwego wpływu, i zakłóceń przez przeciwciała;

uwzględnia się badanie funkcji reprodukcyjnej, toksyczności dla zarodka/płodu i toksyczności okołoporodowej, potencjału mutagennego i potencjału rakotwórczego. Tam gdzie składniki inne niż substancja czynna(-e) są obwiniane, zatwierdzenie ich usunięcia zastępuje badanie.

▼M2

3) Badana jest toksykologia i farmakokinetyka zaróbki użytej po raz pierwszy na polu farmaceutycznym.

4) Tam gdzie jest możliwe istotne odstępstwo w trakcie przechowywania produktu leczniczego, należy rozważyć toksykologię produktów objętych odstąpieniem.

4.2.1. *Farmakologia*

Badanie farmakologiczne musi posiadać dwie wyraźne linie podejścia.

— Po pierwsze, działania odnoszące się do proponowanego użycia terapeutycznego są odpowiednio zbadane i opisane. Tam gdzie możliwe, stosuje się rozpoznane i zatwierdzone oznaczenia zarówno in vivo jak i in vitro. Nowoczesne techniki eksperymentalne musza być opisane na tyle szczegółowo, by można je było powtórzyć. Wyniki muszą być wyrażone ilościowo, stosując na przykład krzywe podanie-skutek, krzywe czas-skutek itp. Gdzie możliwe, dokonuje się porównań z danymi odnoszącymi się do substancji o podobnym działaniu terapeutycznym.

— Po drugie, wnioskodawca bada potencjalne niepożądane skutki farmakodynamiczne substancji na funkcje fizjologiczne. Badania te prowadza się przy ekspozycjach w przewidzianym terapeutycznie zakresie i powyżej. Techniki eksperymentalne, poza tymi które są procedurami standartowymi, muszą być opisane tak szczegółowe, by dały się powtórzyć, a badacz ustala ich ważność. Wszystkie podejrzane zmiany reakcji wynikające z wielokrotnego podania są badane.

Wzajemne oddziaływania farmakodynamiczne z produktem leczniczym mogą wskazać natychmiastowo, badania na połączenie substancji czynnych, przesłanki farmakologiczne albo wskazania skutku terapeutycznego. W pierwszym przypadku badania farmakodynamiczne wykazują te wzajemne oddziaływania, które mogą dokonać połączenia wartości w użyciu terapeutycznym. W drugim przypadku, gdy uzasadnienie naukowe dla połączenia produktów leczniczych uzyskuje się poprzez eksperymenty terapeutyczne, badanie określa czy wyniki oczekiwane z połączenia mogą być wykazane na zwierzętach oraz, bada się ważność co najmniej wszystkich skutków pobocznych.

4.2.2. *Farmakokinetyka*

Farmakokinetyka oznacza badania losu substancji czynnej, jej metabolitów w obrębie organizmu i obejmuje badania wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu(biotransformacji) i wydalania tych substancji.

Badania tych różnych faz prowadzone są głównie za pomocą metod fizycznych, chemicznych lub możliwie biologicznych, oraz przez obserwację rzeczywistego działania farmakodynamicznego samej substancji.

Informacja o dystrybucji i usuwaniu może być konieczna we wszystkich przypadkach, gdzie takie dane są niezbędne do określenia dawkowania dla ludzi, i w odniesieniu do substancji chemoterapeutycznych (antybiotyki itp.) oraz substancji których użycie zależy od ich niefarmakodynamicznego działania (na przykład liczne środki diagnostyczne itp.).

Badania in vitro także są prowadzone z korzyścią używania ludzkiego materiału dla porównania z materiałem zwierzęcym (to jest wiązanie białek, metabolizm, wzajemne oddziaływanie lek-lek).

▼M2

Konieczne są badania farmakokinetyczne wszystkich substancjach czynnych farmakologicznie. W przypadku nowych połączeń znanych substancji, które badano zgodnie z przepisami niniejszej dyrektywy, badania farmakokinetyczne nie muszą być wymagane, jeżeli badania toksyczności i eksperymentowanie terapeutyczne usprawiedliwiają ich opuszczenie.

Program farmakokinetyczny jest tak zaplanowany by umożliwić porównanie i ekstrapolacje między zwierzęciem a człowiekiem.

4.2.3. *Toksykologia*

a) Toksyczność po podaniu jednorazowym

Badanie toksyczności po podaniu jednorazowym oznacza jakościowe i ilościowe badanie reakcji toksycznych powstałych po jednorazowym podaniu substancji czynnej lub substancji zawartych w produkcie leczniczym, w proporcjach i stanie fizykochemicznym, w którym są obecne w rzeczywistym produkcie.

Badanie toksyczności po podaniu jednorazowym musi być przeprowadzone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi publikowanymi przez Agencję.

b) Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym zmierzają do ujawnienia wszelkich fizjologicznych i/lub anatomopatologicznych zmian wywołanych przez wielokrotne podanie substancji czynnej lub połączenie substancji czynnych badanych i ustalenia jak te zmiany są związane z podaniem.

Ogólnie, pożądane jest przeprowadzenie dwóch badań: jednego krótkoterminowego, trwającego od dwóch do czterech tygodni, drugiego długookresowego. Czas trwania tego ostatniego zależy od warunków klinicznego użycia. Jego celem jest opisanie potencjalnie niepożądanego działania, na które należy zwrócić uwagę w badaniach klinicznych. Czas trwania jest zdefiniowany w odpowiednich wytycznych publikowanych przez Agencję.

c) Genotoksyczność

Celem badania potencjału mutagennego i klastogennego jest ujawnienie zmian, które może powodować substancja w materiale genetycznym osobników albo komórek. Substancje mutagenne mogą stanowić niebezpieczeństwo dla zdrowia poprzez narażenie na mutagen noszący ryzyko powodowania mutacji germinalnej, z możliwością dziedzicznego zaburzenia i zagrożenia mutacjami somatycznymi włączając mutacje prowadzące do raka. Badania takie są obowiązkowe dla wszystkich nowych substancji.

d) Rakotwórczość

Badanie na ujawnienie skutków rakotwórczych zwykle są wymagane:

1. Badania są wykonywane dla wszystkich produktów leczniczych, dla których jest oczekiwane kliniczne użycie w przedłużonym okresie życia pacjenta albo w sposób ciągły albo wielokrotnie w sposób okresowy.

2. Badania te są zalecane dla kilku produktów leczniczych, jeżeli dotyczy to ich potencjału rakotwórczego, na przykład produktu tej samej klasy lub podobnej struktury, lub z dowodów w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym.

▼M2

3. Badania z jednoznacznie genotoksycznymi związkami nie są potrzebne, jeśli istnieje domniemanie, że są międzygatunkowymi czynnikami rakotwórczymi stanowiącymi zagrożenie dla ludzi. Jeżeli taki produkt leczniczy zamierza się podawać przewlekle ludziom, może być konieczne przeprowadzenie badań przewlekłego podawania w celu wykrycia wczesnych skutków nowotworowych.

e) Toksyczność dla reprodukcji i rozwoju

Należy przeprowadzić właściwe badania osłabienia funkcji reprodukcyjnych u samców i samic jak również szkodliwe działanie na potomstwo.

Badania te obejmują badania działania funkcji reprodukcyjnych na dorosłych samcach lub samicach, badania działań toksycznych i teratogennych na wszystkich etapach rozwoju od zapłodnienia do dojrzałości płciowej, jak również działania utajone, gdy badany produkt leczniczy podano samicy podczas ciąży.

Opuszczenie tych badań musi być właściwie uzasadnione.

W zależności od wskazanego użycia produktu leczniczego, dodatkowe badania skierowane na rozwój muszą być zagwarantowane, gdy podaje się produkt leczniczy potomstwu.

Badania toksyczności zarodka/płodu zwykle prowadzi się na dwóch gatunkach ssaków, z których jeden musi być różny od gryzoni. Badania okołoporodowe i postnatalne przeprowadza się przynajmniej na jednym gatunku. Jeżeli wiadomo że metabolizm produktu leczniczego poszczególnego gatunku jest podobny do metabolizmu człowieka, pożądane jest by włączyć ten gatunek. Jest również pożądane by jeden z gatunków był taki sam jak w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym.

Przy projektowaniu badań nad rakotwórczością oraz podczas oceny ich wyników należy brać pod uwagę stan wiedzy naukowej w momencie składania wniosku.

f) Tolerancja miejscowa

Celem badania tolerancji miejscowej jest stwierdzenie, czy produkty lecznicze (zarówno substancje czynne jak i zaróbki) są tolerowane w miejscach ciała, które wchodzą w kontakt z produktem leczniczym, jako wynik jego podania w użyciu klinicznym. Strategia badania jest taka, aby wszelkie skutki mechaniczne podania lub czysto fizykochemiczne działania produktu odróżniały się od toksykologicznych lub farmakodynamicznych.

Badanie miejscowej tolerancji prowadzone jest z preparatem rozwijanym do celów stosowania u ludzi, używając podłoża i/lub zaróbki w badaniu grupy kontrolnej(-ych). Kontrole pozytywne/substancje odniesienia należy włączyć do badań, jeśli konieczne.

Zaplanowanie badań tolerancji miejscowej (wybór gatunków, czas trwania, częstotliwość i droga podania) zależy od problemu, jaki ma być zbadany i proponowanych warunków podania w użyciu klinicznym. Odwracalność miejscowych obrażeń jest wykonywana, gdzie właściwe.

Badania na zwierzętach można zastąpić zatwierdzonymi badaniami in vitro zapewniającymi, że wyniki badań są porównywalnej jakości i przydatności w celu oszacowania bezpieczeństwa.

▼M2

Dla chemikaliów nanoszonych na skórę (np. skórnych, odbytniczych, pochwowych) należy ocenić zdolność uczulania w co najmniej jednym z bieżąco dostępnych systemów badań (oznaczenie na świnkach morskich lub miejscowe oznaczenie węzła chłonnego).

5. MODUŁ 5: SPRAWOZDANIA Z BADAŃ KLINICZNYCH

5.1. **Formularz i prezentacja**

Ogólny zarys modułu 5 jest następujący:

— Spis treści sprawozdań z badań klinicznych

— Tabelaryczny spis wszystkich badań klinicznych

— Sprawozdania z badań klinicznych

  — *Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych*

    — Sprawozdania z badań biodostępności

    — Sprawozdania z badań porównawczych biodostępności i biorównoważności

    — Sprawozdania z badań korelacji in vitro — in vivo

    — Sprawozdania z metod analitycznych i bioanalitycznych

  — *Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego*

    — Sprawozdania z badań wiązania z białkami osocza

    — Sprawozdania z badań metabolizmu w wątrobie i wzajemnego oddziaływania z lekami

    — Sprawozdania z badań z zastosowaniem innych biomateriałów pochodzenia ludzkiego

  — *Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi*

    — Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u zdrowych osób

    — Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u pacjentów

    — Sprawozdania z badań farmakokinetyki, z uwzględnieniem czynników wewnętrznych

    — Sprawozdania z badań farmakokinetyki, z uwzględnieniem czynników zewnętrznych

    — Sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej

  — *Sprawozdanie z badań farmakodynamicznych u ludzi*

    — Sprawozdanie z badań farmakodynamicznych i farmakokinetycznych/farmakodynamicznych u osób zdrowych

    — Sprawozdanie z badań farmakodynamicznych i farmakokinetycznych/farmakodynamicznych u pacjenta

  — *Sprawozdanie z badań skuteczności i bezpieczeństwa*

    — Sprawozdania z badań klinicznych kontrolowanych odpowiednich do wnioskowanego wskazania

▼M2

— Sprawozdania z badań klinicznych niekontrolowanych

— Sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania obejmujące każdą zbiorczą analizę, meta-analizę i analizę pomostową

— Sprawozdania z innych badań klinicznych

— *Sprawozdanie z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu*

— Odniesienia z literatury

5.2. **Treść: podstawowe zasady i wymagania**

Zwraca się specjalną uwagę na następujące wybrane elementy:

a) Kliniczne dane szczegółowe, które mają być dostarczone na podstawie art. 8 ust. 3 i) i art. 10 ust. 1 musza umożliwiać sformułowanie wystarczająco uzasadnionej i naukowo potwierdzonej opinii czy produkt leczniczy spełnia kryteria regulujące przyznawanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W konsekwencji zasadniczym wymogiem jest by wyniki wszystkich prób klinicznych, zarówno pomyślne jak i niepomyślne, były przekazane.

b) Badania kliniczne muszą zawsze być poprzedzone przez odpowiednie badania farmakologiczne i toksykologiczne, przeprowadzone na zwierzętach zgodnie z wymaganiami modułu 4 niniejszego załącznika. Badacz musi zapoznać się z wnioskami wyciągniętymi z badań farmakologicznych i toksykologicznych i odtąd wnioskodawca musi dostarczać jemu co najmniej broszurę badacza, składającą się ze wszystkich istotnych informacji znanych przed rozpoczęciem badania klinicznego, włączając dane chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne, dane toksykologiczne, farmakokinetyczne i farmakodynamiczne z badań na zwierzętach i wyniki wcześniejszych badań klinicznych, z odpowiednimi danymi dla uzasadnienia istoty, skali i czasu trwania proponowanego badania; zakończone sprawozdania farmakologiczne i toksykologiczne dostarczane są na życzenie. Dla materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego muszą być zaangażowane wszystkie dostępne środki dla zapewnienia bezpieczeństwa przenoszenia czynnika zakaźnego przed rozpoczęciem próby.

c) posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi umówić się co do podstawowych dokumentów badania klinicznego (włączając formularze sprawozdania chorobowego) innych niż zbiory danych medycznych, by były przechowywane przez właścicieli danych:

— przez co najmniej 15 lat po zakończeniu lub przerwaniu badania,

— lub przez co najmniej dwa lata po przyznaniu ostatniego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we Wspólnocie Europejskiej i gdy nie ma nierozstrzygniętych lub rozważanych wniosków wprowadzenie do obrotu we Wspólnocie Europejskiej,

— lub co najmniej dwa lata po formalnym przerwaniu klinicznej ewolucji badanego produktu.

Przedmiotowe medyczne zbiory danych muszą zostać zachowane zgodnie z obowiązującym prawodawstwem i zgodnie z maksymalnym okresem czasu dopuszczonym przez szpital, instytucje i prywatną praktykę.

