Tento text slúži výlučne ako dokumentačný nástroj a nemá žiadny právny účinok. Inštitúcie Únie nenesú nijakú zodpovednosť za jeho obsah. Autentické verzie príslušných aktov vrátane ich preambúl sú tie, ktoré boli uverejnené v Úradnom vestníku Európskej únie a ktoré sú dostupné na portáli EUR-Lex. Tieto úradné znenia sú priamo dostupné prostredníctvom odkazov v tomto dokumente

►B ►C5 **SMERNICA EURÓPSKEHO PARLAMENTU A RADY 2001/83/ES**

zo 6. novembra 2001,

ktorou sa ustanovuje zákonník Spoločenstva o humánnych liekoch ◄

(Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67)

Zmenené a doplnené:

		Úradný vestník		
		Č.	Strana	Dátum
►M1	Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2002/98/ES z 27. januára 2003	L 33	30	8.2.2003
►M2	Smernica Komisie 2003/63/ES z 25. júna 2003	L 159	46	27.6.2003
►M3	Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2004/24/ES z 31. marca 2004	L 136	85	30.4.2004
►M4	Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2004/27/ES z 31. marca 2004	L 136	34	30.4.2004
►M5	Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 z 12. decembra 2006	L 378	1	27.12.2006
►M6	Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 z 13. novembra 2007	L 324	121	10.12.2007
►M7	Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2008/29/ES z 11. marca 2008	L 81	51	20.3.2008
►M8	Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2009/53/ES z 18. júna 2009	L 168	33	30.6.2009
►M9	Smernica Komisie 2009/120/ES zo 14. septembra 2009	L 242	3	15.9.2009
►M10	Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2010/84/EÚ z 15. decembra 2010	L 348	74	31.12.2010
►M11	Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2011/62/EÚ z 8. júna 2011	L 174	74	1.7.2011
►M12	Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2012/26/EÚ z 25. októbra 2012	L 299	1	27.10.2012
►M13	Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2017/745 z 5. apríla 2017	L 117	1	5.5.2017
►M14	Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2019/5 z 11. decembra 2018	L 4	24	7.1.2019
►M15	Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2019/1243 z 20. júna 2019	L 198	241	25.7.2019
►M16	Smernica Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2022/642 z 12. apríla 2022	L 118	4	20.4.2022

Opravená a doplnená:

►C1 Korigendum, Ú. v. EÚ L 87, 31.3.2009, s. 174 (1394/2007)
►C2 Korigendum, Ú. v. EÚ L 276, 21.10.2011, s. 63 (2010/84/EÚ)
►C3 Korigendum, Ú. v. EÚ L 95, 5.4.2013, s. 31 (2004/27/ES)
►C4 Korigendum, Ú. v. EÚ L 238, 9.8.2014, s. 31 (2011/62/EÚ)
►C5 Korigendum, Ú. v. EÚ L 174, 3.7.2015, s. 44 (2001/83/ES)
►C6 Korigendum, Ú. v. EÚ L 65, 2.3.2023, s. 59 (2004/24/ES)
►C7 Korigendum, Ú. v. EÚ L 154, 15.6.2023, s. 49 (2019/5)

▼B

▼C5

SMERNICA EURÓPSKEHO PARLAMENTU A RADY 2001/83/ES

zo 6. novembra 2001,

ktorou sa ustanovuje zákonník Spoločenstva o humánnych liekoch

▼B

HLAVA I

VYMEDZENIE POJMOV

Článok 1

Na účely tejto smernice majú nasledujúce pojmy takýto význam:

▼M4

_____

2. *Liek:*

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

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

▼B

3. *Látka:*

Akákoľvek hmota bez ohľadu na pôvod:

— ľudský, napr.

ľudská krv a výrobky z ľudskej krvi;

— živočíšny, napr.

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

— rastlinný, napr.

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

— chemický, napr.

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

▼M11

3a. *Účinná látka:*

Akákoľvek látka alebo zmes látok určená na použitie pri výrobe lieku, ktorá sa pri jeho výrobe stane účinnou zložkou tohto lieku, ktorý má mať farmakologický, imunologický alebo metabolický účinok s cieľom obnoviť, upraviť alebo zmeniť fyziologické funkcie, alebo určená na stanovenie lekárskej diagnózy.

3b. *Pomocná látka:*

Akákoľvek zložka lieku, ktorá nie je účinnou látkou ani súčasťou materiálu, z ktorého je vyrobený obal.

▼B

4. *Imunologické lieky:*

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

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

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

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

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

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

▼M6

4a. *Liek na inovatívnu liečbu:*

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

▼M4

5. *Homeopatický liek:*

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

▼B

6. *Rádioaktívny liek:*

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

7. *Rádionuklidový generátor:*

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

8. ►M4 *Súprava* ◄*:*

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

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

▼B

9. *Prekurzor rádioaktívneho izotopu (rádionuklidu):*

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

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

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

▼M10

11. *Nežiaduci účinok:*

reakcia na liek, ktorá je škodlivá a nechcená.

▼B

12. *Závažný nežiaduci účinok:*

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

13. *Neočakávaný nežiaduci účinok:*

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

▼M10

_____

15. *Štúdia o bezpečnosti po vydaní povolenia:*

akákoľvek štúdia týkajúca sa povoleného lieku vypracovaná s cieľom identifikovať, opísať alebo kvantifikovať ohrozenie bezpečnosti, potvrdzujúca bezpečnostný profil lieku alebo merajúca účinnosť opatrení na riadenie rizík.

▼B

16. *Zneužívanie liekov:*

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

17. *Veľkoobchodná distribúcia liekov:*

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

▼M11

17a. *Sprostredkovanie liekov:*

Všetky činnosti spojené s predajom alebo nákupom liekov s výnimkou veľkoobchodnej distribúcie, ktoré nezahŕňajú fyzickú manipuláciu a ktoré spočívajú v nezávislom vyjednávaní a vyjednávaní v mene inej právnickej alebo fyzickej osoby.

▼B

18. *Povinnosť verejnej služby:*

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

▼M4

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

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

▼B

19. *Lekársky predpis:*

Akékoľvek predpísanie lieku osobou odborne oprávnenou na túto činnosť.

▼M4

20. *Názov lieku:*

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

▼B

21. *Všeobecný názov:*

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

22. *Sila lieku:*

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

23. *Vnútorný obal:*

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

24. *Vonkajší obal:*

Obal, do ktorého je vložený vnútorný obal.

25. *Označenie:*

Informácia na vnútornom alebo vonkajšom obale.

▼B

26. *Príbalový leták:*

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

▼M14

▼C7

26a. *Zmena povolenia na uvedenie na trh alebo zmena jeho podmienok:*

Zmena obsahu údajov a dokumentov, ktoré sú uvedené:

a) v článku 8 ods. 3 a v článkoch 9 až 11 tejto smernice a jej prílohe I, v článku 6 ods. 2 nariadenia (ES) č. 726/2004 a v článku 7 nariadenia (ES) č. 1394/2007, a

b) v podmienkach rozhodnutia, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie lieku na humánne použitie na trh, vrátane súhrnu jeho charakteristických vlastností a všetkých podmienok, povinností alebo obmedzení, ktoré majú vplyv na povolenie na uvedenie na trh, alebo zmien označenia alebo príbalového letáku spojených so zmenami súhrnu charakteristických vlastností lieku.

▼M4

27. *Agentúra:*

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

28. *Riziká súvisiace s používaním liekov:*

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

— akékoľvek riziko nežiadúcich účinkov na životné prostredie;

28a. *Vyváženosť rizika a prínosu:*

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

▼M10

28b. *Systém riadenia rizík:*

súhrn činností dohľadu nad liekmi a zásahov určených na identifikáciu, charakteristiku, prevenciu alebo minimalizáciu rizík vo vzťahu k liekom vrátane hodnotenia účinnosti takýchto činností a zásahov.

28c. *Plán riadenia rizík:*

podrobný opis systému riadenia rizík.

28d. *Systém dohľadu nad liekmi:*

systém, ktorý využívajú držitelia povolení na uvedenie na trh a členské štáty pri plnení úloh a povinností uvedených v hlave IX, a zameraný na monitorovanie bezpečnosti povoleného lieku a detekciu akejkoľvek zmeny v ich vyváženosti rizika a prínosu.

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

▼M10

28e. *Hlavný súbor systému dohľadu nad liekmi:*

podrobný opis systému dohľadu nad liekmi, ktorý využívajú držitelia povolení na uvedenie na trh v prípade jedného alebo viacerých povolených liekov.

▼M3

29. *Tradičný rastlinný liek:*

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

30. *Rastlinný liek:*

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

▼C6

31. *Rastlinné látky:*

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

▼M3

32. *Rastlinné prípravky:*

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

▼M11

33. *Falšovaný liek:*

Každý liek so skresleným údajom o:

a) jeho totožnosti vrátane jeho obalu a označenia, jeho názvu alebo zloženia z hľadiska každej jeho zložky vrátane pomocných látok a sily tejto zložky;

b) jeho zdroji vrátane výrobcu, krajiny výroby, krajiny pôvodu, držiteľa rozhodnutia o registrácii alebo

c) jeho histórii vrátane záznamov a dokumentov týkajúcich sa využitých distribučných kanálov.

Táto definícia nezahŕňa neúmyselné kvalitatívne nedostatky a uplatňuje sa bez toho, aby bolo dotknuté porušovanie práv duševného vlastníctva.

▼B

HLAVA II

ROZSAH PÔSOBNOSTI

▼M4

Článok 2

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

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

▼M11

3. Bez ohľadu na odsek 1 tohto článku a článok 3 ods. 4 sa hlava IV tejto smernice uplatňuje na výrobu liekov určených len na vývoz a na medziprodukty, účinné látky a pomocné látky.

4. Odsekom 1 nie sú dotknuté články 52b a 85a.

▼B

Článok 3

Smernica sa nevzťahuje na:

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

▼M4

2. Každý liek, ktorý sa pripravuje v lekárni v súlade s predpismi liekopisu a ktorý sa má vydať priamo pacientom v tejto lekárni (všeobecne známy ako magistraliter liek).

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

▼B

4. medziprodukty určené na ďalšie spracovanie autorizovaným výrobcom.

5. rádionuklidy použité v zapečatenej forme.

▼M4

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

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

▼M6

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

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

▼B

Článok 4

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

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

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

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

▼M6

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

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

([2]) Ú. v. ES L 207, 30.7.1986, s. 1.

▼M4

Článok 5

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

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

3. Bez toho, aby bol dotknutý odsek 1, členské štáty prijmú opatrenia na zabezpečenie toho, aby držitelia povolení na uvedenie na trh, výrobcovia a odborní zdravotnícki pracovníci nepodliehali občianskej alebo administratívnej zodpovednosti za akékoľvek dôsledky používania lieku na účely, ktoré nie sú súčasťou povolených indikácií, alebo používania lieku bez povolenia, ak takéto užívanie odporúča alebo požaduje príslušný orgán na základe predpokladaného alebo potvrdeného rozšírenia patogénnych činiteľov, toxínov, chemických činiteľov alebo jadrového žiarenia, ktoré by mohli spôsobiť ujmu. Tieto opatrenia sa uplatňujú nezávisle od toho, či bolo alebo nebolo vydané povolenie na vnútroštátnej úrovni alebo na úrovni spoločenstva.

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

▼M16

Článok 5a

Odchylne od článku 6 môžu príslušné orgány Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, dočasne povoliť dodávku lieku patriaceho do kategórií uvedených v článku 3 ods. 1 a 2 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre pacientov v Severnom Írsku za predpokladu, že sú splnené všetky tieto podmienky:

a) príslušný orgán Spojeného kráľovstva udelil dotknutému lieku povolenie na uvedenie na trh pre časti Spojeného kráľovstva iné ako Severné Írsko;

b) dotknutý liek sa sprístupňuje len pacientom alebo konečným spotrebiteľom na území Severného Írska a nesprístupňuje sa v žiadnom členskom štáte.

Maximálna platnosť dočasného povolenia je šesť mesiacov. Bez ohľadu na stanovenú platnosť dočasné povolenie stráca platnosť, ak bolo dotknutému lieku udelené povolenie na uvedenie na trh v súlade s článkom 10 nariadenia (ES) č. 726/2004, alebo ak bolo takéto povolenie na uvedenie na trh v súlade s uvedeným článkom zamietnuté.

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

▼B

HLAVA III

UVÁDZANIE NA TRH

KAPITOLA 1

Povolenie na uvedenie na trh

Článok 6

▼M5

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

▼M4

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

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

▼B

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

Článok 7

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

Článok 8

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

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

[1] Ú. v. EÚ L 378, 27.12.2006, s. 1.

▼M16

2a. Odchylne od odseku 2 môžu príslušné orgány Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, udeliť povolenia na uvedenie na trh žiadateľom usadeným v iných častiach Spojeného kráľovstva ako Severné Írsko.

2b. Odchylne od odseku 2 môžu príslušné orgány Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, a do 31. decembra 2024 príslušné orgány Cypru, Írska a Malty v súlade s postupom vzájomného uznávania alebo decentralizovaným postupom stanoveným v kapitole 4 tejto hlavy udeľovať povolenia na uvedenie na trh držiteľom povolení na uvedenie na trh usadených v iných častiach Spojeného kráľovstva ako Severné Írsko.

Príslušné orgány Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, a do 31. decembra 2024 príslušné orgány Cypru, Írska a Malty môžu držiteľom povolenia na uvedenie na trh usadeným v iných častiach Spojeného kráľovstva ako Severné Írsko predĺžiť platnosť povolení na uvedenie na trh, ktoré už boli udelené pred 20. aprílom 2022.

Povolenia na uvedenie na trh, ktoré udelili alebo predĺžili príslušné orgány Cypru, Írska alebo Malty v súlade s prvým a druhým pododsekom, strácajú platnosť najneskôr 31. decembra 2026.

▼B

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

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

▼M4

(b) názov lieku,

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

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

▼B

(d) opis výrobného postupu,

(e) terapeutické indikácie, kontraindikácie a nežiaduce účinky,

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

▼M4

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

(h) Popis kontrolných metód používaných výrobcom,

▼M11

(ha) písomné potvrdenie o tom, že výrobca lieku prostredníctvom auditov v súlade s článkom 46 písm. f) overil, že výrobca účinnej látky dodržiava zásady a pokyny vzťahujúce sa na správnu výrobnú prax. Toto písomné potvrdenie obsahuje odkaz na dátum vykonania auditu a vyhlásenie, že výsledok auditu potvrdzuje, že výroba je v súlade so zásadami a pokynmi vzťahujúcimi sa na správnu výrobnú prax,

▼M4

(i) Výsledky:

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

— predklinických (toxikologických a farmakologických) skúšok,

— klinických skúšok.

▼M10

(ia) súhrnný opis systému dohľadu nad liekmi žiadateľa, ktorý obsahuje tieto údaje:

— dôkaz o tom, že žiadateľ má k dispozícii kvalifikovanú osobu zodpovednú za dohľad nad liekmi,

— členské štáty, v ktorých má kvalifikovaná osoba pobyt a vykonáva svoje úlohy,

— kontaktné údaje kvalifikovanej osoby,

— žiadateľom podpísané vyhlásenie o tom, že žiadateľ disponuje prostriedkami potrebnými na plnenie úloh a povinností uvedených v hlave IX,

— odkaz na miesto, kde sa nachádza hlavný súbor systému dohľadu nad liekmi pre daný liek,

(iaa) plán riadenia rizík opisujúci systém riadenia rizík, ktorý žiadateľ použije v prípade dotknutého lieku, spoločne s jeho zhrnutím,

▼M4

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

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

▼B

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

▼M10

(l) kópie týchto dokumentov:

— všetkých povolení vydaných v inom členskom štáte alebo tretej krajine na uvedenie lieku na trh, zhrnutie údajov o bezpečnosti vrátane údajov z periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti, ak existujú, a z hlásení podozrení na nežiaduce účinky spolu so zoznamom tých členských štátov, v ktorých je žiadosť o povolenie, podaná v súlade s touto smernicou, v procese vybavovania,

— súhrnu charakteristík výrobku navrhovaného žiadateľom v súlade s článkom 11 alebo schváleného príslušnými orgánmi členského štátu v súlade s článkom 21 a príbalového letáka navrhovaného v súlade s článkom 59 alebo schváleného príslušnými orgánmi členského štátu v súlade s článkom 61,

— podrobností o každom rozhodnutí o zamietnutí povolenia v Únii alebo v tretej krajine a dôvody takéhoto rozhodnutia.

▼M4

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

▼M10

_____

▼M4

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

▼M10

Systém riadenia rizík uvedený v písmene iaa) prvého pododseku má zodpovedať identifikovaným rizikám a potenciálnym rizikám lieku a potrebe údajov o bezpečnosti po vydaní povolenia.

Informácie uvedené v prvom pododseku je potrebné podľa potreby aktualizovať.

▼B

Článok 9

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

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

— kvalitatívne a kvantitatívne údaje o eluáte alebo o sublimáte.

([1]) Ú. v. ES L 18, 22.1.2000, s. 1.

▼**M4**

Článok 10

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

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

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

Desaťročná lehota, uvedená v druhom pododseku, sa predĺži maximálne na jedenásť rokov, ak počas prvých ôsmich rokov tohto desaťročného obdobia držiteľ povolenia na uvedenie na trh získa povolenie pre jednu alebo viac nových terapeutických indikácií, o ktorých sa na základe vedeckého hodnotenia vykonaného pred vydaním povolenia predpokladá, že budú predstavovať výrazný klinický prínos v porovnaní s existujúcimi terapiami.

2. Na účely tohto článku:

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

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

▼M4

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

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

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

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

Článok 10a

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

Článok 10b

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

▼**M4**

Článok 10c

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

Článok 11

Súhrn charakteristík výrobku obsahuje tieto informácie a v tomto poradí:

1. názov lieku, doplnený o koncentráciu a liekovú formu;

2. kvalitatívne a kvantitatívne zloženie účinných látok a pomocných látok, ktorých znalosť je dôležitá pre správne podávanie lieku. Používa sa bežný názov a chemický opis;

3. lieková forma;

4. klinické údaje:

   4.1. terapeutické indikácie,

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

   4.3. kontraindikácie,

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

   4.5. interakcia s inými liekmi a iné formy interakcií,

   4.6. užívanie počas tehotenstva a dojčenia,

   4.7. účinky na schopnosť viesť a obsluhovať stroje,

   4.8. nežiadúce účinky,

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

▼M4

5. farmakologické vlastnosti:

   5.1. farmakodynamické vlastnosti,

   5.2. farmakokinetické vlastnosti,

   5.3. predklinické bezpečnostné údaje;

6. farmaceutické údaje:

   6.1. zoznam pomocných látok,

   6.2. hlavné nekompatibility,

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

   6.4. osobitné preventívne opatrenia pre uchovávanie,

   6.5. charakter a obsah vnútorného obalu,

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

7. držiteľ povolenia na uvedenie na trh;

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

9. dátum prvého povolenia alebo predĺženia povolenia;

10. dátum revízie textu;

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

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

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

▼M10

V prípade liekov uvedených na zozname uvedenom v článku 23 nariadenia (ES) č. 726/2004 má súhrn charakteristík výrobku obsahovať vyhlásenie: „Tento liek podlieha ďalšiemu monitorovaniu.“ Pred týmto vyhlásením sa umiestni čierny symbol uvedený v článku 23 nariadenia (ES) č. 726/2004 a za vyhlásením nasleduje príslušná štandardná vysvetľujúca veta.

▼M10

Na všetkých liekoch sa uvádza štandardizovaný text, v ktorom sa od zdravotníckeho personálu výslovne žiada, aby nahlasovali všetky podozrenia na nežiaduce účinky v súlade s vnútroštátnym systémom spontánneho nahlasovania uvedeným v článku 107a ods. 1 Sú možné aj iné formy nahlasovania, a to i elektronicky, v súlade s článkom 107a ods. 1 druhý pododsek.

▼M4

Článok 12

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

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

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

▼B

KAPITOLA 2

Osobitné ustanovenia platné pre homeopatické lieky

▼M4

Článok 13

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

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

▼B

Článok 14

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

— podávajú sa ústne alebo zvonka,

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

▼B

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

▼M15

Komisia je splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 121a, ktorými sa mení prvý pododsek tretia zarážka, ak je to odôvodnené novými vedeckými poznatkami.

▼B

V priebehu registrácie členský štát zatriedi liek podľa výdaja.

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

▼M4

_____

▼B

Článok 15

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

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

▼M4

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

▼B

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

— povolenie na výrobu dotknutých liekov,

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

▼M4

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

▼B

— údaje o stálosti lieku.

▼B

Článok 16

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

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

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

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

▼M3

KAPITOLA 2a

Osobitné ustanovenia uplatniteľné na tradičné rastlinné lieky

Článok 16a

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

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

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

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

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

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

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

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

▼M3

Článok 16b

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

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

Článok 16c

1. K žiadosti sa priložia:

a) o údaje a dokumenty:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

▼M3

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

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

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

Článok 16d

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

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

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

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

Článok 16e

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

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

b) indikácie nezodpovedajú podmienkam uvedeným v článku 16a;

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

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

▼M3

e) farmaceutická kvalita nie je uspokojivo preukázaná.

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

Článok 16f

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

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

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

Článok 16g

▼M10

1. V prípade povolenia na tradičné používanie, udeleného na základe tejto kapitoly, sa analogicky uplatňuje článok 3 ods. 1 a 2, článok 4 ods. 4, článok 6 ods. 1, článok 12, článok 17 ods. 1, články 19, 20, 23, 24, 25, 40 až 52, 70 až 85, 101 až 108b, článok 111 ods. 1 a 3, články 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125, článok 126 druhý odsek a článok 127 tejto smernice, ako aj smernica Komisie 2003/94/ES z 8. októbra 2003, ktorou sa ustanovujú zásady a metodické pokyny správnej výrobnej praxe týkajúcej sa liekov na humánne použitie a skúšaných liekov na humánne použitie ([1]).

▼M3

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

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

([1]) Ú. v. EÚ L 262, 14.10.2003, s. 22

▼M3

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

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

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

Článok 16h

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

a) v súvislosti so zjednodušenými registráciami:

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

— vykonávať úlohy vyplývajúce z článku 16d,

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

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

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

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

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

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

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

▼M3

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

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

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

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

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

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

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

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

Monografie o liečivých rastlinách budú zverejnené.

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

▼M3

Článok 16i

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

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

▼B

KAPITOLA 3

Postupy pri povoľovaní uvedenia na trh

▼M4

Článok 17

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

Žiadosti o vydanie povolení na uvedenie na trh v dvoch alebo vo viacerých členských štátoch na ten istý liek sa podávajú v súlade s ►M10 článkami 28 ◄ až 39.

2. Ak členský štát zaznamená, že v inom členskom štáte sa posudzuje iná žiadosť o vydanie povolenia na uvedenie na trh pre ten istý liek, dotknutý členský štát môže odmietnuť posudzovanie žiadosti a oznámiť žiadateľovi, že sa uplatňujú ►M10 články 28 ◄ až 39.

Článok 18

Ak je členský štát v súlade s článkom 8 ods. 3 bod 1 informovaný o tom, že iný členský štát vydal povolenie pre liek, ktorý je predmetom žiadosti o vydanie povolenia na uvedenie na trh v dotknutom členskom štáte, zamietne túto žiadosť, ak nebola podaná v súlade s ►M10 článkami 28 ◄ až 39.

▼M16

Článok 18a

1. Odchylne od článku 17 ods. 1 druhého pododseku, článku 17 ods. 2 a článku 18, ak sa žiadosť o povolenie na uvedenie na trh predloží v jednom alebo vo viacerých členských štátoch a v Spojenom kráľovstve, pokiaľ ide o Severné Írsko, alebo, ak sa v Spojenom kráľovstve, pokiaľ ide o Severné Írsko, predloží žiadosť o povolenie na uvedenie na trh pre liek, ktorý sa už skúma alebo už bol povolený v členskom štáte, žiadosť týkajúca sa Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, sa nemusí predložiť v súlade s článkami 28 až 39 za predpokladu, že sú splnené všetky tieto podmienky:

a) povolenie na uvedenie na trh pre Spojené kráľovstvo, pokiaľ ide o Severné Írsko, udeľuje príslušný orgán Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, v súlade s právom Únie a takýto súlad s právom Únie je zabezpečený počas obdobia platnosti daného povolenia na uvedenie na trh;

b) lieky povolené príslušným orgánom Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, sa sprístupňujú pacientom alebo konečným spotrebiteľom len na území Severného Írska a nesprístupňujú sa v žiadnom inom členskom štáte.

▼M16

2. Držiteľovi povolenia na uvedenie na trh týkajúceho sa lieku, v prípade ktorého už bolo vydané povolenie na uvedenie na trh pre Spojené kráľovstvo, pokiaľ ide o Severné Írsko, sa v súlade s článkami 28 až 39 pred 20. aprílom 2022 sa povoľuje stiahnuť povolenie na uvedenie na trh pre Spojené kráľovstvo, pokiaľ ide o Severné Írsko, z postupu vzájomného uznávania alebo decentralizovaného postupu a podať žiadosť o povolenie na uvedenie daného lieku na trh príslušným orgánom Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, v súlade s odsekom 1.

▼B

Článok 19

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

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

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

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

Článok 20

Členské štáty prijmú príslušné opatrenia, aby zabezpečili, že:

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

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

▼M16

Pokiaľ ide o skúšanie v rámci kontroly kvality vykonávané v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko, ktoré sa týka liekov zaradených do zoznamu uvedeného v článku 127d okrem liekov povolených Komisiou, príslušné orgány Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, a do 31. decembra 2024 príslušné orgány Cypru, Írska a Malty môžu usúdiť, že existuje „odôvodnený prípad“ v zmysle prvého odseku písm. b) bez vykonania individuálneho hodnotenia, a to za predpokladu, že:

a) každú šaržu dotknutých liekov prepustí kvalifikovaná osoba na mieste v Únii alebo v Severnom Írsku alebo kvalifikovaná osoba na mieste v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko, pričom sa uplatňujú normy kvality, ktoré sú rovnocenné s tými, ktoré sú stanovené v článku 51;

b) zariadenie určené treťou stranou vykonávajúce skúšanie v rámci kontroly kvality je pod dohľadom príslušného orgánu Spojeného kráľovstva, ktorého súčasťou je aj vykonávanie kontrol na mieste;

c) ak prepustenie šarže vykonáva kvalifikovaná osoba, ktorá má pobyt a pôsobí v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko, držiteľ výrobného povolenia vyhlási, že k 20. aprílu 2022 nemá k dispozícii kvalifikovanú osobu, ktorá má pobyt a pôsobí v Únii.

▼B

Článok 21

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

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

▼M10

3. Príslušné vnútroštátne orgány v prípade každého lieku, pre ktorý vydali povolenie, bezodkladne zverejnia povolenie na uvedenie na trh spolu s príbalovým letákom, súhrnom charakteristík výrobku a všetkými podmienkami stanovenými v súlade s článkami 21a, 22 a 22a, ako aj všetkými termínmi na splnenie uvedených podmienok.

4. Príslušné vnútroštátne orgány vypracujú hodnotiacu správu a poskytnú pripomienky k spisu z hľadiska výsledkov farmaceutických a predklinických skúšok, klinických skúšok, systému riadenia rizík a systému dohľadu nad liekmi pre príslušný liek. Hodnotiaca správa sa aktualizuje vždy, keď sa objavia nové informácie dôležité pre hodnotenie kvality, bezpečnosti alebo účinnosti príslušného lieku.

▼**M10**

Po vymazaní akýchkoľvek informácií obchodne dôverného charakteru príslušné vnútroštátne orgány bezodkladne zverejnia hodnotiacu správu spolu s odôvodnením svojho stanoviska. Odôvodnenie sa poskytne samostatne pre každú žiadanú indikáciu.

Verejná hodnotiaca správa obsahuje zhrnutie zostavené spôsobom, ktorý je zrozumiteľný verejnosti. Toto zhrnutie obsahuje najmä časť o podmienkach používania lieku.

Článok 21a

Okrem ustanovení uvedených v článku 19 môže vydanie povolenia na uvedenie lieku na trh podliehať jednej alebo viacerým z týchto podmienok:

a) prijatiu určitých opatrení na zabezpečenie bezpečného užívania lieku, zahrnutých do systému riadenia rizík;

b) vypracovaniu štúdií o bezpečnosti po vydaní povolenia;

c) splneniu povinností týkajúcich sa záznamov alebo hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky, ktoré sú prísnejšie ako tie, ktoré sú uvedené v hlave IX;

d) ktorýmkoľvek iným podmienkam alebo obmedzeniam z hľadiska bezpečného a účinného užívania lieku;

e) existencii primeraného systému dohľadu nad liekmi;

f) uskutočneniu štúdií o účinnosti po vydaní povolenia v prípadoch, keď sa vyskytnú obavy, ktoré súvisia s niektorými aspektmi účinnosti lieku a ktoré možno vyriešiť len po jeho uvedení na trh. Povinnosť uskutočniť tieto štúdie je založená na delegovaných aktoch prijatých v súlade s článkom 22b, pričom sa zohľadňujú vedecké usmernenia uvedené v článku 108a.

V prípade potreby sa v povolení na uvedenie na trh uvedú termíny na splnenie týchto podmienok.

Článok 22

Za výnimočných okolností a po konzultácii so žiadateľom sa môže povolenie na uvedenie na trh vydať pod podmienkou splnenia určitých podmienok týkajúcich sa predovšetkým bezpečnosti lieku a oznamovania všetkých nehôd spojených s používaním lieku príslušným vnútroštátnym orgánom a opatrení, ktoré treba prijať.

▼**M10**

Povolenie na uvedenie na trh sa môže vydať len vtedy, ak vie žiadateľ dokázať, že nemôže predložiť úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti lieku pri jeho bežnom užívaní z objektívnych a overiteľných dôvodov, a musí byť založené na jednej či viacerých z podmienok stanovených v prílohe I.

Predĺženie platnosti povolenia na uvedenie na trh je spojené s každoročným prehodnotením týchto podmienok.

Článok 22a

1. Po vydaní povolenia na uvedenie na trh môže príslušný vnútroštátny orgán uložiť držiteľovi povolenia na uvedenie na trh povinnosť:

a) vypracovať štúdiu o bezpečnosti po vydaní povolenia v prípade, ak existujú obavy ohľadom rizík povoleného lieku. Ak sa rovnaké pochybnosti týkajú viac než jedného lieku, vnútroštátny príslušný orgán po konzultácii s Výborom pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi vyzve dotknutých držiteľov povolení na uvedenie na trh, aby vypracovali spoločnú štúdiu o bezpečnosti po vydaní povolenia;

b) vypracovať štúdiu o účinnosti po vydaní povolenia v prípade, keď poznanie ochorenia alebo klinická metodológia naznačujú, že by sa predchádzajúce hodnotenia účinnosti mohli výrazne prepracovať. Povinnosť uskutočniť štúdiu o účinnosti po vydaní povolenia sa zakladá na delegovaných aktoch prijatých v súlade s článkom 22b, pričom sa zohľadňujú vedecké usmernenia uvedené v článku 108a.

Uloženie takejto povinnosti musí byť náležite odôvodnené, oznámené písomne a musí obsahovať ciele a časový rámec na predloženie a vypracovanie štúdie.

2. Ak o to držiteľ povolenia na uvedenie na trh do 30 dní od doručenia písomného oznámenia o uloženej povinnosti požiada, poskytne mu príslušný vnútroštátny orgán možnosť vyjadriť písomné pripomienky k uloženiu povinnosti v lehote, ktorú stanoví.

3. Na základe písomných pripomienok predložených držiteľom povolenia na uvedenie na trh príslušný vnútroštátny orgán zruší alebo potvrdí uloženú povinnosť. Ak príslušný vnútroštátny orgán uloženú povinnosť potvrdí, dôjde k zmene povolenia na uvedenie na trh tak, aby v ňom bola povinnosť zahrnutá ako podmienka povolenia na uvedenie na trh, pričom sa zodpovedajúcim spôsobom aktualizuje systém riadenia rizík.

Článok 22b

1. S cieľom identifikovať situácie, v ktorých sa môže vyžadovať uskutočnenie štúdií o účinnosti po vydaní povolenia podľa článkov 21a a 22a tejto smernice môže Komisia prijať prostredníctvom delegovaných aktov v súlade s článkom 121a a za podmienok uvedených v článkoch 121b a 121c opatrenia doplňujúce ustanovenia článkov 21a a 22a.

2. Komisia pri prijímaní takýchto delegovaných aktov koná v súlade s ustanoveniami tejto smernice.

Článok 22c

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zapracuje všetky podmienky uvedené v článkoch 21a, 22 alebo 22a do svojho systému riadenia rizík.

▼M10

2. Členské štáty informujú agentúru o povoleniach na uvedenie na trh, ktoré vydali na základe podmienok v zmysle článkov 21a, 22 alebo 22a.

Článok 23

1. Po vydaní povolenia na uvedenie na trh musí držiteľ povolenia na uvedenie na trh vo vzťahu k výrobným a kontrolným metódam uvedeným v článku 8 ods. 3 písm. d) a h) zohľadniť vedecký a technický pokrok a zaviesť všetky zmeny, ktoré môžu byť nevyhnutné na to, aby sa liek mohol vyrábať a kontrolovať na základe všeobecne prijatých vedeckých metód.

Takéto zmeny podliehajú schváleniu príslušným orgánom dotknutého členského štátu.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bezodkladne poskytne príslušnému vnútroštátnemu orgánu všetky nové informácie, ktoré by mohli viesť k zmene údajov alebo dokumentov uvedených v článku 8 ods. 3, v článkoch 10, 10a, 10b a 11 alebo v článku 32 ods. 5 alebo v prílohe I.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predovšetkým bezodkladne informuje príslušný vnútroštátny orgán o každom zákaze alebo obmedzení zavedenom príslušnými orgánmi ktorejkoľvek krajiny, v ktorej sa liek uvádza na trh, a o každej inej novej informácii, ktorá by mohla mať vplyv na posúdenie prínosov a rizík daného lieku. Táto informácia má obsahovať pozitívne i negatívne výsledky klinických skúšok alebo iných štúdií v prípade všetkých indikácií a populácií, a to bez ohľadu na to, či sú alebo nie sú súčasťou povolenia na uvedenie na trh, a takisto údaje o používaní lieku, ak takýto spôsob použitia lieku je nad rámec povolenia na uvedenie na trh.

3. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zaručí aktualizovanie informácií o lieku na základe súčasných vedeckých poznatkov vrátane zverejnených záverov hodnotenia a odporúčaní prostredníctvom európskeho internetového portálu o liekoch, zriadeného v súlade s článkom 26 nariadenia (ES) č. 726/2004.

4. Aby mohol príslušný vnútroštátny orgán kontinuálne hodnotiť vyváženosť rizika a prínosu, môže kedykoľvek požiadať držiteľa povolenia na uvedenie na trh o poskytnutie údajov dokazujúcich, že vyváženosť rizika a prínosu ostáva naďalej priaznivá. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh akejkoľvek takejto žiadosti plne a bezodkladne vyhovie.