Dokumenty mogą zostać zachowane przez dłuższy czas, jeśli wymagają tego stosowne wymagania rozporządzeń lub poprzez umowę ze sponsorem. Sponsor jest odpowiedzialny za poinformowanie szpitala, instytucji lub praktyki prywatnej, do kiedy dokumenty należy zachować.

▼M2

Sponsor lub właściciel danych utrzymuje całą inną dokumentację typową dla badania tak długo jak produkt jest dopuszczony. Niniejsza dokumentacja obejmuje: Protokół obejmujący racjonalne, cele i plan statystyczny i metodologię badania, z warunkami zgodnie z którymi jest przeprowadzane i kierowane, oraz dane szczegółowe badanego produktu, referencyjne produkty lecznicze i/lub zastosowane placebo; standardowe procedury działania; wszystkie pisemne opinie do protokołu i procedur; broszura badacza; formularze przypadku chorobowego każdego badania; sprawozdanie końcowe; świadectwo(-a) audytu, jeśli dostępne. Sprawozdanie końcowe przechowywane jest przez sponsora lub następnego właściciela, przez okres pięciu lat po wygaśnięciu dopuszczenia produktu leczniczego.

Dodatkowo dla badań przeprowadzonych w obrębie Wspólnoty Europejskiej, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dokonuje wszystkich dodatkowych uzgodnień dotyczących archiwizacji dokumentów zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/20/WE i wdrożonymi szczegółowymi wytycznymi.

Wszelka zmiana własności danych musi być udokumentowana.

Wszystkie dane i dokumenty zostają udostępnione na żądanie właściwych organów.

d) Dane szczegółowe każdego badania klinicznego muszą zawierać wystarczająco dane szczegółowe pozwalające na wydanie obiektywnego orzeczenia:

— protokół obejmujący racjonalne, cele i plan statystyczny i metodologię badania, z warunkami zgodnie z którymi jest przeprowadzane i kierowane, oraz dane szczegółowe badanego produktu

— świadectwo audytu, jeżeli jest dostępne

— listę badaczy; każdy badacz podaje swoje nazwisko, adres, nominacje, kwalifikacje i obowiązki kliniczne, miejsce gdzie przeprowadzono badanie i zestaw informacji w odniesieniu do każdego pacjenta indywidualnie, włączając formularze przypadków chorobowych w każdym badaniu

— sprawozdanie końcowe podpisane przez badacza dla badań wieloośrodkowych i podpisane przez wszystkich badaczy lub (głównego) koordynatora badania.

e) Dane szczegółowe określonych powyżej badań klinicznych przekazuje się do właściwych organów, jednakże za zgodą właściwych organów, wnioskodawca może opuścić część niniejszej informacji. Kompletna dokumentacja dostarczana jest niezwłocznie na żądanie.

Badacz powinien, w swoich wnioskach na temat dowodów doświadczalnych, wyrazić swoją opinię o bezpieczeństwie produktu w normalnych warunkach zastosowania, jego tolerancji, skuteczności i wszelkie użyteczne informacje odnoszące się do wskazań i przeciwwskazań, podania i średniego okresu czasu leczenia jak również wszystkich szczególnych środkach ostrożności, które należy podjąć w trakcie leczenia oraz o objawów klinicznych przy przedawkowaniu. W raportowaniu wyników wieloośrodkowych badań, główny badacz musi, w swoich wnioskach, wyrazić opinię o bezpieczeństwie i skuteczności badanego produktu leczniczego w imieniu wszystkich ośrodków.

▼M2

f) Obserwacje kliniczne dla każdego badania podsumowuje się, wskazując:

1) liczbę oraz płeć danych osobników;

2) wybór i zróżnicowanie wieku w grupach pacjentów podlegających badaniu oraz testy porównawcze;

3) liczbę pacjentów wycofanych z badań przed czasem i powody tego wycofania;

4) gdzie przeprowadzono kontrolowane badania na powyższych warunkach i czy kontrolna grupa:

— nie była leczona

— otrzymała placebo

— otrzymała inny produkt leczniczy o znanym działaniu

— poddana została innemu leczeniu niż terapia z użyciem produktów leczniczych

5) częstotliwość obserwowanych reakcji niepożądanych;

6) dane szczegółowe dotyczące pacjentów o podwyższonym ryzyku, np. ludzie starsi, dzieci, kobiety w ciąży lub w trakcie menstruacji, lub ci, których fizjologiczne lub patologiczne warunki wymagają szczególnego rozważenia;

7) parametry lub kryteria oceny skuteczności i wyniki w warunkach tych parametrów;

8) statystyczna ocena wyników, gdy jest to przywołane w projektach badań oraz objętych czynników zmiennych.

g) Dodatkowo, badacz musi zawsze wskazywać swoje uwagi na temat:

1) wszelkich oznak przyzwyczajenia, uzależnienia albo trudności w odstawieniu produktu leczniczego u pacjentów;

2) wszystkich wzajemnych oddziaływań zaobserwowanych z innymi produktami leczniczymi wspólnie podawanymi;

3) kryteria określające wykluczenie niektórych pacjentów z badań;

4) wszystkie zgony zaistniałe w trakcie badań lub w dalszym okresie.

h) Dane szczegółowe dotyczące nowego połączenia substancji leczniczych muszą być identyczne do tych wymaganych dla nowego produktu leczniczego i muszą udowodnić bezpieczeństwo i skuteczność połączenia.

i) Całkowite lub częściowe opuszczenie tych danych musi zostać wyjaśnione. W razie wystąpienia niespodziewanych skutków zachodzących w trakcie prowadzenia badania, należy dalej podjąć badania toksykologicznie i farmaceutycznie i dokonać przeglądu.

j) Jeżeli produkt leczniczy jest przeznaczony do długoterminowego podawania, należy podać szczegółowe dane wszystkich modyfikacji działania farmakologicznego następującej po podaniu wielokrotnym, jak również ustalone podawanie długoterminowe.

5.2.1. *Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych*

Dostarcza się sprawozdania z badań biodostępności i biorównoważności, sprawozdania z badań korelacji in vitro i in vivo, oraz metody bioanalityczne i analityczne.

Dodatkowo, dokonuje się oceny biodostępności jeśli jest konieczna do wykazania biorównoważności dla produktów leczniczych określonych w art. 10 ust. 1 lit. a).

▼M2

5.2.2. *Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego*

Do celów niniejszego załącznika, ludzkie biomateriały oznaczają wszystkie białka, komórki, tkanki i związane materiały pochodzące ze źródeł ludzkich, które są używane in vitro lub ex vivodla oceny własności farmakokinetycznych leków.

W tym zakresie, dostarcza się sprawozdania z badań wiązania białek osocza, badań metabolizmu wątrobowego i badań wzajemnego oddziaływania substancji czynnych oraz badań przy użyciu innych ludzkich biomateriałów.

5.2.3. *Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi*

a) Opisuje się następujące właściwości farmakokinetyczne:

— wchłanianie (współczynnik i rozpiętość),

— dystrybucja,

— metabolizm,

— wydalanie.

Opisuje się cechy o znaczeniu klinicznym włączając implikacje z danych kinetycznych dla reżimu podawania, szczególnie dla pacjentów zagrożonych i różnice między człowiekiem a gatunkami zwierząt użytych w badaniach przedklinicznych.

W uzupełnieniu standardowych, wielopróbkowych badań farmakokinetycznych badania farmakokinetyki populacyjnej na podstawie wybiórczych próbek zgromadzonych w trakcie badań klinicznych mogą się odnosić do wpływu czynników wewnętrznych i zewnętrznych na zmienność wzajemnych powiązań dawki, właściwości farmakokinetycznych i odpowiedzi. Dostarcza się sprawozdania z badań farmakokinetycznych i tolerancji wstępnej u zdrowych osobników i pacjentów, sprawozdania z badań farmakokinetycznych oceny działania czynników wewnętrznych i zewnętrznych, oraz sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej.

b) Jeżeli produkt leczniczy jest zwykle podawany wspólnie z innymi produktami leczniczymi, podaje się dane szczegółowe z badań wspólnego podawania przeprowadzonego w celu wykazania możliwych zmian działania farmakologicznego.

Badane są farmakokinetyczne wzajemne oddziaływania między substancją czynną a innymi produktami leczniczymi lub substancjami.

5.2.4. *Sprawozdania z badań farmakodynamicznych u ludzi*

a) Działanie farmakodynamiczne współzależne ze skutecznością wykazuje się włączając:

— związek podanie — reakcja i czas jej trwania,

— uzasadnienie podania i warunki podania,

— rodzaj działania, jeśli możliwe.

Opisuje się działanie farmakodynamiczne niezwiązane ze skutecznością.

Wykazanie skutków farmakodynamicznych u ludzkich, samo w sobie nie jest wystarczające do wyjaśnienia wniosków dotyczących jakichkolwiek szczególnych potencjalnych skutków terapeutycznych.

b) Jeżeli produkt leczniczy jest zwykle podawany wspólnie z innymi produktami leczniczymi, podaje się szczegółowe dane z badań wspólnego podawania przeprowadzonego w celu wykazania możliwych zmian działania farmakologicznego.

▼M2

Bada się farmakodynamicznie wzajemne oddziaływania między substancją czynną a innymi produktami leczniczymi lub substancjami.

5.2.5. *Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa*

5.2.5.1. Sprawozdania z badań klinicznych kontrolowanych odpowiednich do wnioskowanego wskazania

W zasadzie, badania kliniczne należy wykonywać w miarę możliwości jako „kontrolowane badania kliniczne", dobrane losowo i, jeśli właściwe, względem placebo i względem ustanowionego produktu leczniczego o udowodnionej wartości terapeutycznej; wszystkie inne projekty są uzasadniane. Badanie grup kontrolnych różni się co do przypadku i zależy także od rozważań etycznych i obszaru terapeutycznego; w ten sposób, w kilku przypadkach jest bardziej trafne porównanie skuteczności nowego produktu leczniczego z tym ustalonym produktem leczniczym o udowodnionej wartości terapeutycznej niż w odniesieniu do zjawiska placebo.

1) Tak dalece jak to możliwe, w szczególności w badaniach gdzie skutek produktu nie może być obiektywnie zmierzony, należy podjąć kroki dla uniknięcia błędu bezstronności, włączając metody przypadkowo-losowe.

2) Protokół z badania musi zawierać przekrojowy opis metod statystycznych, które maja zostać zaangażowane, liczbę i przyczyny włączenia pacjentów (włączając obliczenia siły badania), zastosowanego poziomy znamienności, które mają być użyte oraz opis jednostki statystycznej. Środki podjęte w celu uniknięcia bezstronności, w szczególności metoda wyrywkowa, są udokumentowane. Włączenie bardzo dużej ilości osobników do badania, nie może być traktowane jako właściwy zamiennik prawidłowo kontrolowanego badania.

Dane bezpieczeństwa zostaną przejrzane, biorąc pod uwagę wytyczne opublikowane przez Komisję, ze szczególną uwagą dla zdarzeń powodujących zmianę dawek lub potrzebę wspomagania leczenia, poważnych niepożądanych zdarzeń, zdarzeń skutkujących wycofaniem i zgony. Jakikolwiek pacjent lub grupa pacjentów o podwyższonym ryzyku są identyfikowani i zwraca się szczególną uwagę na potencjalnie wrażliwych pacjentów, którzy mogą występować w małych ilościach, np. dzieci, kobiety ciężarne, osoby starsze, ludzi z oznakami zaburzeń metabolizmu lub wydalania itp. Opisuje się skutki oceny bezpieczeństwa dla możliwego użycia produktu leczniczego.

5.2.5.2 Sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania obejmujące każdą zbiorczą analizę, meta-analizę i analizę pomostową

Sprawozdania te dostarcza się.

5.2.6. *Sprawozdania z doświadczeń po dopuszczeniu do obrotu*

Jeżeli produkt leczniczy został już dopuszczony w państwach trzecich, podaje się informację w odniesieniu do niepożądanych reakcji danego produktu leczniczego i produktu leczniczego zawierającego tą samą substancję czynną(-e), jeżeli możliwe, w zależności od wskaźników użycia.

▼M2

5.2.7. *Formularze przypadków chorobowych i lista poszczególnych pacjentów*

Formularze przypadków chorobowych i lista danych poszczególnych pacjentów przedkładane zgodnie z odpowiednimi wytycznymi publikowanymi przez Agencję dostarcza się i przedstawia w tej samej kolejności co sprawozdania z badań klinicznych i indeksuje badaniami.

CZĘŚĆ II

SZCZEGÓLNA DOKUMENTACJA DOŁĄCZONA DO WNIOSKU O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I WYMAGANIA

Niektóre produkty lecznicze wykazują szczególne cechy, które są takie, iż wszystkie wymagania dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ustanowione w części I niniejszego załącznika, wymagają dostosowania. W celu uwzględnienia tych szczególnych sytuacji, następuje dostosowanie i prezentacja dokumentacji przez wnioskodawcę.

1. UGRUNTOWANE ZASTOSOWANIE MEDYCZNE

Dla produktów leczniczych, których substancja(-e) czynna(-e) ma „ugruntowane zastosowanie medyczne", określone w art. 10 ust. 1 lit. a) ii), o uznanej skuteczności i akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa, stosuje się następujące zasady szczególne.

Wnioskodawca przedkłada moduły 1, 2 i 3, tak jak zostało to opisane w części I niniejszego załącznika.

Dla modułów 4 i 5, szczegółowa naukowa bibliografia powinna wskazywać nie kliniczne i kliniczne właściwości.

Następujące szczególne zasady stosuje się, w celu wykazania ugruntowanego zastosowania medycznego:

a) Czynniki, jakie powinny być wzięte pod uwagę w celu uznania ugruntowanego zastosowania medycznego składników produktów leczniczych są następujące:

— od jak dawna dana substancja jest używana,

— ilościowy aspekt zastosowania danej substancji,

— stopień naukowego zainteresowania daną substancją (mający odzwierciedlenie w opublikowanej literaturze naukowej) oraz

— spójność naukowych ocen.

Dlatego tez różne okresy czasu mogą być niezbędne do ustanowienia ugruntowanego zastosowania medycznego dla różnych substancji. W każdym przypadku jednakże czas wymagany do ustanowienia składnikom produktów leczniczych ugruntowanego zastosowania medycznego, nie może być krótszy niż jedna dekada od czasu pierwszego systematycznego i udokumentowanego użycia tej substancji jako produktu leczniczego we Wspólnocie.

b) Dokumentacja przedłożona przez wnioskodawcę powinna uwzględniać wszystkie aspekty oceny bezpieczeństwa i/lub skuteczności i musi zawierać lub odwoływać się do przeglądu właściwej literatury, uwzględniając badania przed i po wprowadzeniu do obrotu oraz opublikowaną literaturę naukową dotyczącą zdobytego doświadczenia, w formie badań epidemiologicznych w szczególności w formie porównawczych badań epidemiologicznych. Całość dokumentacji, zarówno korzystnej jak i niekorzystnej, musi zostać przedstawiona. Zgodnie z przepisami na temat „ugruntowanego zastosowania medycznego" szczególnie niezbędne jest wyjaśnienie, że „odniesienia do bibliografii" do innych źródeł dowodowych (badania po wprowadzeniu na rynek, badania epidemiologiczne itd.) a nie same tylko dane odnoszące się do testów i badań mogą służyć jako ważny dowód bezpieczeństwa i skuteczności produktu, jeżeli wniosek w sposób zadowalający wyjaśnia i uzasadnia wykorzystanie tych źródeł informacji.

▼M2

c) Szczególna uwaga musi być zwrócona na każdą brakującą informację a także musi być przedłożone wyjaśnienie, dlaczego wykazanie akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa i/lub skuteczności może być podtrzymane pomimo braku niektórych badań.

d) Niekliniczne i/lub kliniczne przeglądy muszą wyjaśniać przydatność wszystkich przedłożonych danych, które dotyczą produktu innego niż produkt przeznaczonego do wprowadzenia do obrotu. Musi zostać orzeczone czy produkt badany może być uznany za podobny do produktu, dla którego złożony został wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, pomimo istniejących różnic.

e) Doświadczenie zdobyte po wprowadzeniu do obrotu innych produktów zawierających te same składniki jest szczególnie ważne i wnioskodawca powinien położyć specjalny nacisk na tą kwestię.

2. ISTOTNIE PODOBNE PRODUKTY LECZNICZE

a) Wnioski zgodne z art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt i) (istotnie podobne produkty) zawierają dane opisane w modułach 1, 2 i 3 części I niniejszego załącznika, pod warunkiem że wnioskodawca otrzymał zgodę od posiadacza pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na powoływanie się na zawartość jego modułów 4 i 5.

b) Wnioski zgodne z art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt iii) (istotnie podobne produkty — generics) powinny zawierać dane opisane w modułach 1, 2 i 3 części I niniejszego załącznika razem z danymi pokazującymi biodostępność i biorównoważność z pierwotnym produktem leczniczym pod warunkiem że ten drugi nie jest biologicznym produktem leczniczym (patrz część II, 4 Podobne biologiczne produkty medyczne).

Dla tych produktów niekliniczne/kliniczne przeglądy/podsumowania są szczególnie skoncentrowane na następujących elementach:

— podstawy twierdzenia o istotnym podobieństwie;

— podsumowanie dotyczące zawartości zanieczyszczeń w seriach substancji czynnej jak również w gotowym produkcie leczniczym (i tam gdzie ma to znaczenie, w produktach rozkładu pojawiających się podczas przechowywania) jakie zaproponowano dla produktu, który ma być włączony do obiegu, razem z oceną tych zanieczyszczeń;

— ocenę badań biorównoważności lub wyjaśnienie dlaczego badania takie nie zostały przeprowadzone, w odniesieniu do wskazówek w „Badania biodostępności i biorównoważności”;

— aktualizację publikowanej literatury odnoszącej się do substancji i jej obecnego stosowania. Przyjmuje się że dla artykułów w czasopismach zamieszczających podobne przeglądy że będą one w tym celu, podane w przypisach;

— każde twierdzenie w posumowaniu właściwości produktu, nie znane z, lub nie wnioskowane z właściwości produktu medycznego i/lub jego grupy terapeutycznej powinno być przedyskutowane w nieklinicznych/klinicznych przeglądach/podsumowaniach i uzasadnione przez publikację i/lub dodatkowe badania;

— jeśli właściwe, dodatkowe dane w celu przedstawienia dowodów na równoważność lub bezpieczeństwo i skuteczność własności różnych soli, estrów lub pochodnych dopuszczonej substancji czynnej powinny być dostarczone przez wnioskodawcę, gdy twierdzi on o istotnym podobieństwie.

3. DODATKOWE DANE WYMAGANE W SZCZEGÓLNYCH SYTUACJACH

Gdy substancja czynna istotnie podobnego produktu medycznego zawiera tą samą terapeutyczną część cząsteczki co pierwotnie dopuszczony produkt, któremu towarzyszą różne sole/estry złożone/pochodne przedstawia się dowody na to, że nie ma żadnej zmiany w farmakokinetyce tej części cząsteczki, farmakodynamice i/lub toksyczności, która mogłaby zmienić profil bezpieczeństwo/skuteczność. W każdym innym przypadku, takie związki towarzyszące należy traktować jako nowe substancje czynne.

▼M2

Gdy produkt medyczny jest przeznaczony do różnego terapeutycznego użycia lub przedstawiony w różnych farmaceutycznych postaciach lub ma być podany różnymi drogami lub w różnych dawkach lub z różną pozologią, dostarcza się wyniki właściwych badań toksykologicznych i farmakologicznych i/lub badań klinicznych.

4. PODOBNE BIOLOGICZNE PRODUKTY LECZNICZE

Przepisy art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt iii) mogą być niewystarczające w przypadku biologicznych produktów leczniczych. Jeżeli informacja wymagana w przypadku istotnie podobnych produktów (rodzajów) nie pozwala na wykazanie podobnej charakteru dwóch biologicznych produktów leczniczych, dostarcza się dodatkowe dane, w szczególności profil kliniczny i toksykologiczny.

Gdy biologiczny produkt leczniczy zdefiniowany w części I ppkt 3.2 niniejszego załącznika, który odnosi się do pierwotnego produktu leczniczego, któremu zostało przyznane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we Wspólnocie, jest przedłożony do otrzymania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez niezależnego wnioskodawcę po wygaśnięciu okresu ochrony danych, stosuje się następujące podejście.

— Informacja, która ma zostać dostarczona, nie powinna ograniczać się do modułu 1, 2 i 3 (dane farmaceutyczne, chemiczne i biologiczne), uzupełniona danymi o biorównoważności i biodostępności. Rodzaj i ilość dodatkowych danych (takiej jak toksykologiczne i inne niekliniczne i właściwe kliniczne dane) ustala się osobno dla konkretnych przypadków zgodnie z odpowiednimi wytycznymi naukowymi.

— Z powodu różnorodności biologicznych produktów leczniczych, wymagana jest przez właściwy organ potrzeba określenia badań przewidzianych w module 4 i 5 uwzględniająca szczególne właściwości każdego pojedynczego produktu leczniczego.

Zasady ogólne, jakie mają być stosowane są wymienione w wytycznej uwzględniającej właściwości rozpatrywanego biologicznego produktu leczniczego publikowanej przez Agencję. W przypadku gdy pierwotnie dopuszczonego produkt leczniczy ma więcej niż jedno wskazanie, skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego zgłoszonego jako podobny, musi być uzasadnione lub, jeśli konieczne, wykazane oddzielnie dla każdego żądanego wskazania.

5. USTALONE POŁĄCZENIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wnioski oparte na art. 10 ust. 1 lit. b), odnoszą się do nowych produktów leczniczych zrobionych z przynajmniej dwóch substancji czynnych do tej pory nie dopuszczonych jako ustalone połączenie produktów leczniczych.

Dla tych wniosków dostarcza się pełną dokumentację (moduły 1-5) do celów ustalonego połączenia produktów leczniczych. Gdzie właściwe, dostarcza się informacje dotyczące miejsc wytwarzania i przypadkowych czynników oraz ocena bezpieczeństwa.

6. DOKUMENTACJA DLA WNIOSKÓW W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

Gdy, jak je przewidziano w art. 22, wnioskodawca może wykazać, że nie jest w stanie dostarczyć wyczerpujących danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa dla normalnych warunków stosowania, ponieważ:

— wskazania, dla których produkt leczniczy jest przewidziany występują tak rzadko, że nie można racjonalnie oczekiwać, że wnioskodawca może przedstawić wyczerpujące dowody;

— przy obecnym stanie wiedzy naukowej nie można przedstawić wyczerpujących informacji;

— byłoby sprzeczne z ogólnie przyjętymi zasadami etyki lekarskiej zbieranie takich informacji,

▼M2

może zostać przyznane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu z zastrzeżeniem pewnych szczególnych zobowiązań.

Zobowiązania mogą zawierać, co następuje:

— wnioskodawca kończy określony program badań, w czasie określonym przez właściwe organy, których wynik tworzą podstawy ponownej oceny profilu korzyści i ryzyka,

— przedmiotowy produkt leczniczy może być wydany jedynie na podstawie lekarskiej recepty i może w niektórych przypadkach, być podany jedynie pod ścisłym nadzorem lekarskim możliwym w szpitalu i, w przypadku leczenia radiofarmaceutycznego, przez osobę uprawnioną,

— ulotka dołączona do opakowania oraz wszystkie inne informacje zwracają uwagę praktykującego lekarza na fakt, że pod niektórymi szczególnymi względami, dostępne szczegółowe dane odnoszące się do danego produktu leczniczego, są jeszcze niedostateczne w tym względzie.

7. MIESZANE WNIOSKI O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mieszane wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oznaczają dokumentację pozwolenia o dopuszczenie do obrotu, gdzie moduł 4 i/lub 5 zawiera połączenie sprawozdań na temat ograniczonych nieklinicznych i/lub klinicznych badań przeprowadzonych przez wnioskodawcę oraz bibliograficzne odniesienia. Wszystkie inne moduły są zgodne ze strukturą opisaną w części I niniejszego załącznika. Właściwy organ akceptuje zaproponowany przez wnioskodawcę sposób przedstawienia danych, rozpatrując każdy wniosek indywidualnie.

CZĘŚĆ III

SZCZEGÓLNE PRODUKTY LECZNICZE

Niniejsza część ustanawia szczególne wymagania odnoszące się do charakteru określonych produktów leczniczych.

1. BIOLOGICZNE PRODUKTY LECZNICZE

1.1. **Produkty lecznicze pochodzące z osocza**

Dla produktów leczniczych pochodzących z krwi człowieka lub osocza i na zasadzie odstępstwa od przepisów modułu 3, wymagania dotyczące dokumentacji wymienione w „Informacjach odnoszących się do materiałów wyjściowych i surowców”, dla wyjściowych materiałów zrobionych z ludzkiej krwi/osocza mogą być zastąpione przez główny zbiór danych dotyczących osocza poświadczony zgodnie z niniejsza częścią.

a) Zasady

Do celów niniejszego załącznika:

— Główny zbiór danych dotyczący osocza oznacza samodzielną dokumentację, oddzieloną od dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, która zawiera wszystkie właściwe, szczegółowe informacje na temat właściwości ludzkiego osocza używanego jako materiał wyjściowy i/lub jako surowiec do wytwarzania podfrakcji/frakcji pośrednich, elementów zaróbki i substancji czynnej(-ych), stanowiące część produktów leczniczych lub wyrobów medycznych określonych w dyrektywie 2000/70/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 listopada 2000 r. zmieniającej dyrektywę Rady 93/42/WE w odniesieniu do wyrobów medycznych zawierających trwałe pochodne krwi ludzkiej lub osocza ludzkiego ([1]).

([1]) Dz.U. L 313 z 13.12.2000, str. 22.

▼M2

— Każdy ośrodek lub zakład wykonujący frakcjonowanie/przetwarzanie ludzkiego osocza ma przygotować i przechowywać uaktualniony zestaw szczegółowych istotnych informacji określonych w głównym zbiorze danych dotyczących osocza.

— Główny zbiór danych dotyczący osocza przedkłada się Agencji lub właściwemu organowi przez wnioskodawcę o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Gdy wnioskodawca lub posiadacz takiego pozwolenia nie są posiadaczami głównego zbioru danych dotyczących osocza, główny zbiór danych dotyczący osocza zostaje udostępniony wnioskodawcy o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub posiadaczowi takiego pozwolenia w celu przedłożenia właściwemu organowi. W każdym przypadku, wnioskodawca lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu biorą odpowiedzialność za produkt leczniczy.

— Właściwy organ, który ocenia pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi zaczekać na wydanie świadectwa przez Agencję przed podjęciem decyzji dotyczącej wniosku.

— Jakakolwiek dokumentacja pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zawierająca elementy pochodzące z ludzkiego osocza odnosi się do głównego zbioru danych dotyczących osocza użytego jako materiał wyjściowy/surowiec.

b) Zawartość

Zgodnie z przepisami art. 109, zmienionego dyrektywą 2002/98/WE, która odnosi się do wymagań stawianych dawcom i badaniom pobranego od dawcy materiału, główny zbiór danych dotyczących osocza zawiera informacje na temat osocza użytego jako materiał wyjściowy/surowiec, w szczególności:

1) Pochodzenie osocza

i) Informacja na temat ośrodków lub zakładów, w których przeprowadzane jest pobieranie krwi/osocza, zawierająca dane dotyczące kontroli, zatwierdzenia oraz dane epidemiologiczne o infekcjach przenoszonych przez krew.

ii) Informacja na temat ośrodków lub zakładów, w których przeprowadzane jest badanie pobranego od dawcy materiału i zbiorników osocza, zawierająca status kontroli i zatwierdzenia.

iii) Kryteria selekcji i wykluczenia dawców krwi i osocza.

iv) System, jaki zastosowano, aby umożliwić prześledzenie dla każdego dawcy drogi od zakładu pobierającego krew/osocze, aż do gotowego wyrobu, i w drugą stronę.

2) Jakość i bezpieczeństwo osocza

i) Zgodność z monografią Farmakopei Europejskiej.

ii) Badanie pobranej krwi/osocza i zbiorników na czynniki zakaźne, włączając informację o metodach badania i, w przypadku zbiorników na osocze, datę ważności dla zastosowanych badań.

iii) Techniczne właściwości torebek na pobranie krwi i osocza, włączając informację o zastosowanych antykoagulantach.

iv) Warunki przechowywania i transportowania osocza.