Príslušný vnútroštátny orgán môže kedykoľvek požiadať držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby predložil kópiu hlavného súboru systému dohľadu nad liekmi. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh túto kópiu predloží najneskôr sedem dní po doručení žiadosti.

▼M4

Článok 23a

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

▼M12

Ak sa liek prestane dodávať na trh členského štátu, či už dočasne, alebo trvalo, držiteľ povolenia na uvedenie na trh informuje príslušný orgán uvedeného členského štátu. Takéto oznámenie sa okrem výnimočných okolností uskutoční najneskôr dva mesiace pred prerušením dodávania lieku na trh. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh informuje príslušný orgán o dôvodoch takéhoto opatrenia v súlade s článkom 123 ods. 2.

▼M4

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

▼M8

Článok 23b

▼M14
▼C7

1. Zmeny sa zatriedia do jednotlivých kategórií podľa stupňa rizika pre verejné zdravie a potenciálneho vplyvu na kvalitu, bezpečnosť a účinnosť príslušného lieku. Uvedené kategórie siahajú od zmien podmienok povolenia na uvedenie na trh, ktoré majú najvyšší potenciálny vplyv na kvalitu, bezpečnosť alebo účinnosť lieku, až po zmeny, ktoré na ne nemajú žiadny alebo majú len minimálny vplyv.

2. Postupy na preskúmanie žiadostí o zmeny musia byť primerané riziku a vplyvu, ktoré sú s nimi spojené. Sem patria postupy, ktoré umožňujú vykonávanie až po schválení na základe úplného vedeckého posúdenia, až po postupy umožňujúce okamžité vykonávanie a následné oznámenie príslušnému orgánu zo strany držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

2a. Komisia je splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 121a s cieľom doplniť túto smernicu:

a) uvedením kategórií, do ktorých sa zmeny zatriedia, a

b) stanovením postupov na preskúmanie žiadostí o zmeny podmienok povolení na uvedenie na trh.

3. Pri prijímaní delegovaných aktov uvedených v tomto článku sa Komisia snaží umožniť, aby sa pre jednu alebo viacero identických zmien podmienok niekoľkých povolení na uvedenie na trh predkladala jediná žiadosť.

4. Členský štát môže naďalej uplatňovať vnútroštátne ustanovenia o zmenách platné v čase nadobudnutia účinnosti nariadenia Komisie (ES) č. 1234/2008 ([1]) na povolenia na uvedenie na trh udelené pred 1. januárom 1998 pre lieky povolené len v danom členskom štáte. Ak liek, ktorý podlieha vnútroštátnym ustanoveniam v súlade s týmto článkom, neskôr získa povolenie na uvedenie na trh v inom členskom štáte, nariadenie (ES) č. 1234/2008 sa na tento liek vzťahuje od toho dátumu.

([1]) Nariadenie Komisie (ES) č. 1234/2008 z 24. novembra 2008 o preskúmaní zmien podmienok v povolení na uvedenie humánnych liekov a veterinárnych liekov na trh (Ú. v. EÚ L 334, 12.12.2008, s. 7).

▼M8

5. Ak sa členský štát rozhodne naďalej uplatňovať vnútroštátne ustanovenia podľa odseku 4, oznámi to Komisii. Ak sa oznámenie nepodá do 20. januára 2011, uplatňuje sa ►M14 v nariadení (ES) č. 1234/2008 ◄.

▼M4

Článok 24

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

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

▼M10

Na tento účel držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží príslušnému vnútroštátnemu orgánu konsolidovanú verziu súboru z hľadiska kvality, bezpečnosti a účinnosti vrátane hodnotenia údajov z hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky a z periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti predložených v súlade s hlavou IX, ako aj informácie o všetkých zmenách, ku ktorým došlo po vydaní povolenia na uvedenie na trh, a to najneskôr deväť mesiacov pred uplynutím platnosti povolenia na uvedenie na trh v súlade s odsekom 1.

3. Predĺžené povolenie na uvedenie na trh má neobmedzenú časovú platnosť, pokiaľ príslušný vnútroštátny orgán z opodstatnených dôvodov súvisiacich s dohľadom nad liekmi vrátane expozície nedostatočného počtu pacientov voči príslušnému lieku nerozhodne o jednom dodatočnom predĺžení platnosti na obdobie piatich rokov v súlade s odsekom 2.

▼M4

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

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

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

▼B

Článok 25

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

▼M4

Článok 26

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

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

b) žiadateľ nedostatočne dokázal terapeutickú účinnosť lieku; alebo

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

▼M4

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

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

▼M10

———————

▼M4

Článok 27

▼M10

1. Zriadi sa koordinačná skupina na tieto účely:

a) posúdenie všetkých otázok súvisiacich s povolením na uvedenie lieku na trh v dvoch alebo viacerých členských štátoch v súlade s postupmi stanovenými v kapitole 4;

b) posúdenie otázok súvisiacich s dohľadom nad liekmi povolenými členskými štátmi v súlade s článkami 107c, 107e, 107g, 107k a 107q;

c) posúdenie otázok súvisiacich so zmenami povolení na uvedenie na trh vydaných členskými štátmi v súlade s článkom 35 ods. 1.

Agentúra zabezpečí pre koordinačnú skupinu sekretariát.

Pri plnení svojich úloh dohľadu nad liekmi vrátane schválenia systémov riadenia rizík a monitorovania ich účinnosti sa koordinačná skupina spolieha na vedecké hodnotenie a odporúčania Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi ustanoveného v článku 56 ods. 1 písm. a. a.) nariadenia (ES) č. 726/2004.

2. Koordinačná skupina je zložená z jedného predstaviteľa za každý členský štát, vymenovaného na trojročné obdobie, ktoré možno obnoviť. Členské štáty môžu vymenovať náhradníka na trojročné obdobie, ktoré možno obnoviť. Členov koordinačnej skupiny môžu sprevádzať odborníci.

Členovia koordinačnej skupiny a odborníci sa pri plnení svojich úloh opierajú o vedecké a regulačné zdroje, ktoré sú k dispozícii príslušným vnútroštátnym orgánom. Každý príslušný vnútroštátny orgán monitoruje odbornú úroveň vykonaných hodnotení a pomáha vymenovaným členom koordinačnej skupiny a odborníkom pri ich činnosti.

Pokiaľ ide o transparentnosť a nezávislosť členov koordinačnej skupiny, uplatňuje sa článok 63 nariadenia (ES) č. 726/2004.

▼M4

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

▼M10

4. Výkonný riaditeľ agentúry alebo jeho zástupca, a zástupcovia Komisie môžu byť prítomní na ktoromkoľvek zasadnutí koordinačnej skupiny.

5. Členovia koordinačnej skupiny zabezpečia primeranú koordináciu úloh skupiny s činnosťou príslušných vnútroštátnych orgánov vrátane poradných subjektov zapojených do vydania povolenia na uvedenie na trh.

6. Pokiaľ v tejto smernici nie je stanovené inak, členské štáty zastúpené v koordinačnej skupine vyvinú čo najväčšie úsilie o dosiahnutie stanoviska k prijímaným opatreniam na základe konsenzu. Ak takýto konsenzus nie je možné dosiahnuť, preváži stanovisko väčšiny členských štátov zastúpených v koordinačnej skupine.

7. Od členov koordinačnej skupiny sa aj po ukončení ich členstva vyžaduje, aby zachovávali mlčanlivosť v prípade informácií, na ktoré sa vzťahuje povinnosť zachovávať služobné tajomstvo.

KAPITOLA 4

Postup vzájomného uznávania a decentralizovaný postup

▼M4

Článok 28

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

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

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

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

▼M4

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

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

Článok 29

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

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

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

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

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

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

▼M4

Článok 30

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

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

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

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

Článok 31

1. ►M10 V osobitných prípadoch, týkajúcich sa záujmov Únie, členské štáty, Komisia, žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh pred vydaním akéhokoľvek rozhodnutia vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh, pozastavenia alebo zrušenia platnosti povolenia na uvedenie na trh alebo akejkoľvek inej zmeny povolenia na uvedenie na trh, ktorá sa javí ako potrebná, postúpia vec výboru na uplatnenie postupu stanoveného v článkoch 32, 33 a 34. ◄

▼M10

Ak je postúpenie výsledkom hodnotenia údajov týkajúcich sa dohľadu nad povoleným liekom, postúpi sa vec Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi a môže sa uplatniť článok 107j ods. 2 Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi vydá odporúčanie podľa postupu stanoveného v článku 32. Konečné odporúčanie sa postúpi podľa potreby buď Výboru pre lieky na humánne použitie alebo koordinačnej skupine a uplatní sa postup stanovený v článku 107k.

▼M12

Ak je však splnené jedno z kritérií uvedených v článku 107i ods. 1, uplatňuje sa postup stanovený v článkoch 107i až 107k.

▼M4

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

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

▼**M12**

2. Ak sa vec postúpená výboru týka skupiny liekov alebo terapeutickej triedy, agentúra môže obmedziť postup na určité špecifické časti povoľovacieho postupu.

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

Ak sa rozsah pôsobnosti postupu iniciovaného podľa tohto článku týka skupiny liekov alebo terapeutickej triedy, potom sa súčasťou postupu stanú aj lieky povolené v súlade s nariadením (ES) č. 726/2004, ktoré patria do takejto skupiny alebo triedy.

3. Bez toho, aby bol dotknutý odsek 1, môže členský štát v prípade potreby uplatnenia naliehavého postupu v záujme ochrany verejného zdravia v ktorejkoľvek fáze postupu pozastaviť platnosť povolenia na uvedenie na trh a zakázať používanie príslušného lieku na svojom území dovtedy, kým nebude prijaté konečné rozhodnutie. O dôvodoch svojho opatrenia informuje Komisiu, agentúru a ostatné členské štáty najneskôr v nasledujúci pracovný deň.

4. Ak sa rozsah pôsobnosti postupu iniciovaného podľa tohto článku, stanovený v súlade s odsekom 2, týka liekov povolených v súlade s nariadením (ES) č. 726/2004, Komisia môže v prípade potreby uplatnenia naliehavého postupu v záujme ochrany verejného zdravia v ktorejkoľvek fáze postupu pozastaviť platnosť povolení na uvedenie príslušných liekov na trh a zakázať používanie týchto liekov dovtedy, kým nebude prijaté konečné rozhodnutie. Komisia informuje o dôvodoch svojho opatrenia agentúru a členské štáty najneskôr v nasledujúci pracovný deň.

▼**M4**

Článok 32

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

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

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

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

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

▼M4

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

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

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

a) žiadosť nevyhovuje kritériám pre vydanie povolenia; alebo

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

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

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

Žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh môže v priebehu 15 dní od prijatia stanoviska písomne informovať agentúru o svojom zámere požiadať o prehodnotenie stanoviska. V takom prípade zašle agentúre podrobné odôvodnenie tejto žiadosti, a to v priebehu 60 dní od prijatia stanoviska.

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

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

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

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

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

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

d) navrhovaný text etikety a príbalového letáka.

▼B

Článok 33

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

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

▼B

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

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

▼M4

Článok 34

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

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

Tieto úpravy zohľadňujú tieto ustanovenia:

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

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

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

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

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

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

▼M12

Ak sa rozsah pôsobnosti postupu iniciovaného podľa článku 31 týka liekov povolených v súlade s nariadením (ES) č. 726/2004 podľa článku 31 ods. 2 tretieho pododseku tejto smernice, Komisia v prípade potreby prijme rozhodnutia o zmene, pozastavení platnosti alebo zrušení povolení na uvedenie na trh alebo o zamietnutí obnovenia príslušných povolení na uvedenie na trh.

▼B

Článok 35

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

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

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

▼M10

_____

▼B

Článok 37

►M12 Článok 35 sa uplatňuje ◄ podobne na lieky povolené členskými štátmi po vydaní stanoviska výboru v súlade s článkom 4 smernice 87/22/EHS pred 1. januárom 1995.

Článok 38

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

▼M4

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

Článok 39

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

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

▼B

HLAVA IV

VÝROBA A DOVOZ

Článok 40

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

▼M16

1a. Odchylne od odseku 1 tohto článku príslušné orgány Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, a do 31. decembra 2024 príslušné orgány Cypru, Írska a Malty povolia dovoz liekov z častí Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko držiteľmi povolenia na veľkoobchodnú distribúciu, ako sa uvádza v článku 77 ods. 1, ktorí nevlastnia výrobné povolenie, za predpokladu, že sú splnené všetky tieto podmienky:

▼M16

a) lieky boli podrobené skúšaniu v rámci kontroly kvality, a to buď v Únii, ako sa stanovuje v článku 51 ods. 3, alebo v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko v súlade s článkom 20 prvým odsekom písm. b);

b) lieky boli predmetom prepustenia šarže kvalifikovanou osobou v Únii v súlade s článkom 51 ods. 1 alebo v prípade liekov povolených príslušnými orgánmi Cypru, Írska, Malty a Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko, pričom sa uplatňujú normy kvality, ktoré sú rovnocenné s tými, ktoré sú stanovené v článku 51 ods. 1;

c) povolenie na uvedenie dotknutého lieku na trh udelil príslušný orgán členského štátu alebo Komisia v súlade s právom Únie alebo, v prípade liekov uvádzaných na trh v Severnom Írsku, príslušný orgán Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko;

d) lieky sa sprístupňujú len pacientom alebo konečným spotrebiteľom v členskom štáte, do ktorého sa tieto lieky dovážajú, alebo, ak sa dovážajú do Severného Írska, sprístupňujú sa len pacientom alebo konečným spotrebiteľom v Severnom Írsku;

e) lieky sú vybavené bezpečnostnými prvkami uvedenými v článku 54 písm. o).

Článok 80 prvý pododsek písm. b) sa neuplatňuje na dovoz, ktorý spĺňa podmienky stanovené v prvom pododseku tohto odseku.

▼B

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

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

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

▼M16

3a. V prípade šarží liekov, ktoré sa vyvážajú do častí Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko z členského štátu a následne sa dovážajú do Severného Írska alebo, do 31. decembra 2024, na Cyprus, do Írska alebo na Maltu, sa kontroly pri dovoze uvedené v článku 51 ods. 1 prvom a druhom pododseku nevyžadujú za predpokladu, že uvedené šarže boli podrobené takýmto kontrolám v členskom štáte pred vývozom do častí Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko a že sú k nim priložené správy o kontrole uvedené v článku 51 ods. 1 treťom pododseku.

▼M11

4. Členské štáty vložia informácie o povolení uvedenom v odseku 1 tohto článku do databázy Únie uvedenej v článku 111 ods. 6.

▼B

Článok 41

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

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

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

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

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

Článok 42

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

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

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

Článok 43

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

Článok 44

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

▼B

Článok 45

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

Článok 46

Držiteľ povolenia na výrobu je prinajmenšom povinný:

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

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

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

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

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

▼M11

(f) dodržiavať zásady a metodické pokyny vzťahujúce sa na správnu výrobnú prax pre lieky a ako vstupné suroviny používať len účinné látky, ktoré boli vyrobené a distribuované v súlade so správnou výrobnou praxou pre účinné látky a distribuované v súlade so správnou praxou pre distribúciu účinných látok. S týmto cieľom držiteľ výrobného povolenia overí, či výrobca a distribútori účinných látok dodržiavajú správnu výrobnú a distribučnú prax, vykonaním auditov na výrobných a distribučných miestach výrobcu a distribútora účinných látok. Držiteľ výrobného povolenia overí toto dodržiavanie sám alebo – bez toho, aby bola dotknutá zodpovednosť držiteľa na základe tejto smernice – prostredníctvom subjektu konajúceho v jeho mene na základe zmluvy.

Držiteľ výrobného povolenia prostredníctvom zistenia, čo je správna výrobná prax, zabezpečí, že pomocné látky sú vhodné na použitie v liekoch. Zisťuje sa to na základe formalizovanej analýzy rizík v súlade s použiteľnými usmerneniami uvedenými v článku 47 piatom odseku. Takáto analýza rizík vezme do úvahy požiadavky iných príslušných systémov kvality, ako aj pôvod a zamýšľané použitie pomocných látok a predchádzajúce prípady nedostatkov kvality. Držiteľ výrobného povolenia zabezpečí, aby sa uplatňovala zistená správna výrobná prax. Držiteľ výrobného povolenia tento postup zdokumentuje;

▼M11

(g) bezodkladne informovať príslušný orgán a držiteľa rozhodnutia o registrácii, ak sa dozvie o liekoch patriacich do pôsobnosti jeho výrobného povolenia, ktoré sú falšované, alebo v prípade ktorých existuje podozrenie, že sú falšované, bez ohľadu na to, či tieto lieky boli distribuované v rámci legálneho dodávateľského reťazca alebo nelegálnymi cestami vrátane nelegálneho predaja prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti;

(h) overiť, či sú výrobcovia, dovozcovia a distribútori, od ktorých získava účinné látky, zaregistrovaní u príslušného orgánu členského štátu, v ktorom sú usadení;

(i) overiť pravosť a kvalitu účinných látok a pomocných látok.

▼M4

Článok 46a

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

▼M15

2. Komisia je splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 121a, ktorými sa mení odsek 1 na účely zohľadnenia vedeckého a technického pokroku.

▼M11

Článok 46b

1. Členské štáty prijmú vhodné opatrenia na to, aby zabezpečili, že výroba, dovoz a distribúcia účinných látok na ich území vrátane účinných látok určených na vývoz je v súlade so správnou výrobnou a distribučnou praxou pre účinné látky.

2. Účinné látky sa dovážajú, len ak sú splnené tieto podmienky:

a) účinné látky boli vyrobené v súlade s normami správnej výrobnej praxe minimálne na úrovni noriem platných v Únii v súlade s článkom 47 tretím odsekom a

b) účinné látky sprevádza písomné potvrdenie príslušného orgánu vyvážajúcej tretej krajiny o tom, že:

i) normy správnej výrobnej praxe platnej pre závod vyrábajúci vyvezenú účinnú látku sú minimálne na úrovni noriem platných v Únii v súlade s článkom 47 tretím odsekom;

ii) daný výrobný závod podlieha pravidelným, prísnym a transparentným kontrolám a účinnému presadzovaniu správnej výrobnej praxe vrátane opakovaných a neohlásených kontrol, čím sa zabezpečí ochrana verejného zdravia minimálne na úrovni ochrany verejného zdravia v Únii, a

▼M11

iii) v prípade, že kontroly odhalia nesúlad, vyvážajúca tretia krajina bezodkladne oznámi tieto informácie Únii.

Týmto písomným potvrdením nie sú dotknuté povinnosti stanovené v článku 8 a článku 46 písm. f).

3. Požiadavka stanovená v odseku 2 písm. b) tohto článku sa neuplatňuje, ak je vyvážajúca krajina v zozname podľa článku 111b.

4. Výnimočne, ak je to nevyhnutné na zabezpečenie dostupnosti liekov a ak kontrola členského štátu v závode vyrábajúcom účinnú látku dospela k záveru, že dodržiava zásady a usmernenia pre správnu výrobnú prax stanovené na základe článku 47 tretieho odseku, môže ktorýkoľvek členský štát upustiť od uplatnenia povinnosti stanovenej v odseku 2 písm. b) tohto článku na obdobie neprekračujúce dobu platnosti osvedčenia správnej výrobnej praxe. Členské štáty o využití možnosti takéhoto upustenia informujú Komisiu.

▼B

Článok 47

▼M15

Komisia je splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 121a s cieľom doplniť túto smernicu tým, že určí princípy a usmernenia správnej výrobnej praxe týkajúcej sa liekov podľa článku 46 písm. f).

▼B

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

▼M11

Komisia prijme prostredníctvom delegovaných aktov v súlade s článkom 121a a za podmienok ustanovených v článkoch 121b a 121c zásady a usmernenia vzťahujúce sa na správnu výrobnú prax a správnu distribučnú prax pre účinné látky, ktoré sú uvedené v článku 46 písm. f) prvom odseku a v článku 46b.

Zásady vzťahujúce sa na správnu výrobnú prax pre účinné látky, ktoré sú uvedené v článku 46 písm. f) prvom odseku, Komisia prijme vo forme usmernení.

Komisia prijme usmernenia týkajúce sa formalizovanej analýzy rizík na zistenie správnej výrobnej praxe pre pomocné látky podľa článku 46 písm. f) druhého odseku.

Článok 47a

1. Bezpečnostné prvky uvedené v článku 54 písm. o) možno čiastočne alebo úplne odstrániť alebo prekryť len vtedy, ak sú splnené tieto podmienky:

a) držiteľ výrobného povolenia pred čiastočným alebo úplným odstránením či prekrytím týchto bezpečnostných prvkov overí, že príslušný liek je autentický a že sa s ním nijako nemanipulovalo;

▼M11

b) držiteľ výrobného povolenia nahradí tieto bezpečnostné prvky v súlade s článkom 54 písm. o) takými bezpečnostnými prvkami, ktoré sú rovnocenné, pokiaľ ide o možnosť overenia pravosti, identifikáciu a poskytnutie dôkazov o manipulácii s liekom. Takéto nahradenie sa vykoná bez otvorenia vnútorného obalu definovaného v článku 1 bode 23.

Bezpečnostné prvky sa považujú za rovnocenné, ak:

i) spĺňajú požiadavky stanovené v delegovaných aktoch prijatých podľa článku 54a ods. 2 a

ii) sú rovnako účinné, pokiaľ ide o možnosť overenia pravosti a identifikáciu liekov a poskytnutie dôkazov o manipulácii s liekmi;

c) nahradenie bezpečnostných prvkov sa vykonáva v súlade s príslušnou správnou výrobnou praxou pre lieky a

d) nahradenie bezpečnostných prvkov podlieha dozoru príslušným orgánom.

2. Držitelia výrobného povolenia vrátane držiteľov, ktorí vykonávajú činnosti uvedené v odseku 1 tohto článku, sa považujú za výrobcov, a teda sú tiež zodpovední za škody v prípadoch a za podmienok stanovených v smernici 85/374/EHS.

▼B

Článok 48

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

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

▼M16

3. Ak výrobné povolenie na udelí príslušný orgán Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, kvalifikovaná osoba uvedená v odseku 1 môže mať pobyt a pôsobiť v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko. Tento odsek sa neuplatňuje, ak držiteľ výrobného povolenia k 20. aprílu 2022 už má k dispozícii kvalifikovanú osobu, ktorá má pobyt a pôsobí v Únii.

▼B

Článok 49

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

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

▼B

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

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

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

▼M4

— experimentálna fyzika

▼B

— všeobecná a anorganická chémia

— organická chémia

— analytická chémia

— farmaceutická chémia, vrátane analýzy liekov

— všeobecná a aplikovaná biochémia (lekárska)

— fyziológia

— mikrobiológia

— farmakológia

— farmaceutická technológia

— toxikológia

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

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

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

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

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

▼B

Článok 50

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

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

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

Článok 51

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

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

▼M4

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

▼M11

Kvalifikovaná osoba podľa článku 48 v prípade liekov určených na uvedenie na trh v Únii zabezpečí, že na obale sú umiestnené bezpečnostné prvky uvedené v článku 54 písm. o).

▼B

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

▼B

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

3. Vo všetkých prípadoch a najmä, keď sa lieky uvoľňujú do predaja, kvalifikovaná osoba musí osvedčiť v registri alebo v rovnocennom dokumente určenom na tento účel, že každá vyrobená šarža je v súlade s ustanoveniami tohto článku; uvedený register alebo rovnocenný dokument sa musí s prebiehajúcou činnosťou aktualizovať a musí byť k dispozícii agentom príslušného orgánu v priebehu obdobia, ktoré je určené v ustanoveniach dotknutého členského štátu, a v každom prípade najmenej päť rokov.

Článok 52

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

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

▼M11

Článok 52a

1. Dovozcovia, výrobcovia a distribútori účinných látok usadení v Únii zaregistrujú svoju činnosť u príslušného orgánu členského štátu, v ktorom sú usadení.

2. Registračný formulár musí obsahovať aspoň tieto informácie:

i) meno alebo názov spoločnosti a trvalú adresu alebo sídlo;

ii) účinné látky, ktoré sa majú dovážať, vyrábať alebo distribuovať;

iii) podrobnosti o priestoroch a technickom vybavení, ktoré budú pri svojej činnosti využívať.

3. Osoby uvedené v článku 1 predložia registračný formulár príslušnému orgánu najneskôr 60 dní pred zamýšľaným začatím činnosti.

4. Príslušný orgán môže na základe hodnotenia rizika rozhodnúť o vykonaní kontroly. Ak do 60 dní od prijatia registračného formulára príslušný orgán oznámi žiadateľovi, že bude vykonaná inšpekcia, činnosť nezačne, pokiaľ príslušný orgán žiadateľovi neoznámi, že ju môže začať. Ak príslušný orgán neoznámi žiadateľovi do 60 dní od prijatia registračného formulára, že bude vykonaná kontrola, môže žiadateľ začať činnosť.

▼M11

5. Osoby uvedené v odseku 1 každoročne predložia príslušnému orgánu súpis zmien, ku ktorým došlo, pokiaľ ide o informácie poskytované v registračnom formulári. Akékoľvek zmeny, ktoré môžu ovplyvniť kvalitu alebo bezpečnosť účinných látok, ktoré sa vyrábajú, dovážajú alebo distribuujú, musia byť bezodkladne oznámené.

6. Osoby uvedené v odseku 1, ktoré začali svoju činnosť pred 2. januárom 2013, predložia príslušnému orgánu registračný formulár do 2. marca 2013.

7. Členské štáty vložia informácie z registračného formulára poskytnuté v súlade s odsekom 2 tohto článku do databázy Únie uvedenej v článku 111 ods. 6.

8. Týmto článkom nie je dotknutý článok 111.

Článok 52b

1. Bez ohľadu na článok 2 ods. 1 a bez toho, aby bola dotknutá hlava VII, členské štáty prijmú potrebné opatrenia na zabránenie tomu, aby sa lieky, ktoré sú dovezené do Únie, ale nie sú určené na uvedenie na trh v Únii, dostávali do obehu, ak existuje dostatočne odôvodnené podozrenie, že tieto lieky sú sfalšované.

2. S cieľom stanoviť, ktoré sú nevyhnutné opatrenia uvedené v odseku 1 tohto článku, môže Komisia prijať prostredníctvom delegovaných aktov v súlade s článkom 121a a za podmienok ustanovených v článkoch 121b a 121c opatrenia doplňujúce odsek 1 tohto článku, pokiaľ ide o príslušné kritériá a nevyhnutné overenia pri hodnotení toho, či sú lieky, ktoré sú do Únie dovezené, ale nie sú určené na uvedenie na trh Únie, falšované, alebo nie.

▼B

Článok 53

Ustanovenia tejto hlavy platia aj na homeopatické lieky.

HLAVA V

OZNAČOVANIE A PRÍBALOVÝ LETÁK

Článok 54

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

▼M4

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

▼B

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

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

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

▼M4

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

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

▼B

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

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

(i) osobitné opatrenia pre uchovávanie, ak existujú;

▼M4

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

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

▼B

(l) číslo povolenia na uvedenie lieku na trh;

(m) číslo výrobnej šarže;

▼M4

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

▼M11

(o) pre lieky, ktoré nie sú rádiofarmaká podľa článku 54a ods. 1, bezpečnostné prvky, ktoré distribútorom a osobám spôsobilým alebo oprávneným vydávať lieky verejnosti umožňujú:

— overiť pravosť lieku a

— identifikovať jednotlivé balenia,

ako aj nástroj umožňujúci overiť, či sa s vonkajším obalom nejako manipulovalo.

▼**M11**

Článok 54a

1. Ak v súlade s postupom podľa odseku 2 písm. b) tohto článkuneboli lieky na lekársky predpis zapísané do zoznamu, sú vybavené bezpečnostnými prvkami podľa článku 54 písm. o).

►**C4** Lieky, ktoré nie sú na lekársky predpis, nesmú byť vybavené bezpečnostnými prvkami podľa článku 54 písm. o), ◄ ak nejde o výnimočný prípad, keď boli zapísané do zoznamu v súlade s postupom podľa odseku 2 písm. b) tohto článku, pretože hodnotenie preukázalo, že pri nich neexistuje riziko falšovania.

2. Komisia prijme prostredníctvom delegovaných aktov v súlade s článkom 121a a za podmienok ustanovených v článkoch 121b a 121c opatrenia doplňujúce článok 54 písm. o) s cieľom stanoviť podrobné pravidlá pre bezpečnostné prvky uvedené v článku 54 písm. o).

Tieto delegované akty stanovia:

a) charakteristiky a technické špecifikácie špecifického identifikátora bezpečnostných prvkov podľa článku 54 písm. o), ktoré umožňujú overenie pravosti liekov a identifikáciu jednotlivých balení. Pri stanovovaní bezpečnostných prvkov sa riadne zohľadní ich nákladová efektívnosť;

b) zoznamy liekov alebo kategórií liekov, ktoré v prípade liekov na lekársky predpis nie sú vybavené bezpečnostnými prvkami podľa článku 54 písm. o) a v prípade liekov, ktoré nie sú na lekársky predpis, sú vybavené týmito bezpečnostnými prvkami. Tieto zoznamy sa zostavia s prihliadnutím na riziko falšovania a riziko vyplývajúce z falšovania súvisiaceho s liekmi alebo kategóriami liekov. Na tento účel sa uplatňujú aspoň tieto kritériá:

   i) cena a objem predaja lieku;

   ii) počet a pravidelnosť predchádzajúcich prípadov falšovania liekov, ktoré boli oznámené v Únii a v tretích krajinách, a vývoj počtu a pravidelnosti takýchto prípadov k danému dňu;

   iii) zvláštne vlastnosti príslušných liekov;

   iv) závažnosť ochorení, na ktorých liečbu sú určené;

   v) ďalšie možné riziká pre verejné zdravie;

c) postupy na oznamovanie liekov Komisii ustanovené v odseku 4 a rýchly systém vyhodnotenia týchto oznámení a rozhodnutí o nich na účely uplatnenia písmena b);

d) postupy overenia bezpečnostných prvkov uvedených v článku 54 písm. o) výrobcami, veľkoobchodnými predajcami, lekárnikmi a osobami spôsobilými alebo oprávnenými vydávať lieky verejnosti a príslušnými orgánmi. Tieto postupy umožnia overiť pravosť každého príslušného balenia lieku vybaveného bezpečnostnými prvkami uvedenými v článku 54 písm. o) a určia rozsah tohto overenia. Pri stanovovaní týchto postupov sa zohľadnia osobitné charakteristiky dodávateľských reťazcov v členských štátoch a potreba zabezpečiť, aby bol dosah overovacích opatrení na jednotlivé subjekty v dodávateľských reťazcoch primeraný;

▼M11

e) ustanovenia o zriadení, správe a dostupnosti registračných systémov, v ktorých sú obsiahnuté informácie o bezpečnostných prvkoch, ktoré umožňujú overenie pravosti a identifikáciu liekov podľa článku 54 písm. o). Náklady registračných systémov nesú držitelia výrobných povolení liekov, ktoré sú vybavené bezpečnostnými prvkami.

3. Pri prijímaní opatrení uvedených v odseku 2 Komisia náležite zohľadní aspoň tieto aspekty:

a) ochranu osobných údajov v súlade s právnymi predpismi Únie;

b) legitímny záujem na ochrane dôverných informácií obchodnej povahy;

c) vlastníctvo a dôvernosť údajov vygenerovaných z používania bezpečnostných prvkov a

d) nákladovú efektívnosť opatrení.

4. Príslušné vnútroštátne orgány oznámia Komisii lieky vydávané bez lekárskeho predpisu, v prípade ktorých podľa ich názoru existuje riziko falšovania, a môžu Komisiu informovať o liekoch, v prípade ktorých toto riziko neexistuje v súlade s kritériami stanovenými v odseku 2 písm. b) tohto článku.

5. Členské štáty môžu na účely úhrady alebo dohľadu nad liekmi rozšíriť rozsah uplatňovania špecifického identifikátora uvedeného v článku 54 písm. o) na akýkoľvek liek, ktorý sa vydáva na lekársky predpis alebo sa uhrádza.

Členské štáty môžu na účely úhrady, dohľadu nad liekmi alebo farmakoepidemiológie využiť informácie obsiahnuté v registračnom systéme uvedenom v odseku 2 písm. e) tohto článku.

Členské štáty môžu na účely bezpečnosti pacientov rozšíriť rozsah uplatňovania nástroja proti manipulovaniu s obalom uvedeného v článku 54 písm. o) na akýkoľvek liek.

▼B

Článok 55

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

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

▼M4

— názov lieku podľa písmena a) článku 54,

▼B

— meno držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh,

— dátum trvanlivosti,

— číslo šarže.

▼B

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

▼M4

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

▼B

— spôsob podávania,

— dátum trvanlivosti,

— číslo šarže,

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

Článok 56

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

▼M4

Článok 56a

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

▼B

Článok 57

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

— cenu lieku,

— podmienky hradenia organizáciami sociálneho zabezpečenia,

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

▼M11

— pravosť a identifikáciu v súlade s článkom 54a ods. 5.

▼M4

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

▼B

Článok 58

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

▼M4

Článok 59

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

a) na účely identifikácie lieku:

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

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

b) terapeutické indikácie;

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

i) kontraindikácie;

ii) primerané preventívne opatrenia pri užívaní;

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

iv) osobitné upozornenia;

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

i) dávkovanie;

ii) spôsob a v prípade potreby aj cesta podávania;

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

a prípadne v závislosti od charakteru výrobku:

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

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

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

vii) v prípade potreby indikácie rizika abstinenčného syndrómu;

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

▼M10

e) opis nežiaducich účinkov, ktoré sa môžu vyskytnúť pri bežnom užívaní lieku, a v prípade potreby opatrenia, ktoré treba v takej situácii urobiť.

▼M4

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

i) varovanie pred užívaním lieku po tomto dátume;

ii) prípadne osobitné preventívne opatrenia pri uchovávaní;

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

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

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

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

vii) názov a adresa výrobcu;

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

h) dátum poslednej revízie príbalového letáka.

▼M10

V prípade liekov, ktoré sú na zozname uvedenom v článku 23 nariadenia (ES) č. 726/2004, sa navyše uvedie toto vyhlásenie: „Tento liek podlieha ďalšiemu monitorovaniu“. Pred týmto vyhlásením sa umiestni čierny symbol uvedený v článku 23 nariadenia (ES) č. 726/2004 a za vyhlásením nasleduje príslušná štandardná vysvetľujúca veta.

Pri všetkých liekoch sa vloží štandardizovaný text s výslovnou žiadosťou, aby pacienti oznámili všetky podozrenia na nežiaduce účinky svojmu lekárovi, lekárnikovi, zdravotníckemu personálu alebo priamo vnútroštátnemu systému spontánneho nahlasovania uvedenému v článku 107a ods. 1, pričom sa konkrétne uvedú jednotlivé spôsoby nahlasovania (nahlasovanie elektronicky, poštová adresa a/alebo iné) v súlade s článkom 107a ods. 1 druhý pododsek.