▼M2

v) Procedury dotyczące trzymania zapasów i/lub okresu kwarantanny.

vi) Charakterystyka zbiorników osocza.

3) System, jaki ustalono między producentem produktów leczniczych pochodzących z osocza i/lub podmiotu dokonującego przetwarzania/frakcjonowania z jednej strony, a ośrodkami i zakładami pobierającymi krew/osocze z drugiej strony, który określa warunki ich współpracy i uzgodnione miedzy nimi specyfikacje.

Dodatkowo, główny zbiór danych dotyczących osocza zawiera wykaz produktów leczniczych, dla których ten główny zbiór danych dotyczących osocza jest ważny, zarówno jeśli chodzi o produkty lecznicze którym przyznano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jak i te, które są w trakcie przyznawania takiego pozwolenia, włączając produkty lecznicze przywołane w art. 2 dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, odnoszącym się do wdrożenia dobrej klinicznej praktyki w przeprowadzaniu badań klinicznych na produktach leczniczych stosowanych u ludzi.

c) Ocena i certyfikacja

— Dla produktów leczniczych jeszcze niedopuszczonych, wnioskodawca wnioskujący o pozwolenie przedkłada właściwemu organowi pełną dokumentację, której towarzyszyć będzie osobny główny zbiór danych dotyczących osocza, jeżeli takowy już istnieje.

— Główny zbiór danych dotyczących osocza poddany jest naukowo — technicznej ocenie przeprowadzanej przez Agencje. Wynikiem pozytywnej oceny jest świadectwo zgodności z prawodawstwem wspólnotowym przyznane dla głównego zbioru danych dotyczących osocza, któremu towarzyszy sprawozdanie z oceny. Wydane świadectwo jest stosowane w całej Wspólnocie.

— Główny zbiór danych dotyczących osocza jest aktualizowany i ponownie poświadczany co roku.

— Zmiany wprowadzone później do warunków głównego zbioru danych dotyczących osocza muszą być zgodne z procedurą oceny ustanowioną w rozporządzeniu Komisji (WE) nr 542/95 ([1]) dotyczącym badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wchodzących w zakres rozporządzenia Rady (EWG) nr 2309/93 z dnia 22 lipca 1993 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych ([2]). Warunki oceny takich zmian zostały ustanowione w rozporządzeniu (WE) nr 1085/2003.

— Jako drugi krok do przepisów w tiret pierwszym, drugim, trzecim i czwartym, właściwy organ, który ma przyznać pozwolenie lub już przyznał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, powinien brać pod uwagę certyfikacje, ponowną certyfikację lub zmianę głównego zbioru danych dotyczących osocza rozważanego(-ych) produktu(-ów) leczniczego(-ych).

([1]) Dz.U. L 262 z 11.3.1995, str. 15.
([2]) Dz.U. L 214 z 24.8.1993, str. 1.

▼M2

— Na zasadzie odstępstwa od przepisów tiret drugiego niniejszego punktu (ocena i certyfikacja), tam gdzie główny zbiór danych dotyczących osocza odnosi się tylko do produktów leczniczych pochodzących z krwi/osocza, dla których pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ograniczone do pojedynczego Państwa Członkowskiego, naukowo — techniczna ocena danego głównego zbioru danych dotyczących osocza jest przeprowadzona przez właściwy organ krajowe tego Państwa Członkowskiego.

1.2. **Szczepionki**

Dla szczepionek stosowanych u ludzi i na drodze odstępstwa od ustaleń modułu 3 na temat „Substancji czynnych", stosuje się następujące wymagania bazujące na stosowaniu systemu głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego.

Dokumentacja dołączona do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu szczepionki innej niż ludzkie szczepionki przeciwgrypowe, wymaga włączenia głównego zbioru danych dotyczącego antygenu szczepionkowego który jest substancją czynną tej szczepionki.

a) Zasady

Do celów niniejszego załącznika:

— Główny zbiór danych dotyczący antygenu szczepionkowego oznacza samodzielną część wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu szczepionki, która zawiera wszystkie istotne informacje o biologicznej, farmaceutycznym i chemicznym charakterze każdej substancje czynnej, jaka jest częścią tego produktu leczniczego. Ta samodzielna część może być wspólna dla jednej lub więcej pojedynczych i/lub złożonych szczepionek przedstawionych przez wnioskodawcę lub przez posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

— Szczepionka może zawierać jeden lub więcej różnych antygenów szczepionkowych. Jest tyle substancji czynnych w szczepionce ile obecnych jest w antygenów szczepionkowych.

— Skojarzona szczepionka zawiera co najmniej dwa różne antygeny szczepionkowe ukierunkowane na zapobieganie jednej lub wielu chorobom zakaźnym.

— Pojedyncza szczepionka jest szczepionką, która zawiera jeden antygen szczepionkowy ukierunkowany na zapobieganie jednej chorobie zakaźnej.

b) Zawartość

Główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego zawiera następujące informacje pochodzące z odpowiedniej części (substancje czynne) modułu 3 o „danych jakościowych", tak jak zostały one opisane w części I niniejszego załącznika:

Substancje czynne:

1. Ogólna informacja obejmująca zgodność z odpowiednią(-mi) monografią(-mi) Farmakopei Europejskiej.

2. Informacja o wytwarzaniu substancji czynnej: ta pozycja musi obejmować proces wytwarzania, informacje o materiałach wyjściowych i surowcach, szczególne środki dotyczące TSE i ocenę bezpieczeństwa czynników ubocznych oraz ułatwienia i wyposażenie.

3. Charakterystyka substancji czynnej

4. Kontrola jakości substancji czynnej

5. Wzorzec odniesienia i materiały

6. Opakowanie i system zamknięcia substancji czynnej

7. Trwałość substancji czynnej.

▼M2

c) Ocena i certyfikacja

— Dla nowych szczepionek, które zawierają nowe antygeny szczepionkowe, wnioskodawca przedstawia właściwemu organowi pełną dokumentację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu włączając wszystkie główne zbiory danych dotyczących antygenu szczepionkowego odnoszące się do każdego pojedynczego antygenu szczepionkowego, który jest częścią tej nowej szczepionki jeżeli żaden taki zbiór danych dla pojedynczego antygenu szczepionkowego jeszcze nie istnieje. Główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego poddany jest naukowo-technicznej ocenie przeprowadzanej przez Agencję. Wynikiem pozytywnej oceny jest świadectwo zgodności z prawodawstwem wspólnotowym przyznawane dla głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego, któremu towarzyszy sprawozdanie z oceny. Wydane świadectwo stosowane jest w całej Wspólnocie.

— Przepisy w tiret pierwszym mają również zastosowanie do każdej szczepionki, która składa się z nowego połączenia antygenów szczepionkowych, niezależnie od tego czy jeden lub więcej tych antygenów szczepionkowych jest częścią szczepionek już dopuszczonych do obrotu we Wspólnocie czy też nie.

— Zmiany wprowadzone do zawartości głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego dla szczepionki dopuszczonej we Wspólnocie poddane są naukowo-technicznej ocenie przeprowadzonej przez Agencję zgodnie procedurą ustanowioną w rozporządzeniu Komisji (WE) nr 1085/2003. W przypadku pozytywnej oceny Agencja wydaje świadectwo zgodności z prawodawstwem wspólnotowym dla głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego. Wydane świadectwo jest stosowane w całej Wspólnocie.

— Na zasadzie odstępstwa od przepisów tiret pierwszego, drugiego i trzeciego niniejszego punktu (ocena i certyfikacja), tam gdzie główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego odnosi się tylko do szczepionki, która jest przedmiotem dopuszczenia do obrotu, które nie było/nie będzie przyznane zgodnie z procedurą wspólnotową, i pod warunkiem że ta dopuszczona do obrotu szczepionka zawiera antygeny szczepionkowe, które nie były oceniane zgodnie procedurą wspólnotową, ocena naukowo-techniczna głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego i jego późniejszych zmian, przeprowadzana jest przez właściwy organ krajowy państwa, które wydało pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

— Jako następny krok do przepisów w tiret pierwszego, drugiego, trzeciego i czwartego, właściwy organ, który ma przyznać pozwolenie lub już przyznał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, powinien brać pod uwagę certyfikację, ponowną certyfikację lub zmianę głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego dla rozważanego danego produktu leczniczego.

2. RADIOFARMACEUTYKI I PREKURSORY

2.1. **Radiofarmaceutyki**

Do celów niniejszego rozdziału, wnioski oparte na art. 6 ust. 2 i art. 9 wprowadzają pełną dokumentację, w której muszą być zawarte określone szczegóły:

Moduł 3

a) W kontekście zestawu radiofarmaceutycznego, który jest radioznacznikiem po dostarczeniu przez producenta, substancja czynna jest rozważana jako część wzoru, która ma przenosić lub wiązać radionuklid. Opis metody wytwarzania zestawu radiogarmaceutycznego zawiera dane szczegółowe wytwarzania zestawu i szczegóły jego zalecanego końcowego przetworzenia dla wyprodukowania radioaktywnego produktu leczniczego. Konieczne specyfikacje radionuklidu opisane są zgodnie, gdzie stosowne, z ogólną monografią lub odpowiednimi monografiami Farmakopei Europejskiej. Dodatkowo opisuje się wszystkie związki podstawowe dla radioznakowania. Struktura radioznakowanego związku również jest opisana.

▼M2

Dla radionuklidów muszą być przedyskutowane zachodzące reakcje jądrowe.

W generatorze, zarówno radionuklidy macierzyste, jak i wtórne uznaje się za substancje czynne.

b) Dostarcza się dane szczegółowe charakteru radionuklidów, identyfikację izotopów, prawdopodobne zanieczyszczenia, nośnik i szczególną aktywność.

c) Materiały wyjściowe włączając materiały tarczowe do napromieniania.

d) Przeprowadza się rozważania czystości chemicznej/radiochemicznej i jej zależności od biorozmieszczenia.

e) Opisuje się czystość radionuklidu, czystość radiochemiczną i aktywność właściwą.

f) Dla generatorów, wymagane są dane szczegółowe badań radionuklidów macierzystych i wtórnych. Dla eluatów z generatorów dostarcza się badania dla radionuklidów macierzystych i wtórnych oraz dla innych składowych systemu generującego.

g) Wymaganie wyrażenia zawartości substancji czynnych w warunkach masy aktywnych jednostek należy stosować jedynie do zestawu radiofarmaceutycznego. Dla radionuklidów, radioaktywność musi być wyrażona w bekerelach w danym czasie i jeśli konieczne w czasie z odniesieniem do strefy czasowej. Rodzaj promieniowania jest wskazany.

h) Dla zestawów, specyfikacje gotowego produktu zawierają badania wydajności produktów po radioznakowaniu. Włącza się właściwe kontrole czystości radiochemicznej i radionuklidowej związków radioznakowanych. Każdy materiał podstawowy dla radioznakowania jest zidentyfikowany i oznaczony.

i) Podaje się informację o trwałości generatorów radionuklidów, zestawów radionuklidów i produktów radioznakowanych. Trwałość w trakcie użycia radiofarmaceutyków w wielodawkowych fiolkach musi być udokumentowana.

Moduł 4

Ocenia się, że toksyczność można powiązać z dawką napromieniowania. W diagnozie jest to konsekwencją użycia radiofarmaceutyków; w terapii jest właściwością pożądaną. Oszacowanie bezpieczeństwa i skuteczności radiofarmaceutyków skierowuje wymagania do produktu leczniczego i na aspekty dozymetrii promieniowania. Napromieniowanie organu/tkanki jest udokumentowane. Ocena pochłoniętej dawki radiacyjnej szacowana jest zgodnie z wyszczególnionym międzynarodowo uznanym systemem dla poszczególnych dróg podania.

Moduł 5

Wyniki badań klinicznych dostarczają, gdzie to stosowne inne uzasadnienia przeglądów klinicznych.

2.2. **Prekursory radiofarmaceutyków do celów radioznakowania**

W konkretnym przypadku radiofarmaceutycznego prekursora przeznaczonego wyłącznie do celów radioznakowania, głównym celem jest przedstawienie informacji dotyczących możliwych konsekwencji słabej wydajności radioznakowania lub dysocjacji in vivo radioznakowanego sprzężenia, tj. pytania związane ze skutkami u pacjenta działania wolnego radionuklidu. Dodatkowo jest także konieczne przedstawienie istotnych informacji związanych z ryzykiem zawodowym tj. narażeniem na promieniowanie personelu szpitala i środowiska.

▼M2

W szczególności dostarcza się, gdzie stosowne, następujące informacje:

Moduł 3

Przepisy modułu 3 stosuje się do rejestracji prekursorów radiofarmaceutycznych jak zdefiniowano powyżej (lit. a)–i)), gdzie stosowne.

Moduł 4

Wyniki badań dotyczące toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym przeprowadzone w zgodności z przepisami związanymi z dobrą praktyką laboratoryjną ustanowioną w dyrektywie Rady 87/18/EWG i 88/320/EWG dostarcza się, chyba że ustanowiono inaczej.

Badania mutagenności z użyciem radionuklidów nie są rozważane jako użyteczne w niniejszym szczególnym przypadku.

Przedstawia się informacje związane z chemiczną toksycznością i rozmieszczeniem stosownego „zimnego" nuklidu.

Moduł 5

Informacja kliniczna uzyskana z badań klinicznych z użyciem samych prekursorów nie jest rozważana jako stosowna w konkretnym przypadku radiofarmaceutycznego prekursora przeznaczonego wyłącznie do celów radioznakowania.

Jednakże przedstawia się informacje wykazujące kliniczną użyteczność radiofarmaceutycznego prekursora, jeżeli dołączony jest do odpowiedniego nośnika cząsteczki.

3. HOMEOPATYCZNE PRODUKTY LECZNICZE

Niniejsza sekcja ustanawia przepisy szczególne w sprawie stosowania modułów 3 i 4 do homeopatycznych produktów leczniczych jak zdefiniowano w art. 1 ust. 5.