▼M4

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

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

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

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

▼M4

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

▼M10

4. Do 1. januára 2013 Komisia predloží Európskemu parlamentu a Rade hodnotiacu správu o súčasných nedostatkoch súhrnu charakteristík výrobku a príbalového letáka a o možnostiach ich zlepšenia, aby lepšie zodpovedali potrebám pacientov a zdravotníckeho personálu. Komisia v prípade potreby a na základe správy a po konzultácii s príslušnými zainteresovanými stranami predloží návrhy na zlepšenie zrozumiteľnosti, formátu a obsahu týchto dokumentov.

▼B

Článok 60

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

Článok 61

▼M4

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

▼B

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

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

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

Článok 62

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

▼B

Článok 63

▼M12

1. Údaje pre označovanie uvedené v článkoch 54, 59 a 62 sa uvádzajú v úradnom jazyku alebo úradných jazykoch členského štátu, v ktorom sa liek uvádza na trh, ako je stanovené na účely tejto smernice týmto členským štátom.

▼B

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

▼M4

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

▼M12

2. Príbalový leták musí byť napísaný a navrhnutý tak, aby bol jasný a zrozumiteľný a aby užívateľom umožňoval náležite konať, v prípade potreby s pomocou odborných zdravotníckych pracovníkov. Príbalový leták musí byť jasne čitateľný v úradnom jazyku alebo úradných jazykoch členského štátu, v ktorom sa liek uvádza na trh, ako je stanovené na účely tejto smernice týmto členským štátom.

▼M4

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

▼M12

3. Ak liek nie je určený na priamy výdaj pacientovi, alebo ak sa vyskytli závažné problémy súvisiace s dostupnosťou lieku, príslušné orgány môžu na základe opatrení, ktoré považujú za nevyhnutné v záujme ochrany ľudského zdravia, udeliť výnimku z povinnosti uvádzať určité údaje na označení a v príbalovom letáku. Môžu udeliť aj úplnú alebo čiastočnú výnimku z povinnosti uvádzať označenie a príbalový leták v úradnom jazyku alebo úradných jazykoch členského štátu, v ktorom sa liek uvádza na trh, ako je stanovené na účely tejto smernice týmto členským štátom.

▼B

Článok 64

Keď sa ustanovenia tejto hlavy nedodržiavajú a upozornenie dotknutej osoby ostalo bez účinku, príslušné orgány členských štátov môžu pozastaviť platnosť povolenia na uvedenie na trh do času, kým označenie a príbalový leták dotknutého lieku nebudú uvedené do súladu s požiadavkami tejto hlavy.

▼M4

Článok 65

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

a) znenia určitých osobitných upozornení pre určité kategórie liekov;

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

c) čitateľnosti údajov na etikete a v príbalovom letáku;

▼M4

d) metód identifikácie a overovania pravosti liekov;

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

f) zosúladených opatrení na vykonanie článku 57.

▼B

Článok 66

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

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

3. Označenie nádoby musí obsahovať nasledujúce údaje:

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

— číslo šarže a dátum trvanlivosti,

— medzinárodný symbol rádioaktivity,

▼M4

— názov a adresa výrobcu,

▼B

— množstvo rádioaktivity podľa odseku 2.

Článok 67

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

Článok 68

Bez toho, aby boli dotknuté ustanovenia článku 69, homeopatické lieky musia byť označené v súlade s ustanoveniami tejto hlavy a na štítkoch sa jasnou a čitateľnou formou uvedie informácia o ich homeopatickej povahe.

▼B

Článok 69

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

▼M4

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

▼B

— meno a adresa držiteľa registrácie a prípadne výrobcu,

— spôsob podávania a v prípade potreby cesta podávania,

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

— lieková forma,

— obsah predajného modelu,

— osobitné opatrenia pre uchovávanie, ak existujú,

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

— číslo výrobnej šarže,

— registračné číslo,

— „homeopatický liek bez schválených terapeutických indikácií“,

▼M4

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

▼B

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

— cena lieku,

— podmienky preplácania organizáciami sociálneho zabezpečenia.

HLAVA VI

TRIEDENIE LIEKOV

Článok 70

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

— liek viazaný na lekársky predpis,

— liek neviazaný na lekársky predpis.

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

▼B

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

▼M4

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

▼B

(b) lieky viazané na osobitný lekársky predpis;

▼M4

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

▼B

Článok 71

1. Lieky sú viazané na lekársky predpis, keď:

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

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

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

— zvyčajne ich predpisuje lekár na parenterálne podanie.

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

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

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

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

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

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

▼B

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

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

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

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

(b) iné okolnosti používania, ktoré špecifikoval.

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

Článok 72

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

Článok 73

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

▼M4

Článok 74

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

Článok 74a

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

▼B

Článok 75

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

HLAVA VII

▼M11

VEĽKOOBCHODNÁ DISTRIBÚCIA A SPROSTREDKOVANIE LIEKOV

▼B

Článok 76

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

▼M4

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

▼M11

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

4. V prípade liekov, ktorým sa udelilo povolenie podľa nariadenia (ES) č. 726/2004, distribútor predloží držiteľovi povolenia na udelenie na trh a agentúre oznámenie v súlade s odsekom 3 tohto článku. Agentúre sa zaplatí poplatok za kontrolu dodržiavania podmienok stanovených v právnych predpisoch Únie o liekoch a v povoleniach na uvedenie na trh.

▼B

Článok 77

▼M11

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

▼B

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

▼B

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

▼M11

4. Členské štáty vložia informácie týkajúce sa povolení uvedených v odseku 1 tohto článku do databázy Únie uvedenej v článku 111 ods. 6. Na požiadanie Komisie alebo ktoréhokoľvek členského štátu poskytnú všetky príslušné informácie týkajúce sa jednotlivých povolení, ktoré vydali podľa odseku 1 tohto článku.

5. Kontroly osôb, ktoré sú oprávnené na vykonávanie veľkoobchodnej distribučnej činnosti s liekmi, a kontroly ich priestorov sa vykonávajú v kompetencii členského štátu, ktorý vydal povolenie na priestory na svojom území.

▼B

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

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

Článok 78

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

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

Článok 79

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

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

▼B

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

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

Článok 80

Držitelia povolenia na distribúciu musia spĺňať minimálne tieto požiadavky:

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

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

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

▼M11

(ca) musia overiť, že lieky, ktoré dostali, nie sú falšované, a to prostredníctvom kontroly bezpečnostných prvkov na vonkajšom obale v súlade s požiadavkami ustanovenými v delegovaných aktoch uvedených v článku 54a ods. 2;

▼B

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

▼M11

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

— dátum,

— názov lieku,

— prijaté, dodané alebo sprostredkované množstvo,

— meno a adresa dodávateľa, prípadne príjemcu,

— číslo šarže liekov aspoň v prípade liekov, ktoré musia byť vybavené bezpečnostnými prvkami uvedenými v článku 54 písm. o);

▼B

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

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

▼M11

(h) musia mať systém kvality, kde sú stanovené zodpovednosti, postupy a opatrenia na riadenie rizika v súvislosti s ich činnosťou;

(i) musia bezodkladne informovať príslušný orgán a prípadne držiteľa rozhodnutia o registrácii o lieku, ktorý dostali alebo ktorý im bol ponúknutý, a v prípade ktorého zistia alebo existuje podozrenie, že ide o falšovaný liek.

Na účely písmena b) musia držitelia povolenia na veľkoobchodnú distribúciu v prípade, že liek pochádza od iného veľkoobchodného distribútora, overiť, či dodávajúci veľkoobchodný distribútor dodržiava zásady a usmernenia pre správnu distribučnú prax. Toto zahŕňa overenie, či dodávajúci veľkoobchodný distribútor má povolenie na veľkoobchodnú distribúciu.

V prípade, že liek pochádza od výrobcu alebo dovozcu, musia držitelia povolenia na veľkoobchodnú distribúciu overiť, či je výrobca alebo dovozca držiteľom výrobného povolenia.

Ak držitelia povolenia na veľkoobchodnú distribúciu získajú liek sprostredkovaním, musia overiť, či zúčastnený sprostredkovateľ spĺňa požiadavky uvedené v tejto smernici.

▼M4

Článok 81

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

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

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

▼B

Článok 82

Pri dodávkach liekov osobe, ktorá má povolenie alebo je oprávnená vydávať lieky verejnosti v dotknutom členskom štáte musí veľkoobchodný distributér vlastniaci povolenie prikladať dokument, v ktorom je možné overiť:

— dátum,

▼M4

— názov a lieková forma lieku,

▼B

— dodané množstvo,

— meno a adresu dodávateľa a odosielateľa ,

▼M11

— číslo šarže liekov aspoň v prípade liekov, ktoré musia byť vybavené bezpečnostnými prvkami uvedenými v článku 54 písm. o).

▼B

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

Článok 83

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

— omamných látok alebo psychotropných látok na svojom území,

— liekov vyrobených z krvi,

— imunologických liekov,

— rádioaktívnych liekov.

▼M4

Článok 84

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

Článok 85

Táto hlava sa uplatňuje na homeopatické lieky,

▼M12

Článok 85a

V prípade veľkoobchodnej distribúcie liekov do tretích krajín sa neuplatňuje článok 76 ani článok 80 prvý odsek písm. c). Okrem toho sa neuplatňuje článok 80 prvý odsek písm. b) a ca), ak je liek získaný priamo z tretej krajiny, ale nie je dovezený. V takom prípade však veľkoobchodní distribútori zabezpečia, aby sa lieky získavali len od osôb, ktoré majú povolenie alebo ktoré sú oprávnené na dodávanie liekov v súlade s platnými právnymi a správnymi ustanoveniami príslušnej tretej krajiny. V prípadoch, keď veľkoobchodní distribútori dodávajú lieky osobám v tretích krajinách, zabezpečia, aby sa tieto dodávky poskytovali len osobám, ktoré majú povolenie alebo ktoré sú oprávnené na prebratie liekov na veľkoobchodnú distribúciu alebo na ich výdaj verejnosti v súlade s platnými právnymi a správnymi ustanoveniami príslušnej tretej krajiny. Požiadavky uvedené v článku 82 sa uplatňujú na dodanie liekov osobám v tretích krajinách s povolením alebo oprávneným vydávať lieky verejnosti.

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

▼M11

Článok 85b

1. Osoby sprostredkúvajúce lieky zabezpečia, aby mali sprostredkované lieky rozhodnutie o registrácii udelené v súlade s nariadením (ES) č. 726/2004 alebo príslušnými orgánmi členského štátu v súlade s touto smernicou.

Osoby sprostredkúvajúce lieky majú trvalú adresu a poskytnú kontaktné údaje v Únii, aby sa zabezpečila ich presná identifikácia, určenie miesta, komunikácia a dohľad príslušných orgánov nad ich činnosťou.

Požiadavky stanovené v článku 80 písm. d) až i) sa uplatňujú podobne na sprostredkovanie liekov.

2. Osoby môžu sprostredkúvať lieky len za predpokladu, že ich zaregistruje príslušný orgán členského štátu, v ktorom majú trvalú adresu uvedenú v odseku 1. Tieto osoby pri registrácii uvedú aspoň svoje meno, názov spoločnosti a trvalú adresu. Ak dôjde k akýmkoľvek zmenám v uvedených údajoch, bezodkladne túto skutočnosť oznámia príslušnému orgánu.

Osoby sprostredkúvajúce lieky, ktoré začali svoju činnosť pred 2. januárom 2013, sa zaregistrujú u príslušného orgánu do 2. marca 2013.

Príslušný orgán zaznamená informácie uvedené v prvom pododseku do verejne dostupnej databázy.

3. Súčasťou usmernení uvedených v článku 84 sú osobitné ustanovenia o sprostredkovaní.

4. Týmto článkom nie je dotknutý článok 111. Za vykonávanie kontrol uvedených v článku 111 je zodpovedný ten členský štát, v ktorom je osoba sprostredkujúca lieky registrovaná.

Ak osoba sprostredkujúca lieky nespĺňa požiadavky uvedené v tomto článku, príslušný orgán môže vydať rozhodnutie o vyškrtnutí tejto osoby z databázy uvedenej v odseku 2. Príslušný orgán o tom túto osobu informuje.

HLAVA VIIA

PREDAJ NA DIAĽKU VEREJNOSTI

Článok 85c

1. Bez toho, aby boli dotknuté vnútroštátne právne predpisy zakazujúce ponuku predaja liekov na predpis verejnosti na diaľku prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti, členské štáty zabezpečia, aby sa na predaj liekov na diaľku verejnosti prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti, ako je vymedzené v smernici Európskeho parlamentu a Rady 98/34/ES z 22. júna 1998, ktorou sa stanovuje postup pri poskytovaní informácií v oblasti technických noriem a predpisov, ako aj pravidiel vzťahujúcich sa na služby informačnej spoločnosti ([1]), vzťahovali tieto podmienky:

a) fyzická alebo právnická osoba, ktorá ponúka lieky, je oprávnená alebo má povolenie dodávať lieky verejnosti, a to aj na diaľku, v súlade s vnútroštátnymi právnymi predpismi členského štátu, v ktorom je táto osoba usadená;

([1]) Ú. v. ES L 204, 21.7.1998, s. 37.

▼**M11**

b) osoba uvedená v písmene a) oznámila členskému štátu, v ktorom je táto osoba usadená, prinajmenšom tieto informácie:

i) meno alebo názov spoločnosti a trvalú adresu miesta, z ktorého sa tieto lieky dodávajú;

ii) dátum začatia poskytovania liekov na predaj na diaľku verejnosti prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti;

iii) adresu webovej stránky používanej na tento účel a všetky príslušné informácie potrebné na jej identifikáciu;

iv) v prípade potreby triedenie liekov ponúkaných na predaj na diaľku verejnosti prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti v súlade s hlavou VI.

V prípade potreby sa tieto informácie aktualizujú;

c) lieky sú v súlade s vnútroštátnymi právnymi predpismi členského štátu miesta určenia v súlade s článkom 6 ods. 1;

d) bez toho, aby boli dotknuté požiadavky na informácie uvedené v smernici Európskeho parlamentu a Rady 2000/31/ES z 8. júna 2000 o určitých právnych aspektoch služieb informačnej spoločnosti na vnútornom trhu, najmä o elektronickom obchode (smernica o elektronickom obchode) ([1]), na webovej stránke ponúkajúcej lieky sú uvedené prinajmenšom tieto informácie:

i) kontaktné informácie príslušného orgánu alebo orgánu, ktorý bol informovaný podľa písmena b);

ii) hypertextový odkaz na webovú stránku členského štátu sídla uvedenú v odseku 4;

iii) spoločné logo podľa odseku 3, ktoré musí byť jasne uvedené na každej strane webovej stránky týkajúcej sa predaja liekov na diaľku verejnosti. Spoločné logo obsahuje hypertextový odkaz na zápis osoby v zozname uvedenom v odseku 4 písm. c).

2. Členské štáty môžu pre maloobchodnú distribúciu liekov na diaľku verejnosti na svojom území prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti stanoviť podmienky odôvodnené ochranou verejného zdravia.

3. Vytvorí sa spoločné logo, ktoré je rozpoznateľné v rámci celej Únie a ktoré zároveň umožní identifikáciu členského štátu, v ktorom je osoba ponúkajúca liek na predaj na diaľku verejnosti usadená. Toto logo bude jasne viditeľné na webových stránkach ponúkajúcich lieky na predaj na diaľku verejnosti v súlade s odsekom 1 písm. d).

Na účely harmonizácie fungovania spoločného loga prijme Komisia vykonávacie akty týkajúce sa:

a) technických, elektronických a kryptografických požiadaviek umožňujúcich overenie pravosti spoločného loga;

([1]) Ú. v. ES L 178, 17.7.2000, s. 1.

▼**M11**

b) dizajnu spoločného loga.

Tieto vykonávacie akty sa v prípade potreby zmenia a doplnia, pričom sa berie do úvahy technický a vedecký pokrok. Tieto vykonávacie akty sa prijmú v súlade s postupom uvedeným v článku 121 ods. 2.

4. Každý členský štát zriadi webovú stránku, na ktorej uvedie prinajmenšom tieto informácie:

a) informácie o vnútroštátnych právnych predpisoch uplatniteľných v oblasti predaja liekov na diaľku verejnosti prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti vrátane informácií o tom, že medzi členskými štátmi môžu existovať rozdiely v triedení liekov a v podmienkach ich distribúcie;

b) informácie o účele spoločného loga;

c) zoznam osôb ponúkajúcich lieky na predaj na diaľku verejnosti prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti v súlade s odsekom 1, ako aj adresy ich webových stránok;

d) všeobecné informácie o rizikách spojených s liekmi dodávanými verejnosti nelegálne prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti.

Táto webová stránka musí obsahovať hypertextový odkaz na webovú stránku uvedenú v odseku 5.

5. Agentúra vytvorí webovú stránku, ktorá bude poskytovať informácie uvedené v odseku 4 písm. b) a d), informácie o právnych predpisoch Únie uplatniteľných v oblasti falšovaných liekov, ako aj hypertextový odkaz na webové stránky členských štátov uvedené v odseku 4. Na webovej stránke agentúry bude výslovne uvedené, že na webových stránkach členských štátov sú uvedené informácie o osobách, ktoré sú oprávnené alebo majú povolenie dodávať lieky na diaľku verejnosti prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti v dotknutom členskom štáte.

6. Bez toho, aby bola dotknutá smernica 2000/31/ES a podmienky uvedené v tejto hlave, členské štáty prijmú nevyhnutné opatrenia na to, aby zabezpečili, aby iné osoby ako uvedené v odseku 1, ktoré ponúkajú lieky na predaj na diaľku verejnosti prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti a ktoré pôsobia na ich území, podliehali účinným, primeraným a odrádzajúcim sankciám.

Článok 85d

Bez toho, aby boli dotknuté právomoci členských štátov, Komisia v spolupráci s agentúrou a orgánmi členských štátov zorganizuje alebo podporí informačné kampane určené pre širokú verejnosť o nebezpečenstvách falšovaných liekov. Týmito kampaňami sa zvýši informovanosť spotrebiteľov o rizikách spojených s liekmi, ktoré sú nelegálne distribuované verejnosti na diaľku prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti, ako aj o fungovaní spoločného loga, webových stránkach členských štátov a webovej stránke agentúry.

▼B

HLAVA VIII

REKLAMA

Článok 86

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

— reklama liekov u širokej verejnosti,

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

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

— dodávanie vzoriek,

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

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

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

2. Táto hlava sa nevzťahuje na:

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

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

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

▼M4

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

▼B

Článok 87

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

▼B

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

3. Reklama liekov:

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

— nesmie byť zavádzajúca.

▼M4

Článok 88

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

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

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

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

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

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

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

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

HLAVA VIIIa

INFORMÁCIE A REKLAMA

Článok 88a

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

▼M4

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

▼B

Článok 89

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

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

(b) obsahovať minimálne tieto údaje:

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

— informácie potrebné na správne používanie lieku,

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

▼M4

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

▼B

Článok 90

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

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

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

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

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

(e) je zameraný výlučne alebo hlavne na deti;

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

▼B

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

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

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

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

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

▼M4

_____

▼B

Článok 91

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

— základné informácie zhodné so súhrnnou charakteristikou výrobku;

— zatriedenie lieku podľa jeho výdaja.

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

▼M4

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

▼B

Článok 92

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

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

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

▼B

Článok 93

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

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

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

Článok 94

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

▼M4

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

▼B

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

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

▼M4

Článok 95

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

▼B

Článok 96

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

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

▼B

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

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

▼M4

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

▼B

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

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

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

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

Článok 97

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

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

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

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

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

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

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

▼B

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

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

— žiadať okrem toho uverejnenie vyhlásenia o náprave.

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

Článok 98

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

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

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

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

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

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

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

▼M4

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

▼B

Článok 99

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

▼M4

Článok 100

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

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

▼M10

HLAVA IX

DOHĽAD NAD LIEKMI (FARMAKOBDELOSŤ)

KAPITOLA 1

Všeobecné ustanovenia

Článok 101

1. Členské štáty prevádzkujú systémy dohľadu nad liekmi na účely plnenia svojich úloh týkajúcich sa dohľadu nad liekmi a ich účasti na aktivitách Únie týkajúcich sa dohľadu nad liekmi.

Systém dohľadu nad liekmi slúži na zhromažďovanie informácií o rizikách liekov z hľadiska zdravia pacientov a verejného zdravia. Tieto informácie sa týkajú najmä nežiaducich účinkov u ľudí spôsobených užitím lieku v zmysle podmienok povolenia na uvedenie na trh, ako aj užitím nad rámec povolenia na uvedenie na trh, a nežiaducich účinkov spojených s expozíciou v zamestnaní.

2. Členské štáty prostredníctvom systému dohľadu nad liekmi uvedeného v odseku 1 odborne posúdia všetky informácie, zvážia možnosti minimalizácie rizík a prevencie a v prípade potreby zavedú regulačné opatrenia týkajúce sa povolenia na uvedenie na trh. Členské štáty vykonávajú pravidelný audit svojich systémov dohľadu nad liekmi a výsledky oznámia Komisii najneskôr do 21. septembra 2013 a potom každé dva roky.

3. Každý členský štát určí príslušný orgán na plnenie úloh týkajúcich sa dohľadu nad liekmi.

4. Komisia môže členské štáty požiadať, aby sa pod vedením agentúry zúčastnili na medzinárodnej harmonizácii a štandardizácii technických opatrení v súvislosti s dohľadom nad liekmi.

Článok 102

Členské štáty:

a) prijmú všetky primerané opatrenia, aby nabádali pacientov, lekárov, lekárnikov a ostatný zdravotnícky personál, aby nahlasovali podozrenia na nežiaduce účinky príslušným vnútroštátnym orgánom; do týchto úloh možno podľa potreby zapojiť organizácie zastupujúce spotrebiteľov, pacientov a zdravotnícky personál;

▼**M10**

b) uľahčujú pacientom nahlasovanie tým, že okrem nahlasovania prostredníctvom internetu umožnia aj ďalšie formy nahlasovania;

c) prijmú všetky vhodné opatrenia, aby získali presné a overiteľné údaje na odborné posúdenie hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky;

d) zabezpečia, aby bola verejnosť včas informovaná o obavách týkajúcich sa dohľadu nad liekmi a súvisiacich s užívaním lieku prostredníctvom zverejnenia na internetovom portáli a podľa potreby aj prostredníctvom ďalších verejnooznamovacích prostriedkov;

e) zabezpečia rôznymi spôsobmi zhromažďovania informácií a v prípade potreby aj následnou kontrolou hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky, že sa prijmú všetky vhodné opatrenia, aby bolo možné jasne identifikovať všetky biologické lieky, ktoré sú predmetom hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky a sú predpisované, vydávané alebo predávané na ich území, s náležitou pozornosťou venovanou názvu lieku, v súlade s článkom 1 bod 20, a číslu výrobnej šarže;

f) prijmú opatrenia potrebné na zabezpečenie toho, aby bol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, ktorý nesplní povinnosti stanovené v tejto hlave, podrobený účinným, primeraným a odrádzajúcim sankciám.

Na účely písmen a) a e) prvého odseku môžu členské štáty zaviesť pre lekárov, lekárnikov a iný zdravotnícky personál špecifické povinnosti.

Článok 103

Členský štát môže ktorúkoľvek z úloh, ktoré mu boli v tejto hlave zverené, delegovať na iný členský štát za predpokladu písomnej dohody zo strany tohto druhého štátu. Žiadny členský štát nesmie zastupovať viac než jeden ďalší členský štát.

Delegujúci členský štát o delegácii písomne informuje Komisiu, agentúru a všetky ostatné členské štáty. Delegujúci členský štát a agentúra túto informáciu zverejnia.

Článok 104

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh prevádzkuje na účely splnenia jeho úloh dohľadu nad liekmi systém dohľadu nad liekmi, ktorý je rovnocenný s príslušným systémom dohľadu nad liekmi členského štátu ustanoveným v článku 101 ods. 1

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh prostredníctvom systému dohľadu nad liekmi uvedeného v odseku 1 vedecky posúdi všetky informácie, zváži možnosti minimalizácie rizík a prevencie a v prípade potreby prijme vhodné opatrenia.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vykonáva pravidelný audit svojho systému dohľadu nad liekmi. Držiteľ uvedie poznámku týkajúcu sa hlavných zistení auditu hlavného súboru systému dohľadu nad liekmi a na základe týchto zistení zabezpečí vypracovanie a vykonávanie vhodného akčného plánu nápravy. Po úplnom vykonaní nápravných opatrení možno poznámku odstrániť.

▼M10

3. V rámci systému dohľadu nad liekmi držiteľ povolenia na uvedenie na trh:

a) má trvale a nepretržite k dispozícii primerane kvalifikovanú osobu zodpovednú za dohľad nad liekmi;

b) vedie a na požiadanie sprístupní hlavný súbor systému dohľadu nad liekmi;

c) prevádzkuje systém riadenia rizík pre každý liek;

d) monitoruje výsledky opatrení na minimalizáciu rizík, ktoré sú súčasťou plánu riadenia rizík alebo ktoré sú stanovené ako podmienky povolenia na uvedenie na trh podľa článkov 21a, 22 alebo 22a;

e) aktualizuje systém riadenia rizík a monitoruje údaje dohľadu nad liekmi s cieľom zistiť, či sa nevyskytli nové riziká alebo či sa riziká nezmenili, alebo či nedošlo k zmenám vyváženosti rizík a prínosu liekov.

Kvalifikovaná osoba uvedená v písmene a) prvého pododseku musí mať pobyt a pôsobiť na území Únie a zodpovedá za zriadenie a správu systému dohľadu nad liekmi. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží príslušnému orgánu a agentúre meno a kontaktné údaje kvalifikovanej osoby.

▼M16

Odchylne od druhého pododseku, ak povolenie na uvedenie na trh udelí príslušný orgán Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, kvalifikovaná osoba uvedená v prvom pododseku písm. a) môže mať pobyt a pôsobiť v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko. Tento pododsek sa neuplatňuje, ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh k 20. aprílu 2022 už má k dispozícii kvalifikovanú osobu, ktorá má pobyt a pôsobí v Únii.

▼M10

4. Bez toho, aby boli dotknuté ustanovenia odseku 3, príslušné vnútroštátne orgány môžu žiadať o vymenovanie kontaktnej osoby pre záležitosti týkajúce sa dohľadu nad liekmi na vnútroštátnej úrovni, ktorá bude podriadená kvalifikovanej osobe zodpovednej za činnosti dohľadu nad liekmi.

Článok 104a

1. Bez toho, aby boli dotknuté odseky 2, 3 a 4 tohto článku, od držiteľov povolení na uvedenie na trh, vydaných pred 21. júlom 2012, sa odchylne od článku 104 ods. 3 písm. c) nevyžaduje, aby prevádzkovali systém riadenia rizík pre každý liek.

2. Príslušný vnútroštátny orgán môže držiteľovi povolenia na uvedenie na trh uložiť povinnosť prevádzkovať systém riadenia rizík, ako je uvedené v článku 104 ods. 3 písm. c), v prípade, že existujú obavy týkajúce sa rizík vplývajúcich na vyváženosť rizík a prínosu povoleného lieku. V tejto súvislosti príslušný vnútroštátny orgán uloží držiteľovi povolenia na uvedenie na trh aj povinnosť predložiť podrobný opis systému riadenia rizík, ktorý má v úmysle zaviesť v prípade dotknutého lieku.

▼M10

Uloženie takejto povinnosti musí byť náležite odôvodnené, musí sa oznámiť písomne a musí obsahovať časový rámec na predloženie podrobného opisu systému riadenia rizík.

3. Ak o to držiteľ povolenia na uvedenie na trh do 30 dní od doručenia písomného oznámenia o uloženej povinnosti požiada, poskytne mu príslušný vnútroštátny orgán možnosť vyjadriť písomné pripomienky k uloženej povinnosti v lehote, ktorú stanoví.

4. Na základe písomných pripomienok predložených držiteľom povolenia na uvedenie na trh príslušný vnútroštátny orgán zruší alebo potvrdí uloženú povinnosť. V prípade, že príslušný vnútroštátny orgán uloženú povinnosť potvrdí, dôjde podľa toho k zmene povolenia na uvedenie na trh tak, aby boli v podmienkach povolenia na uvedenie na trh v zmysle článku 21a písm. a) uvedené opatrenia, ktoré sa majú prijať v rámci systému riadenia rizík.

Článok 105

Riadenie finančných prostriedkov určených pre činnosti súvisiace s dohľadom nad liekmi, s činnosťou komunikačných sietí a s dohľadom nad trhom sú pod nepretržitou kontrolou príslušných vnútroštátnych orgánov s cieľom zaručiť ich nezávislosť pri výkone uvedených činností dohľadu nad liekmi.

Prvý odsek nebráni príslušným vnútroštátnym orgánom ukladať držiteľom povolení na uvedenie na trh poplatky za vykonávanie uvedených činností príslušnými vnútroštátnymi orgánmi, pokiaľ je striktne zaručená ich nezávislosť pri výkone uvedených činností dohľadu nad liekmi.

KAPITOLA 2

Transparentnosť a poskytovanie informácií

Článok 106

Každý členský štát vytvorí a spravuje vnútroštátny internetový portál pre lieky, ktorý je prepojený na európsky internetový portál o liekoch zriadený v súlade s článkom 26 nariadenia (ES) č. 726/2004. Prostredníctvom vnútroštátnych internetových portálov pre lieky členské štáty zverejnia prinajmenšom tieto informácie:

a) verejné hodnotiace správy spoločne s ich zhrnutím;

b) zhrnutia charakteristík výrobku a príbalové letáky;

c) zhrnutia plánov riadenia rizík pre lieky povolené v súlade s touto smernicou;

d) zoznam liekov podľa článku 23 nariadenia (ES) č. 726/2004;

e) informácie o rôznych spôsoboch nahlasovania podozrení na nežiaduce účinky liekov zo strany zdravotníckeho personálu a pacientov príslušným vnútroštátnym orgánom vrátane internetových štruktúrovaných formulárov uvedených v článku 25 nariadenia (ES) č. 726/2004.

▼**M10**

Článok 106a

1. Akonáhle držiteľ povolenia na uvedenie na trh zamýšľa verejne oznámiť informácie o obavách týkajúcich sa dohľadu nad liekmi a súvisiacich s použitím lieku, musí v každom prípade informovať zároveň s uskutočnením takéhoto verejného oznámenia alebo predtým príslušné vnútroštátne orgány, agentúru a Komisiu.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zaručí, že informácie určené verejnosti budú objektívne a nezavádzajúce.

2. Pokiaľ nie je potrebné urobiť naliehavé verejné vyhlásenia z dôvodu ochrany verejného zdravia, členské štáty, agentúra a Komisia sa navzájom informujú najneskôr do 24 hodín pred verejným vyhlásením týkajúcim sa informácií o obavách týkajúcich sa dohľadu nad liekmi.

3. V prípade účinných látok obsiahnutých v liekoch povolených vo viac ako jednom členskom štáte zodpovedá agentúra za koordináciu bezpečnostných oznámení medzi príslušnými vnútroštátnymi orgánmi a poskytne časové harmonogramy zverejňovania takýchto informácií.

Členské štáty, koordinované agentúrou, sa budú všemožne usilovať o dosiahnutie dohody v otázke spoločného vyhlásenia v súvislosti s bezpečnosťou príslušného lieku a časových harmonogramov ich distribúcie. Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi poskytne, ak o to agentúra požiada, poradenstvo v otázke uvedených bezpečnostných oznámení.

4. Ak agentúra alebo príslušné vnútroštátne orgány zverejnia informácie uvedené v odsekoch 2 a 3, potom sa všetky dôverné informácie osobného alebo obchodného charakteru vymažú, pokiaľ ich zverejnenie nie je nevyhnutné pre ochranu verejného zdravia.

KAPITOLA 3

Záznamy, hlásenia a hodnotenie údajov dohľadu nad liekmi

Oddiel 1

Záznamy a hlásenia podozrení na nežiaduce účinky

Článok 107

1. Držitelia povolení na uvedenie na trh zaznamenajú všetky podozrenia na nežiaduce účinky v Únii alebo v tretích krajinách, na ktoré sú upozornení, či už na základe spontánnych hlásení od pacientov alebo zdravotníckeho personálu, alebo v kontexte štúdií po vydaní povolenia.

Držitelia povolení na uvedenie na trh zaručia prístup k takýmto hláseniam na jedinom mieste v Únii.

Odchylne od prvého pododseku sa podozrenia na nežiaduce účinky, ktoré sa objavia počas klinickej skúšky, zaznamenávajú a hlásia v súlade so smernicou 2001/20/ES.

▼**M10**

2. Držitelia povolení na uvedenie na trh nesmú odmietnuť posúdiť hlásenia o podozreniach na nežiaduce účinky doručené v elektronickej podobe alebo akýmkoľvek iným vhodným spôsobom od pacientov a zdravotníckeho personálu.

3. Držitelia povolení na uvedenie na trh odošlú elektronicky do databázy a siete na spracovanie údajov uvedených v článku 24 nariadenia (ES) č. 726/2004 (ďalej len ako „databáza Eudravigilance“) informácie o všetkých závažných podozreniach na nežiaduce účinky, ktoré sa objavia v Únii a v tretích krajinách, a to do 15 dní potom, čo sa o tejto udalosti príslušný držiteľ povolenia na uvedenie na trh dozvedel.

Držitelia povolení na uvedenie na trh odošlú elektronicky do databázy Eudravigilance informácie o všetkých nezávažných podozreniach na nežiaduce účinky, ktoré sa objavia v Únii, a to do 90 dní potom, čo sa o tejto udalosti príslušný držiteľ povolenia na uvedenie na trh dozvedel.

Pokiaľ ide o lieky obsahujúce účinné látky uvedené na zozname publikácií monitorovaných agentúrou podľa článku 27 nariadenia (ES) č. 726/2004, nemusia držitelia povolení na uvedenie na trh nahlasovať do databázy Eudravigilance podozrenia na nežiaduce účinky zaznamenané v zdravotnej literatúre uvedenej na zozname, ale monitorujú všetku ostatnú zdravotnícku literatúru a nahlasujú akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky.

4. Držitelia povolení na uvedenie na trh stanovia postupy s cieľom získať presné a overiteľné údaje na vedecké posúdenie hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky. Zhromažďujú aj následné informácie po týchto hláseniach a vkladajú aktualizované údaje do databázy Eudravigilance.

5. Držitelia povolení na uvedenie na trh spolupracujú s agentúrou a členskými štátmi pri zisťovaní duplikátov hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky.

Článok 107a

1. Každý členský štát zaznamenáva všetky podozrenia na nežiaduce účinky, ktoré sa na jeho území objavia a na ktoré ho upozorní zdravotnícky personál a pacienti. Po prijatí hlásenia zapájajú členské štáty v prípade potreby pacientov a zdravotnícky personál do následných opatrení, aby dodržali ustanovenia článku 102 písm. c) a e).

Členské štáty zabezpečia, aby boli hlásenia o takýchto účinkoch predkladané prostredníctvom vnútroštátnych internetových portálov pre lieky alebo iným spôsobom.

2. V prípade hlásenia, ktoré podáva držiteľ povolenia na uvedenie na trh, môže členský štát, na území ktorého sa podozrenia na nežiaduce účinky vyskytli, zapojiť držiteľa povolenia na uvedenie na trh do opatrení nasledujúcich po hlásení.

3. Členské štáty spolupracujú s agentúrou a držiteľmi povolení na uvedenie na trh pri zisťovaní duplikátov hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky.

4. Členské štáty tieto hlásenia o závažných podozreniach na nežiaduce účinky uvedené v odseku 1 odošlú elektronicky do databázy Eudravigilance do 15 dní po ich prijatí.

▼**M10**

Do 90 dní odo dňa prijatia hlásenia uvedeného v odseku 1 zašlú elektronicky do databázy Eudravigilance hlásenia o nezávažných podozreniach na nežiaduce účinky.

Držitelia povolení na uvedenie na trh majú k týmto hláseniam prístup prostredníctvom databázy Eudravigilance.

5. Členské štáty zabezpečia, aby sa hlásenia o podozreniach na nežiaduce účinky spojených s nesprávnym používaním lieku, na ktoré boli upozornené, vložili do databázy Eudravigilance a sprístupnili všetkým orgánom, subjektom, organizáciám a/alebo inštitúciám zodpovedným za bezpečnosť pacientov v danom členskom štáte. Takisto zabezpečia, aby boli orgány zodpovedné za lieky v danom členskom štáte informované o všetkých podozreniach na nežiaduce účinky, na ktoré boli upozornené ktorékoľvek iné orgány v danom členskom štáte. Tieto hlásenia sa podávajú postupom uvedeným v článku 25 nariadenia (ES) č. 726/2004.

6. Jednotlivé členské štáty neukladajú držiteľom povolení na uvedenie na trh žiadne ďalšie povinnosti týkajúce sa nahlasovania podozrení na nežiaduce účinky, pokiaľ na to nemajú opodstatnené dôvody vyplývajúce z činností dohľadu nad liekmi.

Oddiel 2

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Článok 107b

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predkladá agentúre periodicky aktualizované správy o bezpečnosti, ktorých obsahom sú:

a) súhrny údajov týkajúcich sa prínosov a rizík lieku vrátane výsledkov všetkých štúdií so zreteľom na ich potenciálny vplyv na povolenie na uvedenie na trh;

b) vedecké posúdenie vyváženosti rizík a prínosu lieku;

c) všetky údaje o objeme predajov lieku, ako aj všetky údaje o objeme lekárskych predpisov, ktorými disponuje držiteľ povolenia na uvedenie na trh, vrátane odhadu počtu osôb, ktoré boli lieku vystavené.

Posúdenie uvedené v písmene b) má vychádzať zo všetkých dostupných údajov vrátane údajov z klinických skúšok v prípade nepovolených indikácií a populácií.

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti sa predkladajú elektronicky.

2. Agentúra sprístupní hlásenia uvedené v odseku 1 príslušným vnútroštátnym orgánom, členom Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi, Výboru pre lieky na humánne použitie a koordinačnej skupine prostredníctvom registračných systémov uvedených v článku 25a nariadenia (ES) č. 726/2004.

▼**M10**

3. Odchylne od odseku 1 tohto článku držitelia povolení na uvedenie na trh liekov uvedených v článku 10 ods. 1 alebo článku 10a a držitelia registrácie liekov uvedených v článkoch 14 alebo 16a predkladajú periodicky aktualizované správy o bezpečnosti uvedených liekov vtedy, ak:

a) je táto povinnosť uvedená ako podmienka povolenia na uvedenie na trh v súlade s článkom 21a alebo článkom 22 alebo

b) o to požiada príslušný orgán v dôsledku obáv týkajúcich sa údajov dohľadu nad liekmi alebo v dôsledku nedostatočných periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti v súvislosti s účinnou látkou po vydaní povolenia na uvedenie na trh. Hodnotiace správy požadovaných periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti sa predkladajú Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi, ktorý posúdi, či je potrebná jediná hodnotiaca správa pre všetky povolenia na uvedenie na trh liekov obsahujúcich tú istú účinnú látku, a podľa toho informuje koordinačnú skupinu alebo Výbor pre lieky na humánne použitie, aby sa uplatnili postupy stanovené v článku 107c ods. 4 a v článku 107e.

Článok 107c

1. Frekvencia predkladania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti sa spresní v povolení na uvedenie na trh.

Dátumy predkladania podľa stanovenej frekvencie sa vypočítajú od dátumu vydania povolenia.

2. Držitelia povolení na uvedenie na trh, ktoré boli vydané pred 21. júlom 2012 a v prípade ktorých neboli frekvencia a dátumy predkladania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti stanovené ako jedna z podmienok povolenia na uvedenie na trh, predkladajú periodicky aktualizované správy o bezpečnosti v súlade s druhým pododsekom tohto odseku, kým sa v povolení na uvedenie na trh nestanoví iná frekvencia alebo iné dátumy predkladania takýchto správ, alebo sa neurčia v súlade s odsekmi 4, 5 alebo 6.

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti sa predkladajú príslušným orgánom ihneď na požiadanie alebo v súlade s nižšie uvedeným:

a) ak liek ešte nebol uvedený na trh, aspoň každých šesť mesiacov po vydaní povolenia a až do jeho uvedenia na trh;

b) ak už liek bol uvedený na trh, aspoň každých šesť mesiacov počas prvých dvoch rokov po prvom uvedení na trh, a raz do roka počas nasledujúcich dvoch rokov a potom už v trojročných intervaloch.

3. Odsek 2 sa uplatňuje aj na lieky, ktoré boli povolené len v jednom členskom štáte a na ktoré sa odsek 4 neuplatňuje.

4. Ak lieky, ktoré sú predmetom rôznych povolení na uvedenie na trh, obsahujú rovnakú účinnú látku alebo rovnakú kombináciu účinných látok, potom sa frekvencia a dátumy predkladania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti v zmysle uplatňovania odsekov 1 a 2 môžu upraviť a harmonizovať tak, aby sa v rámci spoločnej práce na periodicky aktualizovanej správe o bezpečnosti mohlo uskutočniť jediné hodnotenie a ustanovil referenčný dátum Únie, od ktorého sa vypočítajú termíny predkladania správ.

▼**M10**

Harmonizovanú frekvenciu predkladania správ a referenčný dátum Únie môže po konzultácii s Výborom pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi určiť jeden z týchto subjektov:

a) Výbor pre lieky na humánne použitie, ak najmenej jedno z povolení na uvedenie na trh liekov obsahujúcich danú účinnú látku bolo vydané v súlade s centralizovaným postupom stanoveným v hlave II kapitola 1 nariadenia (ES) č. 726/2004;

b) koordinačná skupina v iných prípadoch, ako sú prípady uvedené v písmene a).

Harmonizovanú frekvenciu predkladania správ určenú podľa prvého a druhého pododseku zverejní agentúra. Držitelia povolení na uvedenie na trh podľa toho predložia žiadosť o zmenu povolenia na uvedenie na trh.

5. Na účely odseku 4 je pre lieky obsahujúce rovnakú účinnú látku alebo rovnakú kombináciu účinných látok referenčným dátumom Únie jeden z týchto dátumov:

a) dátum vydania prvého povolenia na uvedenie lieku na trh s obsahom danej účinnej látky alebo danej kombinácie účinných látok v Únii;

b) ak nie je možné zistiť dátum uvedený v písmene a), tak prvý zo známych dátumov povolenia na uvedenie na trh lieku s obsahom danej účinnej látky alebo danej kombinácie účinných látok.

6. Držitelia povolení na uvedenie na trh môžu Výboru pre lieky na humánne použitie alebo prípadne koordinačnej skupine predložiť žiadosti o určenie referenčných dátumov Únie alebo o zmenu frekvencie predkladania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti z jedného z týchto dôvodov:

a) z dôvodov súvisiacich s verejným zdravím;

b) s cieľom vyhnúť sa duplicite hodnotenia;

c) s cieľom dosiahnuť medzinárodnú harmonizáciu.

Tieto žiadosti sa predložia písomne a riadne sa zdôvodnia. Výbor pre lieky na humánne použitie alebo koordinačná skupina po konzultácii s Výborom pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi tieto žiadosti schváli alebo zamietne. Zmenu dátumov alebo frekvencie predkladania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti zverejňuje agentúra. Držitelia povolení na uvedenie na trh v súlade s tým predložia žiadosť o zmenu povolenia na uvedenie na trh.

7. Agentúra zverejní zoznam s referenčnými dátumami Únie a frekvenciou predkladania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti na európskom internetovom portáli o liekoch.

Všetky zmeny týkajúce sa dátumov a frekvencie predkladania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti stanovených v povolení na uvedenie na trh v dôsledku uplatňovania odsekov 4, 5 a 6 nadobudnú účinnosť šesť mesiacov po ich uverejnení.

▼**M10**

Článok 107d

Príslušné vnútroštátne orgány periodicky aktualizované správy o bezpečnosti zhodnotia a rozhodnú, či existujú nové riziká, alebo či sa riziká zmenili alebo či došlo k zmenám vo vyváženosti rizík a prínosu liekov.

Článok 107e

1. Jediné hodnotenie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti sa vykoná pre lieky povolené vo viac ako jednom členskom štáte, a v prípadoch uvedených v článku 107c ods. 4 až 6 aj pre všetky lieky obsahujúce rovnakú účinnú látku alebo rovnakú kombináciu účinných látok, pre ktoré bol stanovený referenčný dátum Únie a frekvencia predkladania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti.

Jediné hodnotenie vykoná jeden z týchto subjektov:

a) členský štát určený koordinačnou skupinou v prípade, ak žiadne z dotknutých povolení na uvedenie na trh nebolo vydané v súlade s centralizovaným postupom stanoveným v hlave II kapitola 1 nariadenia (ES) č. 726/2004, alebo

b) spravodajca určený Výborom pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi v prípade, ak aspoň jedno z dotknutých povolení na uvedenie na trh bolo vydané v súlade s centralizovaným postupom stanoveným v hlave II kapitola 1 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Pri výbere členského štátu v súlade s písmenom a) druhého pododseku koordinačná skupina zohľadňuje skutočnosť, či niektorý z členských štátoch nevystupuje ako referenčný členský štát v súlade s článkom 28 ods. 1.

2. Členský štát alebo prípadne spravodajca vypracuje hodnotiacu správu do 60 dní od doručenia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti a zašle ju agentúre a príslušnému členskému štátu. Agentúra zašle správu držiteľovi povolenia na uvedenie na trh.

Do 30 dní od doručenia hodnotiacej správy môžu členské štáty a držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložiť agentúre a spravodajcovi alebo členskému štátu svoje pripomienky.

3. Po prijatí pripomienok uvedených v odseku 2 spravodajca alebo členský štát do 15 dní aktualizuje hodnotiacu správu, pričom zohľadní všetky predložené pripomienky, a zašle ju Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi. Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi schváli hodnotiacu správu s ďalšími zmenami alebo bez nich na svojom najbližšom zasadnutí a vydá odporúčanie. V odporúčaní sa uvedú rozdielne stanoviská spolu s dôvodmi, na ktorých sa zakladajú. Agentúra uloží schválenú hodnotiacu správu a odporúčanie do registračného systému zriadeného podľa článku 25a nariadenia (ES) č. 726/2004 a pošle ich držiteľovi povolenia na uvedenie na trh.

Článok 107f

Po hodnotení periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti príslušné vnútroštátne orgány zvážia, či je potrebné vykonať kroky v súvislosti s povolením na uvedenie na trh dotknutého lieku.

▼**M10**

Podľa potreby zachovajú, zmenia, pozastavia alebo zrušia povolenie na uvedenie na trh.

Článok 107g

1. V prípade jediného hodnotenia periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti, ktoré odporúča opatrenie týkajúce sa viac ako jedného povolenia na uvedenie na trh v súlade s článkom 107e ods. 1 a ktorého predmetom nie je žiadne z povolení na uvedenie na trh vydaných v súlade s s centralizovaným postupom stanoveným v hlave II kapitola 1 nariadenia (ES) č. 726/2004, koordinačná skupina do 30 dní od doručenia správy Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi správu posúdi a prijme stanovisko o zachovaní, zmene, pozastavení alebo zrušení dotknutého povolenia na uvedenie na trh vrátane časového harmonogramu implementácie dohodnutého stanoviska.

2. Ak členské štáty zastúpené v rámci koordinačnej skupiny dospejú k dohode o opatreniach, ktoré majú byť prijaté na základe konsenzu, predsedajúci dohodu zaznamená a zašle ju držiteľovi povolenia na uvedenie na trh a členským štátom. Členské štáty prijmú potrebné opatrenia na zachovanie, zmenu, pozastavenie alebo zrušenie dotknutých povolení na uvedenie na trh v súlade s časovým harmonogramom implementácie stanoveným v dohode.

V prípade zmeny držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží príslušným vnútroštátnym orgánom v rámci stanoveného časového harmonogramu implementácie náležitú žiadosť o zmenu vrátane aktualizovaného súhrnu charakteristík výrobku a príbalového letáka.

Ak nie je možné dosiahnuť dohodu na základe konsenzu, potom sa Komisii predloží stanovisko väčšiny členských štátov zastúpených v rámci koordinačnej skupiny a Komisia uplatní postup stanovený v článkoch 33 a 34.

Ak sa dohoda členských štátov zastúpených v koordinačnej skupine alebo stanovisko väčšiny členských štátov odlišuje od odporúčania Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi, koordinačná skupina pripojí k dohode alebo k stanovisku väčšiny podrobné vedecké zdôvodnenie rozdielov spolu s odporúčaním.

3. V prípade jediného hodnotenia periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti, ktoré odporúča opatrenie týkajúce sa viac ako jedného povolenia na uvedenie na trh v súlade s článkom 107e ods. 1 a ktorého predmetom je aspoň jedno povolenie na uvedenie na trh vydané v súlade s centralizovaným postupom stanoveným v hlave II kapitola 1 nariadenia (ES) č. 726/2004, Výbor pre lieky na humánne použitie do 30 dní od doručenia správy Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi správu posúdi a prijme stanovisko o zachovaní, zmene, pozastavení alebo zrušení dotknutých povolení na uvedenie na trh vrátane časového harmonogramu implementácie daného stanoviska.

Ak sa toto stanovisko Výboru pre lieky na humánne použitie odlišuje od odporúčania Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi, Výbor pre lieky na humánne použitie pripojí k svojmu stanovisku podrobné vedecké zdôvodnenie rozdielov spolu s odporúčaním.

▼**M10**

4. Na základe stanoviska Výboru pre lieky na humánne použitie, ktoré sa uvádza v odseku 3, Komisia:

a) prijme rozhodnutie určené členským štátom, týkajúce sa prijatia opatrení v súvislosti s povoleniami na uvedenie na trh vydanými členskými štátmi, na ktoré sa vzťahuje postup stanovený v tomto oddiele, a

b) pokiaľ zo stanoviska vyplýva potreba regulačného zásahu týkajúceho sa povolenia na uvedenie na trh, prijme rozhodnutie o zmene, pozastavení alebo zrušení povolení na uvedenie na trh vydaných v súlade s s centralizovaným postupom stanoveným v nariadení (ES) č. 726/2004, na ktoré sa vzťahuje postup stanovený v tomto oddiele.

Pri prijímaní rozhodnutia uvedeného v písmene a) prvého pododseku tohto odseku a pri jeho implementácii členskými štátmi sa uplatňujú články 33 a 34 tejto smernice.

Na rozhodnutie uvedené v písmene b) prvého pododseku tohto odseku sa uplatňuje článok 10 nariadenia (ES) č. 726/2004. Ak Komisia takéto rozhodnutie prijme, môže zároveň prijať aj rozhodnutie určené členským štátom podľa článku 127a tejto smernice.

Oddiel 3

Detekcia signálov

Článok 107h

1. Pokiaľ ide o lieky povolené v súlade s touto smernicou, príslušné vnútroštátne orgány prijmú v spolupráci s agentúrou tieto opatrenia:

a) monitorovanie výsledkov opatrení na minimalizáciu rizík, ktoré sú súčasťou plánov riadenia rizík, a podmienok uvedených v článkoch 21a, 22 alebo 22a;

b) posúdenie aktualizácií systému riadenia rizík;

c) monitorovanie údajov v databáze Eudravigilance s cieľom zistiť, či existujú nové riziká alebo či sa riziká zmenili a či majú tieto riziká vplyv na vyváženosť rizík a prínosu.

2. Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi uskutoční prvotnú analýzu a prioritizáciu signálov o existencii nových rizík alebo rizík, ktoré sa zmenili, alebo o zmenách vo vyváženosti rizík a prínosu. Ak výbor uzná možnú potrebu následného postupu, potom k posúdeniu takýchto signálov a k dohode o akomkoľvek ďalšom postupe v súvislosti s povolením na uvedenie na trh dôjde v časovom rozmedzí úmernom rozsahu a závažnosti problému.

3. Agentúra a príslušné vnútroštátne orgány a držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa navzájom informujú v prípade, že sa zistili nové riziká alebo sa riziká zmenili, alebo sa zistila zmena vo vyváženosti rizík a prínosu.

Členské štáty zaručia, aby držitelia povolení na uvedenie na trh informovali agentúru a príslušné vnútroštátne orgány v prípade, ak sa zistia nové riziká, alebo ak sa riziká zmenili, alebo sa zistia zmeny vo vyváženosti rizík a prínosu.

▼**M10**

Oddiel 4

Naliehavý postup Únie

Článok 107i

▼**M12**

1. Členský štát alebo v prípade potreby Komisia na základe obáv vyplývajúcich z hodnotenia údajov týkajúcich sa činností v oblasti dohľadu nad liekmi iniciuje postup stanovený v tomto oddiele informovaním ostatných členských štátov, agentúry a Komisie, keď:

a) uvažuje o pozastavení platnosti alebo zrušení povolenia na uvedenie na trh;

b) uvažuje o zákaze dodávok lieku;

c) uvažuje o zamietnutí predĺženia platnosti povolenia na uvedenie na trh; alebo

d) od držiteľa povolenia na uvedenie na trh získa informácie, že na základe obáv o bezpečnosť tento držiteľ prerušil dodávanie lieku na trh alebo prijal opatrenie na zrušenie povolenia na uvedenie na trh, alebo zamýšľa prijať takéto opatrenie, alebo nepožiadal o predĺženie platnosti povolenia na uvedenie na trh.

1a. Členský štát alebo v prípade potreby Komisia na základe obáv vyplývajúcich z hodnotenia údajov týkajúcich sa činností v oblasti dohľadu nad liekmi informuje ostatné členské štáty, agentúru a Komisiu, keď uvažuje o potrebe novej kontraindikácie, zníženia odporúčanej dávky alebo obmedzenia indikácií lieku. Informácie uvádzajú zvažované opatrenie a jeho dôvody.

Ktorýkoľvek členský štát alebo v prípade potreby Komisia, ak sa považuje za nevyhnutné prijať naliehavé opatrenie, iniciuje postup stanovený v tomto oddiele, a to v ktoromkoľvek z prípadov uvedených v tomto odseku.

Ak nebol iniciovaný postup stanovený v tomto oddiele, pokiaľ ide o lieky povolené v súlade s postupmi stanovenými v hlave III kapitole 4, vec sa postúpi do pozornosti koordinačnej skupiny.

Článok 31 sa uplatňuje v prípadoch týkajúcich sa záujmov Únie.

1b. V prípade, že bol iniciovaný postup stanovený v tomto oddiele, agentúra overí, či sa pochybnosti o bezpečnosti týkajú aj iných liekov, než ktoré sú predmetom informácií, alebo či sú spoločné pre všetky lieky patriace do rovnakej skupiny alebo terapeutickej triedy.

Ak je daný liek povolený vo viac než jednom členskom štáte, agentúra bez zbytočného odkladu informuje iniciátora postupu o výsledku tohto overovania a uplatnia sa postupy stanovené v článkoch 107j a 107k. Inak rieši pochybnosti o bezpečnosti príslušný členský štát. Agentúra, prípadne členský štát informuje držiteľov povolení na uvedenie na trh o začatí postupu.

▼M10

2. Bez toho, aby boli dotknuté ustanovenia ►M12 odsekov 1 a 1a tohto článku ◄ a ustanovenia článkov 107j a 107k, môže členský štát v prípade nutnosti naliehavého postupu na ochranu verejného zdravia pozastaviť platnosť povolenia na uvedenie na trh a zakázať používanie príslušného lieku na svojom území dovtedy, kým nebude prijaté konečné rozhodnutie. Komisiu, agentúru a ostatné členské štáty informuje o dôvodoch svojho opatrenia najneskôr v nasledujúci pracovný deň.

3. V ktoromkoľvek štádiu postupu stanoveného v článkoch 107j až 107k môže Komisia požiadať členský štát, v ktorom je liek povolený, o bezodkladné prijatie dočasných opatrení.

Ak sa rozsah pôsobnosti postupu stanoveného ►M12 v súlade s odsekmi 1 a 1a ◄ týka liekov povolených v súlade s nariadením (ES) č. 726/2004, Komisia môže v ktorejkoľvek fáze postupu iniciovaného v zmysle tohto oddielu prijať okamžite v súvislosti s danými povoleniami na uvedenie na trh dočasné opatrenia.

4. Informácie uvedené v tomto článku sa môžu týkať jednotlivých liekov alebo skupiny liekov či terapeutickej triedy.

Ak agentúra zistí, že pochybnosti o bezpečnosti sa netýkajú iba liekov, ktoré sú predmetom uvedených informácií, alebo že sú spoločné pre všetky lieky patriace do rovnakej skupiny alebo terapeutickej triedy, potom zodpovedajúcim spôsobom rozšíri rozsah pôsobnosti postupu.

Ak sa rozsah pôsobnosti postupu iniciovaného podľa tohto článku týka skupiny liekov alebo terapeutickej triedy, potom sa súčasťou postupu stanú aj lieky povolené v súlade s nariadením (ES) č. 726/2004, ktoré patria do takejto skupiny alebo triedy.

5. Pri poskytnutí informácií uvedených ►M12 v odsekoch 1 a 1a ◄ členský štát oboznámi agentúru so všetkými relevantnými vedeckými informáciami, ktoré má k dispozícii, a takisto so všetkými hodnoteniami vykonanými členským štátom.

Článok 107j

1. Po prijatí informácií uvedených ►M12 v článku 107i ods. 1 a 1a ◄ agentúra prostredníctvom európskeho internetového portálu o liekoch verejne oznámi iniciovanie postupu. Členské štáty môžu súčasne s tým zverejniť iniciovanie postupu na svojich vnútroštátnych internetových portáloch pre lieky.

V oznámení sa uvedie vec predložená agentúre v súlade s článkom 107i a dotknuté lieky a v prípade potreby i dotknuté účinné látky. Jeho obsahom je aj informácia o práve držiteľov povolení na uvedenie na trh, zdravotníckeho personálu a verejnosti poskytnúť agentúre informácie súvisiace s postupom, ako aj spôsob, akým sa takéto informácie môžu poskytnúť.

2. Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi posúdi vec predloženú agentúre v súlade s článkom 107i. Spravodajca úzko spolupracuje so spravodajcom, ktorého pre príslušné lieky vymenuje Výbor pre lieky na humánne použitie a referenčný členský štát.

▼**M10**

Na účely tohto posúdenia môže držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložiť písomné pripomienky.

Ak to naliehavosť situácie dovolí, môže Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi uskutočniť verejné prerokovanie, ak to považuje za vhodné z opodstatnených dôvodov, najmä vzhľadom na rozsah a závažnosť pochybností o bezpečnosti. Prerokovania sa uskutočňujú v súlade s postupmi, ktoré stanoví agentúra, a oznamujú sa prostredníctvom európskeho internetového portálu o liekoch. V oznámení sa uvedú podmienky účasti.

Na verejnom prerokovaní sa venuje náležitá pozornosť terapeutickým účinkom lieku.

Agentúra po porade so zainteresovanými stranami vypracuje pravidlá organizácie a vedenia verejných prerokovaní v súlade s článkom 78 nariadenia (ES) č. 726/2004.

V prípade, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh alebo iná osoba, ktorá chce poskytnúť informácie, disponuje dôvernými údajmi súvisiacimi s predmetom postupu, môže požiadať o povolenie predložiť tieto údaje Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi na neverejnom prerokovaní.

3. Do 60 dní po predložení uvedených informácií vydá Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi odporúčanie, v ktorom uvedie dôvody, na ktorých je založené, pričom venuje náležitú pozornosť terapeutickým účinkom lieku. V odporúčaní sa uvedú rozdielne stanoviská spolu s dôvodmi, na ktorých sa zakladajú. V naliehavom prípade a na návrh svojho predsedu môže Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi súhlasiť so skrátením termínu. Odporúčanie obsahuje jeden z týchto záverov alebo ich kombináciu:

a) na úrovni Únie nie sú potrebné žiadne ďalšie hodnotenia alebo opatrenia;

b) držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal vykonať ďalšie hodnotenie údajov a prijať následné kroky na základe výsledkov tohto hodnotenia;

c) držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal hradiť vypracovanie štúdie o bezpečnosti po vydaní povolenia a následné vyhodnotenie výsledkov takejto štúdie;

d) členské štáty alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mali vykonať opatrenia na minimalizáciu rizík;

e) povolenie na uvedenie na trh by sa malo pozastaviť, zrušiť, alebo by sa nemalo predĺžiť;

f) povolenie na uvedenie na trh by sa malo zmeniť.

Na účely písmena d) prvého pododseku sa v odporúčaní uvedú odporúčané opatrenia na minimalizáciu rizík a všetky podmienky alebo obmedzenia, ktorým by malo podliehať povolenie na uvedenie na trh.

Ak sa v prípadoch uvedených v písmene f) prvého pododseku odporúča zmeniť alebo doplniť informácie do súhrnu charakteristík výrobku alebo označenia či príbalového letáku, potom sa v odporúčaní navrhne znenie takejto zmeny alebo doplnenia, ako aj miesto, na ktorom má byť toto znenie umiestnené v súhrne charakteristík výrobku, na označení alebo príbalovom letáku.

▼**M10**

Článok 107k

1. Ak do pôsobnosti postupu, určeného v súlade s článkom 107i ods. 4, nespadá žiadne z povolení na uvedenie na trh vydaných v súlade s centralizovaným postupom stanoveným v hlave II kapitola 1 nariadenia (ES) č. 726/2004, koordinačná skupina do 30 dní po prijatí odporúčania Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi odporúčanie posúdi a prijme stanovisko o zachovaní, zmene, pozastavení, zrušení alebo zamietnutí predĺženia dotknutého povolenia na uvedenie na trh vrátane časového harmonogramu na implementáciu dohodnutého stanoviska. Ak je potrebné naliehavo prijať stanovisko, na návrh svojho predsedajúceho môže koordinačná skupina súhlasiť so skrátením termínu.

2. Ak členské štáty zastúpené v rámci koordinačnej skupiny dospejú k dohode o opatreniach, ktoré majú byť prijaté na základe konsenzu, predsedajúci zaznamená dohodu a zašle ju držiteľovi povolenia na uvedenie na trh a členským štátom. Členské štáty prijmú potrebné opatrenia na zachovanie, zmenu, pozastavenie, zrušenie alebo zamietnutie predĺženia dotknutého povolenia na uvedenie na trh v súlade s časovým harmonogramom implementácie stanoveným v dohode.

Ak dôjde k dohode o zmene, držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží príslušným vnútroštátnym orgánom v súlade so stanoveným časovým harmonogramom implementácie náležitú žiadosť o zmenu vrátane aktualizovaného súhrnu charakteristík výrobku a príbalového letáka.

Ak nie je možné dosiahnuť dohodu na základe konsenzu, potom sa Komisii predloží stanovisko väčšiny členských štátov zastúpených v rámci koordinačnej skupiny a Komisia uplatní postup stanovený v článkoch 33 a 34. Odchylne od článku 34 ods. 1 sa však uplatní postup uvedený v článku 121 ods. 2.

Ak dosiahnutá dohoda členských štátov zastúpených v rámci koordinačnej skupiny alebo stanovisko väčšiny členských štátov zastúpených v rámci koordinačnej skupiny nie je v súlade s odporúčaním Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi, koordinačná skupina pripojí k dohode alebo k stanovisku väčšiny podrobné vedecké zdôvodnenie rozdielov spolu s odporúčaním.

3. Ak do pôsobnosti postupu, určeného v súlade s článkom 107i ods. 4, spadá najmenej jedno povolenie na uvedenie na trh vydané v súlade s centralizovaným postupom stanoveným v hlave II kapitola 1 nariadenia (ES) č. 726/2004, Výbor pre lieky na humánne použitie do 30 dní od prijatia odporúčania Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi odporúčanie posúdi a prijme stanovisko o zachovaní, zmene, pozastavení, zrušení alebo zamietnutí predĺženia dotknutých povolení na uvedenie na trh. Ak je potrebné naliehavo prijať stanovisko, na návrh svojho predsedu môže Výbor pre lieky na humánne použitie súhlasiť so skrátením termínu.

Ak sa stanovisko Výboru pre lieky na humánne použitie odlišuje od odporúčania Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi, Výbor pre lieky na humánne použitie pripojí k svojmu stanovisku podrobné vedecké zdôvodnenie rozdielov spolu s odporúčaním.

▼**M10**

4. Na základe stanoviska Výboru pre lieky na humánne použitie, ktoré sa uvádza v odseku 3, Komisia:

a) prijme rozhodnutie určené členským štátom, týkajúce sa prijatia opatrení v súvislosti s povoleniami na uvedenie na trh vydanými členskými štátmi, na ktoré sa vzťahuje postup stanovený v tomto oddiele, a

b) pokiaľ zo stanoviska vyplýva potreba regulačného zásahu, prijme rozhodnutie o zmene, pozastavení, zrušení alebo zamietnutí predĺženia povolení na uvedenie na trh vydaných v súlade s nariadením (ES) č. 726/2004, na ktoré sa vzťahuje postup stanovený v tomto oddiele.

Pri prijímaní rozhodnutia uvedeného v písmene a) prvého pododseku tohto odseku a pri jeho implementácii členskými štátmi sa uplatňujú články 33 a 34 tejto smernice. Odchylne od článku 34 ods. 1 tejto smernice sa však uplatní postup uvedený v článku 121 ods. 2.

Na rozhodnutie uvedené v písmene b) prvého pododseku tohto odseku sa vzťahuje článok 10 nariadenia (ES) č. 726/2004. Avšak, odchylne od článku 10 ods. 2 uvedeného nariadenia sa uplatňuje postup uvedený v jeho článku 87 ods. 2. Ak Komisia prijme takéto rozhodnutie, môže zároveň prijať aj rozhodnutie určené členským štátom podľa článku 127a tejto smernice.

Oddiel 5

Zverejňovanie hodnotení

Článok 107l

Agentúra zverejní konečné závery hodnotenia, odporúčania, stanoviská a rozhodnutia uvedené v článkoch 107b až 107k prostredníctvom európskeho internetového portálu o liekoch.

KAPITOLA 4

Dohľad nad štúdiami o bezpečnosti po vydaní povolenia

Článok 107m

1. Táto kapitola sa uplatňuje na neintervenčné štúdie o bezpečnosti po vydaní povolenia, ktoré sú iniciované, riadené alebo financované držiteľom povolenia na uvedenie na trh dobrovoľne alebo na základe uložených povinností v súlade s článkami 21a alebo 22a, a ktorých súčasťou je zhromažďovanie údajov o bezpečnosti od pacientov alebo zdravotníckeho personálu.

2. Táto kapitola sa uplatňuje bez toho, aby boli dotknuté vnútroštátne požiadavky a požiadavky Únie na zabezpečenie dobrých podmienok pre účastníkov neintervenčných štúdií o bezpečnosti po vydaní povolenia a ich práv.

3. Štúdie sa nevykonajú, ak sa vypracovaním štúdie podporuje používanie lieku.

4. Platby zdravotníckemu personálu za účasť na neintervenčných štúdiách o bezpečnosti po vydaní povolenia sa obmedzujú na kompenzácie za čas a vzniknuté náklady.

▼**M10**

5. Príslušný vnútroštátny orgán môže od držiteľa povolenia na uvedenie na trh žiadať predloženie protokolu a správy o pokroku príslušným orgánom členského štátu, v ktorom sa štúdia vykonáva.

6. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pošle konečnú správu príslušným orgánom členského štátu, v ktorom sa štúdia uskutočnila, do 12 mesiacov od skončenia zhromažďovania údajov.

7. V priebehu uskutočňovania štúdie držiteľ povolenia na uvedenie na trh monitoruje získané údaje a posudzuje ich vplyv na vyváženosť rizík a prínosu daného lieku.

Všetky nové informácie, ktoré môžu ovplyvniť hodnotenie vyváženosti rizík a prínosu lieku, sa oznámia príslušným orgánom členského štátu, v ktorom bol liek povolený v súlade s článkom 23.

Povinnosti ustanovené v druhom pododseku sa netýkajú informácií o výsledkoch štúdií, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh sprístupní prostredníctvom periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti, ako je stanovené v článku 107b.

8. Články 107n až 107q sa uplatňujú výlučne pri štúdiách uvedených v odseku 1, ktoré sa vykonávajú na základe uložených povinností v súlade s článkami 21a alebo 22a.

Článok 107n

1. Pred vykonaním štúdie predloží držiteľ povolenia na uvedenie na trh Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi, okrem štúdií, ktoré sa vykonajú len v jednom členskom štáte, návrh protokolu, ktorý si vyžaduje štúdiu podľa článku 22a. V takých štúdiách držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží návrh protokolu príslušnému vnútroštátnemu orgánu členského štátu, v ktorom sa štúdia vykonáva.

2. Do 60 dní od predloženia návrhu protokolu príslušný vnútroštátny orgán alebo, ak je to vhodné, Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi vydá:

a) súhlas s návrhom protokolu;

b) v nižšie uvedených prípadoch námietku s jej podrobným odôvodnením:

   i) ak sa domnieva, že sa vypracovaním štúdie podporuje používanie lieku;

   ii) ak sa domnieva, že návrh štúdie nespĺňa ciele štúdie, alebo

c) upozornenie pre držiteľa povolenia na uvedenie na trh, že štúdia je klinickou skúškou, ktorá spadá do rozsahu pôsobnosti smernice 2001/20/ES.

3. S uskutočnením štúdie je možné začať, iba ak bol vydaný písomný súhlas príslušného vnútroštátneho orgánu alebo, ak je to vhodné, Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi.

▼**M10**

V prípade, že bol vydaný súhlas uvedený v odseku 2 písm. a), držiteľ povolenia na uvedenie na trh zašle protokol príslušným orgánom členských štátov, v ktorých sa štúdia vykoná, a potom môže začať uskutočňovať štúdiu podľa odsúhlaseného protokolu.

Článok 107o

Po začatí štúdie je potrebné príslušnému vnútroštátnemu orgánu alebo, ak je to vhodné, Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi zaslať všetky podstatné zmeny protokolu predtým, než sa realizujú. Príslušný vnútroštátny orgán alebo, ak je to vhodné, Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi vyhodnotí zmeny a informuje držiteľa povolenia na uvedenie na trh o svojom súhlase alebo námietkach. Ak je to potrebné, držiteľ povolenia na uvedenie na trh informuje členské štáty, v ktorých sa štúdia vykonáva.