Moduł 3

Przepisy modułu 3 stosuje się do dokumentów przedłożonych zgodnie z art. 15 uproszczonej rejestracji homeopatycznych produktów leczniczych, określonych w art. 14 ust. 1, jak również do dokumentów dla dopuszczenia innych homeopatycznych produktów leczniczych określonych w art. 16 ust. 1 z następującymi zmianami.

a) Terminologia

Łacińska nazwa produktu homeopatycznego opisana w dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi być zgodna z łacińskim tytułem w Farmakopei Europejskiej lub przy jej braku w urzędowej farmakopei Państwa Członkowskiego. Tam gdzie stosowne podaje się nazwę zwyczajową w każdym Państwie Członkowskim.

b) Kontrola materiałów wyjściowych

Dane szczegółowe i dokumenty na temat materiałów wyjściowych, tj. wszystkich materiałów używanych, włączając surowce i produkty pośrednie do końcowego rozcieńczenia włączonego w gotowy produkt leczniczy, towarzyszące zastosowaniu, są uzupełniane dodatkowymi danymi na temat wyjściowych materiałów homeopatycznych.

▼M2

Ogólne wymogi jakości należy zastosować do wszystkich materiałów wyjściowych i surowców jak również do wszystkich etapów pośrednich procesu wytwarzania do końcowego rozcieńczenia włączonego w gotowy produkt leczniczy. Jeżeli możliwe, wymagane jest oznaczenie, jeśli są obecne toksyczne części i jeżeli jakość nie może być skontrolowana w końcowym rozcieńczeniu z powodu wysokiego stopnia rozcieńczenia. Każdy etap procesu wytwarzania od materiału wyjściowego do końcowego rozcieńczenia włączonego do gotowego produktu leczniczego musi być w pełni opisany.

W przypadku gdy są włączone rozcieńczenia, etap rozcieńczenia musi być wykonany zgodnie z metodami homeopatycznego wytwarzania ustanowionymi w odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej lub wobec jej braku, w urzędowych farmakopei Państw Członkowskich.

c) Badanie kontrolne gotowego produktu leczniczego

Stosuje się ogólne wymogi jakości do gotowych homeopatycznych produktów leczniczych, wszystkie wyjątki wymagają należytego uzasadnienia wnioskodawcy.

Przeprowadza się identyfikację i oznaczenie wszystkich odpowiednich składników. Jeżeli da się uzasadnić, że identyfikacja i/lub oznaczenie wszystkich odpowiednich składników toksykologicznych nie jest możliwe, np. z powodu ich rozcieńczenia w gotowym produkcie leczniczym, jakość wykazuje się przez zakończone zatwierdzenie procesu wytwarzania i rozcieńczania.

d) Badania trwałości

Trwałość gotowego produktu leczniczego musi zostać wykazana. Dane trwałości wyjściowego produktu homeopatycznego można, ogólnie biorąc przenosić na produkt rozcieńczony/sproszkowany, z niego uzyskany. Jeżeli niemożliwe jest zidentyfikowanie i oznaczenie substancji czynnych z powodu rozcieńczenia, należy rozważyć dane trwałości formy farmaceutycznej.

Moduł 4

Przepisy modułu 4 stosuje się do uproszczonej rejestracji homeopatycznego produktu leczniczego określonego w art. 14 ust. 1 z kolejnymi specyfikacjami.

Wszelkie brakujące informacje muszą być uzasadnione. Trzeba np. podać uzasadnienie dlaczego wykazanie dopuszczalnego poziomu bezpieczeństwa jest podtrzymywane, chociaż brakuje niektórych badań.

4. ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE

Wnioski dla ziołowych produktów leczniczych dostarczają pełną dokumentację, w której zawarte są następujące dane szczegółowe.

Moduł 3

Przepisy modułu 3, włączając zgodność z monografią(-ami) Farmakopei Europejskiej, stosuje się do dopuszczenia ziołowych produktów leczniczych. Bierze się pod uwagę bieżący stan wiedzy naukowej w momencie przedkładania wniosku.

▼M2

Rozważa się następujące aspekty właściwe dla ziołowych produktów leczniczych:

1) Ziołowe substancje i ziołowe preparaty

Do celów niniejszego załącznika termin „ziołowe substancje i ziołowe preparaty” uznaje się za równoważne terminowi „tabletki ziołowe i tabletki z preparatów ziołowych” jak zdefiniowano w Farmakopei Europejskiej.

Odnośnie nomenklatury substancji ziołowej, należy dostarczyć dwumianową nazwę naukową rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor), oraz chemotyp (gdy stosowne), części roślin, definicję substancji ziołowej, inne nazwy (synonimy wspomniane w innych farmakopeach) i kod laboratoryjny.

Odnośnie nomenklatury preparatu ziołowego, dostarcza się dwumianową nazwę naukową rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor), oraz chemotyp (gdy stosowne), części roślin, definicję substancji ziołowej, proporcje substancji ziołowej do preparatu ziołowego, substancję(-e) rozpuszczającą(-e), inne nazwy (synonimy wspomniane w innych farmakopeach) oraz kod laboratoryjny.

Dla udokumentowania sekcji dotyczącej struktury substancji ziołowej(-ych) i preparatu(-ów)ziołowego(-ych), gdzie to stosowne, podaje się postać fizyczną, opis składników o znanym działaniu terapeutycznym lub znaczniki (wzór cząsteczkowy, względna masa cząsteczkowa, wzór strukturalny, włączając względną i absolutną stereochemię) jak również inny składnik (-i).

Aby udokumentować sekcję dotyczącą producenta substancji ziołowej, dostarcza się, gdzie stosowne, nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego dostawcy, włączając kontrahentów i każde proponowane miejsce lub urządzenia objęte produkcją/zestawianiem i badaniem substancji ziołowej.

Aby udokumentować sekcję dotyczącą wytwórcy preparatu ziołowego, dostarcza się, gdzie stosowne, nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego dostawcy, włączając kontrahentów i każde proponowane miejsce lub urządzenia objęte produkcją i badaniem preparatu ziołowego.

W odniesieniu do opisu procesu produkcyjnego i kontroli procesu dla substancji ziołowej, informację dostarcza się w stosownym opisie produkcji roślin i ich zbierania, włączając źródło geograficzne rośliny lekarskiej i uprawy, zbioru, suszenia i warunki przechowywania.

W odniesieniu do opisu procesu produkcyjnego i kontroli procesu dla preparatu ziołowego, informacje dostarcza się w stosownym opisie produkcji preparatu ziołowego, włączając opis obróbki, rozpuszczalniki i odczynniki, etapy oczyszczania i normalizacji.

W odniesieniu do ewolucji procesu wytwarzania, należy dostarczyć krótkie podsumowanie rozwoju substancji ziołowej(-ych) i preparatu ziołowego(-ych), tam gdzie stosowne, rozważając proponowane drogi podania i użycia. Tam, gdzie stosowne rozważa się wyniki porównujące skład fitochemiczny substancji ziołowych i preparatów ziołowych, używając na poparcie dane bibliograficzne oraz, tam gdzie stosowne substancje ziołowe i preparaty ziołowe zawarte jako substancja czynna(-e) w ziołowych produktach leczniczych.

▼M2

W odniesieniu do wyjaśnienia struktury i innych właściwości substancji ziołowej, dostarcza się informacje o charakterystyce botanicznej, makroskopowej, mikroskopowej, fitochemicznej i aktywności biologicznej, jeżeli konieczne.

W odniesieniu do wyjaśnienia struktury i innych właściwości preparatu ziołowego, dostarcza się informacje o charakterystyce botanicznej, makroskopowej, mikroskopowej, fitochemicznej i aktywności biologicznej, jeżeli konieczne.

Gdzie właściwe, dostarcza się specyfikacje dla substancji ziołowej(-ych) i preparatu ziołowego(-ych).

Tam gdzie stosowne, dostarcza się procedury analityczne używane do badania substancji ziołowej(-ych) i preparatu(-ów) ziołowego(-ych).

W odniesieniu do zatwierdzania procedur analitycznych, dostarcza się, gdzie stosowne, informacje o zatwierdzeniu procedur analitycznych stosowanych do badania substancji ziołowych i preparatów ziołowych, włączając dane doświadczalne.

W odniesieniu do analiz serii, opis serii i wyników analizy serii dla substancji ziołowych i preparatów ziołowych, tam gdzie stosowne, dostarcza się, włączając te dla substancji farmakopealnych.

Podaje się uzasadnienie, tam gdzie stosowne, dla specyfikacji substancji ziołowych i preparatów ziołowych.

Tam gdzie stosowne, podaje się informacje o wzorcach i materiałach odniesienia używanych dla badań substancji ziołowych i preparatów.

Tam gdzie substancja ziołowa lub preparat ziołowy jest przedmiotem monografii, wnioskodawca zwraca się o świadectwo zgodności, przyznany przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków.

2) Ziołowe produkty lecznicze

W odniesieniu do ewolucji receptury, dostarcza się krótkie podsumowanie opisujące rozwój ziołowego produktu leczniczego, przyjmując do rozważań proponowane drogi podania i użycia. Wyniki porównawcze składu fitochemicznego stosowanego produktu oparte o dane bibliograficzne oraz zastosowanego ziołowego produktu leczniczego są rozważane, tam gdzie to stosowne.

5. SIEROCE PRODUKTY LECZNICZE

— W przypadku sierocych produktów leczniczych w rozumieniu rozporządzenia (WE) nr 141/2000, stosuje się przepisy ogólne części II-6 (wyjątkowe okoliczności). Wnioskodawca musi zatem usprawiedliwić w podsumowaniach nieklinicznych i klinicznych, przyczyny dla których nie jest możliwe dostarczenie kompletnej informacji o równowadze korzyści/ryzyka dla danego sierocego produktu leczniczego.

— Jeżeli wnioskodawca wnioskujący o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla sierocego produktu leczniczego przywołuje przepisy art. 10 ust. 1 lit. a) ii) i części II-1 niniejszego załącznika (ugruntowane pozycja w leczeniu), systematyczne i udokumentowane użycie odnośnej substancji odnosi się — w drodze uchylenia — do użycia tej substancji zgodnie z przepisami art. 5 niniejszej dyrektywy.

▼M9

CZĘŚĆ IV

PRODUKTY LECZNICZE TERAPII ZAAWANSOWANEJ

1. WPROWADZENIE

Wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych terapii zaawansowanej określonych w art. 2 ust. 1 lit. a) rozporządzenia (WE) nr 1394/2007, spełniają wymagania (moduły 1, 2, 3, 4 i 5) opisane w części I niniejszego załącznika.

Stosuje się wymagania techniczne zawarte w modułach 3, 4 i 5, dotyczące biologicznych produktów leczniczych, tak jak opisano to w części I niniejszego załącznika. W szczególnych wymaganiach dla produktów leczniczych terapii zaawansowanej opisanych w sekcjach 3, 4 i 5 niniejszej części wyjaśniono, w jaki sposób wymagania zawarte w części I stosuje się do produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Ponadto, w stosownych przypadkach, uwzględniając specyfikę produktów leczniczych terapii zaawansowanej, określono dodatkowe wymagania.

Z uwagi na szczególny charakter produktów leczniczych terapii zaawansowanej, w celu określenia zakresu nieklinicznych i klinicznych danych odpowiedniej jakości, które należy dołączyć do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, można zastosować podejście oparte na analizie ryzyka, zgodnie z wytycznymi naukowymi odnoszącymi się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych określonymi w pkt 4 „Wprowadzenie i zasady ogólne”.

Analiza ryzyka może objąć wszystkie etapy rozwoju produktu. Czynniki ryzyka, które można uwzględnić, obejmują: pochodzenie komórek (autologiczne, alogeniczne, ksenogenne), zdolność do rozmnażania się lub różnicowania oraz wywoływania reakcji odpornościowej, stopień manipulacji komórkami, połączenie komórek z cząsteczkami bioaktywnymi lub materiałami strukturalnymi, charakter produktów leczniczych terapii genowej, zakres w jakim używane *in vivo* wirusy i drobnoustroje są zdolne do replikacji, stopień integracji sekwencji kwasu nukleinowego lub genów z genomem, aktywność w długim okresie czasu, ryzyko onkogenności oraz sposób podawania lub używania.

W analizie ryzyka można również uwzględnić odpowiednie dostępne dane niekliniczne i kliniczne lub doświadczenie z innymi pokrewnymi produktami leczniczymi terapii zaawansowanej.

Wszelkie odstępstwa od wymogów niniejszego załącznika muszą być naukowo uzasadnione w module 2 dokumentacji dołączonej do wniosku. W przypadku gdy stosuje się opisaną powyżej analizę ryzyka, należy również włączyć jej opis do modułu 2. W tym przypadku należy omówić zastosowaną metodologię, rodzaj zidentyfikowanego ryzyka i implikacje podejścia opartego na analizie ryzyka dla programu rozwoju i oceny oraz opisać wszelkie odchylenia od wymogów niniejszego załącznika wynikające z analizy ryzyka.

2. DEFINICJE

Oprócz definicji zawartych w rozporządzeniu (WE) nr 1394/2007, do celów niniejszego załącznika stosuje się definicje określone w sekcjach 2.1 i 2.2.

2.1. **Produkt leczniczy terapii genowej**

Produkt leczniczy terapii genowej oznacza biologiczny produkt leczniczy, który posiada następujące właściwości:

a) zawiera substancję czynną zawierającą lub składającą się z rekombinowanego kwasu nukleinowego stosowaną lub podawaną ludziom w celu regulacji, naprawy, zastąpienia, dodania lub usunięcia sekwencji genetycznej;

▼M9

b) jego skutki terapeutyczne, profilaktyczne lub diagnostyczne wiążą się bezpośrednio z zawartą w nim sekwencją rekombinowanego kwasu nukleinowego lub z produktem ekspresji genetycznej tej sekwencji.

Produkty lecznicze terapii genowej nie obejmują szczepionek przeciwko chorobom zakaźnym.

2.2. **Produkt leczniczy somatycznej terapii komórkowej**

Produkt leczniczy somatycznej terapii komórkowej oznacza biologiczny produkt leczniczy, który posiada następujące właściwości:

a) zawiera lub składa się z komórek lub tkanek, które poddano znaczącej manipulacji w celu zmiany charakterystyki biologicznej, funkcji fizjologicznych lub właściwości strukturalnych istotnych dla zamierzonego klinicznego zastosowania, lub z komórek lub tkanek, które nie są przeznaczone do tej samej podstawowej funkcji lub tych samych podstawowych funkcji u biorcy co u dawcy;

b) jest stosowany lub podawany ludziom w celu leczenia, zapobiegania chorobom lub ich diagnozowania, poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne komórek lub tkanek lub jest prezentowany jako posiadający takie właściwości.