Článok 107p

1. Po dokončení štúdie sa príslušnému vnútroštátnemu orgánu, alebo Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi predloží záverečná správa zo štúdie do 12 mesiacov od skončenia zhromažďovania údajov, pokiaľ príslušný vnútroštátny orgán alebo, ak je to vhodné, Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi nevydal iný písomný pokyn.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh posúdi, či majú výsledky štúdie vplyv na povolenie na uvedenie na trh a, v prípade potreby, predloží príslušnému vnútroštátnemu orgánu žiadosť o zmenu povolenia na uvedenie na trh.

3. Spolu so záverečnou správou zo štúdie držiteľ povolenia na uvedenie na trh zašle elektronicky príslušnému vnútroštátnemu orgánu alebo Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi prehľad výsledkov štúdie.

Článok 107q

1. Na základe výsledkov štúdie a po konzultácii s držiteľom povolenia na uvedenie na trh môže Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi vydať odporúčania týkajúce sa povolenia na uvedenie na trh a uviesť dôvody, na ktorých sú založené. V odporúčaniach sa uvedú rozdielne stanoviská spolu s dôvodmi, na ktorých sa zakladajú.

2. Ak sa odporúčania zmeny, pozastavenia alebo zrušenia povolenia na uvedenie na trh týkajú lieku povoleného členskými štátmi podľa tejto smernice, členské štáty zastúpené v rámci koordinačnej skupiny sa dohodnú v tejto veci na stanovisku, pričom zohľadnia odporúčanie uvedené v odseku 1 a uvedú časový harmonogram implementácie dohodnutého stanoviska.

Ak členské štáty zastúpené v rámci koordinačnej skupiny dospejú k dohode o opatreniach, ktoré majú byť prijaté na základe konsenzu, predsedajúci zaznamená dohodu a zašle ju držiteľovi povolenia na uvedenie na trh a členským štátom. Členské štáty prijmú potrebné opatrenia na zmenu, pozastavenie alebo zrušenie dotknutého povolenia na uvedenie na trh v súlade s časovým harmonogramom implementácie stanoveným v dohode.

▼**M10**

V prípade, že dôjde k dohode o zmene, držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží príslušným vnútroštátnym orgánom v rámci stanoveného časového harmonogramu implementácie náležitú žiadosť o zmenu vrátane aktualizovaného súhrnu charakteristík výrobku a príbalového letáka.

Dohoda sa zverejní na európskom internetovom portáli o liekoch, zriadenom v súlade s článkom 26 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Ak nie je možné dosiahnuť dohodu na základe konsenzu, potom sa Komisii predloží stanovisko väčšiny členských štátov zastúpených v rámci koordinačnej skupiny a Komisia uplatní postup stanovený v článkoch 33 a 34.

Ak sa dohoda členských štátov zastúpených v rámci koordinačnej skupiny alebo stanovisko väčšiny členských štátov odlišuje od odporúčania Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi, koordinačná skupina pripojí k dohode alebo k stanovisku väčšiny podrobné vedecké zdôvodnenie rozdielov spolu s odporúčaním.

KAPITOLA 5

Implementácia, delegovanie a usmernenia

Článok 108

S cieľom zharmonizovať vykonávanie činností dohľadu nad liekmi uvedených v tejto smernici prijme Komisia vykonávacie opatrenia pre tieto oblasti, pre ktoré sú činnosti dohľadu nad liekmi ustanovené v článku 8 ods. 3 a článkoch 101, 104, 104a, 107, 107a, 107b, 107 h, 107n a 107p:

a) obsah hlavného súboru systému dohľadu nad liekmi a jeho udržiavanie držiteľom povolenia na uvedenie na trh;

b) minimálne požiadavky na systém kvality vykonávania činností dohľadu nad liekmi, ktoré uskutočňujú príslušné vnútroštátne orgány a držiteľ povolenia na uvedenie na trh;

c) používanie medzinárodne dohodnutej terminológie, formátov a noriem pre výkon činností dohľadu nad liekmi;

d) minimálne požiadavky na monitorovanie údajov v databáze Eudravigilance, aby bolo možné určiť, či existujú nové riziká alebo došlo k zmene rizík;

e) formát a obsah elektronických hlásení členských štátov a držiteľa povolenia na uvedenie na trh o podozreniach na nežiaduce účinky;

f) formát a obsah elektronických periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti a plánov riadenia rizík;

g) formát protokolov, prehľadov a záverečných správ v prípade štúdií o bezpečnosti po vydaní povolenia.

▼M10

Tieto opatrenia zohľadnia výsledky práce na medzinárodnej harmonizácii v oblasti dohľadu nad liekmi a v prípade potreby sa upravia tak, aby zohľadňovali technický a vedecký pokrok. Tieto opatrenia sa prijímajú v súlade s regulačným postupom uvedeným v článku 121 ods. 2.

Článok 108a

S cieľom uľahčiť vykonávanie činností dohľadu nad liekmi v Únii agentúra v spolupráci s príslušnými orgánmi a ďalšími zainteresovanými stranami vypracuje:

a) usmernenia pre príslušné orgány a držiteľov povolení na uvedenie na trh o správnych postupoch v súvislosti s dohľadom nad liekmi;

b) vedecké usmernenia k štúdiám o účinnosti po vydaní povolenia.

Článok 108b

Komisia zverejní správu o plnení úloh dohľadu nad liekmi členskými štátmi najneskôr 21. júla 2015 a potom každé tri roky.

▼B

HLAVA X

OSOBITNÉ USTANOVENIA PRE LIEKY VYROBENÉ Z ĽUDSKEJ KRVI A PLAZMY

▼M1

Článok 109

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

▼B

Článok 110

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

([1]) Ú. v. ES L 33, 8.2.2003, s. 30.

▼B

HLAVA XI

DOZOR A SANKCIE

Článok 111

▼M11

1. Príslušný orgán dotknutého členského štátu v spolupráci s agentúrou zabezpečí, aby sa dodržiavali zákonné požiadavky týkajúce sa liekov, a to prostredníctvom inšpekcií, v prípade potreby i neohlásených, a prípadne tým, že požiada úradne určené laboratórium na kontrolu liekov alebo laboratórium na tento účel určené o vykonanie skúšok vzoriek. Táto spolupráca spočíva vo vzájomnej výmene informácií s agentúrou o plánovaných a uskutočnených inšpekciách. Členské štáty a agentúra spolupracujú pri koordinácii inšpekcií v tretích krajinách. Inšpekcie zahŕňajú oblasti uvedené v odsekoch 1a až 1f, avšak nebudú na tieto oblasti obmedzené.

1a. U výrobcov v Únii alebo v tretích krajinách a veľkoobchodných distribútorov liekov sa vykonávajú opakované inšpekcie.

1b. Príslušný orgán dotknutého členského štátu využíva systém dohľadu, ktorého súčasťou sú aj inšpekcie vo vhodných intervaloch založené na riziku, a to v priestoroch výrobcov, dovozcov alebo distribútorov účinných látok, ktoré sa nachádzajú na jeho území, ako aj účinné opatrenia prijaté v nadväznosti na tento dohľad.

Kedykoľvek príslušný orgán dospeje k záveru, že existujú dôvody domnievať sa, že neboli dodržané zákonné požiadavky stanovené v tejto smernici vrátane zásad a usmernení vzťahujúcich sa na správnu výrobnú prax a správnu distribučnú prax uvedených v článku 46 písm. f) a v článku 47, môže vykonať inšpekcie v priestoroch:

a) výrobcov alebo distribútorov účinných látok v tretích krajinách;

b) výrobcov alebo dovozcov pomocných látok.

1c. Inšpekcie uvedené v odsekoch 1a a 1b sa môžu v Únii a v tretích krajinách vykonať aj na žiadosť členského štátu, Komisie alebo agentúry.

1d. Inšpekcie sa môžu uskutočniť aj v priestoroch držiteľov povolenia na uvedenie na trh a sprostredkovateľov liekov.

1e. Aby normalizačný orgán pre nomenklatúru a normy kvality overil, či údaje predložené na účely získania osvedčenia o zhode zodpovedajú monografiám Európskeho liekopisu, v zmysle Dohovoru týkajúceho sa vypracovania Európskeho liekopisu (Európske riaditeľstvo pre kvalitu liečiv a zdravotnej starostlivosti) môže požiadať Komisiu alebo agentúru o vykonanie takejto inšpekcie, ak je príslušná vstupná surovina predmetom monografie Európskeho liekopisu.

1f. Príslušný orgán príslušného členského štátu môže vykonať inšpekcie u výrobcov vstupnej suroviny na osobitnú žiadosť výrobcu.

▼M11

1g. Inšpekcie vykonávajú úradné osoby zastupujúce príslušný orgán, ktoré sú oprávnené:

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

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

c) preverovať všetky dokumenty týkajúce sa predmetu inšpekcie v súlade s ustanoveniami, ktoré boli v členských štátoch v platnosti k 21. máju 1975 a ktoré tieto právomoci obmedzovali z pohľadu opisu výrobnej metódy;

d) vykonávať inšpekcie priestorov, záznamov, dokumentov a hlavného súboru farmakovigilančného systému držiteľa povolenia na uvedenie na trh alebo akýchkoľvek firiem poverených držiteľom povolenia na uvedenie na trh realizovať činnosti uvedené v hlave IX.

1h. Inšpekcie sa vykonávajú v súlade s usmerneniami uvedenými v článku 111a.

▼B

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

▼M11

3. Po každej inšpekcii uvedenej v odseku 1 príslušný orgán podá správu o tom, či kontrolovaný subjekt dodržiava zásady a usmernenia správnej výrobnej praxe a správnej distribučnej praxe uvedené v článkoch 47 a 84, alebo o tom, či držiteľ povolenia na uvedenie na trh spĺňa požiadavky stanovené v hlave IX.

Príslušný orgán, ktorý inšpekciu vykonal, oznámi obsah týchto správ kontrolovanému subjektu.

Pred prijatím správy dá príslušný orgán dotknutému kontrolovanému subjektu možnosť predložiť pripomienky.

4. Bez toho, aby boli dotknuté akékoľvek právne úpravy medzi Úniou a tretími krajinami, členský štát, Komisia alebo agentúra môžu požadovať, aby sa výrobca usadený v tretej krajine podrobil inšpekcii podľa tohto článku.

5. Do 90 dní od inšpekcie podľa odseku 1 sa kontrolovanému subjektu, pokiaľ je to uplatniteľné, vydá osvedčenie o správnej výrobnej praxi alebo správnej distribučnej praxi, ak výsledok inšpekcie preukáže, že dodržiava zásady a usmernenia o správnej výrobnej praxi alebo správnej distribučnej praxi stanovené v právnych predpisoch Únie.

Ak sa inšpekcie vykonávajú ako súčasť certifikačnej procedúry pre monografie Európskeho liekopisu, musí sa vydať aj príslušné osvedčenie.

▼M11

6. Členské štáty vložia osvedčenia o správnej výrobnej praxi a správnej distribučnej praxi, ktoré vydávajú, do databázy Únie, ktorú v mene Únie spravuje agentúra. Podľa článku 52a ods. 7 členské štáty do tejto databázy vložia tiež informácie týkajúce sa registrácie dovozcov, výrobcov a distribútorov účinných látok. Táto databáza ja verejne prístupná.

▼M10

7. Ak zo záverov inšpekcie uvedenej v ►M11 odseku 1g ◄ písm. a), b) a c) alebo zo záverov inšpekcie distribútora liekov alebo účinných látok alebo výrobcu pomocných látok ►M11 ——————— ◄ vyplýva, že kontrolovaný subjekt nedodržiava zákonné požiadavky a/alebo zásady a pokyny správnej výrobnej praxe alebo správnej distribučnej praxe stanovené právom Únie, táto informácia sa vloží do databázy Únie, ako je stanovené v odseku 6.

8. Ak zo záverov inšpekcie, uvedenej v ►M11 odseku 1g písm. d) ◄, vyplýva, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh nedodržiava systém dohľadu nad liekmi opísaný v hlavnom súbore systému dohľadu nad liekmi, ani ustanovenia hlavy IX, potom príslušný orgán dotknutého členského štátu upozorní držiteľa povolenia na uvedenie na trh na tieto nedostatky a poskytne mu možnosť predložiť pripomienky.

V takomto prípade dotknutý členský štát informuje ostatné členské štáty, agentúru a Komisiu.

V prípade potreby dotknutý členský štát prijme potrebné opatrenia, aby zaručil, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh bude podrobený účinným, primeraným a odrádzajúcim sankciám.

▼M11

Článok 111a

Komisia prijme podrobné usmernenia stanovujúce zásady uplatniteľné na inšpekcie uvedené v článku 111.

Členské štáty v spolupráci s agentúrou ustanovia formu a obsah povolenia uvedeného v článku 40 ods. 1 a článku 77 ods. 1, správ uvedených v článku 111 ods. 3, osvedčení o správnej výrobnej praxi a osvedčení o správnej distribučnej praxi uvedených v článku 111 ods. 5.

Článok 111b

1. Komisia na žiadosť tretej krajiny posúdi, či regulačný rámec tejto krajiny uplatniteľný na účinné látky vyvážané do Únie a príslušná kontrola a presadzovanie právnych predpisov zabezpečujú úroveň ochrany verejného zdravia rovnocennú s úrovňou ochrany v Únii. Ak sa to posúdením potvrdí, Komisia prijme rozhodnutie o zahrnutí tretej krajiny do zoznamu. Posúdenie sa uskutoční formou preskúmania príslušnej dokumentácie, pričom s výnimkou prípadu, ak sú v platnosti

▼M11

právne úpravy uvedené v článku 51 ods. 2 tejto smernice, ktoré upravujú túto oblasť činnosti, súčasťou tohto posúdenia bude zhodnotenie regulačného systému tejto tretej krajiny na základe preskúmania na mieste a v prípade potreby aj kontrolovaná inšpekcia jedného alebo viacerých výrobných miest účinných látok v tretej krajine. V tomto posúdení sa osobitne vezmú do úvahy:

a) pravidlá krajiny pre správnu výrobnú prax;

b) pravidelnosť inšpekcií na overenie dodržiavania správnej výrobnej praxe;

c) účinnosť presadzovania správnej výrobnej praxe;

d) pravidelnosť a včasnosť informácií poskytnutých treťou krajinou, pokiaľ ide o nevyhovujúcich výrobcov účinných látok.

2. Komisia prijme nevyhnutné vykonávacie akty na zabezpečenie požiadaviek stanovených v odseku 1 písm. a) až d) tohto článku. Tieto vykonávacie akty sa prijmú v súlade s postupom uvedeným v článku 121 ods. 2.

3. Komisia pravidelne overuje, či sú splnené podmienky uvedené v odseku 1. Prvé overenie sa uskutoční do troch rokov od zaradenia krajiny do zoznamu uvedeného v odseku 1.

4. Komisia vykoná hodnotenie a overenie podľa článkov 1 a 3 v spolupráci s agentúrou a príslušnými orgánmi členských štátov.

▼M16

Článok 111c

1. Komisia priebežne monitoruje vývoj v Spojenom kráľovstve, ktorý by mohol ovplyvniť úroveň ochrany, pokiaľ ide o regulačné funkcie uvedené v článku 8 ods. 2a a 2b, článku 20 druhom odseku, článku 40 ods. 1a a 3a, článku 48 ods. 3, článku 104 ods. 3 a článku 126c, ktoré sa vykonávajú v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko, pričom sa zohľadňujú najmä tieto prvky:

a) pravidlá, ktorými sa riadi udeľovanie povolení na uvedenie na trh, povinnosti držiteľa povolenia na uvedenie na trh, udeľovanie výrobných povolení, povinnosti držiteľa výrobného povolenia, kvalifikované osoby a ich povinnosti, skúšanie v rámci kontroly kvality, prepúšťanie šarží a dohľad nad liekmi, ktoré sú stanovené v práve Spojeného kráľovstva;

b) či príslušné orgány Spojeného kráľovstva zabezpečujú na svojom území účinné presadzovanie pravidiel uvedených v písmene a), okrem iného aj prostredníctvom inšpekcií a auditov v prípade držiteľov povolenia na uvedenie na trh, držiteľov výrobného povolenia a veľkoobchodných distribútorov nachádzajúcich sa na ich území a prostredníctvom kontrol na mieste v ich priestoroch, pokiaľ ide o výkon regulačných funkcií uvedených v písmene a).

▼M16

2. Ak Komisia zistí, že úroveň ochrany verejného zdravia zabezpečená Spojeným kráľovstvom prostredníctvom pravidiel, ktorými sa riadi výroba, distribúcia a používanie liekov, ako aj účinné presadzovanie uvedených pravidiel už v zásade nie sú rovnocenné s úrovňou zaručenou v rámci Únie, alebo ak Komisia nemá k dispozícii dostatočné informácie na to, aby mohla stanoviť, či Spojené kráľovstvo zabezpečuje v zásade rovnocennú úroveň ochrany verejného zdravia, Komisia o tomto zistení a jeho podrobnom odôvodnení informuje Spojené kráľovstvo písomným oznámením.

Počas šiestich mesiacov nasledujúcich po písomnom oznámení podľa prvého pododseku Komisia začne konzultácie so Spojeným kráľovstvom s cieľom napraviť situáciu, ktorá viedla k uvedenému písomnému oznámeniu. V odôvodnených prípadoch môže Komisia túto lehotu predĺžiť o tri mesiace.

3. Ak nedôjde k náprave situácie, ktorá viedla k písomnému oznámeniu podľa odseku 2 prvého pododseku, v lehote uvedenej v odseku 2 druhom pododseku, Komisia je splnomocnená prijať delegovaný akt, v ktorom sa spresnia ustanovenia spomedzi tých, ktoré sú uvedené v odseku 1 a ktorých uplatňovanie sa pozastavuje.

4. Ak bol prijatý delegovaný akt podľa odseku 3, ustanovenia uvedené v úvodnej vete odseku 1 stanovené v delegovanom akte sa prestanú uplatňovať prvým dňom mesiaca nasledujúceho po nadobudnutí účinnosti delegovaného aktu.

5. Ak dôjde k náprave situácie, ktorá viedla k prijatiu delegovaného aktu podľa odseku 3, Komisia prijme delegovaný akt spresňujúci uvedené pozastavené ustanovenia, ktoré sa opäť začínajú uplatňovať. V takom prípade sa ustanovenia uvedené v delegovanom akte prijatom podľa tohto odseku začnú opäť uplatňovať prvým dňom mesiaca nasledujúceho po nadobudnutí účinnosti delegovaného aktu uvedeného v tomto odseku.

▼B

Článok 112

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

Článok 113

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

Článok 114

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

— živej vakcíny,

▼B

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

— imunologického lieku používaného v imunizačných programoch verejného zdravia,

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

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

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

Článok 115

Členské štáty prijmú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili dôkladnú validáciu výrobných a čistiacich procesov používaných pri príprave liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy, dosahovania rovnorodosti jednotlivých šarží a zaručili, pokiaľ to dovoľuje stav technológie, neprítomnosť špecifickej vírusovej kontaminácie. Z tohto dôvodu výrobcovia oznámia príslušným orgánom metódu použitú na zníženie alebo vylúčenie patogénnych vírusov, ktoré sa prenášajú liekmi vyrobenými z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy. Príslušný orgán môže predložiť vzorky výrobku a/alebo liek na kontrolu štátnemu laboratóriu alebo inému laboratóriu určenému na tento účel, buď v priebehu preskúmavania žiadosti podľa článku 19, alebo po vydaní povolenia na uvedenie na trh.

▼M10

Článok 116

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

▼M10

►C2 Povolenie na uvedenie na trh sa môže pozastaviť, zrušiť alebo zmeniť aj vtedy, ak sú údaje pripojené k žiadosti podľa článkov 8, 10, 10a, 10b, 10c alebo 11 ◄ nesprávne, alebo ak neboli zmenené v súlade s článkom 23, alebo neboli splnené podmienky uvedené v článkoch 21a, 22 alebo 22a, alebo ak sa nevykonali kontroly uvedené v článku 112.

▼M11

Druhý odsek tohto článku sa uplatňuje aj v prípadoch, ak sa pri výrobe daného lieku nepostupovalo v súlade s údajmi poskytnutými podľa článku 8 ods. 3 písm. d) alebo ak kontroly neboli vykonané v súlade s kontrolnými metódami opísanými v článku 8 ods. 3 písm. h).

▼B

Článok 117

▼M4

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

▼M10

a) liek je škodlivý, alebo

▼M4

b) má nedostatočnú terapeutickú účinnosť; alebo

▼M10

c) vyváženosť rizík a prínosu nie je priaznivá, alebo

▼M4

d) nemá deklarované kvalitatívne a kvantitatívne zloženie; alebo

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

▼B

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

▼M10

3. Príslušný orgán môže pre liek, ktorého dodávanie bolo zakázané alebo ktorý bol stiahnutý z trhu v súlade s odsekmi 1 a 2, za výnimočných okolností počas prechodného obdobia povoliť dodanie lieku pacientom, ktorí sú už liekom liečení.

▼M11

Článok 117a

1. Členské štáty zavedú systém, ktorého cieľom je zamedziť tomu, aby sa lieky, pri ktorých existuje podozrenie, že predstavujú nebezpečenstvo pre zdravie, dostali k pacientovi.

▼M11

2. Systém uvedený v odseku 1 sa vzťahuje na prijímanie a spracúvanie oznámení o liekoch, v súvislosti s ktorými existuje podozrenie, že sú falšované, a oznámení o podozreniach z kvalitatívnych nedostatkov liekov. Systém sa vzťahuje aj na stiahnutie liekov od všetkých príslušných účastníkov dodávateľského reťazca držiteľmi povolenia na uvedenie na trh alebo stiahnutie liekov z trhu na základe nariadenia príslušných vnútroštátnych orgánov počas bežného pracovného času i mimo neho. Systém takisto umožňuje, v prípade potreby s pomocou zdravotníckeho personálu, stiahnutie liekov od pacientov, ktorí takéto lieky dostali.

3. Ak v súvislosti s daným liekom existuje podozrenie, že predstavuje vážne riziko pre verejné zdravie, príslušný orgán členského štátu, v ktorom bol tento liek zistený najskôr, bezodkladne vydá oznámenie o rýchlom varovaní všetkým členským štátom a všetkým účastníkom dodávateľského reťazca v tomto členskom štáte. V prípade, že sa o takýchto liekoch predpokladá, že sa dostali k pacientom, do 24 hodín sa urobia naliehavé verejné vyhlásenia s cieľom stiahnuť takéto lieky od pacientov. Tieto vyhlásenia obsahujú dostatočné informácie o podozrení z kvalitatívneho nedostatku alebo z falšovania a o súvisiacich rizikách.

4. Členské štáty oznámia Komisii do 22. júla 2013 podrobnosti o svojich príslušných vnútroštátnych systémoch uvedených v tomto článku.

▼B

Článok 118

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

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

▼M11

Článok 118a

1. Členské štáty prijmú ustanovenia o sankciách uplatniteľných na porušenia vnútroštátnych predpisov prijatých na základe tejto smernice a prijmú všetky potrebné opatrenia na zabezpečenie vykonávania týchto sankcií. Sankcie musia byť účinné, primerané a odrádzajúce.

Tieto sankcie nesmú byť nižšie ako sankcie uplatniteľné v prípadoch porušenia vnútroštátnych právnych predpisov podobnej povahy a významu.

2. Ustanovenia uvedené v odseku 1 okrem iného riešia aj tieto otázky:

a) výrobu, distribúciu, sprostredkovanie, dovoz a vývoz falšovaných liekov, ako aj predaj falšovaných liekov na diaľku verejnosti prostredníctvom služieb informačnej spoločnosti;

▼M11

b) nedodržiavanie ustanovení o výrobe, distribúcii, dovoze a vývoze účinných látok ustanovených v tejto smernici;

c) nedodržiavanie ustanovení o používaní pomocných látok ustanovených v tejto smernici.

Ak je to vhodné, sankcie zohľadnia ohrozenie verejného zdravia, ktoré falšovanie liekov predstavuje.

3. Členské štáty oznámia Komisii vnútroštátne ustanovenia prijaté podľa tohto článku do 2. januára 2013 a bezodkladne oznámia všetky ďalšie zmeny a doplnenia týchto ustanovení.

Do 2. januára 2018 Komisia predloží Európskemu parlamentu a Rade správu obsahujúcu prehľad o opatreniach členských štátov na transpozíciu tohto článku a hodnotenie účinnosti týchto opatrení.

Článok 118b

Členské štáty zorganizujú stretnutia s organizáciami pacientov a spotrebiteľov a v prípade potreby s úradníkmi orgánov presadzovania práva členských štátov, aby poskytli verejné informácie o prijatých opatreniach v oblasti prevencie a vymáhania práva s cieľom bojovať proti falšovaniu liekov.

Článok 118c

Pri uplatňovaní tejto smernice členské štáty prijmú potrebné opatrenia na zabezpečenie spolupráce medzi príslušnými orgánmi pre lieky a colnými orgánmi.

▼M4

Článok 119

Ustanovenia tejto hlavy sa uplatňujú na homeopatické lieky.

▼B

HLAVA XII

STÁLY VÝBOR

▼M15

Článok 120

Komisia je splnomocnená prijímať delegované akty v súlade s článkom 121a, ktorými sa mení príloha I na účely zohľadnenia vedeckého a technického pokroku.

▼M4

Článok 121

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

▼M4

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

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

▼M15

_____

▼M4

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

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

▼M7

4. Rokovací poriadok stáleho výboru sa zverejní.

▼M15

Článok 121a

1. Komisii sa udeľuje právomoc prijímať delegované akty za podmienok stanovených v tomto článku.

2. Právomoc prijímať delegované akty uvedené v článku 14 ods. 1, článku 22b, článku 23b, článku 46a, článku 47, článku 52b, článku 54a a článku 120 sa Komisii udeľuje na obdobie piatich rokov od 26. júla 2019. Komisia vypracuje správu týkajúcu sa delegovania právomoci najneskôr deväť mesiacov pred uplynutím tohto päťročného obdobia. Delegovanie právomoci sa automaticky predlžuje o rovnako dlhé obdobia, pokiaľ Európsky parlament alebo Rada nevznesú voči takémuto predĺženiu námietku najneskôr tri mesiace pred koncom každého obdobia.

▼M16

Právomoc prijímať delegované akty uvedené v článku 111c ods. 3 a 5 sa Komisii udeľuje na dobu neurčitú od 20. apríla 2022.

3. Delegovanie právomoci uvedené v článku 14 ods. 1, článkoch 22b, 23b, 46a, 47, 52b, 54a, článku 111c ods. 3 a 5a článku 120 môže Európsky parlament alebo Rada kedykoľvek odvolať. Rozhodnutím o odvolaní sa ukončuje delegovanie právomoci, ktoré sa v ňom uvádza. Rozhodnutie nadobúda účinnosť dňom nasledujúcim po jeho uverejnení v *Úradnom vestníku Európskej únie* alebo k neskoršiemu dátumu, ktorý je v ňom určený. Nie je ním dotknutá platnosť delegovaných aktov, ktoré už nadobudli účinnosť.

▼M15

4. Komisia pred prijatím delegovaného aktu konzultuje s odborníkmi určenými jednotlivými členskými štátmi v súlade so zásadami stanovenými v Medziinštitucionálnej dohode z 13. apríla 2016 o lepšej tvorbe práva ([1]).

5. Komisia oznamuje delegovaný akt hneď po prijatí súčasne Európskemu parlamentu a Rade.

([1]) Ú. v. EÚ L 123, 12.5.2016, s. 1.

▼M16

6. Delegovaný akt prijatý podľa článku 14 ods. 1, článkov 22b, 23b, 46a, 47, 52b, 54a, článku 111c ods. 3 alebo 5 alebo článku 120 nadobudne účinnosť, len ak Európsky parlament alebo Rada voči nemu nevzniesli námietku v lehote dvoch mesiacov odo dňa oznámenia uvedeného aktu Európskemu parlamentu a Rade alebo ak pred uplynutím uvedenej lehoty Európsky parlament a Rada informovali Komisiu o svojom rozhodnutí nevzniesť námietku. Na podnet Európskeho parlamentu alebo Rady sa táto lehota predĺži o dva mesiace.

▼B

HLAVA XIII

VŠEOBECNÉ USTANOVENIA

▼M4

Článok 122

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

▼M10

2. Na základe odôvodnenej žiadosti členské štáty zašlú elektronicky správy uvedené v článku 111 ods. 3 príslušným orgánom iného členského štátu alebo agentúre.

▼M4

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

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

Ak je Komisia informovaná o týchto rozdielnych názoroch, môže po konzultácii s dotknutými členskými štátmi požiadať inšpektora, ktorý vykonal pôvodnú inšpekciu, aby vykonal novú inšpekciu; inšpektor môže byť sprevádzaný dvomi ďalšími inšpektormi z členských štátov, ktoré nie sú stranami v tomto spore.

▼B

Článok 123

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

▼M12

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh je povinný bezodkladne oznámiť dotknutým členským štátom všetky opatrenia, ktoré prijal na pozastavenie uvádzania lieku na trh, na stiahnutie lieku z trhu s cieľom požiadať o zrušenie povolenia na uvedenie na trh alebo nepožiadať o predĺženie platnosti povolenia na uvedenie na trh, spolu s dôvodmi týchto opatrení. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh informuje o takýchto opatreniach najmä vtedy, ak sa zakladajú na ktoromkoľvek z dôvodov stanovených v článku 116 alebo článku 117 ods. 1.

2a. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh informuje podľa odseku 2 tohto článku aj vtedy, ak sa opatrenie prijíma v tretej krajine a ak sa takéto opatrenie zakladá na ktoromkoľvek z dôvodov stanovených v článku 116 alebo článku 117 ods. 1.

2b. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh okrem toho informuje agentúru, ak sa opatrenie uvedené v odseku 2 alebo 2a tohto článku zakladá na ktoromkoľvek z dôvodov uvedených v článku 116 alebo článku 117 ods. 1.

2c. Agentúra postúpi oznámenia prijaté v súlade s odsekom 2b bez zbytočného odkladu všetkým členským štátom.

▼B

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

▼M12

4. Agentúra každý rok zverejní zoznam liekov, ktorých povolenie na uvedenie na trh Únie bolo zamietnuté, zrušené alebo pozastavené, ktorých dodávanie bolo zakázané alebo ktoré boli stiahnuté z trhu, a pritom uvedie aj dôvody takýchto opatrení.

▼B

Článok 124

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

Článok 125

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

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

▼M4

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

▼B

Článok 126

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

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

▼M4
▼C3

Článok 126a

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

▼M10

2. Ak sa členský štát rozhodne využiť túto možnosť, prijme potrebné opatrenia na zabezpečenie súladu s požiadavkami tejto smernice, najmä tými, ktoré sú uvedené v hlavách V, VI, VIII, IX a XI. Členské štáty môžu rozhodnúť, že článok 63 ods. 1 a 2 sa nevzťahuje na lieky, ktoré boli povolené podľa odseku 1.

3. Pred vydaním takéhoto povolenia na uvedenie na trh členský štát:

a) oboznámi držiteľa povolenia na uvedenie na trh v členskom štáte, v ktorom je príslušný liek povolený, s návrhom vydať podľa tohto článku povolenie na uvedenie na trh pre príslušný liek;

b) môže požiadať príslušný orgán tohto členského štátu o predloženie kópie hodnotiacej správy uvedenej v článku 21 ods. 4 a platného povolenia na uvedenie na trh pre príslušný liek. V prípade takejto žiadosti príslušný orgán tohto členského štátu predloží do 30 dní od doručenia žiadosti kópiu hodnotiacej správy a povolenia na uvedenie na trh pre príslušný liek.

▼M4

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

▼**M4**

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

Článok 126b

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

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

▼**M16**

Článok 126c

1. Odchylne od článku 126a, ak neexistuje povolenie na uvedenie na trh alebo počas posudzovania žiadosti o vydanie povolenia na uvedenie na trh, môžu príslušné orgány Cypru a Malty do 31. decembra 2024 z opodstatnených dôvodov týkajúcich sa verejného zdravia povoliť uvedenie lieku povoleného v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írska na svoj vnútroštátny trh.

Príslušné orgány Cypru a Malty môžu takisto zachovať v platnosti alebo do 31. decembra 2024 predĺžiť platnosť povolení na uvedenie na trh, ktoré boli udelené podľa článku 126a pred 20. aprílom 2022, ktorými sa povoľuje uvedenie lieku povoleného v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko na svoj vnútroštátny trh.

Povolenia, ktoré sú udelené, predĺžené alebo ponechané v platnosti podľa prvého alebo druhého pododseku nie sú platné po 31. decembri 2026.

2. Odchylne od článku 8 ods. 2 môžu príslušné orgány Malty a Cypru udeliť povolenia na uvedenie na trh uvedené v odseku 1 tohto článku držiteľom povolenia na uvedenie na trh usadeným v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko.

3. Ak príslušné orgány Cypru alebo Malty udelia alebo predĺžia platnosť povolenia na uvedenie na trh, ako sa uvádza v odseku 1, zabezpečia súlad s požiadavkami tejto smernice.

4. Pred udelením povolenia na uvedenie na trh podľa odseku 1 príslušné orgány Cypru alebo Malty:

a) oznámia držiteľovi povolenia na uvedenie na trh v častiach Spojeného kráľovstva iných ako Severné Írsko návrh na udelenie povolenia na uvedenie na trh alebo na predĺženie platnosti povolenia na uvedenie na trh podľa tohto článku v súvislosti s príslušným liekom;

b) môžu požiadať príslušný orgán v Spojenom kráľovstve, aby predložil príslušné informácie týkajúce sa povolenia na uvedenie príslušného lieku na trh.

▼B

Článok 127

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

(a) zohľadnia platné ustanovenia Svetovej zdravotníckej organizácie;

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

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

▼M10

Článok 127a

Ak má byť liek povolený v súlade s nariadením (ES) č. 726/2004 a Výbor pre lieky na humánne použitie sa vo svojom stanovisku odvoláva na odporúčané podmienky alebo obmedzenia uvedené v článku 9 ods. 4 písm. c), ca), cb) alebo cc) uvedeného nariadenia, potom Komisia, v súlade s článkami 33 a 34 tejto smernice, môže prijať rozhodnutie určené členským štátom týkajúce sa implementácie daných podmienok alebo obmedzení.

▼M4

Článok 127b

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

▼M16

Článok 127c

Výnimky stanovené v článku 8 ods. 2a a 2b, článku 18a, článku 20 druhom odseku, článku 40 ods. 1a a 3a, článku 48 ods. 3, článku 104 ods. 3a a článku 126c nemajú vplyv na povinnosti držiteľa povolenia na uvedenie na trh týkajúce sa zabezpečenia kvality, bezpečnosti a účinnosti lieku uvedeného na trhy Cypru, Írska, Malty alebo Severného Írska stanovené v tejto smernici.