Do celów lit. a) manipulacje wymienione w szczególności w załączniku I do rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 nie są uznawane za znaczące manipulacje.

3. SZCZEGÓLNE WYMAGANIA DOTYCZĄCE MODUŁU 3

3.1. **Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej**

Należy przedstawić opis systemu umożliwiającego śledzenie, który zamierza ustanowić i utrzymać posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, aby zapewnić możliwość prześledzenia drogi danego produktu oraz związanych z nim materiałów wyjściowych i surowców, włącznie z wszystkimi substancjami mającymi kontakt z komórkami lub tkankami, które może zawierać, od źródła, poprzez wytwarzanie, pakowanie, przechowywanie, transport oraz dostarczanie do szpitala, instytucji lub prywatnego zakładu opieki zdrowotnej, w których produkt ten jest stosowany.

System umożliwiający śledzenie uzupełnia wymogi ustanowione na mocy dyrektywy 2004/23/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ([1]), w odniesieniu do komórek i tkanek ludzkich z wyjątkiem komórek krwi, oraz dyrektywy 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, w odniesieniu do komórek krwi ludzkiej, i jest z nimi zgodny.

3.2. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej**

3.2.1. *Wprowadzenie: gotowy produkt, substancja czynna i materiały wyjściowe*

3.2.1.1. Produkt leczniczy terapii genowej zawierający sekwencję (sekwencje) rekombinowanego kwasu nukleinowego lub genetycznie zmodyfikowanych mikroorganizmów lub wirusów

Gotowy produkt leczniczy składa się z sekwencji kwasu nukleinowego lub genetycznie zmodyfikowanych mikroorganizmów lub wirusów zawartych w postaci farmaceutycznej w swoim końcowym bezpośrednim opakowaniu. Gotowy produkt leczniczy może być połączony z wyrobem medycznym lub aktywnym wyrobem medycznym do implantacji.

([1]) Dz.U. L 102 z 7.4.2004, s. 48.

▼M9

Substancja czynna składa się z sekwencji kwasu nukleinowego lub genetycznie zmodyfikowanego(-ych) mikroorganizmu(-ów) lub wirusa(-ów).

3.2.1.2. Produkty lecznicze terapii genowej zawierające komórki zmodyfikowane genetycznie

Gotowy produkt leczniczy składa się z komórek zmodyfikowanych genetycznie zawartych w postaci farmaceutycznej w swoim końcowym bezpośrednim opakowaniu. Gotowy produkt leczniczy może być połączony z wyrobem medycznym lub aktywnym wyrobem medycznym do implantacji.

Substancja czynna składa się z komórek genetycznie zmodyfikowanych przez jeden z produktów wymienionych w sekcji 3.2.1.1 powyżej.

3.2.1.3. W przypadku produktów składających się z wirusów lub wektorów wirusowych materiałami wyjściowymi są składniki, z których otrzymuje się wektora wirusowego, tj. szczep macierzysty wektora wirusowego lub plazmidy stosowane do transfekcji komórek pakujących oraz banku macierzystego linii pakującej.

3.2.1.4. W przypadku produktów składających się z plazmidów, wektorów niewirusowych i genetycznie zmodyfikowanego(-ych) mikroorganizmu(-ów) innego(-ych) niż wirusy lub wektory wirusowe materiałami wyjściowymi są składniki stosowane do wytworzenia komórki produkującej, tj. plazmid, bakteria gospodarz oraz bank macierzysty rekombinowanych komórek drobnoustrojów.

3.2.1.5. W przypadku komórek genetycznie zmodyfikowanych materiałami wyjściowymi są składniki stosowane do otrzymania komórek genetycznie zmodyfikowanych, tj. materiały wyjściowe do wytworzenia wektora, wektor oraz ludzkie lub zwierzęce komórki. Zasady dobrej praktyki wytwarzania obowiązują od systemu banku stosowanego do wytworzenia wektora.

3.2.2. *Szczególne wymagania*

Oprócz wymogów określonych w sekcjach 3.2.1 i 3.2.2 części I niniejszego załącznika, stosuje się następujące wymagania:

a) Dostarczane są informacje dotyczące wszystkich materiałów wyjściowych stosowanych do wytwarzania substancji czynnej, włącznie z produktami niezbędnymi do modyfikacji genetycznej ludzkich lub zwierzęcych komórek oraz, w stosownych przypadkach, dalszej hodowli i konserwacji genetycznie zmodyfikowanych komórek, biorąc pod uwagę możliwy brak etapów oczyszczania.

b) Dla produktów zawierających mikroorganizm lub wirus dostarczane są dane dotyczące modyfikacji genetycznej, analizy sekwencji, atenuacji wirulencji, tropizmu dla specyficznych tkanek i rodzajów komórek, zależności mikroorganizmu lub wirusa od cyklu komórkowego, patogenności i charakterystyki macierzystego szczepu.

c) W odpowiednich sekcjach dokumentacji opisuje się zanieczyszczenia związane z procesem oraz zanieczyszczenia związane z produktem, w szczególności zdolne do replikacji zanieczyszczenia wirusowe, jeżeli wektor zaprojektowano jako niezdolny do replikacji.

d) Dla plazmidów dokonuje się kwantyfikacji różnych form plazmidów przez cały okres przechowywania produktu.

e) Dla komórek zmodyfikowanych genetycznie bada się właściwości komórek przed i po modyfikacji genetycznej, a także przed i po każdej kolejnej procedurze zamrażania/przechowywania.

Dla komórek zmodyfikowanych genetycznie poza szczególnymi wymaganiami dotyczącymi produktów leczniczych terapii genowej stosuje się wymogi jakości dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej (zob. sekcja 3.3).

▼M9

3.3. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej**

3.3.1. *Wprowadzenie: gotowy produkt, substancja czynna i materiały wyjściowe*

Gotowy produkt leczniczy składa się z substancji czynnej zawartej w postaci farmaceutycznej w swoim końcowym bezpośrednim opakowaniu oraz, dla produktów leczniczych skojarzonej terapii zaawansowanej, w swoim końcowym składzie.

Substancja czynna składa się ze zmodyfikowanych komórek lub tkanek.

Dodatkowe substancje (np. podłoża, matryce, urządzenia, biomateriały, biocząsteczki lub inne składniki) połączone z manipulowanymi komórkami i stanowiące ich integralną część uznaje się za materiały wyjściowe, nawet jeśli nie są one pochodzenia biologicznego.

Materiały używane w trakcie wytwarzania substancji czynnej (np. pożywki, czynniki wzrostu), które nie wchodzą w skład substancji czynnej, uznaje się za surowce.

3.3.2. *Szczególne wymagania*

Oprócz wymogów określonych w sekcjach 3.2.1 i 3.2.2 części I niniejszego załącznika, stosuje się następujące wymagania:

3.3.2.1. Materiały wyjściowe

a) Dostarcza się informacje zbiorcze dotyczące oddawania, pobierania i testowania tkanek i komórek ludzkich stosowanych jako materiały wyjściowe, zgodnie z dyrektywą 2004/23/WE. Jeżeli nieprawidłowe komórki lub tkanki (np. tkanka nowotworowa) stosowane są jako materiały wyjściowe, należy uzasadnić ich użycie.

b) Jeżeli łączy się populacje komórek alogenicznych, należy opisać strategie łączenia i środki umożliwiające ich śledzenie.

c) Potencjalną zmienność wprowadzoną poprzez komórki i tkanki pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego należy uwzględnić przy zatwierdzaniu procesu wytwarzania, określaniu charakterystyki substancji czynnej i gotowego produktu, rozwoju badań, określaniu specyfikacji i trwałości.

d) Dla ksenogennych produktów pochodzenia komórkowego dostarcza się informacje dotyczące pochodzenia zwierząt (takie jak pochodzenie geograficzne, hodowla zwierząt, wiek), szczególnych kryteriów akceptacji, środków zapobiegania i monitorowania infekcji u zwierząt dawców, badań zwierząt na czynniki zakaźne (w tym na pionowo przenoszone drobnoustroje i wirusy) oraz informacje o odpowiednich pomieszczeniach dla zwierząt.

e) W przypadku produktów pochodzenia komórkowego pochodzących od zwierząt zmodyfikowanych genetycznie opisuje się szczególne właściwości komórek związane z modyfikacją genetyczną. Dostarcza się szczegółowy opis metody hodowli i charakterystykę zwierzęcia transgenicznego.

f) Dla modyfikacji genetycznej komórek stosuje się wymogi techniczne określone w sekcji 3.2.

g) Opisuje się i uzasadnia procedury badania wszelkich dodatkowych substancji (np. podłoży, matryc, urządzeń, biomateriałów, biocząsteczek lub innych składników), połączonych ze zmodyfikowanymi komórkami i stanowiących ich integralną część.

▼M9

h) Dla podłoży, matryc i urządzeń, objętych zakresem definicji wyrobu medycznego, lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji, dostarcza się informacje do oceny produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej wymagane zgodnie z sekcją 3.4.

3.3.2.2. Proces wytwarzania

a) Proces wytwarzania zatwierdza się, aby zapewnić stabilność procesu i wyrównany poziom poszczególnych serii, integralność czynnościową komórek w całym procesie wytwarzania i transporcie, aż do momentu zastosowania lub podania oraz odpowiedni stan zróżnicowania.

b) Jeżeli komórki są hodowane bezpośrednio wewnątrz lub na matrycy, podłożu lub urządzeniu, dostarcza się informacje o zatwierdzeniu procesu hodowli komórek, w odniesieniu do wzrostu komórek, funkcji i integralności połączenia.

3.3.2.3. Charakterystyka i strategia kontroli

a) Dostarcza się istotne informacje na temat charakterystyki populacji komórek lub mieszaniny komórek dotyczące ich identyfikacji, czystości (ubocznych środków drobnoustrojowych i zanieczyszczeń komórkowych), zdolności do przeżycia, potencji, kariologii, tumorogenności i przydatności do zamierzonego zastosowania medycznego. Wykazuje się genetyczną stabilność komórek.

b) Dostarcza się dane jakościowe oraz, jeżeli jest to możliwe, dane ilościowe dotyczące zanieczyszczeń związanych z procesem oraz produktem, a także wszelkie materiały, które podczas wytwarzania mogą wprowadzić produkty degradacji. Uzasadnia się zakres określania zanieczyszczeń.

c) Jeżeli niektórych badań uwalniania nie można przeprowadzić na substancji czynnej lub gotowym produkcie, a jedynie na głównych produktach pośrednich lub jako badania w trakcie procesu, należy to uzasadnić.

d) Jeżeli cząsteczki aktywne biologicznie (takie jak czynniki wzrostu, cytokininy) są obecne jako składniki produktu pochodzenia komórkowego, charakteryzuje się ich wpływ i interakcje z innymi składnikami substancji czynnej.

e) Jeżeli struktura trójwymiarowa stanowi część zamierzonej funkcji, to część charakterystyki dla tych produktów pochodzenia komórkowego stanowią stan zróżnicowania, strukturalna i funkcjonalna organizacja komórek oraz, w stosownych przypadkach, utworzona matryca pozakomórkowa. W razie potrzeby charakterystykę fizykochemiczną uzupełnia się badaniami nieklinicznymi.

3.3.2.4. Zaróbki

Dla zaróbki(-ek) używanej(-ych) w produktach pochodzenia komórkowego lub tkankowego (np. składników pożywki lub podłoża transportowego) stosuje się wymagania dotyczące nowych zaróbek ustanowione w części I niniejszego załącznika, chyba że istnieją dane dotyczące interakcji pomiędzy komórkami lub tkankami oraz zaróbkami.

3.3.2.5. Badania rozwojowe

Opis programu rozwojowego obejmuje wybór materiałów i procesów. W szczególności omawia się w nim integralność populacji komórek w końcowym składzie.

3.3.2.6. Materiały odniesienia

Opisuje się i dokumentuje istotny i specyficzny dla substancji czynnej lub gotowego produktu wzorzec odniesienia.

▼M9

3.4. **Szczególne wymagania dotyczące produktów leczniczych terapii zaawansowanej zawierających wyroby**

3.4.1. *Produkt leczniczy terapii zaawansowanej zawierający wyroby określony w art. 7 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007*

Dostarcza się opis właściwości fizycznych i działania produktu oraz opis metod projektowania produktu.

Opisuje się oddziaływania i zgodność pomiędzy genami, komórkami lub tkankami oraz składnikami strukturalnymi.

3.4.2. *Produkty lecznicze skojarzonej terapii zaawansowanej określone w art. 2 ust. 1 lit. d) rozporządzenia (WE) nr 1394/2007*

Dla części komórkowej lub tkankowej produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej stosuje się szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej określone w sekcji 3.3, a w przypadku komórek zmodyfikowanych genetycznie, szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej określone w sekcji 3.2.

Wyrób medyczny lub aktywny wyrób medyczny do implantacji może stanowić integralną część substancji czynnej. Jeżeli wyrób medyczny lub aktywny wyrób medyczny do implantacji jest połączony z komórkami w czasie wytwarzania, stosowania lub podawania gotowych produktów, uznaje się go za integralną część gotowego produktu.

Dostarcza się informacje związane z wyrobem medycznym, lub aktywnym wyrobem medycznym do implantacji (który stanowi integralną część substancji czynnej lub gotowego produktu) istotne dla oceny produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej. Informacje te obejmują:

a) Informacje dotyczące wyboru i zamierzonej funkcji wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji oraz wykazanie zgodności wyrobu z innymi składnikami produktu.

b) Dowód zgodności części wyrobu medycznego z zasadniczymi wymogami ustanowionymi w załączniku I do dyrektywy Rady 93/42/EWG ([1]), lub zgodności części aktywnego wyrobu medycznego do implantacji z zasadniczymi wymogami ustanowionymi w załączniku 1 do dyrektywy Rady 90/385/EWG ([2]).

c) W stosownych przypadkach dowód zgodności wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji z wymogami dotyczącymi BSE/TSE ustanowionymi w dyrektywie Komisji 2003/32/WE ([3]).

d) Jeśli jest to możliwe, wyniki każdej oceny części wyrobu medycznego lub części aktywnego wyrobu medycznego do implantacji dokonanej przez jednostkę notyfikowaną zgodnie z dyrektywą 93/42/EWG lub dyrektywą 90/385/EWG.

Jednostka notyfikowana, która przeprowadziła ocenę, o której mowa w pkt d) niniejszej sekcji, udostępnia na żądanie właściwego organu oceniającego wniosek wszelkie informacje związane z wynikami oceny zgodnie z dyrektywą 93/42/EWG lub dyrektywą 90/385/EWG. Może to obejmować informacje i dokumenty zawarte w danym wniosku o ocenę zgodności, jeśli jest to konieczne dla oceny całego produktu leczniczego skojarzonej terapii zaawansowanej.

([1]) Dz.U. L 169 z 12.7.1993, s. 1.
([2]) Dz.U. L 189 z 20.7.1990, s. 17.
([3]) Dz.U. L 105 z 26.4.2003, s. 18.

▼M9

4. SZCZEGÓLNE WYMAGANIA DOTYCZĄCE MODUŁU 4

4.1. **Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej**

Wymagania zawarte w module 4 części I niniejszego załącznika dotyczącym badań farmakologicznych i toksykologicznych produktów medycznych nie zawsze są odpowiednie z powodu wyjątkowych i różnorodnych biologicznych i strukturalnych właściwości produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Wymogi techniczne zawarte w poniższych sekcjach 4.1, 4.2 i 4.3 wyjaśniają, w jaki sposób wymagania określone w części I niniejszego załącznika stosuje się do produktów leczniczych terapii zaawansowanej. W stosownych przypadkach określono nowe wymagania, uwzględniając specyfikę produktów leczniczych terapii zaawansowanej.

Przesłanki dla rozwoju nieklinicznego i kryteria doboru właściwych gatunków i modeli (*in vitro* i *in vivo*) omawia się i uzasadnia w przeglądzie nieklinicznym. Wybrane zwierzęce modele mogą obejmować zwierzęta mające obniżoną odporność, zwierzęta typu knockout, humanizowane lub transgeniczne. Należy uwzględnić użycie modeli homologicznych (np. komórki myszy analizowane u myszy) lub modeli choroby, szczególnie w przypadku badań immunogenności i immunotoksyczności.

Oprócz wymogów określonych w części I dostarcza się dane dotyczące bezpieczeństwa, zgodności i biokompatybilności wszystkich składników strukturalnych (takich jak podłoża, matryce i urządzenia) oraz wszelkich substancji dodatkowych (takich jak produkty komórkowe, biocząsteczki, biomateriały i substancje chemiczne) obecnych w gotowym produkcie. Bierze się pod uwagę ich fizyczne, mechaniczne, chemiczne i biologiczne właściwości.

4.2. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej**

Aby ustalić zasięg i rodzaj badań nieklinicznych niezbędnych do określenia odpowiedniego poziomu danych nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa, bierze się pod uwagę projekt i rodzaj produktu leczniczego terapii genowej.

4.2.1. *Farmakologia*

a) Badania (*in vitro* i *in vivo*) działań odnoszących się do proponowanego użycia terapeutycznego (tj. badania farmakodynamiczne polegające na udowodnieniu słuszności koncepcji) przedstawia się, wykorzystując modele i właściwe gatunki zwierząt, w celu wykazania, że sekwencja kwasu nukleinowego osiąga zamierzony cel (docelowy organ lub komórki) i spełnia swoją zamierzoną funkcję (poziom ekspresji i działalność funkcjonalną). W badaniach klinicznych przedstawia się czas działania sekwencji kwasu nukleinowego oraz proponowany schemat dawkowania.

b) Selektywność działania: Jeżeli produkt leczniczy terapii genowej ma mieć działanie selektywne lub swoiste, przedstawia się badania potwierdzające specyficzność i czas trwania jego funkcjonalności i działania w docelowych komórkach lub tkankach.

4.2.2. *Farmakokinetyka*

a) Badania biodystrybucji obejmują badania trwałości, klirensu (współczynnika oczyszczania) i mobilizacji. Badania biodystrybucji dodatkowo zajmują się ryzykiem transmisji do linii germinalnej.

b) Wyniki badań rozprzestrzeniania się i ryzyka przeniesienia na osoby trzecie przekazuje się wraz z oceną ryzyka dla środowiska, chyba że postanowiono inaczej i odpowiednio uzasadniono we wniosku rodzajem produktu.

▼M9

4.2.3. *Toksykologia*

a) Ocenia się toksyczność gotowego produktu leczniczego terapii genowej. Ponadto, w zależności od rodzaju produktu, należy rozważyć indywidualne badanie substancji czynnej i zaróbek oraz ocenić skutek *in vivo* produktów związanych z ekspresją sekwencji kwasu nukleinowego, które nie mają spełniać funkcji fizjologicznej.

b) Badania toksyczności po podaniu jednorazowym można połączyć z badaniami bezpieczeństwa farmakologicznego i farmakokinetycznego, np. w celu zbadania trwałości.

c) W przypadku gdy przewiduje się wielokrotne podawanie ludziom, przedstawia się badania toksyczności dla dawki powtarzalnej. Sposób i schemat podawania powinien ściśle odpowiadać planowanemu dawkowaniu. W przypadkach gdy podanie jednorazowe może spowodować przedłużenie działania sekwencji kwasu nukleinowego u ludzi, należy rozważyć przeprowadzenie badań toksyczności po podaniu wielokrotnym. Czas trwania takich badań może być dłuższy niż w standardowych badaniach toksyczności, w zależności od trwałości produktu leczniczego terapii genowej oraz przewidywanego potencjalnego ryzyka. Przedstawia się uzasadnienie czasu trwania badań.

d) Badana jest genotoksyczność. Standardowe badania genotoksyczności prowadzone są jednak wyłącznie, jeżeli są niezbędne do zbadania określonego zanieczyszczenia lub składnika systemu dostawy.

e) Badana jest rakotwórczość. Nie są wymagane standardowe, przeprowadzane na gryzoniach badania rakotwórczości, obejmujące cały okres ich życia. W zależności od rodzaju produktu należy jednak ocenić potencjał tumorogenny na odpowiednich modelach *in vivo*/*in vitro*.

f) Toksyczność dla reprodukcji i rozwoju: Przedstawia się badania wpływu na płodność i ogólne funkcje reprodukcyjne. Przedstawia się badania embriotoksyczności, fetotoksyczności i toksyczności okołoporodowej oraz badania transmisji do linii germinalnej, chyba że postanowiono inaczej i odpowiednio uzasadniono we wniosku rodzajem produktu.

g) Dodatkowe badania toksyczności

— Badania integracji: dla każdego produktu leczniczego terapii genowej przedstawia się badania integracji, chyba że nieprzeprowadzenie tych badań jest naukowo uzasadnione, np. jeżeli sekwencje kwasu nukleinowego nie zostaną wprowadzone do jądra komórkowego. Dla produktów leczniczych terapii genowej, w przypadku których nie oczekuje się zdolności do integracji, przeprowadza się badania integracji, jeżeli dane dotyczące biodystrybucji wskazują na niebezpieczeństwo transmisji do linii germinalnej.

— Immunogenność i immunotoksyczność: bada się potencjalne skutki immunogenne i immunotoksyczne.

4.3. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej**

4.3.1. *Farmakologia*

a) Pierwotne badania farmakologiczne powinny pozwolić na udowodnienie słuszności koncepcji. Bada się interakcję produktów pochodzenia komórkowego z otaczającą je tkanką.

b) Określa się ilość produktu niezbędną do osiągnięcia pożądanego efektu terapeutycznego/skuteczną dawkę oraz, w zależności od rodzaju produktu, częstotliwość dozowania.

▼M9

c) Uwzględnia się wtórne badania farmakologiczne, aby ocenić potencjalne efekty fizjologiczne, niezwiązane z pożądanym efektem terapeutycznym produktu leczniczego somatycznej terapii komórkowej, produktu inżynierii tkankowej lub dodatkowych substancji, ponieważ poza będącym(i) przedmiotem zainteresowania białkiem(-ami) mogą być wydzielane cząsteczki aktywne biologicznie lub będące przedmiotem zainteresowania białko(-a) może(-gą) mieć niepożądane miejsca docelowe.

4.3.2. *Farmakokinetyka*

a) Nie wymaga się konwencjonalnych badań farmakokinetycznych w celu zbadania wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania. Bada się jednak parametry takie jak zdolność do przeżycia, długość życia, dystrybucja, wzrost, zróżnicowanie oraz migracje, chyba że postanowiono inaczej i odpowiednio uzasadniono we wniosku rodzajem produktu.

b) Dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej i produktów inżynierii tkankowej wytwarzających biocząsteczki czynne układowo bada się dystrybucję, czas trwania i poziom ekspresji tych cząsteczek.

4.3.3. *Toksykologia*

a) Ocenia się toksyczność gotowego produktu. Bierze się pod uwagę indywidualne badanie substancji czynnej(-ych), zaróbek, dodatkowych substancji oraz wszelkich zanieczyszczeń związanych z procesem.

b) Czas trwania obserwacji może być dłuższy niż w standardowych badaniach toksyczności; uwzględnia się przewidywany cykl życia produktu leczniczego, łącznie z jego profilem farmakodynamicznym i farmakokinetycznym. Uzasadnia się czas trwania obserwacji.

c) Konwencjonalne badania rakotwórczości i genotoksyczności nie są wymagane, z wyjątkiem badania tumorogennego potencjału produktu.

d) Bada się potencjalne skutki immunogenne i immunotoksyczne.

e) W przypadku produktów pochodzenia komórkowego zawierających komórki zwierzęce bierze się pod uwagę związane z nimi szczególne obawy dotyczące bezpieczeństwa, np. ryzyko przeniesienia na ludzi patogenów ksenogennych.

5. SZCZEGÓLNE WYMAGANIA DOTYCZĄCE MODUŁU 5

5.1. **Szczególne wymagania dla wszystkich produktów leczniczych terapii zaawansowanej**

5.1.1. Szczególne wymagania w tej sekcji części IV są wymaganiami dodanymi do wymogów zawartych w module 5 części I niniejszego załącznika.

5.1.2. W przypadku gdy zastosowanie kliniczne produktów leczniczych terapii zaawansowanej wymaga specyficznej terapii towarzyszącej i obejmuje procedury chirurgiczne, należy zbadać i opisać całą procedurę terapii. Dostarcza się informacje dotyczące standaryzacji i optymalizacji tych procedur w trakcie rozwoju klinicznego.

Jeżeli wyroby medyczne zastosowane podczas procedury chirurgicznej stosowania, implantacji lub podawania produktu leczniczego terapii zaawansowanej mogą mieć wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo produktu terapii zaawansowanej dostarcza się informacje dotyczące tych wyrobów.

Określa się specjalistyczne kompetencje wymagane do stosowania, implantacji, podawania lub dla działań uzupełniających. W razie potrzeby przedstawia się plan szkolenia pracowników służby zdrowia w zakresie procedur używania, stosowania, implantacji lub podawania tych produktów.

▼M9

5.1.3. Biorąc pod uwagę, że ze względu na charakter produktów leczniczych terapii zaawansowanej ich proces wytwarzania może się zmienić w trakcie rozwoju klinicznego, mogą być wymagane dodatkowe badania w celu wykazania porównywalności.

5.1.4. Podczas rozwoju klinicznego uwzględnia się ryzyko wynikające z potencjalnych czynników zakaźnych lub użycia materiałów pochodzenia zwierzęcego oraz środki podejmowane w celu ograniczenia takiego ryzyka.

5.1.5. Dobór dawek i schemat użycia określa się na podstawie badań nad dawkowaniem.

5.1.6. Skuteczność proponowanych wskazań należy wykazać poprzez odpowiednie wyniki badań klinicznych, w których zastosowano klinicznie punkty końcowe istotne dla zamierzonego zastosowania. W pewnych warunkach klinicznych mogą być wymagane dowody na długotrwałą skuteczność. Przedstawia się strategię oceny długotrwałej skuteczności.

5.1.7. Plan zarządzania ryzykiem obejmuje strategię długoterminowej realizacji zaleceń dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

5.1.8. Dla produktów leczniczych skojarzonej terapii zaawansowanej badania bezpieczeństwa i skuteczności są projektowane i prowadzone dla całego produktu terapii skojarzonej.

5.2. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych terapii genowej**

5.2.1. *Badania farmakokinetyczne na ludziach*

Badania farmakokinetyczne na ludziach obejmują następujące aspekty:

a) badania rozprzestrzeniania się w celu uwzględnienia wydalania produktów leczniczych terapii genowej;

b) badania biodystrybucji;

c) badania farmakokinetyczne produktu leczniczego i części cząsteczek odpowiadających za ekspresję genu (np. wyrażone białka lub sygnatury genomowe).

5.2.2. *Badania farmakodynamiczne na ludziach*

Badania farmakodynamiczne na ludziach dotyczą ekspresji i działania sekwencji kwasu nukleinowego po podaniu produktu leczniczego terapii genowej.

5.2.3. *Badania bezpieczeństwa*

Badania bezpieczeństwa obejmują następujące aspekty:

a) pojawienie się wektora zdolnego do replikacji;

b) pojawienie się nowych szczepów;

c) reasortyment istniejących sekwencji genomowych;

d) rozrost nowotworowy spowodowany mutagennością insercyjną.

5.3. **Szczególne wymagania dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej**

5.3.1. *Produkty lecznicze somatycznej terapii komórkowej, których działanie opiera się na wytwarzaniu określonej(-ych) aktywnej(-ych) biocząsteczki(-ek)*

Dla produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej, których działanie opiera się na wytwarzaniu określonej(-ych) aktywnej(-ych) biocząsteczki(-ek), uwzględnia się, jeśli to możliwe, profil farmakokinetyczny tych cząsteczek (w szczególności dystrybucję, czas trwania i poziom ekspresji).

▼M9

5.3.2. *Biodystrybucja, trwałość i długotrwałe zasiedlenie składników produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej*

W trakcie rozwoju klinicznego uwzględnia się biodystrybucję, trwałość i długotrwałe zasiedlenie składników produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej.