Článok 127d

1. Príslušné orgány Cypru, Írska, Malty a Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, do 20. mája 2022 vypracujú, oznámia Komisii a uverejnia na svojom webovom sídle zoznam liekov, v prípade ktorých uplatnili alebo plánujú uplatniť výnimky stanovené v tejto smernici.

2. Príslušné orgány Cypru, Írska, Malty a Spojeného kráľovstva, pokiaľ ide o Severné Írsko, zabezpečia, aby sa zoznam uvedený v odseku 1 nezávisle aktualizoval a spravoval, a to aspoň každých šesť mesiacov.

▼B

HLAVA XIV

ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

Článok 128

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

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

Článok 129

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

Článok 130

Táto smernica je adresovaná členským štátom.

▼M2

PRÍLOHA I

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

OBSAH

Úvod a všeobecné zásady

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

1. Modul 1: Administratívne údaje

1.1. Obsah

1.2. Tlačivo žiadosti.

1.3. Súhrnné vlastnosti výrobku, označovanie a príbalový leták

1.3.1. Súhrnné vlastnosti výrobku

1.3.2. Označovanie a príbalový leták

1.3.3. Modely a vzorky

1.3.4. Súhrnné vlastnosti výrobkov už schválených v členských štátoch

1.4. Správy odborníkov

1.5. Špecifické požiadavky na jednotlivé druhy žiadostí

1.6. Posúdenie environmentálneho rizika

2. Modul 2: Súhrny

2.1. Celkový obsah

2.2. Úvod

2.3. Celkový súhrn o kvalite

2.4. Neklinický (toxikologicko–farmakologický) súhrn

2.5. Klinický súhrn

2.6. Podrobný toxikologicko–farmakologický súhrn

2.7. Podrobný klinický súhrn

3. Modul 3: Chemické, farmaceutické a biologické informácie o liekoch obsahujúcich chemické a/alebo biologické účinné látky

3.1. Formát a prezentácia

3.2. Obsah: základné zásady a požiadavky

3.2.1. Účinné látky

3.2.1.1. Všeobecné informácie a informácie vzťahujúce sa na vstupné suroviny a zostatkové suroviny

3.2.1.2. Výrobný postup pre účinnú látku (látky)

3.2.1.3. Vlastnosti účinnej látky (látok)

3.2.1.4. Kontrola účinnej látky (látok)

3.2.1.5. Normy alebo referenčné látky

3.2.1.6. Balenie a systém uzatvorenia účinnej látky

3.2.1.7. Stálosť účinnej látky (látok)

3.2.2. Hotový liek

3.2.2.1. Opis a zloženie hotového lieku

3.2.2.2. Farmaceutický vývoj

3.2.2.3. Výrobný postup hotového lieku

3.2.2.4. Kontrola pomocných látok

3.2.2.5. Kontrola hotového lieku

3.2.2.6. Normy alebo referenčné materiály

3.2.2.7. Balenie a uzáver hotového lieku.

3.2.2.8. Stálosť hotového lieku

4. Modul 4: Neklinické (toxikologicko–farmakologické) správy

4.1. Formát a prezentácia.

4.2. Obsah: základné zásady a požiadavky

4.2.1. Farmakológia

▼**M2**

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toxicita

5. Modul 5: Správy z klinických štúdií

5.1. Formát a prezentácia

5.2. Obsah: základné zásady a požiadavky

5.2.1. Správy z biofarmaceutických štúdií

5.2.2. Správy zo štúdií vzťahujúcich sa na farmakokinetiku pri použití na ľudských biomateriáloch

5.2.3. Správy z farmakokinetických štúdií na človeku

5.2.4. Správy z farmakodynamických štúdií na človeku

5.2.5. Správy o štúdiách účinnosti a bezpečnosti

5.2.5.1 Správy o kontrolovaných klinických štúdiách týkajúcich sa overovanej indikácie

5.2.5.2. Správy o nekontrolovaných klinických štúdiách, správy o analýze údajov získaných z viac než jednej štúdie a ostatné správy o klinických štúdiách

5.2.6. Správy o skúsenostiach po umiestnení na trh

5.2.7. Formuláre správ z prípadov a zoznam jednotlivých pacientov

Časť II: Osobitná spisová dokumentácia povolenia na umiestnenie na trh a požiadavky

1. Osvedčené lekárske použitie

2. Podstatou podobné lieky

3. Doplňujúce údaje vyžadované za špecifických okolností

4. Podobné biologické lieky

5. Viazané kombinácie liekov

6. Dokumentácia k žiadosti o povolenie za výnimočných podmienok.

7. Kombinované žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh

Časť III: Osobitné druhy liekov

1. Biologické lieky

1.1. Lieky vyrobené z plazmy

1.2. Vakcíny

2. Rádioaktívne lieky a ich prekurzory

2.1. Rádioaktívne lieky

2.2. Prekurzory rádioaktívnych liekov určené na rádioaktívne značenie.

3. Homeopatické lieky

4. Rastlinné lieky

5. Lieky na ojedinelé ochorenia

Časť IV: Lieky na inovatívnu liečbu

1. Úvod

2. Vymedzenie pojmov

2.1. Liek na génovú terapiu

2.2. Liek na somatickú bunkovú terapiu

3. Osobitné požiadavky týkajúce sa modulu 3

3.1. Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu

3.2. Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu

3.2.1. Úvod: hotový výrobok, účinná látka a východiskové materiály

3.2.1.1. Liek na génovú terapiu obsahujúci sekvenciu(-ie) rekombinantnej nukleovej kyseliny alebo geneticky modifikovaný(-é) mikroorganizmus(-y) alebo vírus(-y)

3.2.1.2. Liek na génovú terapiu obsahujúci geneticky modifikované bunky

3.2.1.3.

3.2.1.4.

▼**M2**

3.2.1.5.

3.2.2. Osobitné požiadavky

3.3. Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva

3.3.1. Úvod: hotový výrobok, účinná látka a východiskové materiály

3.3.2. Osobitné požiadavky

3.3.2.1. Východiskové materiály

3.3.2.2. Výrobný proces

3.3.2.3. Charakterizácia a stratégia kontroly

3.3.2.4. Pomocné látky

3.3.2.5. Vývojové štúdie

3.3.2.6. Referenčné materiály

3.4. Osobitné požiadavky na lieky na inovatívnu liečbu obsahujúce pomôcky

3.4.1. Liek na inovatívnu liečbu obsahujúci pomôcky uvedené v článku 7 nariadenia (ES) č. 1394/2007

3.4.2. Kombinované lieky na inovatívnu liečbu vymedzené v článku 2 ods. 1 písm. d) nariadenia (ES) č. 1394/2007

4. Osobitné požiadavky týkajúce sa modulu 4

4.1. Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu

4.2. Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu

4.2.1. Farmakológia

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toxikológia

4.3. Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva

4.3.1. Farmakológia

4.3.2. Farmakokinetika

4.3.3. Toxikológia

5. Osobitné požiadavky týkajúce sa modulu 5

5.1. Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu

5.2. Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu

5.2.1. Farmakokinetické štúdie u ľudí

5.2.2. Farmakodynamické štúdie u ľudí

5.2.3. Štúdie bezpečnosti

5.3. Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu

5.3.1. Lieky na somatickú bunkovú terapiu, pri ktorých je spôsob účinku založený na produkcii určitej(-ých) aktívnej(-ych) biomolekuly(-úl)

5.3.2. Biodistribúcia, perzistencia a dlhodobý engraftment (uchytenie) zložiek lieku na somatickú bunkovú terapiu

5.3.3. Štúdie bezpečnosti

5.4. Osobitné požiadavky na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva

5.4.1. Farmakokinetické štúdie

5.4.2. Farmakodynamické štúdie

5.4.3. Štúdie bezpečnosti

▼M2

Úvod a všeobecné zásady

(1) Údaje a dokumenty pripojené k žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie na trh podľa článku 8 a 10 ods. 1 sa uvedú v súlade s požiadavkami ustanovenými v tejto prílohe a riadia sa metodickými pokynmi uverejnenými Komisiou v *Nariadení o liekoch v Európskom spoločenstve, zväzok 2 B, Pokyny pre žiadateľov, Humánne lieky, Forma a obsah spisovej dokumentácie, spoločný technický dokument (STD).*

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

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

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

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

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

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

([1]) Medzinárodná konferencia o zosúladení technických požiadaviek na registráciu farmaceutík na humánne použitie.

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

▼M2

(8) Všetky klinické skúšky, uskutočňované v rámci Európskeho spoločenstva, musia byť v súlade s požiadavkami smernice 2001/20/ES Európskeho parlamentu a Rady o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa uplatňovania dobrej klinickej praxe počas klinických pokusov s humánnymi liekmi ([1]). Pri posudzovaní žiadosti sa prihliadne na výsledky klinických skúšok, uskutočnených mimo Európskeho spoločenstva, ktoré sa týkajú liekov určených na použitie v Európskom spoločenstve, ak sú navrhnuté, uskutočnené a zdokumentované podľa zásad správnej klinickej praxe a etických zásad, ktoré sú rovnocenné s ustanoveniami smernice 2001/20/ES. Tieto sa uskutočnia v súlade s etickými zásadami, ktoré sú vyjadrené napríklad v Helsinskej deklarácii.

(9) Neklinické (toxikologicko–farmakologické) štúdie sa uskutočnia v súlade s ustanoveniami týkajúcimi sa správnej laboratórnej praxe uvedenými v smerniciach Rady 87/18/EHS o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení, ktorými sa upravuje uplatňovanie zásad správnej laboratórnej praxe a jej overovania pri testovaní chemických látok ([2]) a 88/320/EHS o overovaní a kontrole správnej laboratórnej praxe (SLP) ([3]).

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

(11) Na účely posudzovania pomeru výhody/riziká sa má každá nová informácia, ktorá nie je v pôvodnej žiadosti a všetky informácie týkajúce sa dohľadu nad liekmi (farmakobdelosti) predložiť príslušnému orgánu. Po vydaní povolenia na umiestnenie na trh sa každá zmena údajov v spisovej dokumentácii predkladá príslušným orgánom v súlade s požiadavkami nariadení Komisie (ES) č. 1084/2003 ([4]) a (ES) č. 1085/2003 ([5]) alebo, ak je to vhodné, v súlade s vnútroštátnymi opatreniami, ako aj s požiadavkami zväzku 9 publikácie Komisie *Nariadenia o liekoch v Európskom spoločenstve*.

Táto príloha je rozdelená do štyroch častí:

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

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

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

([1]) Ú. v. ES L 121, 1.5.2001, s. 34.
([2]) Ú. v. ES L 15, 17.1.1987, s. 29.
([3]) Ú. v. ES L 145, 11.6.1988, s. 35.
([4]) Pozri stranu 1 tohto úradného vestníka.
([5]) Pozri stranu 24 tohto úradného vestníka.

▼M2

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

ČASŤ I

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

1. MODUL 1: ADMINISTRATÍVNE ÚDAJE

1.1. **Obsah**

Uvedie sa obsah modulov 1 až 5 spisovej dokumentácie k predkladanej žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh.

1.2. **Tlačivo žiadosti**

Liek, ktorý je predmetom žiadosti, sa identifikuje pomocou jeho názvu a názvu účinnej látky (látok), liekovou formou, spôsobom podávania, koncentráciou účinnej látky a konečnou prezentáciou, vrátane balenia.

Meno a adresa žiadateľa sa uvedie spolu s názvami a adresami výrobcov a miest zapojených do jednotlivých stupňov výroby (vrátane výrobcu hotového výrobku a výrobcu (výrobcov) účinnej látky (látok)) a v prípade potreby aj meno a adresa dovozcu.

Žiadateľ označí druh žiadosti a v prípade poskytnutia vzoriek uvedie, o aké vzorky ide.

K administratívnym údajom sa priložia kópie povolenia na výrobu, ako sú definované v článku 40, spolu so zoznamom krajín, v ktorých bolo vydané povolenie, kópie všetkých súhrnných charakteristík výrobku v súlade s článkom 11, ako boli schválené členskými štátmi a zoznamom krajín, v ktorých bola žiadosť podaná.

Žiadateľ poskytne, okrem iného, tak ako je určené v tlačive žiadosti, údaje o lieku, ktoré je predmetom žiadosti, právny základ pre žiadosť, navrhovaného držiteľa povolenia na umiestnenie na trh a výrobcu (výrobcov), informácie o štatúte lieku na ojedinelé ochorenia, vedecké stanoviská a pediatrický vývojový program.

1.3. **Súhrnná charakteristika výrobku, označovanie a príbalový leták**

1.3.1. *Súhrnná charakteristika výrobku*

Žiadateľ navrhne súhrnnú charakteristiku výrobku v súlade s článkom 11.

1.3.2. *Označovanie a príbalový leták*

Poskytne sa návrh textu na označenie vnútorného a vonkajšieho obalu, ako aj pre príbalový leták. Tieto majú byť v súlade s povinnými bodmi uvedenými v hlave V o označovaní liekov na humánne použitie (článok 63) a o príbalovom letáku (článok 59).

1.3.3. *Modely a vzorky*

Žiadateľ poskytne vzorky a/alebo modely vnútorného a vonkajšieho obalu, etikiet a príbalových letákov pre príslušný liek.

▼M2

1.3.4. *Súhrnné vlastnosti výrobkov už povolených v členských štátoch*

K administratívnym údajom sa priložia kópie všetkých súhrnných charakteristík výrobku v súlade s článkami 11 a 21, ako už boli prípadne schválené niektorými členskými štátmi a zoznam krajín, v ktorých bola žiadosť podaná.

1.4. **Správy odborníkov**

V súlade s článkom 12 ods. 2 sa musia poskytnúť podrobné správy odborníkov o ich poznámkach k dokumentácii a údajom, ktoré sú súčasťou spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh a najmä o moduloch 3, 4 a 5 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentácia, toxikologicko–farmakologická a klinická dokumentácia). Vyžaduje sa, aby sa odborníci kriticky vyjadrili k otázkam vo vzťahu ku kvalite lieku a výskumom uskutočneným na zvieratách a ľuďoch a uviedli všetky údaje podstatné pre posudzovanie.

Tieto požiadavky sa naplnia poskytnutím úplného súhrnu o kvalite, podrobného toxikologicko–farmakologického súhrnu (údaje o štúdiách uskutočnených na zvieratách) a klinického súhrnu, ktoré sú súčasťou modulu 2 spisovej dokumentácie k žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie na trh. V module 1 sa poskytne vyhlásenie podpísané odborníkmi, spolu so stručnou informáciou o ich vzdelaní, odbornej príprave a profesionálnej praxi. Odborníci majú mať vhodnú odbornú alebo profesionálnu kvalifikáciu. Uvedie sa profesionálny vzťah odborníka k žiadateľovi.

1.5. **Špecifické požiadavky pre jednotlivé druhy žiadostí**

Špecifické požiadavky pre jednotlivé druhy žiadostí sú uvedené v časti II tejto prílohy.

1.6. **Posúdenie environmentálneho rizika**

Ak je to vhodné, žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie na trh majú obsahovať prehľad posúdenia rizika vyhodnocujúceho environmentálne riziko v dôsledku používania liekov a/alebo ich zneškodňovania a tiež návrh opatrení na príslušné označenie. Na riziko pre životné prostredie súvisiace s uvedením liekov obsahujúcich alebo pozostávajúcich z GMO (geneticky modifikované organizmy) sa odkazuje v súlade s článkom 2 smernice 2001/18/ES Európskeho parlamentu a Rady z 12. marca 2001 o zámernom uvoľnení geneticky modifikovaných organizmov do životného prostredia a o zrušení smernice Rady 90/220/EHS ([1]).

Informácie týkajúce sa rizika pre životné prostredie sa uvedú ako príloha k modulu 1.

Informácie sa uvádzajú v súlade s ustanoveniami smernice 2001/18/ES, berúc do úvahy všetky metodické pokyny uverejnené Komisiou v súvislosti so zavedením uvedenej smernice.

Informácia pozostáva z:

— úvodu;

— kópie každého písomného súhlasu alebo súhlasov s uváženým prepúšťaním GMO do životného prostredia pre výskumné a vývojové účely v súlade s časťou B smernice 2001/18/ES;

— informácií vyžadovaných v prílohách II až IV smernice 2001/18/ES, vrátane metód stanovenia a dôkazu, ako aj špecifický kód GMO, plus akúkoľvek doplňujúcu informáciu o GMO alebo o výrobku vo vzťahu k posúdeniu environmentálneho rizika;

([1]) 1) Ú. v. ES L 106, 17.4.2001, s. 1.

▼M2

— správu o vyhodnotení environmentálneho rizika (SVRŽP), pripravenej na základe informácií špecifikovaných v prílohách III a IV smernice 2001/18/ES a v súlade s prílohou II smernice 2001/18/ES;

— berúc do úvahy vyššie uvedené informácie a správu o vyhodnotení environmentálneho rizika, záver s návrhom vhodnej stratégie na reguláciu rizika, ktorá zahŕňa, v súvislosti s predmetným GMO a výrobkom, plán monitoringu po zavedení do predaja a určenie všetkých špecifických údajov, ktoré sa majú objaviť v súhrnnej charakteristike výrobku, na etikete a v príbalovom letáku;

— príslušné opatrenia na informovanie verejnosti.

Má obsahovať dátum a podpis autora, informáciu o autorovom vzdelaní, odbornej príprave a profesionálnej praxi a vyhlásenie o autorovom vzťahu k žiadateľovi.

2. MODUL 2: SÚHRNY

Cieľom tohto modulu je zhrnúť chemické, farmaceutické a biologické údaje, toxikologicko–farmakologické údaje a klinické údaje uvedené v moduloch 3, 4 a 5 spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh a poskytnúť správy/prehľady opísané v článku 12 tejto smernice.

Uvedú a analyzujú sa problémové body. Poskytnú sa súhrny faktov vrátane tabuliek. Tieto správy majú poskytovať odkazy na tabuľky alebo na informácie obsiahnuté v hlavnej dokumentácii v module 3 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentácia), module 4 (toxikologicko–farmakologická dokumentácia) a module 5 (klinická dokumentácia).

Informácie obsiahnuté v module 2 sa uvedú v súlade s formátom, obsahom a systémom číslovania určeným vo zväzku 2 v *Pokynoch pre žiadateľov*. Prehľady a súhrny majú byť v súlade so základnými zásadami a požiadavkami, ako sú tu ďalej stanovené:

2.1. **Celkový obsah**

Modul 2 má obsahovať obsah vedeckej dokumentácie predkladanej v moduloch 2 až 5.

2.2. **Úvod**

Dodajú sa informácie o farmakologickej skupine, type účinku a navrhovanom klinickom použití lieku, pre ktorý sa žiada povolenie na umiestnenie na trh.

2.3. **Celkový súhrn o kvalite**

V celkovom súhrne kvalitatívnych údajov sa poskytne prehľad informácií týkajúcich sa chemických, farmaceutických a biologických údajov.

Dôraz sa kladie na kľúčové problémové parametre a body týkajúce sa hľadiska kvality, ako aj zdôvodnenie, ak sa nepostupuje podľa príslušných smerníc. Po tomto dokumente nasleduje vymedzenie rozsahu a obmedzenia pre príslušné podrobné údaje uvedené v module 3.

2.4. **Celkový neklinický (toxikologicko-farmakologický) súhrn**

Vyžaduje sa komplexné a kritické zhodnotenie toxikologicko–farmakologického vyhodnotenia lieku na zvieratách/in vitro. Má obsahovať diskusiu a zdôvodnenie stratégie skúšok a odchýlky od príslušných metodických pokynov.

S výnimkou biologických liekov má obsahovať vyhodnotenie nečistôt a rozkladných produktov a ich potenciálnych farmakologických a toxikologických účinkov. Diskutované majú byť dôsledky všetkých odchýlok stereoizomérnej a chemickej čistoty a druhu a obsahu nečistôt jednotlivých zlúčenín použitých v toxikologicko–farmakologických štúdiách a výrobku určeného na trh.

▼M2

Pri biologických liekoch sa hodnotí porovnateľnosť materiálu použitého v neklinických štúdiách, klinických štúdiách a v lieku určenom na trh.

Každá nová pomocná látka má byť predmetom špecifického hodnotenia na bezpečnosť.

Na základe toxikologicko-farmakologických štúdií sa určia vlastnosti lieku a majú byť diskutované závery o bezpečnosti lieku pre zamýšľané klinické použitie u ľudí.

2.5. **Celkový klinický súhrn**

Cieľom celkového klinického súhrnu je poskytnúť kritickú analýzu klinických údajov obsiahnutých v klinickom súhrne a module 5. Poskytne sa prístup od klinického vývoja lieku, vrátane konceptu kritickej štúdie, prijaté rozhodnutia a prevedenie štúdií.

Poskytne sa stručný prehľad klinických zistení, vrátane dôležitých obmedzení, ako aj vyhodnotenie výhod a rizík založené na záveroch klinických štúdií. Vyžaduje sa interpretácia takým spôsobom, pri ktorom pozorovania (zistenia) vzťahujúce sa na účinnosť a bezpečnosť odôvodnia navrhované dávkovanie výrobku a navrhované indikácie, ako aj hodnotenie spôsobu, ktorým súhrnná charakteristika výrobku a iné postupy prispievajú k optimalizácii ziskov (výhod) a k zvládnutiu rizík.

Vysvetlia sa sporné otázky účinnosti alebo bezpečnosti, ku ktorým sa došlo pri vývoji a sporné nevyriešené otázky.

2.6. **Podrobný neklinický (toxikologicko-farmakologický) súhrn**

Výsledky farmakologických, farmakokinetických a toxikologických štúdií uskutočnených na zvieratách/in vitro sa poskytnú ako faktové textové a tabuľkové súhrny, ktoré sa uvedú v tomto poradí:

— Úvod

— Textový farmakologický súhrn

— Tabuľkový farmakologický súhrn

— Textový farmakokinetický súhrn

— Tabuľkový farmakokinetický súhrn

— Textový toxikologický súhrn

— Tabuľkový toxikologický súhrn

2.7. **Podrobný klinický súhrn**

Poskytne sa podrobný súhrn faktov klinických informácií o lieku, korý je uvedený v module 5. Tento má obsahovať výsledky všetkých biofarmaceutických štúdií, klinických farmakologických štúdií a štúdií klinickej účinnosti a bezpečnosti. Vyžaduje sa zhrnutie jednotlivých štúdií.

Súhrnné klinické informácie sa uvedú v tomto poradí:

— Biofarmaceutický súhrn a priradené analytické metódy

— Súhrn klinických farmakologických štúdií

— Súhrn klinickej účinnosti

— Súhrn klinickej bezpečnosti

— Zhrnutie jednotlivých štúdií

▼M2

3. MODUL 3: CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ INFORMÁCIE O LIEKOCH OBSAHUJÚCICH CHEMICKÉ A/ALEBO BIOLOGICKÉ ÚČINNÉ LÁTKY

3.1. **Formát a prezentácia**

Všeobecný charakter modulu 3 je takýto:

— Obsah

— Modul údajov

— *Účinná látka*

Všeobecné informácie

— Názov

— Štruktúra

— Všeobecné vlastnosti

Výroba

— Výrobca (výrobcovia)

— Opis výrobného postupu a kontrolného postupu

— Kontrola surovín

— Kontrola kľúčových stupňov a medziproduktov

— Postup validácie a/alebo hodnotenie procesov

— Vývoj výrobného postupu

Charakterizácia

— Určenie štruktúry a iných charakteristík

— Nečistoty

Kontrola účinnej látky

— Špecifikácia

— Analytické postupy

— Validácia analytických postupov

— Analýzy šarží

— Zdôvodnenie špecifikácie

Normy alebo referenčné materiály

Systém uzatvorenia balenia

Stálosť

— Súhrn o stálosti a závery

— Poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie

— Údaje o stálosti

— *Hotový liek*

Opis a zloženie lieku

Farmaceutický vývoj

— Zložky lieku

— Účinná látka

— Pomocné látky

— Liek

— Vývoj zloženia

— Prekročenie dávkovania

— Fyzikálno-chemické a biologické vlastnosti

— Vývoj výrobného postupu

— Systém uzatvorenia balenia

— Mikrobiologické vlastnosti

— Kompatibilita

▼**M2**

Výroba

— Výrobca (výrobcovia)

— Zloženie šarže

— Opis výrobného postupu a kontrolného postupu

— Kontrola kľúčových stupňov a medziproduktov

— Postup validácie a/alebo hodnotenie procesov

Kontrola pomocných látok

— Špecifikácie

— Analytické postupy

— Validácia analytických postupov

— Zdôvodnenie špecifikácií

— Pomocné látky humánneho a živočíšneho pôvodu

— Nové pomocné látky

Kontrola hotového liečiva

— Špecifikácia

— Analytické postupy

— Validácia analytických postupov

— Analýzy šarží

— Charakterizácia nečistôt

— Odôvodnenie špecifikácie (-í)

Normy alebo referenčné materiály

Systém uzatvorenia balenia

Stálosť

— Súhrn o stálosti a závery

— Poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie

— Údaje o stálosti

— *Prílohy*

— Zariadenia a vybavenie (iba pre biologické lieky)

— Zhodnotenie bezpečnosti cudzorodých látok

— Pomocné látky

— *Komunitárne doplňujúce informácie*

— Schéma validácie postupu hodnotenia lieku

— Zdravotnícke pomôcky

▼M2

— Osvedčenia o vhodnosti

— Lieky obsahujúce alebo pri výrobe, ktorých sa používajú vo výrobnom postupe suroviny živočíšneho a/alebo ľudského pôvodu (postup prenosnej špongiformnej encefalitídy)

— Odkazy na literatúru

3.2. **Obsah: základné zásady a požiadavky**

(1) Poskytnú sa chemické, farmaceutické a biologické údaje, ktoré majú zahŕňať všetky podstatné informácie o účinnej látke (látkach) a hotovom lieku o vývoji, výrobnom postupe, charakteristikách a vlastnostiach, o operáciach a požiadavkách na kontrolu kvality, ako aj opis zloženia a prezentácie lieku.

(2) Poskytnú sa dva hlavné moduly informácií týkajúce sa účinnej látky (látok) a hotového lieku.

(3) Tento modul má navyše poskytnúť podrobné informácie o vstupných surovinách použitých počas výrobných operácií účinnej látky (látok) a pomocných látok hotového lieku.

(4) Všetky postupy a metódy použité pri výrobe a kontrole účinnej látky a hotového lieku majú byť opísané dostatočne podrobne, aby umožnili reprodukovateľnosť kontrolných skúšok, uskutočnených na požiadanie kompetentného orgánu. Všetky postupy skúšok majú zodpovedať súčasnému stavu vedeckého pokroku a majú byť validované. Poskytnú sa výsledky validačných štúdií. V prípade skúšobných postupov obsiahnutých v *Európskom liekopise* sa tento opis nahradí vhodným podrobným odkazom na monografiu (monografie) a všeobecnú kapitolu (kapitoly).

(5) Monografie *Európskeho liekopisu* sa uplatnia na všetky látky, prípravky a liekové formy, ktoré obsahuje. Čo sa týka ostatných látok, každý členský štát môže vyžadovať dodržiavanie svojho vlastného národného liekopisu.

Ak sa však látka zaradená do *Európskeho liekopisu* alebo do liekopisu členského štátu pripravila metódou vedúcou k vzniku nečistôt nekontrolovaných v monografii liekopisu, musia byť uvedené tieto prímesi a ich maximálna prípustná medza obsahu a musí byť pre ne opísaný vhodný skúšobný postup. V prípadoch, keď špecifikácia obsiahnutá v *Európskom liekopise* alebo v národnom liekopise členského štátu môže byť nedostatočná na zabezpečenie kvality látky, príslušné orgány môžu od držiteľa povolenia na umiestnenie na trh požadovať viac vhodných špecifikácií. Príslušné orgány budú o tom informovať zodpovedné orgány pre predmetný liekopis. Držiteľ povolenia na umiestnenie na trh poskytne orgánom zodpovedným pre daný liekopis údaje o potvrdených nedostatkoch monografie a použité doplňujúce špecifikácie.

V prípade analytických postupov obsiahnutých v *Európskom liekopise* sa opis nahradí v každom príslušnom odseku vhodným podrobným odkazom na monografiu (monografie) a všeobecnú kapitolu (kapitoly).

▼M2

(6) V prípade vstupných surovín pre účinnú látku (látky) alebo pomocnú látku (látky) neopísaných ani v *Európskom liekopise* ani v liekopise členského štátu, môže byť akceptovaný súlad s monografiou liekopisu tretej krajiny. V týchto prípadoch žiadateľ predloží kópiu monografie doplnenú zhodnotením analytických postupov obsiahnutých v monografii a v prípade potreby preklady.

(7) Ak je účinná látka a/alebo vstupná surovina predmetom monografie *Európskeho liekopisu*, žiadateľ môže požiadať o osvedčenie zhody, ak je vydávaný Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liekov a uviesť ho v príslušnej časti tohto modulu. Tieto osvedčenia o zhode s monografiou *Európskeho liekopisu* sa považujú za náhradu príslušných údajov zodpovedajúcich častí opísaných v tomto module. Výrobca vydá žiadateľovi písomnú záruku, že výrobný postup nebol pozmenený od vydania osvedčenia o zhode Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liekov.

(8) Pre presne definované účinné látky môže výrobca účinnej látky alebo žiadateľ zostaviť podrobný opis:

i) výrobného postupu,

ii) kontroly kvality počas výroby a

iii) procesu validácie,

aby ich výrobca účinnej látky predložil ako samostatný dokument priamo príslušným orgánom ako základná spisová dokumentácia účinnej látky.

V takomto prípade však výrobca môže poskytnúť žiadateľovi všetky údaje, ktoré môžu byť potrebné pri neskoršom prevzatí zodpovednosti za liek. Výrobca písomne potvrdí žiadateľovi, že zabezpečí reprodukovateľnosť jednotlivých šarží a nepozmení výrobný postup alebo špecifikácie bez toho, aby o tom informoval žiadateľa. Dokumenty a údaje dokladané k žiadosti pri takejto zmene sa poskytnú príslušným orgánom; tieto dokumenty a údaje budú tiež doložené žiadateľovi, ak sa týkajú zmenenej časti základnej spisovej dokumentácie účinnej látky.

(9) Žiadateľ musí preukázať, že osobitné opatrenia týkajúce sa prevencie prenosu zvieracích špongiformných encefalopatií (materiály pochádzajúce z prežúvavcov) v každom stupni výrobného postupu sú v súlade s materiálmi použitými v *Metodických pokynoch pre minimalizovanie rizika prenosu nositeľa (agensu) zvieracej špongiformnej encefalopatie prostredníctvom liekov* a v ich aktualizovaných dodatkoch, uverejnených Komisiou v *Úradnom vestníku Európskej únie*. Súlad s uvedenými metodickými pokynmi sa môže preukázať buď, prednostne, osvedčením o zhode s príslušnou monografiou *Európskeho liekopisu*, ktorý vydáva Európske riaditeľstvo pre kvalitu liekov alebo predložením vedeckých údajov dokazujúcich túto zhodu.

(10) Pre cudzorodé látky sa poskytnú informácie vyhodnocujúce riziko so zreteľom na potenciálne znečistenie cudzorodými látkami, či už vírusového alebo iného charakteru, v súlade s príslušnými metodickými pokynmi a príslušnými všeobecnými monografiami a všeobecnými kapitolami *Európskeho liekopisu*.

(11) Opíšu sa primerané podrobnosti o každom špeciálnom zariadení a vybavení, ktoré môže byť použité v ktoromkoľvek stupni výrobného postupu a pri kontrolných operáciách.

▼**M13**

(12) Ak sa výrobok v súlade s článkom 1 ods. 8 druhým pododsekom alebo s článkom 1 ods. 9 druhým pododsekom nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2017/745 ([1]) riadi touto smernicou, v spise o udelení povolenia na uvedenie na trh sa v prípade, že sú k dispozícii, uvedú výsledky posúdenia zhody časti pomôcky s príslušnými všeobecnými požiadavkami na bezpečnosť a výkon pomôcky stanovenými v prílohe I k uvedenému nariadeniu, ktoré sú súčasťou výrobcovho EÚ vyhlásenia o zhode alebo príslušného certifikátu vydaného notifikovanou osobou, ktorým sa výrobcovi povoľuje označiť zdravotnícku pomôcku označením CE.

Ak spis neobsahuje výsledky posúdenia zhody uvedené v prvom odseku a v prípade, že sa na posúdení zhody pomôcky, ak sa používa osobitne, vyžaduje v súlade s nariadením (EÚ) 2017/745 účasť notifikovanej osoby, príslušný orgán požiada žiadateľa o predloženie stanoviska k zhode časti pomôcky s príslušnými všeobecnými požiadavkami na bezpečnosť a výkon pomôcky stanovenými v prílohe I k uvedenému nariadeniu vydaného notifikovanou osobou autorizovanou pre typ dotknutej pomôcky v súlade s uvedeným nariadením.

▼**M2**

3.2.1. *Účinná látka (látky)*

3.2.1.1. Všeobecné informácie a informácie vzťahujúce sa na vstupné suroviny a ostatné suroviny

a) Poskytne sa informácia o názve účinnej látky, vrátane odporučeného medzinárodného nechráneného názvu (INN), prípadne názvu podľa *Európskeho liekopisu*, v prípade potreby, chemický názov (názvy).

Poskytne sa štruktúrny vzorec, vrátane relatívnej a absolútnej stereochémie, molekulový vzorec a relatívna molekulová hmotnosť. Pre biotechnologické lieky sa prípadne uvedie schematická sekvencia aminokyselín a relatívna molekulová hmotnosť.

Poskytne sa zoznam fyzikálno–chemických a iných podstatných vlastností účinnej látky, vrátane biologickej účinnosti biologických liekov.

b) Na účely tejto prílohy sa „vstupnými surovinami“ rozumejú všetky suroviny, z ktorých sa účinná látka vyrába alebo extrahuje.

Pri biologických liekoch sa „vstupnými surovinami“ rozumie akákoľvek látka biologického pôvodu ako sú mikroorganizmy, orgány a tkanivá, či už rastlinného alebo živočíšneho pôvodu, bunky alebo tekutiny (vrátane krvi alebo plazmy) humánneho alebo živočíšneho pôvodu a biotechnologické bunkové konštrukcie (bunkové substráty, ako aj rekombinantné, vrátane primárnych buniek).

Biologický liek je liek, ktorého účinná látka je biologická látka. Biologická látka je látka, ktorá je vyrobená alebo extrahovaná z biologického zdroja a na ktorej charakterizáciu a stanovenie kvality je potrebná kombinácia fyzikálnych, chemických a biologických skúšok, ako aj znalosť výrobného postupu a jeho kontroly. Za biologické lieky sa považujú: imunologické lieky a lieky získané z ľudskej krvi a plazmy, definované v odsekoch 4 a 10 článku 1, lieky v pôsobnosti časti A prílohy nariadenia (EHS) č. 2309/93 a lieky na inovatívnu terapiu definované v časti IV tejto prílohy.

([1]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2017/745 z 5. apríla 2017 o zdravotníckych pomôckach, zmene smernice 2001/83/ES, nariadenia (ES) č. 178/2002 a nariadenia (ES) č. 1223/2009 a o zrušení smerníc Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS (Ú. v. EÚ L 117, 5.5.2017, s. 1).

▼**M2**

Akékoľvek iné látky použité pri výrobe alebo extrakcii účinnej látky (látok), ale z ktorých nie je priamo odvodená účinná látka, ako sú činidlá, kultivačné média, plodové teľacie sérum, prísady a tlmivé roztoky použité pri chromatografii, atď. sa považujú za zostatkové suroviny.

3.2.1.2. Výrobný postup účinnej látky (látok)

a) Opis výrobného postupu účinnej látky predstavuje žiadateľov záväzok k výrobe účinnej látky. Primerane sa opíše výrobný postup a postup kontroly, poskytnú sa požadované informácie ustanovené v metodických pokynoch uverejnených agentúrou EMEA.

b) Uvedú sa všetky suroviny potrebné na výrobu účinnej látky (látok), s určením, v ktorom stupni výroby sa každá surovina použije. Poskytnú sa informácie o kvalite a kontrole týchto surovín. Poskytnú sa informácie preukazujúce, že suroviny vyhovujú normám, ktoré sú pre ne stanovené.

Uvedú sa zostatkové suroviny a tiež sa preukáže ich kvalita a kontrola.

Poskytne sa názov, adresa a zodpovednosť každého výrobcu, vrátane dodávateľov a každé navrhované miesto alebo zariadenie zahrnuté vo výrobe a skúškach.

c) Biologických liekov sa týkajú tieto doplňujúce požiadavky.

Opíše sa a preukáže pôvod a história vstupných surovín.

Vo vzťahu k osobitným opatreniam na prevenciu prenosu zvieracích špongiformných encefalopatií musí žiadateľ preukázať, že účinné látky sú v súlade s *Metodickými pokynmi pre minimalizovanie rizika prenosu nositeľa (agensu) zvieracej špongiformnej encefalopatie prostredníctvom liekov* a s ich aktualizovanými dodatkami, uverejnenými Komisiou v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Ak sa používajú bunkové kultúry, preukáže sa, že vlastnosti buniek ostávajú nezmenené pri výrobe a po nej.

Semená, bunkové kultúry, zdroje séra a plazmy a iné materiály biologického pôvodu a vždy, keď je to možné, východiskové suroviny, z ktorých sú vyrobené, sa skúšajú na cudzorodé látky.

Ak sa nedá vyhnúť prítomnosti patogénnych cudzorodých látok, príslušný materiál sa použije, iba ak sa preukáže, že ďalším spracovaním sa zabezpečí ich eliminácia a/alebo inaktivácia; tento postup sa má validovať.

Vždy, keď je to možné, výroba vakcín vychádza zo systému šarží zárodkov a z potvrdených bunkových kultúr. Pri bakteriálnych a vírusových vakcínach sa charakteristika infekčnej látky preukáže na zárodkoch. Okrem toho, pri živých vakcínach sa na zárodkoch preukáže stálosť charakteristík; ak je tento dôkaz nedostatočný, stálosť charakteristík sa preukáže aj vo výrobnom štádiu.

Pri liekch vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy sa v súlade s opatreniami ustanovenými v časti III tejto prílohy opíše a preukáže pôvod a kritéria a postupy odberov, dopravy a skladovania vstupných materiálov.

Opíšu sa výrobné zariadenia a vybavenie.

▼M2

d) Primerane sa opíšu skúšky a vstupné kritériá uskutočňované v každom kľúčovom stupni, informácie o kvalite a kontrole medziproduktov a validáciou procesov a/alebo hodnotiacich štúdií.

e) Ak sa nedá vyhnúť prítomnosti patogénnych cudzorodých látok, príslušný materiál sa použije, iba ak sa ďalším spracovaním zabezpečí ich eliminácia a/alebo inaktivácia a v odseku zaoberajúcim sa vyhodnotením bezpečnosti voči vírusom sa preukáže validácia postupu.

f) Poskytne sa opis a diskusia podstatných zmien vo výrobnom postupe pri vývoji a/alebo pri výrobe v mieste výroby účinnej látky.

3.2.1.3. Charakterizácia účinnej látky (látok)

Poskytnú sa údaje objasňujúce štruktúru a ostatné vlastnosti účinnej látky (látok).

Poskytne sa potvrdenie štruktúry účinnej látky (látok) založené na akýchkoľvek fyzikálno–chemických a/alebo chemických a/alebo biologických metódach, ako aj informácie o nečistotách.

3.2.1.4. Kontrola účinnej látky (látok)

Poskytnú sa podrobné informácie o špecifikáciách použitých na rutinnú kontrolu účinnej látky (látok), zdôvodnenie výberu týchto špecifikácií, o analytických metódach a ich validácii.

Uvedú sa výsledky kontrol uskutočnených na jednotlivých šaržiach vyrobených počas vývoja.

3.2.1.5. Normy alebo referenčné látky

Určia sa a podrobne sa opíšu normy a referenčné prípravky. Prípadne sa použije chemický a biologický referenčný materiál z *Európskeho liekopisu*.

3.2.1.6. Balenie a systém uzatvorenia účinnej látky

Poskytne sa opis balenia a systému (systémov) uzatvorenia a ich špecifikácie.

3.2.1.7. Stálosť účinnej látky (látok)

a) Zhrnú sa typy uskutočnených štúdií, použité protokoly a výsledky týchto štúdií.

b) Vo vhodnom formáte sa uvedú podrobné výsledky štúdii stálosti, vrátane informácií o analytických postupoch použitých na získavanie údajov a validácie týchto postupov.

c) Poskytne sa poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie

3.2.2. *Hotový liek*

3.2.2.1. Opis a zloženie hotového lieku

Poskytne sa opis hotového lieku a jeho zloženia. Táto informácia má zahrňovať opis liekovej formy a zloženie s uvedením všetkých zložiek hotového lieku, ich množstva v jednotke balenia, funkcie zložiek:

— aktívnej látky (látok),

— pomocnej látky (látok), bez ohľadu na ich charakter alebo použité množstvo, vrátane farbív, konzervačných látok, pomocných látok, stabilizátorov, zahusťujúcich látok, emulgátorov, látok upravujúcich chuť a vôňu atď.

▼M2

— konštitučných látok na prípravu liekových foriem (tvrdé tobolky, mäkké tobolky, rektálne čapíky, obaľované tablety, filmovou vrstvou poťahované tablety) určených na perorálne použitie,

— tieto údaje sa doplnia všetkými podstatnými údajmi týkajúcimi sa typu obalu a prípadne spôsobu uzatvorenia, spolu s podrobnými pokynmi na použitie a zaobchádzanie s liekom a ktoré sa budú dodávať spolu s liekom.

„Zvyčajnou terminológiou“ používanou pri opise zložiek lieku sa bez ohľadu na uplatňovanie ostatných ustanovení článku 8 ods. 3 písm. c) rozumie:

— pri výrobkoch uvedených v *Európskom liekopise* alebo, ak nie sú v ňom, tak v národnom liekopise niektorého z členských štátov, hlavný názov, podľa príslušnej monografie s odkazom na príslušný liekopis,

— pri iných látkach medzinárodný nechránený názov (INN) odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou alebo, ak takýto názov nemá presné vedecké označenie (názov); látky, ktoré nemajú medzinárodný nechránený názov ani presné vedecké označenie, opíšu sa vo vyhlásení o tom, ako a z čoho sa pripravili a prípadne sa doplnia všetky iné dôležité podrobnosti,

— pri farbivách označenie kódom „E“, ktorým im bol priradený v smernici Rady 78/25/EHS z 12. decembra 1977 o aproximácii právnych predpisov členských štátov týkajúcich sa farbív, ktoré sa môžu pridávať do liekov ([1]) a/alebo smernice Európskeho parlamentu a Rady 94/36/ES z 30. júna 1994 o farbivách na použitie v potravinách ([2]).

Aby sa dalo uviesť „kvantitatívne zloženie“ účinnej látky (látok) hotových liekov, je potrebné, v závislosti od príslušnej liekovej formy, určiť množstvo alebo počet jednotiek biologickej aktivity buď na jednotku dávky, alebo jednotku hmotnosti alebo objemu každej účinnej látky.

Účinné látky prítomné vo forme zlúčenín alebo ich derivátov sa kvantitatívne stanovia celkovou hmotnosťou a ak je to potrebné alebo významnejšie, hmotnosťou účinnej frakcie molekuly.

Pri liekch obsahujúcich účinnú látku, ktorá je po prvý krát predmetom žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh v ktoromkoľvek členskom štáte, kvantitatívne zloženie účinnej látky, ktorá je soľou alebo hydrátom, sa systematicky vyjadruje celkovou hmotnosťou účinnej frakcie molekuly. Všetky následne povolené lieky v členských štátoch majú mať kvantitatívne zloženie uvedené pre tú istú účinnú látku rovnakým spôsobom.

Jednotky biologickej aktivity sa použijú pri látkach, ktoré sa nemôžu definovať chemicky. V prípadoch, keď bola Svetovou zdravotníckou organizáciou definovaná jednotka biologickej aktivity, použije sa táto jednotka. Keď medzinárodná jednotka nebola definovaná, jednotky biologickej aktivity sa vyjadria takým spôsobom, aby sa poskytli jednoznačné informácie o aktivite použitej látky, v prípade potreby sa použijú jednotky *Európskeho liekopisu*.

([1]) Ú. v. ES L 11, 14.1.1978, s. 18.
([2]) Ú. v. ES L 237, 10.9.1994, s. 13.

▼M2

3.2.2.2. Farmaceutický vývoj

Táto kapitola má byť venovaná informáciám o vývojových štúdiách uskutočnených tak, aby určenie zloženia, liekovej formy, výrobného postupu, systémov uzatvorenia balenia, mikrobiologických vlastností a návodu na použitie zodpovedali určenému účelu použitia uvedenému v spisovej dokumentácii k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh.

Štúdie opísané v tejto kapitole sa odlišujú od rutinných kontrolných skúšok realizovaných v závislosti od špecifikácií. Kritické parametre formulácie a výrobné vlastnosti ovplyvňujúce reprodukovateľnosť šarží, účinnosť lieku a kvalitu lieku sa majú identifikovať a opísať. Doplňujúce podporné údaje, v prípade potreby, sa majú uviesť s odkazom na príslušné kapitoly modulu 4 (správy o neklinických štúdiách) a modulu 5 (správy o klinických štúdiách) spisovej dokumentácie k žiadosti o umiestnenie na trh.

a) Preukáže sa znášanlivosť (kompatibilita) účinnej látky s pomocnými látkami a základné fyzikálno-chemické vlastnosti účinnej látky, ktoré môžu ovplyvniť účinnosť hotového výrobku alebo v prípade kombinovaných výrobkov vzájomnú znášanlivosť jednotlivých účinných látok.

b) Dokumentuje sa výber pomocných látok, najmä vo vzťahu k ich príslušným funkciám a koncentrácii.

c) Poskytne sa opis vývoja hotového výrobku s ohľadom na navrhovaný spôsob podávania a použitia.

d) Musí sa odôvodniť každé prekročenie dávkovania.

e) Čo sa týka fyzikálno–chemických a biologických vlastností, uvedie sa a zdokumentuje každý parameter podstatný pre účinnosť hotového výrobku.

f) Uvedie sa výber a optimalizácia výrobného postupu, ako aj rozdiely medzi výrobným postupom (postupmi) použitým na výrobu základných klinických šarží a postupom použitým na výrobu navrhovaného hotového lieku.

g) Preukáže sa vhodnosť obalu a systému uzatvorenia použitého na skladovanie, prepravu a použitie hotového výrobku. Môže byť potrebné posúdiť možnú interakcia lieku s obalom.

h) Mikrobiologické vlastnosti zloženia vo vzťahu k nesterilným a sterilným výrobkom majú byť v súlade s ustanoveniami *Európskeho liekopisu* a majú byť zdokumentované.

i) Aby sa poskytla primeraná a podporná informácia pri označovaní, doloží sa znášanlivosť (kompatibilita) hotového výrobku s roztokom na rekonštitúciu alebo dávkovacím zariadením.

3.2.2.3. Výrobný postup hotového liečiva

a) Opis spôsobu výroby priložený k žiadosti o povolenie umiestnenia na trh podľa článku 8 ods. 3 písm. d) sa vypracuje takým spôsobom, aby poskytoval primeraný prehľad o povahe použitých operácií.

▼M2

Na tento účel má obsahovať aspoň:

— zmienku o rôznych štádiách výroby, vrátane kontrolných operácií a zodpovedajúcich kritériách akceptovateľnosti, aby bolo možné posúdiť, či by postupy použité pri výrobe liekovej formy mohli vyvolať negatívne zmeny zložiek,

— v prípade nepretržitej výroby všetky údaje týkajúce sa opatrení na zabezpečenie homogénnosti hotového výrobku,

— experimentálne štúdie vyhodnocujúce výrobný postup, ak sa použije neštandardný spôsob výroby alebo kde je kritický pre výrobok,

— pri sterilných liekch podrobnosti o procese sterilizácie a/alebo použitých aseptických postupoch,

— podrobné zloženie šarže.

Poskytne sa názov, adresa a miera zodpovednosti každého výrobcu, vrátane zmluvných dodávateľov a každé navrhované miesto výroby alebo zariadenie zahrnuté do výroby a skúšok.

b) Zahrnú sa údaje týkajúce sa kontrolných skúšok výrobku, ktoré sa môžu uskutočniť v medzistupňoch výrobného postupu s cieľom zabezpečenia konzistentnosti výrobného postupu.

Keď žiadateľ výnimočne navrhuje analytickú metódu na skúšky hotového výrobku, ktorá nezahrňuje stanovenie všetkých účinných látok (alebo všetkých pomocných látok, ktoré sú predmetom rovnakých požiadaviek ako aktívne látky), tieto skúšky sú nevyhnutné pre kontrolu zhody výrobku s uvádzaným zložením.

To isté sa platí, keď kontrola kvality hotového lieku závisí od kontrolných skúšok v priebehu výroby, najmä ak kvalita lieku je závislá od spôsobu jeho výroby.

c) Poskytnú sa opis, dokumentácia a výsledky štúdií vyhodnocovania kritických stupňov alebo kritických skúšok použitých vo výrobe.

3.2.2.4. Kontrola pomocných látok

a) Uvedie sa zoznam všetkých surovín potrebných na výrobu pomocných látok s uvedením, v ktorom štádiu výroby sa každá z nich použije. Poskytnú sa informácie o kvalite a kontrole týchto surovín. Poskytnú sa informácie preukazujúce, že tieto suroviny zodpovedajú normám primeraným k ich určenému použitiu.

Všetky farbivá musia spĺňať požiadavky smerníc 78/25/EHS a/alebo 94/36/ES. Okrem toho musia farbivá spĺňať zmenené a doplnené kritéria čistoty, ustanovené smernicou 95/45/ES.

b) Pre každú pomocnú látku sa podrobne uvedú špecifikácie a ich zdôvodnenie. Opíšu sa analytické postupy a ich validácia.

c) Osobitná pozornosť sa venuje pomocným látkam humánneho alebo živočíšneho pôvodu.

▼**M2**

Čo sa týka osobitných opatrení na prevenciu prenosu zvieracích špongiformných encefalopatií, žiadateľ musí, aj pre pomocné látky, preukázať, z ktorých sa liek vyrába, že sú v zhode s *Metodickými pokynmi pre minimalizovanie rizika prenosu nositeľa (agensu) zvieracej špongiformnej encefalopatie prostredníctvom liekov* a s ich aktualizovanými dodatkami, uverejnenými Komisiou v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Zhoda s uvedenými metodickými pokynmi sa môže, najlepšie, preukázať predložením buď osvedčenia o zhode s príslušnou monografiou *Európskeho liekopisu* o prenosných špongiformných encefalopatiách alebo predložením vedeckých údajov dokazujúcich túto zhodu.

d) Nové pomocné látky:

Pre pomocné látky po prvý krát použité v lieku alebo pri novom spôsobe jeho podávania, sa poskytnú úplné údaje o ich výrobe, charakterizácii a kontrolách, s odkazmi na podporné údaje o toxikologicko-farmakologickej a klinickej bezpečnosti, v súlade s vyššie opísaným formátom pre účinnú látku.

Poskytne sa dokument obsahujúci podrobné chemické, farmaceutické a biologické informácie. Tieto informácie sa uvedú usporiadané v rovnakom poradí ako v kapitole venovanej účinnej látke (látkam) v module 3.

Informácie o pomocnej látke alebo o novej pomocnej látke (látkach) môžu byť uvedené ako samostatný dokument vo forme opísanej v príslušných odsekoch. Ak žiadateľ nie je výrobcom novej pomocnej látky, uvedený samostatný dokument sa sprístupní žiadateľovi, aby ho mohol predložiť príslušnému orgánu.

Doplňujúce informácie o štúdiách toxicity novej pomocnej látky sa poskytnú v module 4 tejto spisovej dokumentácie.

Klinické štúdie sa poskytnú v module 5.

3.2.2.5. Kontrola hotového lieku

Pri kontrole hotového lieku je šarža lieku jednotka, ktorá zahŕňa modul jednotiek lieku, ktoré boli vyrobené z rovnakého počiatočného množstva suroviny a prešli rovnakou sériou výrobných a/alebo sterilizačných operácií, alebo v prípade nepretržitého procesu, modul jednotiek vyrobených v určitom časovom intervale.

Ak to nie je primerane preukázané, maximálna povolená odchýlka obsahu účinnej látky nemá v čase výroby presiahnuť ± 5 %.

Poskytne sa podrobná informácia o špecifikáciách, (prepúšťanie a distribúcia, čas skladovania) zdôvodnenie ich výberu, analytické metódy a ich validácia.

3.2.2.6. Normy alebo referenčné materiály

Určia sa a podrobne sa opíšu normy a referenčné prípravky použité na skúšky hotového lieku v prípade, že neboli poskytnuté v časti týkajúcej sa účinnej látky.

▼M2

3.2.2.7. Balenie a uzáver hotového lieku

Poskytne sa opis obalu a systému (systémov) uzatvorenia, vrátane identifikácie každého materiálu na vnútorný obal a jeho špecifikácie. Špecifikácie majú obsahovať opis a určenie typu. Prípadne sa zahrnú neliekopisné metódy (aj s ich validáciou).

Pre vonkajší obalový materiál bez priamej funkcie sa poskytne iba stručný opis. Pre funkčné obalové materiály sa poskytne doplňujúca informácia.

3.2.2.8. Stálosť hotového lieku

a) Zhrnú sa druhy uskutočnených skúšok, protokoly postupov a výsledky štúdií.

b) Vo vhodnej forme sa uvedú podrobné výsledky štúdií stálosti, vrátane informácií o analytických metódach použitých na získanie údajov a o validácii týchto metód; v prípade vakcín, ak je to potrebné, sa uvedie informácia o kumulatívnej stálosti.

c) Poskytne sa poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie

4. MODUL 4: TOXIKOLOGICKO-FARMAKOLOGICKÉ SPRÁVY

4.1. **Formát a prezentácia údajov a dokumentov**

Všeobecný charakter modulu 4 je takýto:

— Obsah

— Správy o štúdiách

— *Farmakológia*

— Primárna farmakodynamika

— Sekundárna farmakodynamika

— Farmakológia bezpečnosti

— Farmakodynamické interakcie

— *Farmakokinetika*

— Analytické metódy a správy o ich validácii

— Absorpcia

— Distribúcia

— Metabolizmus

— Vylučovanie

— Farmakokinetické interakcie (toxikologicko–farmakologické)

— Iné farmakokinetické štúdie

— *Toxicita*

— Toxicita po jednorázovom podaní

— Toxicita po opakovanom podaní

— Genotoxicita

— In vitro

— In vivo (vrátane podporných toxikologicko-kinetických hodnotení)

— Karcinogenita

— Dlhodobé štúdie

— Krátko- a strednodobé štúdie

▼M2

— Iné štúdie

— Reprodukčná a vývojová toxicita

— Plodnosť a predčasný zárodkový (embryonálny) vývoj

— Zárodkový a plodový vývoj

— Vývoj pred narodením a po narodení (prenatálny a postnatálny vývoj)

— Štúdie, pri ktorých predchodcovia (mladé zvieratá) sú liečení a/alebo budú neskoršie hodnotení

— Lokálna tolerancia

— *Ostatné toxikologické štúdie*

— Antigenicita

— Imunotoxicita

— Mechanistické štúdie

— Závislosť

— Metabolity

— Nečistoty

— Iné

— Odkazy na literatúru

4.2. **Obsah: základné zásady a požiadavky**

Osobitná pozornosť sa má venovať týmto vybraným bodom.

1. Farmakologické a toxikologické skúšky musia preukázať:

   a) potenciálnu toxicitu výrobku a jeho všetky nebezpečné alebo nežiadúce toxické účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u ľudí pri navrhovaných podmienkach použitia; tieto účinky sa musia posúdiť vo vzťahu k patologickým podmienkam;

   b) farmakologické vlastnosti výrobku, v kvalitatívnom aj kvantitatívnom vzťahu k navrhnutému použitiu u ľudí. Všetky výsledky musia byť spoľahlivé a všeobecne použiteľné. Vždy, keď je to možné, pri navrhovaní experimentálnych metód a pri vyhodnocovaní výsledkov sa použijú matematické a štatistické postupy.

   Okrem toho je pre klinických lekárov potrebné uviesť informáciu o terapeutickom a toxikologickom potenciáli výrobku.

2. Pri biologických liekch ako sú imunologické lieky a lieky vyrobené z ľudskej krvi a plazmy môže byť nevyhnutné prispôsobiť požiadavky tohto modulu jednotlivým výrobkom; preto žiadateľ odôvodní uskutočnený program skúšok.

   Pri stanovovaní programu skúšok sa do úvahy vezme toto:

   všetky skúšky vyžadujúce opakované podanie produktu sa navrhnú tak, aby zohľadnili možnú indukciu protilátok a ich vzájomné pôsobenie;

   zohľadní sa hodnotenie reprodukčnej funkcie, zárodkovej/plodovej a perinatálnej toxicity, mutagénneho potenciálu a karcinogénneho potenciálu. Ak sú okrem účinných látok podozrivé aj iné zložky, môže zhodnotenie ich odstránenia nahradiť štúdiu.

▼M2

3. Preskúma sa toxicita a farmakokinetika pomocnej látky po prvý krát použitej vo farmaceutickej oblasti.

4. Keď je možný značný rozklad počas skladovania lieku, posúdi sa toxicita rozkladných produktov.

4.2.1. *Farmakológia*

Farmakologické štúdie sa uberajú v dvoch líniách prístupu:

— Po prvé, primerane sa preskúmajú a opíšu účinky, na ktorých je založené navrhované terapeutické použitie. Keď je to možné, uznávané a overené skúšky sa použijú nielen in vitro ale aj in vivo. Nové experimentálne techniky sa musia opísať tak podrobne, aby ich bolo možné reprodukovať. Výsledky sa vyjadria kvantitatívne, napríklad krivkami závislosti účinku od dávky účinku od času, atď. Vždy, keď je to možné, porovnajú sa s údajmi týkajúcimi sa látky alebo látok s podobnými terapeutickými účinkami.

— Po druhé, žiadateľ má preskúmať potenciálne farmakodynamické účinky látky na fyziologické funkcie. Tento výskum sa uskutoční pri vystavení dávkam v predpokladanom intervale a pri vyšších dávkach. Experimentálne techniky, pokiaľ nie sú štandardnými postupmi, sa musia opísať tak podrobne, aby ich bolo možné reprodukovať a skúšajúci musí overiť ich právoplatnosť. Preskúmajú sa akékoľvek podozrivé modifikácie účinkov vyplývajúce z opakovaného podávania látky.

Pre farmakodynamické interakcie lieku sa skúšky kombinácií účinných látok môžu uskutočniť buď sledovaním farmakologických prejavov alebo prejavov terapeutických účinkov. V prvom prípade má farmakodynamická štúdia preukázať tie interakcie, ktoré môžu vytvoriť cennú kombináciu pre terapeutické použitie. V druhom prípade, keď sa vedecké overenie kombinácie hľadá cez terapeutické experimenty, výskum má preukázať, či účinky očakávané od kombinácie sa môžu preukázať na zvieratách a aspoň sa preskúma význam akýchkoľvek súbežných efektov.

4.2.2. *Farmakokinetika*

Farmakokinetika znamená štúdium správania sa účinnej látky a jej metabolitov v organizme a zahŕňa štúdium absorpcie, distribúcie, metabolizmu (biotransformácií) a vylučovania týchto látok.

Štúdium týchto rôznych fáz sa môže uskutočniť fyzikálnymi, chemickými alebo prípadne biologickými metódami a pozorovaním skutočnej farmakodynamickej aktivity samotnej látky.

Informácie o distribúcii a vylučovaní sú potrebné pri chemoterapeutických výrobkoch (antibiotiká atď.), pri výrobkoch, ktorých použitie spočíva na nefarmakodynamickom účinku (napr. početné diagnostické prostriedky atď.) a vo všetkých prípadoch, keď sú tieto získané údaje nepostrádateľné pre podanie človeku.

In vitro štúdie sa môžu pre porovnanie so živočíšnym materiálom tiež prednostne uskutočniť na materiále humánneho pôvodu (napr. viazanie na proteíny, metabolizmus, vzájomná interakcia liekov).

▼M2

Potrebný je farmakokinetický výskum všetkých farmakologicky účinných látok. V prípade nových kombinácií známych látok, ktoré boli preskúmané v súlade s ustanoveniami tejto smernice, sa nemusia vyžadovať farmakokinetické štúdie, ak je ich vynechanie odôvodnené skúškami toxicity a terapeutickým experimentovaním.

Farmakokinetický program má byť navrhnutý tak, aby umožnil porovnanie a extrapoláciu medzi zvieratami a ľuďmi.

4.2.3. *Toxicita*

a) Toxicita po jednorazovom podaní (akútna toxicita)

Skúškou akútnej toxicity sa rozumie kvalitatívne a kvantitatívne štúdium toxických reakcií, ktoré môžu vzniknúť po jednorazovom podaní účinnej látky alebo látok obsiahnutých v lieku v proporciách a fyzikálno–chemickom stave, v akom sú prítomné v skutočnom výrobku.

Skúšky akútnej toxicity sa musia uskutočniť v súlade s príslušnými smernicami uverejnenými Európskou agentúrou pre hodnotenie liekov.

b) Toxicita po opakovanom podaní (subakútna alebo chronická toxicita)

Cieľom skúšok toxicity po opakovanom podaní je odhaliť akékoľvek fyziologické a/alebo anatomicko-patologické zmeny vyvolané opakovaným podávaním účinnej látky alebo kombinácie účinných látok, ktoré sa skúmajú a stanoviť, ako tieto zmeny súvisia s dávkovaním.

Vo všeobecnosti je žiaduce, aby sa vykonali dve skúšky: jedna krátkodobá, trvajúca od dvoch do štyroch týždňov, druhá dlhodobá. Trvanie druhej skúšky závisí od podmienok klinického použitia. Jej cieľom je experimentálne opísať potenciálne nežiadúce účinky, na ktoré by sa mala klásť pozornosť pri klinických štúdiách. Dĺžka je stanovená v príslušných smerniciach uverejnených agentúrou EMEA.

c) Genotoxicita

Účelom štúdia mutagénneho a klastogénneho potenciálu je odhaliť zmeny, ktoré môže látka spôsobiť na genetickom materiále jednotlivcov alebo buniek. Mutagénne látky môžu predstavovať riziko pre zdravie, keďže vystavenie mutagénnym látkam prináša riziko vyvolania mutácie plodov s možnosťou dedičných porúch a riziko somatických mutácií vrátane tých, ktoré vedú k rakovine. Tieto štúdie sú povinné pre každú novú látku.

d) Karcinogenita

Bežne sa vyžadujú skúšky zamerané na odhalenie karcinogénnych účinkov:

1. Tieto štúdie sa uskutočnia pri akomkoľvek lieku, pri ktorom sa predpokladá klinické použitie počas dlhšej časti života pacienta, neprerušene alebo opakovane prerušovaným spôsobom.

2. Tieto štúdie sa odporúčajú pre niektoré lieky, ak je podozrenie o ich karcinogénnom potenciáli, napr. pri výrobku tej istej triedy alebo podobnej štruktúry alebo na základe štúdie toxicity po opakovanom podaní.

▼M2

3. Nie sú potrebné štúdie s jednoznačne genotoxickými látkami, o ktorých sa predpokladá, že sú karcinogénne na viac druhov, vyvodzujúc z toho riziko pre ľudí. Ak takýto liek je určený na chronické podávanie ľuďom, môže byť potrebná chronická štúdia na včasnú detekciu tumorigénnych účinkov.

e) Reprodukčná a vývojová toxicita

Preskúmanie možnosti poškodenia samčej alebo samičej reprodukčnej funkcie, ako aj škodlivých účinkov na potomstvo sa uskutoční pomocou vhodných skúšok.

Tieto skúšky zahŕňajú štúdie účinku na reprodukčnú funkciu dospelých samcov a samíc, štúdie toxických a teratogénnych (plod poškodzujúcich) účinkov vo všetkých štádiách vývojových štádiách od počatia po pohlavnú dospelosť, ako aj skrytých účinkov, keď skúmaný liek bolo podávané samici počas gravidity.

Vynechanie týchto skúšok sa musí primerane zdôvodniť.

V závislosti od určeného použitia lieku, môžu byť zárukou doplňujúce štúdie sledujúce vývoj pri podávaní lieku potomstvu.

Štúdie zárodkovej/plodovej toxicity sa majú bežne uskutočniť na dvoch druhoch cicavcov, jeden má byť iný ako hlodavec. Perinatálne a postnatálne štúdie sa uskutočnia aspoň na jednom druhu. Ak je známe, že metabolizmus lieku u niektorého druhu je podobný ako u človeka, je žiaduce zaradiť tento druh. Tiež je žiaduce, aby to bol tento istý druh ako pri štúdiách toxicity pri opakovanom podaní.

Pri stanovení stratégie štúdií sa vezme do úvahy stav vedeckého poznania v čase podávania žiadosti.

f) Lokálna znášanlivosť

Účelom štúdia lokálnej znášanlivosti je zistiť, či sa liek (účinné látky aj pomocné látky) znáša s tými miestami na tele, ktoré môžu prísť do kontaktu s liekom v dôsledku jeho podávania pri klinickom použití. Stratégia skúšok má byť taká, aby sa mohli rozlíšiť akékoľvek mechanické účinky podávania alebo čisto fyzikálno-chemické pôsobenie výrobku od toxikologických alebo farmakodynamických účinkov.

Skúšky lokálnej znášanlivosti sa majú uskutočniť s prípravkami vyvinutými na humánne použitie, s použitím nosiča a/alebo pomocných látok pri podávaní kontrolnej skupine (skupinám). Podľa potreby sa zahrnú pozitívne kontroly/referenčné látky.

Stratégia skúšok lokálnej znášanlivosti (výber druhov, trvanie, početnosť a spôsob podávania) bude závisieť od skúmaného problému a navrhovaných podmienok podávania pri klinickom použití. V prípade potreby sa uskutoční skúška vratnosti (reverzibility) lokálnych poškodení.

Štúdie na zvieratách sa môžu nahradiť overenými in vitro skúškami za predpokladu, že výsledky skúšok porovnateľnej kvality a užitočnosti pre účel overenia bezpečnosti.

▼M2

Scitlivujúci potenciál chemikálií nanášaných na pokožku (napr. dermálnu, rektálnu, vaginálnu) má byť overený aspoň na jednom v súčasnosti dostupnom skúšobnom systéme (skúška na morčatách alebo lokálna skúška na lymfatických uzlinách).

5. MODUL 5: SPRÁVY O KLINICKÝCH ŠTÚDIÁCH

5.1. **Formát a prezentácia údajov a dokumentov**

Všeobecný charakter modulu 5 je takýto:

— Obsah správ o klinických štúdiách

— Tabuľkový zoznam všetkých klinických štúdií

— Správy o klinických štúdiách

  — *Správy o biofarmaceutických štúdiách*

    — Správy o štúdiu biologickej dostupnosti

    — Správy o porovnávacej štúdii biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti

    — Správa o štúdiu korelácie in vitro – in vivo

    — Správy o bioanalytických a analytických metódach

  — *Správy o štúdiách týkajúcich sa farmakokinetiky na humánnych biomateriáloch*

    — Správy o štúdiu viazania na proteíny plazmy

    — Správy o štúdiách metabolizmu a interakciách v pečeni

    — Správy o štúdiách na iných humánnych biomateriáloch

  — *Správy o farmakokinetických štúdiách na človeku*

    — Správy o štúdiu farmakokinetiky a počiatočnej tolerantnosti zdravých jedincov

    — Správy o štúdiu farmakokinetiky a počiatočnej tolerantnosti pacientov

    — Správa o štúdiu vnútorných faktorov farmakokinetiky

    — Správy o štúdiu vonkajších faktorov farmakokinetiky

    — Správy o štúdiu populačnej farmakokinetiky

  — *Správy o farmakodynamických štúdiách na človeku*

    — Správy o štúdiu farmakodynamiky a farmakokynetiky/ farmakodynamiky zdravých jedincov

    — Správy o štúdiu farmakodynamiky a farmakokynetiky/ farmakodynamiky pacientov

  — *Správy o štúdiách účinnosti a bezpečnosti*

    — Správy o kontrolovaných klinických štúdiách vo vzťahu k uvádzanej indikácií

▼M2

— Správy o neriadených klinických štúdiách

— Správy o analýze údajov získaných z viac ako jednej štúdie vrátane všetkých formálne začlenených analýz, meta–analýz a krížových analýz.

— Ostatné správy o štúdiách

— *Správy o skúsenostiach po umiestnení na trh*

— Odkazy na literatúru

5.2. **Obsah: základné zásady a požiadavky**

Osobitná pozornosť sa má venovať týmto vybraným častiam.

a) Klinické údaje, ktoré sa majú poskytnúť podľa článkov 8 ods. 3 bod i) a 10 ods. 1, musia umožniť zaujať dostatočne dobre podložené a vedecky platné stanovisko k tomu, či liek spĺňa určené kritéria pre udelenie povolenia na umiestnenie na trh. V dôsledku toho je základnou požiadavkou, aby sa uviedli výsledky všetkých klinických skúšok, bez ohľadu na to, či sú priaznivé alebo nie.

b) Klinickým skúškam musia vždy predchádzať príslušné farmakologické a toxikologické skúšky vykonané na zvieratách v súlade s požiadavkami modulu 4 tejto prílohy. Skúšajúci sa musí oboznámiť so závermi vyvodenými z farmakologických a toxikologických štúdií a z toho dôvodu mu musí žiadateľ poskytnúť aspoň brožúru pre skúšajúceho, pozostávajúcu zo všetkých dôležitých informácií, ktoré sú známe pred začatím klinických skúšok, vrátane chemických, farmaceutických a biologických údajov, toxikologických, farmakokinetických a farmakodynamických údajov u zvierat a výsledkov predchádzajúcich klinických skúšok, s príslušnými údajmi zdôvodňujúcimi podstatu, rozsah a trvanie navrhnutej skúšky; na požiadanie sa poskytnú kompletné farmakologické a toxikologické správy. Pri materiáloch ľudského alebo živočíšneho pôvodu sa použijú všetky dostupné prostriedky, aby sa zabezpečila bezpečnosť pred prenosom infekčných činiteľov pred začatím pokusu.

c) Držiteľ povolenia na umiestnenie na trh musí pre základné dokumenty klinických skúšok (vrátane prípadných formulárov správ), iných ako je zdravotná dokumentácia pacienta dohodnúť, že budú uchované vlastníkmi týchto údajov:

— najmenej 15 rokov po skončení alebo prerušení pokusu,

— alebo najmenej dva roky po udelení posledného povolenia na umiestnenie na trh Európskeho spoločenstva a keď v Európskom spoločenstve nie sú schvaľované alebo plánované žiadosti o povolenie umiestnenia na trh,

— alebo najmenej na dva roky po formálnom prerušení klinického vývoja skúmaného výrobku.