5.3.3. *Badania bezpieczeństwa*

Badania bezpieczeństwa obejmują następujące aspekty:

a) dystrybucję i wszczepienie po podaniu;

b) wszczepienie ektopowe;

c) transformację onkogenną oraz wierność linii komórkowej/tkankowej.

5.4. **Szczególne wymagania dla produktów inżynierii tkankowej**

5.4.1. *Badania farmakokinetyczne*

W przypadku gdy konwencjonalne badania farmakokinetyczne nie są istotne dla produktów inżynierii tkankowej, w trakcie rozwoju klinicznego uwzględnia się biodystrybucję, trwałość i degradację składników produktu inżynierii tkankowej.

5.4.2. *Badania farmakodynamiczne*

Badania farmakodynamiczne projektuje i dostosowuje się, uwzględniając specyfikę produktów inżynierii tkankowej. Należy udowodnić słuszność koncepcji i określić kinetykę produktu, umożliwiającą uzyskanie zamierzonej regeneracji, naprawy lub zamiany. Bierze się pod uwagę odpowiednie znaczniki farmakodynamiczne, związane z zamierzoną(-ymi) funkcją(-ami) i strukturą.

5.4.3. *Badania bezpieczeństwa*

Stosuje się przepisy sekcji 5.3.3.

▼B

ZAŁĄCZNIK II

CZĘŚĆ A

Uchylone dyrektywy, z kolejnymi zmianami (określonymi w art. 128)

Dyrektywa Rady 65/65/EWG (Dz.U. 22 z 9.2.1965, str. 369/65)

Dyrektywa Rady 66/454/EWG (Dz.U. 144 z 5.8.1966, str. 2658/66)

Dyrektywa Rady 75/319/EWG (Dz.U. L 147 z 9.6.1975, str. 13)

Dyrektywa Rady 83/570/EWG (Dz.U. L 332 z 28.11.1983, str. 1)

Dyrektywa Rady 87/21/EWG (Dz.U. L 15 z 17.1.1987, str. 36)

Dyrektywa Rady 89/341/EWG (Dz.U. L 142 z 25.5.1989, str. 11)

Dyrektywa Rady 92/27/EWG (Dz.U. L 113 z 30.4.1992, str. 8)

Dyrektywa Rady 93/39/EWG (Dz.U. L 214 z 24.8.1993, str. 22)

Dyrektywa Rady 75/318/EWG (Dz.U. L 147 z 9.6.1975, str. 1)

Dyrektywa Rady 83/570/EWG

Dyrektywa Rady 87/19/EWG (Dz.U. L 15 z 17.1.1987, str. 31)

Dyrektywa Rady 89/341/EWG

Dyrektywa Komisji 91/507/EWG (Dz.U. L 270 z 26.9.1991, str. 32)

Dyrektywa Rady 93/39/EWG

Dyrektywa Komisji 1999/82/WE (Dz.U. L 243 z 15.9.1999, str. 7)

Dyrektywa Komisji 1999/83/WE (Dz.U. L 243 z 15.9.1999, str. 9)

Dyrektywa Rady 75/319/EWG

Dyrektywa Rady 78/420/EWG (Dz.U. L 123 z 11.5.1978, str. 26)

Dyrektywa Rady 83/570/EWG

Dyrektywa Rady 89/341/EWG

Dyrektywa Rady 92/27/EWG

Dyrektywa Rady 93/39/EWG

Dyrektywa Komisji 2000/38/WE (Dz.U. L 139 z 10.6.2000, str. 28)

Dyrektywa Rady 89/342/EWG (Dz.U. L 142 z 25.5.1989, str. 14)

Dyrektywa Rady 89/343/EWG (Dz.U. L 142 z 25.5.1989, str. 16)

Dyrektywa Rady 89/381/EWG (Dz.U. L 181 z 28.6.1989, str. 44)

Dyrektywa Rady 92/25/EWG (Dz.U. L 113 z 30.4.1992, str. 1)

Dyrektywa Rady 92/26/EWG (Dz.U. L 113 z 30.4.1992, str. 5)

Dyrektywa Rady 92/27/EWG

Dyrektywa Rady 92/28/EWG (Dz.U. L 113 z 30.4.1992, str. 13)

Dyrektywa Rady 92/73/EWG (Dz.U. L 297 z 13.10.1992, str. 8)

▼B

CZĘŚĆ B

Terminy dla transpozycji do prawa krajowego (określone w art. 128)

Dyrektywa	Nieprzekraczalny termin przeniesienia
dyrektywa 65/65/EWG	31 grudnia 1966 r.
dyrektywa 66/454/EWG	—
dyrektywa 75/318/EWG	21 listopada 1976 r.
dyrektywa 75/319/EWG	21 listopada 1976 r.
dyrektywa 78/420/EWG	—
dyrektywa 83/570/EWG	31 października 1985 r.
dyrektywa 87/19/EWG	1 lipca 1987 r.
dyrektywa 87/21/EWG	1 lipca 1987 r. 1 stycznia 1992 r. ([1])
dyrektywa 89/341/EWG	1 stycznia 1992 r.
dyrektywa 89/342/EWG	1 stycznia 1992 r.
dyrektywa 89/343/EWG	1 stycznia 1992 r.
dyrektywa 89/381/EWG	1 stycznia 1992 r.
dyrektywa 91/507/EWG	1 stycznia 1992 r. ([2]) 1 stycznia 1995 r. ([3])
dyrektywa 92/25/EWG	1 stycznia 1993 r.
dyrektywa 92/26/EWG	1 stycznia 1993 r.
dyrektywa 92/27/EWG	1 stycznia 1993 r.
dyrektywa 92/28/EWG	1 stycznia 1993 r.
dyrektywa 92/73/EWG	31 grudnia 1993 r.
dyrektywa 93/39/EWG	1 stycznia 1995 r. ([4]) 1 stycznia 1998 r. ([5])
dyrektywa 1999/82/WE	1 stycznia 2000 r.
dyrektywa 1999/83/WE	1 marca 2000 r.
dyrektywa 2000/38/WE	5 grudnia 2001 r.

([1]) Nieprzekraczalny termin dla transpozycji mający zastosowanie do Grecji, Hiszpanii i Portugalii.
([2]) Z wyjątkiem części II sekcja A ppkt 3.3 załącznika.
([3]) Nieprzekraczalny termin transpozycji mający zastosowanie do części II sekcja A ppkt 3.3 załącznika.
([4]) Z wyjątkiem odniesienia do art. 1 ust. 6.
([5]) Nieprzekraczalny termin transpozycji mający zastosowanie do art. 1 ust. 7.

▼B

ZAŁĄCZNIK III

TABELA KORELACJI

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 1 ust. 1-3	art. 1 ust. 1-3										
art. 1 ust. 4			Załącznik	art. 1 ust. 1 i 2							
art. 1 ust. 5											art. 1
art. 1 ust. 6-9					art. 1 ust. 2						
art. 1 ust. 10						art. 1 ust. 1					
art. 1 ust. 11-16			art. 29b ust. 1								
art. 1 ust. 17 i 18							art. 1 ust. 2				
art. 1 ust. 19								art. 1 ust. 2 zdanie drugie			
art. 1 ust. 20-26									art. 1 ust. 2		
art. 1 ust. 27			art. 8 ust. 1								
art. 1 ust. 28			art. 10 ust. 1								

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 2	art. 2 ust. 1										
art. 3 ust. 1 i 2	art. 1 ust. 4 i 5 art. 2 ust. 3 tiret pierwsze										
art. 3 ust. 3 i 4	art. 2 ust. 3 tiret drugie trzecie										
art. 3 ust. 5					art. 1 ust. 1						
art. 3 ust. 6						art. 1 ust. 2					
art. 4 ust. 1					art. 1 ust. 3						
art. 4 ust. 2						art. 1 ust. 3					
art. 4 ust. 3	art. 3 akapit drugi										
art. 4 ust. 4	art. 6										
art. 5	art. 2 ust. 4										
art. 6 ust. 1	art. 3 ust. 1										
art. 6 ust. 2					art. 2 zdanie pierwsze						

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 7					art. 2 zdanie drugie						
art. 8 ust. 1 i 2	art. 4 ust. 1 i 2										
art. 8 ust. 3 lit. a)-e)	art. 4 akapit trzeci pkt 1-5	art. 1 akapit pierwszy									
art. 8 ust. 3 lit. f)-i)	art. 4 akapit trzeci pkt i ppkt 6-8.1										
art. 8 ust. 3 lit. j)- 1)	art. 4 akapit trzeci pkt 9-11										
art. 9					art. 3						
art. 10 ust. 1	art. 4 akapit trzeci pkt 8.2										
art. 10 ust. 2		art. 1 ust. 2									
art. 11 pkt i ppkt 1-5.3	art. 4a pkt i ppkt 1-5.3										
art. 11 ppkt 5.4	art. 4a ppkt 5.4			art. 3							

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 11, ppkt 5.5-6.4	art. 4a pkt i ppkt 5.5-6.4										
art. 11 ppkt 6.5	art. 4a ppkt 6.6										
art. 11 pkt 7	art. 4a ppkt 6.5										
art. 11 pkt 8-9					art. 4						
art. 12 ust. 1			art. 1								
art. 12 ust. 2 i 3			art. 2								
art. 13											art. 6 ust. 1 i 2
art. 14 ust. 1 i 2											art. 7 ust. 1 i 4
art. 14 ust. 3											art. 4 akapit drugi
art. 15											art. 8
art. 16											art. 9
art. 17	art. 7										
art. 18	art. 7a										
art. 19			art. 4								
art. 20			art. 5								

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 21	art. 4b										
art. 22	art. 10 ust. 2										
art. 23	art. 9a										
art. 24	art. 10 ust. 1										
art. 25	art. 9										
art. 26	art. 5										
art. 27			art. 8								
art. 28 ust. 1			art. 9 ust. 3								
art. 28 ust. 2			art. 9 ust. 1								
art. 28 ust. 3			art. 9 ust. 2								
art. 28 ust. 4			art. 9 ust. 4								
art. 29			art. 10								
art. 30			art. 11								
art. 31			art. 12								
art. 32			art. 13								
art. 33			art. 14 ust. 1								
art. 34			art. 14 ust. 2-4								
art. 35			art. 15								

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 36			art. 15a								
art. 37			art. 15b								
art. 38			art. 15c								
art. 39			art. 14 ust. 5								
art. 40			art. 16								
art. 41			art. 17								
art. 42			art. 18								
art. 43			art. 20 ust. 1								
art. 44			art. 20 ust. 2								
art. 45			art. 20 ust. 3								
art. 46			art. 19								
art. 47			art. 19a								
art. 48			art. 21								
art. 49			art. 23								
art. 50			art. 24								
art. 51 ust. 1 i 2			art. 22 ust. 1								
art. 51 ust. 3			art. 22 ust. 2								
art. 52			art. 25								
art. 53											art. 3

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 54									art. 2 ust. 1		
art. 55									art. 3		
art. 56									art. 4 ust. 1		
art. 57									art. 5 ust. 2		
art. 58									art. 6		
art. 59									art. 7 ust. 1 i 2		
art. 60									art. 5 ust. 1 i art. 9		
art. 61									art. 10 ust. 1-4		
art. 62									art. 2 ust. 2 i art. 7 ust. 3		
art. 63 ust. 1									art. 4 ust. 2		
art. 63 ust. 2									art. 8		
art. 63 ust. 3									art. 10 ust. 5		

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 64									art. 11 ust. 1		
art. 65									art. 12		
art. 66					art. 5						
art. 67					art. 6 ust. 1						
art. 68											art. 2 ust. 2
art. 69											art. 7 ust. 2 i 3
art. 70								art. 2			
art. 71								art. 3			
art. 72								art. 4			
art. 73								art. 5 ust. 1			
art. 74								art. 5 ust. 2			
art. 75								art. 6 ust. 2			
art. 76							art. 2				
art. 77							art. 3				
art. 78							art. 4 ust. 1				
art. 79							art. 5				

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 80							art. 6				
art. 81							art. 7				
art. 82							art. 8				
art. 83							art. 9				
art. 84							art. 10				
art. 85											art. 9
art. 86										art. 1 ust. 3 i 4	
art. 87										art. 2	
art. 88										art. 3 ust. 1-6	
art. 89										art. 4	
art. 90										art. 5	
art. 91										art. 6	
art. 92										art. 7	
art. 93										art. 8	
art. 94										art. 9	
art. 95										art. 10	
art. 96										art. 11	
art. 97 ust. 1-4										art. 12 ust. 1 i 2	

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 97 ust. 5										art. 12 ust. 4	
art. 98										art. 13	
art. 99										art. 14	
art. 100											art. 6 ust. 3
art. 101			art. 29e								
art. 102			art. 29a								
art. 103			art. 29c								
art. 104			art. 29d								
art. 105			art. 29f								
art. 106 ust. 1			art. 29g								
art. 106 ust. 2			art. 29b akapit drugi								
art. 107			art. 29h								
art. 108			art. 29i								
art. 109						art. 3 ust. 1-3					
art. 110						art. 3 ust. 4					

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 111 ust. 1			art. 26 akapit pierwszy i drugi								
art. 111 ust. 2				art. 4 ust. 1							
art. 111 ust. 3			art. 26 akapit trzeci								
art. 112	art. 8		art. 27								
art. 113				art. 4 ust. 2		art. 4 ust. 2					
art. 114 ust. 1				art. 4 ust. 3							
art. 114 ust. 2						art. 4 ust. 3					
art. 115						art. 4 ust. 1					
art. 116	art. 11										
art. 117			art. 28								
art. 118			art. 29								
art. 119											art. 4 ust. 1
art. 120		art. 2a akapit pierwszy									
art. 121		art. 2b	art. 37a								

▼B

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 122			art. 30								
art. 123			art. 33								
art. 124											art. 5
art. 125	art. 12		art. 31				art. 4 ust. 2		art. 11 ust. 2	art. 12 ust. 3	
art. 126 akapit pierwszy	art. 21										
art. 126 akapit drugi			art. 32								
art. 127			art. 28a								
art. 128	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
art. 129	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
art. 130	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Załącznik I		Załącznik									
Załącznik II	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Załącznik III	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–