Zdravotná dokumentácia pacientov by mala byť uchovaná v súlade na maximálnu dobu povolenú nemocnicou, inštitúciou alebo súkromnou praxou.

Dokumenty môžu byť uchované na dlhšiu dobu, ak je to vyžadované platnými regulačnými požiadavkami alebo so súhlasom zadávateľa. Povinnosťou zadávateľa je informovať nemocnicu, inštitúciu alebo súkromnú prax, že tieto dokumenty už nie je potrebné ďalej uchovávať.

▼M2

Zadávateľ alebo iný vlastník údajov uchová všetku ostatnú dokumentáciu týkajúcu sa skúšok tak dlho, kým je výrobok povolený. Táto dokumentácia má zahŕňať: protokol obsahujúci odôvodnenie, ciele a štatistickú stratégiu a metodológiu pokusu s podmienkami, za ktorých boli uskutočnené a organizované a podrobné údaje o skúšanom výrobku, referenčnom lieku a/alebo použitom placebe; štandardné pracovné postupy; brožúru pre skúšajúceho; všetky písomné stanoviská k protokolu a postupom; záznamy o pozorovaní každého jednotlivca, zúčastneného na pokusoch; záverečnú správu; osvedčenie (osvedčenia) o audite, ak je k dispozícii. Záverečnú správu uchová zadávateľ alebo následný vlastník päť rokov po uplynutí doby platnosti povolenia pre like.

Okrem toho držiteľ povolenia na umiestnenie na trh môže pre skúšky vykonané v rámci Európskeho spoločenstva urobiť akékoľvek doplňujúce úpravy archivácie dokumentácie, ktoré sú v súlade s ustanoveniami smernice 2001/20/ES a podrobnými vykonávacími predpismi.

Zdokumentuje sa akákoľvek zmena vlastníctva údajov.

Všetky údaje a dokumenty sa na požiadanie sprístupnia príslušným orgánom.

d) Údaje z každej klinickej skúšky musia obsahovať dostatok podrobností, aby bolo možné objektívne posúdiť:

— protokol obsahujúci odôvodnenie, ciele a štatistickú stratégiu a metodológiu skúšky s podmienkami, za ktorých boli uskutočnené a organizované a podrobné údaje o použitom skúšanom lieku;

— osvedčenie (osvedčenia) o audite, ak je k dispozícii;

— zoznam skúšajúcich a každý skúšajúci uvedie svoje meno, adresu, funkcie, kvalifikáciu a klinické povinnosti, miesto, kde bola skúška uskutočnená a modul informácií jednotlivo o každom pacientovi, vrátane záznamov o pozorovaní každého jednotlivca, zúčastneného na skúškach;

— záverečná správa podpísaná skúšajúcim a pri multicentrických skúškach všetkými skúšajúcimi alebo koordinujúcim (hlavným) skúšajúcim.

e) Vyššie uvedené údaje o klinických skúškach sa doručia príslušným orgánom. Po dohode s príslušnými orgánmi môže žiadateľ vynechať časť týchto informácií. Na požiadanie sa bezodkladne poskytne kompletná dokumentácia.

Skúšajúci vo svojich záveroch o experimentálnych poznatkoch vyjadrí záver o neškodnosti výrobku pri normálnych podmienkach použitia na jeho toleranciu, účinnosť a uvedie akékoľvek užitočné informácie týkajúce sa indikácií a kontraindikácií, dávkovania a priemernej dĺžky liečby, ako aj všetky osobitné opatrenia, ktoré je potrebné urobiť počas liečby ako aj klinické príznaky predávkovania. V správe o výsledkoch multricentrickej štúdie hlavný skúšajúci vyjadrí vo svojich záveroch názor na neškodnosť a účinnosť skúšaného lieku v mene všetkých centier.

▼M2

f) Pre každú skúšku sa zhrnú klinické pozorovania a uvedie sa:

1. počet a pohlavie skúšaných jedincov;

2. výber a rozdelenie pacientov zaradených do výskumu podľa veku a porovnávacie skúšky;

3. počet pacientov predčasne stiahnutých zo skúšok a príčiny tohto stiahnutia;

4. keď sa kontrolované skúšky uskutočnili za vyššie uvedených podmienok, či kontrolná skupina:

— nedostávala žiadnu liečbu,

— dostávala placebo,

— dostávala iný liek so známym účinkom,

— dostávala inú liečbu, ako je liečba pomocou liekov;

5. početnosť výskytu pozorovaných nežiadúcich účinkov;

6. podrobnosti týkajúce sa pacientov, ktorí môžu byť vystavení väčšiemu riziku, napr. starší ľudia, deti, ženy počas gravidity alebo menštruácie alebo takých, ktorých fyziologické alebo patologické podmienky vyžadujú osobitnú pozornosť;

7. parametre alebo kritériá hodnotenia účinnosti a výsledky podľa týchto parametrov;

8. štatistické vyhodnotenie výsledkov, keď si to vyžaduje stratégia skúšok a príslušné premenné činitele.

g) Okrem toho skúšajúci vždy zaznamená:

1. akýkoľvek náznak návyku, narkománie alebo problémov pacientov po vysadení lieku;

2. všetky pozorované interakcie s iným liekmi, ktoré boli podávané súčasne;

3. kritériá pre vyradenie určitých pacientov zo skúšok;

4. všetky úmrtia, ktoré sa vyskytli počas skúšok alebo v období po nich.

h) Údaje týkajúce sa nových kombinácií liekov musia byť identické s tými, ktoré sa požadujú pre nové lieky a musia dokazovať bezpečnosť a účinnosť kombinácie.

i) Musí byť zdôvodnené úplné alebo čiastočné vynechanie údajov. Ak by sa v priebehu skúšok vyskytli neočakávané výsledky, musia sa vykonať a prehľadne uviesť ďalšie predklinické toxikologické a farmakologické skúšky.

j) Ak je liek určený na dlhodobé podávanie, uvedú sa všetky modifikácie farmakologického účinku po opakovanom podávaní, ako aj stanovenie dávkovania pre dlhodobé podávanie.

5.2.1. *Správy o biofarmaceutických štúdiách*

Poskytnú sa správy o štúdiu biologickej dostupnosti, správy o porovnávacej štúdii biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti, správy o štúdiu korelácie in vitro – in vivo a správy o bioanalytických a analytických metódach.

Okrem toho sa urobí zhodnotenie biologickej dostupnosti, keď je potrebné preukázať biologickú dostupnosť liekov uvedených v článku 10 ods. 1 písm. a).

▼M2

5.2.2. *Správy o štúdiách vo vzťahu k farmakokinetike na ľudských biomateriáloch*

Na účely tejto smernice sa pod ľudskými biomateriálmi rozumejú akékoľvek proteíny, bunky, tkanivá a príbuzné materiály pochádzajúce z ľudských zdrojov, ktoré sa použijú in vitro alebo ex vivo na hodnotenie farmakokinetických vlastností liekov.

V tomto ohľade sa poskytnú správy o štúdiu viazania na proteíny plazmy, o štúdiu metabolizmu a interakciách v pečeni a štúdií na iných humánnych biomateriáloch.

5.2.3. *Správy o farmakokinetických štúdiách na človeku*

a) Opíšu sa tieto farmakokinetické vlastnosti:

— absorpcia (rýchlosť a rozsah),

— distribúcia,

— metabolizmus,

— vylučovanie.

Opíšu sa klinicky významné vlastnosti obsahujúce dosah kinetických údajov na režim dávkovania, najmä pre rizikových pacientov a rozdiely medzi človekom a zvieracími druhmi, ktoré sa použili pri predklinických skúškach.

Okrem štandardnej multivzorkovej farmakokinetickej štúdie, aj populačná farmakokinetická analýza založená na rozptyle vzoriek počas klinických štúdií môže prispieť k vyjasneniu otázok o príspevku vnútorných a vonkajších činiteľov na premenlivosť závislosti farmakokinetickej odozvy od dávkovania. Poskytnú sa správy o štúdiu farmakokinetiky a počiatočnej tolerantnosti zdravých jedincov a pacientov, správy o farmakokinetických štúdiách na stanovenie vplyvu vnútorných a vonkajších činiteľov a správy o štúdiu populačnej farmakokinetiky.

b) Ak sa má liek podávať súbežne s inými liekmi, uvedú sa údaje o skúškach spoločného podávania, uskutočnených na preukázanie možnosti modifikácie farmakologického účinku.

Preskúmajú sa farmakokinetické interakcie medzi účinnou látkou a inými liekmi alebo látkami.

5.2.4. *Správy o farmakodynamických štúdiách na človeku*

a) Preukáže sa vzájomný vzťah farmakodynamického účinku a účinnosti, vrátane:

— vzťahu medzi dávkou a účinkom a jeho vývoji s časom,

— odôvodnením dávky a podmienok podávania,

— ak je to možné, spôsobom účinku.

Opíšu sa farmakodynamické účinky, ktoré nesúvisia s účinnosťou.

Preukázanie farmakodynamických účinkov u ľudí samo o sebe nie je postačujúce na odôvodnenie záverov týkajúcich sa akéhokoľvek terapeutického účinku.

b) Ak sa má liek podávať súbežne s inými liekmi, uvedú sa údaje o skúškach spoločného podávania, uskutočnených na preukázanie možnosti modifikácie farmakologického účinku.

▼M2

Preskúmajú sa farmakodynamické interakcie medzi účinnou látkou a inými liekmi alebo látkami.

5.2.5. *Správy o štúdiách účinnosti a bezpečnosti*

5.2.5.1. Študijné správy o kontrolovaných klinických štúdiách týkajúcich sa overovanej indikácie

Vo všeobecnosti sa klinické skúšky uskutočňujú ako „kontrolované/riadené klinické skúšky“ a ak je to možné, metódou náhodnosti (randomizácie) a primerane voči placebu alebo voči uznávanému lieku s overenou terapeutickou hodnotou; akákoľvek iná stratégia sa musí zdôvodniť. Liečba kontrolných skupín sa mení od prípadu k prípadu a tiež závisí od etických úvah a terapeutickej oblasti; teda môže byť v niektorých prípadoch viac zameraná na porovnanie účinnosti nového lieku s účinnosťou už zavedeného lieku s overenou terapeutickou hodnotou, než na porovnanie s účinkom placeba.

1. Pokiaľ to je možné, a najmä pri skúškach, kde nie je možné objektívne merať účinok výrobku, je potrebné podniknúť kroky, aby nedošlo k skresleniu, vrátane použitia metód náhodnosti (randomizácie) a metód dvojitej porovnávacej skúšky.

2. Protokol o skúške musí obsahovať podrobný opis štatistických metód, ktoré sa majú použiť, počet a pacientov a dôvody pre ich zaradenie do skúšky (vrátane výpočtov štatistickej významnosti skúšky), použitú úroveň významnosti a opis jednotky štatistického výpočtu. Zdokumentujú sa opatrenia na predídenie skreslenia výsledkov, najmä metódy náhodnosti. Zaradenie veľkého počtu pacientov do skúšky sa nesmie považovať za primeranú náhradu pre správne vykonanú kontrolovanú skúšku.

Poskytne sa prehľad údajov o bezpečnosti, berúc do úvahy metodické pokyny uverejnené Komisiou, s osobitným dôrazom na prípady, keď bola zmenená dávka alebo bola potrebná súbežná liečbu, prípady vedúce k vyradeniu alebo smrti. Určia sa všetci rizikoví pacienti alebo skupina rizikových pacientov a osobitná pozornosť sa venuje potenciálne citlivejším pacientom, ktorí môžu byť zastúpení malým počtom, napr. deti, gravidné ženy, slabší starší ľudia, ľudia s anomáliami v metabolizme alebo vylučovaní, atď. Opíšu sa dôsledky štúdie posudzovania bezpečnosti pre možné použitie lieku.

5.2.5.2. Správy o nekontrolovaných klinických štúdiách, správy o analýze údajov získaných z viac než jednej štúdie a ostatné správy o klinických štúdiách

Poskytnú sa tieto správy.

5.2.6. *Správy o skúsenostiach po umiestnení na trh*

Ak je liek už povolený v iných krajinách, uvedú sa informácie týkajúce sa nežiadúcich účinkov daného lieku a liekov, ktoré obsahujú tú istú účinnú látku (látky), ak je to možné, vo vzťahu k spotrebe.

▼M2

5.2.7. *Formuláre správ z prípadov a zoznam jednotlivých pacientov*

Pri predkladaní v súlade s príslušnými metodickými pokynmi uverejnenými agentúrou EMEA, sa poskytnú formuláre správ z prípadových štúdií a zoznam jednotlivých pacientov a uvedú sa v rovnakom poradí ako správy o klinických štúdiách a označia sa podľa druhu štúdie.

ČASŤ II

OSOBITNÁ SPISOVÁ DOKUMENTÁCIA POVOLENIA NA UMIESTNENIE NA TRH A POŽIADAVKY

Niektoré lieky majú také špecifické vlastnosti, že je potrebné upraviť všetky požiadavky kladené na spisová dokumentácia k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh, stanovené v časti I tejto prílohy.

1. OSVEDČENÉ LEKÁRSKE POUŽITIE

Pre lieky, ktorých účinná látka (látky) majú „osvedčené lekárske použitie“ podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod ii) s uznanou účinnosťou a prijateľnou úrovňou bezpečnosti, sa uplatňujú tieto osobitné pravidlá.

Žiadateľ predloží moduly 1, 2 a 3 opísané v časti I tejto prílohy.

V moduloch 4 a 5 sa uvedie podrobná vedecká bibliografia týkajúca sa neklinických a klinických charakteristík.

Na preukázanie osvedčeného lekárskeho použitia sa uplatnia tieto osobitné pravidlá:

a) Činitele, ktoré musia byť vzaté do úvahy na preukázanie osvedčeného lekárskeho použitia zložiek lieku, sú:

— čas používania látky,

— kvantitatívne hľadiská použitia látky,

— miera vedeckého záujmu o použitie látky (preukázaná v publikovanej vedeckej literatúre) a

— súlad vedeckých hodnotení.

Pre rôzne látky môžu byť na stanovenie osvedčeného použitia preto potrebné rôzne dlhé časové obdobia, avšak časové obdobie vyžadované na stanovenie osvedčeného lekárskeho použitia zložky lieku nesmie byť kratšie ako jedno desaťročie od prvého a zdokumentovaného použitia tejto látky ako lieku v spoločenstve.

b) Dokumentácia predložená žiadateľom by mala zahrňovať všetky hľadiská bezpečnosti a/alebo posudzovania účinnosti a musí obsahovať alebo poskytnúť odkazy na prehľad príslušnej literatúry, berúc do úvahy štúdie pred a po umiestnení na trh a najmä porovnávacie epidemiologické štúdie. Musí byť poskytnutá kompletná dokumentácia, priaznivá aj nepriaznivá. So zreteľom na opatrenia pre „osvedčené lekárske použitie“ je hlavne potrebné objasniť, že „bibliografický odkaz“ na iné zdroje dôkazu (štúdie po umiestnení na trh, epidemiologické štúdie, atď.) a zjednodušene všetky skúšky sa môžu považovať ako platné overenie bezpečnosti a účinnosti výrobku, ak žiadosť uspokojivo vysvetľuje a potvrdzuje použitie týchto zdrojov informácií.

▼M2

c) Osobitná pozornosť musí byť venovaná každej chýbajúcej informácii a musí byť uvedené zdôvodnenie, prečo môže byť podporené preukázanie prijateľnej úrovne bezpečnosti a/alebo účinnosti aj keď chýbajú niektoré štúdie.

d) Neklinické a/alebo klinické prehľady musia vysvetliť platnosť akýchkoľvek preložených údajov, ktoré sa týkajú iného výrobku, než ako je výrobok určený na umiestnenie na trh. Musí byť poskytnuté posúdenie, či sa môže študovaný výrobok napriek existujúcim rozdielom považovať za podobný k výrobku, pre ktorý sa podáva žiadosť o povolenie na umiestnenie na trh.

e) Význam majú najmä skúsenosti po umiestnení na trh u iných výrobkov obsahujúcich tie isté zložky a žiadatelia by mali osobitne zdôrazniť tento bod.

2. PODSTATOU PODOBNÉ LIEKY

a) Žiadosti predkladané podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod i) (podstatou podobné výrobky) majú obsahovať údaje opísané v moduloch 1, 2 a 3 časti I tejto prílohy za predpokladu, že držiteľ pôvodného povolenia na umiestnenie na trh udelil žiadateľovi súhlas s odkazovaním na obsah jeho modulov 4 a 5.

b) Žiadosti predkladané podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod iii) (podstatou podobné výrobky, t. j. generiká) majú obsahovať údaje opísané v moduloch 1, 2 a 3 časti I tejto prílohy spolu s údajmi preukazujúcimi biologickú dostupnosť a biologickú rovnocennosť s pôvodným liekom za predpokladu, že pôvodný liek nie je biologickým liekom (pozri časť II, 4 Podobné biologické lieky).

Pri týchto výrobkoch sa neklinické/klinické prehľady/súhrny majú sústrediť najmä na tieto prvky:

— dôvody na uplatňovanie podobnosti podstaty;

— súhrn nečistôt v šaržiach účinnej látky (látok), ako aj nečistoty v hotovom výrobku (a keď počas skladovania vznikajú príslušné rozkladné produkty) tak, ako je navrhovaný na použitie v prípade, že výrobok má byť umiestnený na trh s vyhodnotením týchto nečistôt;

— vyhodnotenie štúdií biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, prečo neboli štúdie uskutočnené podľa metodického postupu o „výskume biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti“;

— aktualizáciu publikovanej literatúry týkajúcej sa látky v podávanej žiadosti. „Súhrn aktualizácie“ na tento účel môžu byť prijateľné časopisy uverejňujúce prehľadné články;

— každé tvrdenie v súhrne charakteristík výrobku o neznámych alebo usudzovaných vlastnostiach lieku a/alebo jeho terapeutickej skupiny by malo byť diskutované v neklinických/klinických prehľadoch/súhrnoch a podložené publikovanou literatúrou a/alebo doplňujúcimi štúdiami.

— ak žiadateľ preukazuje podobnosť podstaty, tak by mal, ak je to uplatniteľné, poskytnúť doplňujúce údaje na preukázanie rovnocennej bezpečnosti a účinnosti rôznych solí, esterov alebo iných derivátov povolenej účinnej látky.

3. DOPLŇUJÚCE ÚDAJE VYŽADOVANÉ ZA ŠPECIFICKÝCH OKOLNOSTÍ

Ak účinná látka podstatou podobného lieku obsahuje rovnakú terapeuticky účinnú časť molekuly ako pôvodne povolený výrobok, ale je vo forme inej soli, esteru, komplexu alebo iného derivátu tak sa preukazuje, že sa nezmenení farmakokinetika tejto účinnej časti molekuly, farmakodynamika a/alebo toxicita, ktoré by mohli mať vplyv na vzťah bezpečnosti a účinnosti. Ak to tak nie je, táto kombinácia (derivát) sa posudzuje ako nová účinná látka.

▼M2

Ak je liek určený na rozdielne terapeutické použitie alebo je v inej liekovej forme alebo má byť podávaný rozdielnymi cestami podania alebo v iných dávkach alebo iným spôsobom dávkovania, poskytnú sa výsledky príslušných toxikologických a farmakologických skúšok a/alebo klinických skúšok.

4. PODOBNÉ BIOLOGICKÉ LIEKY

Ustanovenia článku 10 ods. 1 písm. a) bod iii) môžu byť nepostačujúce v prípade biologických liekov. Ak informácie požadované v prípade podstatou podobných výrobkov (generík) neumožňuje preukázanie podobnosti podstaty dvoch biologických liekov, poskytnú sa doplňujúce údaje, najmä toxikologické a klinické vlastnosti.

Ak je biologický liek, definovaný v časti I, článku 3.2 tejto prílohy, predmetom povolenia na umiestnenie na trh iným žiadateľom a po uplynutí lehoty na ochranu údajov pôvodného lieku, na ktorý tento liek odkazuje a ktorému bolo udelené povolenie na umiestnenie na trh v spoločenstve, uplatňuje sa tento postup.

— Informácie sa nemajú obmedziť na moduly 1, 2 a 3 (farmaceutické, chemické a biologické údaje), doplnené údajmi o biologickej rovnocennosti a biologickej dostupnosti. Druh a rozsah doplňujúcich údajov (napr. toxikologické alebo iné neklinické a vhodné klinické údaje) sa určia od prípadu k prípadu na základe súladu s príslušnými vedeckými usmerneniami.

— Kvôli rôznorodosti biologických liekov príslušné orgány, berúc do úvahy špecifické vlastnosti každého jednotlivého lieku, určia potrebu určitých štúdií na umiestnenie v module 4 a 5.

Všeobecné zásady, ktoré sa majú uplatniť, sú uvedené v metodických pokynoch zohľadňujúcich vlastnosti daného biologického lieku uverejneného agentúrou EMEA. V prípade, že pôvodne povolený liek má viac než jednu indikáciu, musí byť preukázaná účinnosť a bezpečnosť lieku, o ktorom je tvrdené, že je podobný alebo, ak je to potrebné, preukáže sa každá jednotlivá uvádzaná indikácia.

5. VIAZANÉ KOMBINÁCIE LIEČIV

Žiadosti na základe článku 10 ods. 1 písm. b) sa týkajú nových liekov vyrobených aspoň z dvoch účinných látok, ktoré neboli doteraz povolené ako liek s viazanou kombináciou.

Pri týchto žiadostiach sa poskytne úplná spisová dokumentácia (moduly 1 až 5) pre liek s viazanou kombináciou. Ak je to možné, poskytnú sa informácie týkajúce sa miest výroby, vedľajších činidiel a zhodnotenia bezpečnosti.

6. DOKUMENTÁCIA K ŽIADOSTIAM O POVOLENIE ZA VÝNIMOČNÝCH PODMIENOK

Keď žiadateľ môže preukázať, ako je stanovené v článku 22, že nie je schopný poskytnúť komplexné údaje o účinnosti a bezpečnosti za normálnych podmienok používania, pretože:

— indikácie, pre ktoré je predmetný výrobok určený, sa vyskytujú tak zriedka, že od žiadateľa sa logicky nemôže očakávať, že poskytne úplné dôkazy, alebo

— pri súčasnom stave vedeckého poznania nie je možné poskytnúť úplné informácie, alebo

— zhromažďovanie takýchto údajov je v rozpore so všeobecne uznanými zásadami lekárskej etiky,

▼M2

povolenie na umiestnenie na trh sa môže udeliť za určitých špecifických podmienok.

Tieto podmienky môžu zahŕňať toto:

— žiadateľ dokončí určitý program štúdií v priebehu časového obdobia stanoveného príslušným orgánom a výsledky tohto výskumu budú podkladom na prehodnotenie profilu prospešnosti a rizika.

— predmetný liek sa môže vydávať len na lekársky predpis a môže sa podávať len pod prísnym lekárskym dohľadom, podľa možnosti v nemocnici a v prípade rádioaktívnych liekov len oprávnenou osobou,

— príbalový leták a akákoľvek lekárska informácia upozorní praktického lekára na skutočnosť, že dostupné údaje o predmetnom lieku ešte nie sú v niektorých špecifických aspektoch postačujúce.

7. KOMBINOVANÉ ŽIADOSTI O POVOLENIE NA UMIESTNENIE NA TRH

Pod kombinovanými žiadosťami o povolenie na umiestnenie na trh sa rozumie spisová dokumentácia žiadostí o povolenie na umiestnenie na trh, v ktorých modul 4 a/alebo 5 pozostávajú z kombinácie správ o obmedzených neklinických a/alebo klinických štúdiách uskutočnených žiadateľom a z bibliografických odkazov. Všetky ostatné moduly majú mať štruktúru v súlade s jej opisom v časti I tejto prílohy. Príslušné orgány postupujú pri prijímaní navrhnutého formátu odovzdaného žiadateľom od prípadu k prípadu.

ČASŤ III

OSOBITNÉ DRUHY LIEKOV

Táto časť stanovuje špecifické požiadavky týkajúce sa osobitnej povahy niektorých liekov.

1. BIOLOGICKÉ LIEKY

1.1. **Lieky vyrobené z plazmy**

Pre lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy sa obmedzuje platnosť opatrení pre modul 3 spisovej dokumentácie k žiadosti uvedených v „Informácii týkajúcej sa vstupných surovín“; pre vstupné a zostatkové suroviny vyrobené z ľudskej krvi/plazmy sa nahrádza základnou spisovou dokumentáciou o plazme, ktorá je osvedčená v súlade s touto časťou.

a) Z á s a d y

Na účely tejto prílohy:

— sa základnou spisovou dokumentáciou o plazme rozumie samostatná dokumentácia oddelená od spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh, ktorá poskytuje všetky podstatné podrobné informácie o charakteristikách celej ľudskej plazmy používanej ako vstupná surovina a/alebo zostatková surovina na výrobu čiastkových/medzistupňových frakcií, zložka pomocnej látky (látok) a účinnej látky (látok), ktoré sú súčasťou lieku alebo zdravotníckej pomôcky vo vzťahu k smernici 2000/70/ES Európskeho parlamentu a Rady zo 16. novembra 2000, ktorou sa mení a dopĺňa smernica Rady 93/42/EHS pokiaľ ide o zdravotnícke pomôcky, ku ktorým patria stabilizované deriváty ľudskej krvi alebo plazmy ([1]);

([1]) Ú. v. ES L 313, 13.12.2000, s. 22.

▼M2

— každé stredisko alebo zariadenie na výrobu frakcií/spracovanie ľudskej plazmy spracuje a aktualizuje modul podrobných podstatných informácií týkajúcich sa základnej spisovej dokumentácie o plazme;

— žiadateľ o povolenie na umiestnenie na trh alebo držiteľ povolenia na umiestnenie na trh predloží agentúre EMEA základnú spisovú dokumentáciu o plazme. Ak je žiadateľ o povolenie na umiestnenie na trh alebo držiteľ povolenia na umiestnenie na trh iný ako držiteľ základnej spisovej dokumentácie o plazme, základná spisová dokumentácia o plazme sa sprístupní žiadateľovi alebo držiteľovi povolenia na umiestnenie na trh na jeho predloženie príslušnému orgánu. V každom prípade žiadateľ alebo držiteľ povolenia na umiestnenie na trh nesú zodpovednosť za liek;

— príslušný orgán, ktorý vyhodnocuje povolenie na umiestnenie na trh, počká na vydanie osvedčenia agentúrou EMEA pred rozhodnutím o žiadosti;

— každá spisová dokumentácia povolenia na umiestnenie na trh, ktorá obsahuje zložku vyrobenú z ľudskej plazmy má obsahovať odkaz na základnú spisovú dokumentáciu o plazme, ktorá zodpovedá plazme použitej ako vstupná/zostatková surovina.

b) O b s a h

V súlade s ustanoveniami článku 109 zmenenými a doplnenými smernicou 2002/98/ES, ktorá sa týka požiadaviek na darcov a skúškach darov, má základná spisová dokumentácia o plazme obsahovať informácie o plazme použitej ako vstupná/zostatková surovina, predovšetkým:

1. Pôvod plazmy:

i) informácie o strediskách alebo zariadeniach, v ktorých sa uskutočňuje odber krvi/plazmy, vrátane dozoru a overenia a epidemiologické údaje o krvou prenosných infekciách;

ii) informácie o strediskách alebo zariadeniach, v ktorých sa uskutočňujú skúšky darov a zdrojov plazmy, vrátane dozoru a potvrdenia o štatúte;

iii) kritéria pre výber/vyradenie darcov krvi/plazmy;

iv) miestny systém organizácie, ktorý umožňuje nastúpiť cestu akéhokoľvek daru od zariadenia na odber krvi/plazmy až po hotové výrobky a naopak.

2. Kvalita plazmy a bezpečnosť:

i) súlad s monografiami *Európskeho liekopisu*;

ii) skúšky darov a zdrojov krvi/plazmy na prítomnosť nositeľov infekcií, vrátane informácií o metódach skúšok a v prípade zdrojov plazmy overenie údajov o použitých skúškach;

iii) technické vlastnosti vakov na odber krvi a plazmy, vrátane informácie o použitých antikoagulačných roztokoch;

iv) podmienky pri skladovaní a preprave plazmy;

▼M2

v) postupy pre stiahnutie z trhu a/alebo prípadné karantény;

vi) charakterizácia zdroja plazmy.

3. Miestny systém, na jednej strane medzi výrobcom lieku z plazmy a/alebo výrobcom frakcií/spracovateľom plazmy a na druhej strane medzi odberom krvi/plazmy a skúšobnými strediskami alebo zariadeniami, ktorý určuje podmienky ich spolupráce a uzatvárania vzájomných dohôd.

Okrem toho má základná spisová dokumentácia o plazme poskytovať zoznam liekov, pre ktoré je táto základná spisová dokumentácia o plazme platný, či už bolo pre tieto lieky vydané povolenie na umiestnenie na trh alebo je tento liek v povoľovacom konaní, vrátane liekov uvedených v článku 2 smernice 2001/20/ES Európskeho parlamentu a Rady týkajúcej sa uplatňovania dobrej klinickej praxe počas klinických pokusov s humánnymi liekmi

c) Posudzovanie a certifikácia

— Pri liekoch, ktorým doteraz nebolo vydané povolenie na umiestnenie na trh, žiadateľ predloží príslušnému orgánu úplnú spisovú dokumentáciu doplnenú samostatnou základnou spisovou dokumentáciou o plazme, ak taká ešte nebola vystavená.

— Základná spisová dokumentácia o plazme je predmetom vedeckého a odborného posudzovania vykonaného agentúrou EMEA. Pozitívne vyhodnotenie je podkladom pre vystavenie osvedčenia o zhode základnej spisovej dokumentácie o plazme s právnymi predpismi spoločenstva, ktorá sa má doplniť hodnotiacou správou. Vydané osvedčenie je platné v celom spoločenstve.

— Základná spisová dokumentácia o plazme sa má aktualizovať a každoročne opätovne osvedčiť.

— Zmeny údajov základnej spisovej dokumentácie o plazme sa musia vykonať postupom ustanoveným nariadením Komisie (ES) č. 542/95, ([1]) ktorá sa týka preskúmania zmien podmienok platných pre povolenie na uvedenie na trh spadajúce pod pôsobnosť nariadenia Rady (EHS) č. 2309/93 z 22. júla 1993 na základe ktorého sa stanovujú postupy spoločenstva v oblasti povoľovania a kontroly liekov pre použitie v humánnej a veterinárnej medicíne a zruaďuje sa Európska agentúra na hodnotenie liekov ([2]). Podmienky posudzovania týchto zmien sú ustanovené nariadením (ES) č. 1085/2003.

— Ako druhý stupeň opatrení v prvom, druhom, treťom a štvrtom odseku, príslušný orgán, ktorý udelí alebo udelil povolenie na umiestnenie na trh, vezme do úvahy certifikáciu, opätovnú certifikáciu alebo zmeny základnej spisovej dokumentácie o plazme príslušného/–ých lieku (liekov).

([1]) Ú. v. ES L 55, 11.3.1995, s. 15.
([2]) Ú. v. ES L 214, 24.8.1993, s. 1.

▼M2

— Odlišne od ustanovení druhej zarážky tohto bodu (vyhodnotenie a certifikácia) je, keď základná spisová dokumentácia o plazme sa vzťahuje len na liek vyrobený z krvi/plazmy, ktorého povolenie na umiestnenie na trh je platné len v jednom členskom štáte; vedecké a odborné vyhodnotenie takejto základnej spisovej dokumentácie o plazme uskutoční príslušný vnútroštátny orgán tohto členského štátu.

1.2. **Vakcíny**

Pre vakcíny na humánne použitie, s výnimkou ustanovení modulu 3 o „účinnej látke (látkach)“ sa použijú tieto požiadavky, ak sú založené na systéme použitia základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu.

Vyžaduje sa, aby spisová dokumentácia k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh vakcíny inej ako ľudskej chrípkovej vakcíny obsahoval základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu pre každý vakcínový antigén, ktorý je účinnou látkou tejto vakcíny.

a) Z á s a d y

Na účely tejto prílohy:

— sa pod základnou spisovou dokumentáciou vakcínového antigénu rozumie samostatná časť spisovej dokumentácie k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh, ktorá poskytuje všetky podstatné podrobné informácie o biologickej, farmaceutickej a chemickej povahe týkajúcej sa každej účinnej látky, ktorá je súčasťou lieku. Táto samostatná časť môže byť spoločná pre jednu alebo viac jednozložkových (monovalentných) a/alebo zložených (polyvalentných) vakcín uvádzaných tým istým žiadateľom alebo držiteľom povolenia na umiestnenie na trh;

— vakcína môže obsahovať jeden alebo niekoľko rôznych vakcínových antigénov. Vo vakcíne je toľko účinných látok, koľko vakcínových antigénov;

— zložená vakcína obsahuje aspoň dva rôzne vakcínové antigény, účelom ktorých je prevencia proti jednej alebo niekoľkým infekčným chorobám;

— jednozložková (monovalentná) vakcína je vakcína, ktoré obsahuje jeden vakcínový antigén, účelom ktorého je prevencia proti jednej infekčnej chorobe.

b) O b s a h

Základná spisová dokumentácia vakcínového antigénu má obsahovať tieto informácie vybrané z príslušnej časti (účinná látka) modulu 3 o „kvalitatívnych údajoch“ uvedené v časti I tejto prílohy:

Účinná látka:

1. Všeobecná informácia, vrátane zhody s príslušnou monografiou (monografiami) *Európskeho liekopisu*.

2. Informácie o výrobe účinnej látky; pod týmto nadpisom musí byť pokrytý výrobný postup, informácie o vstupných a zostatkových surovinách, špecifických opatreniach pre TSE, ohodnotení bezpečnosti pred cudzorodými látkami a o zariadeniach a vybavení.

3. Charakterizácia účinnej látky.

4. Kontrola kvality účinnej látky.

5. Normy alebo referenčné látky.

6. Obal a systém uzatvorenia účinnej látky.

7. Stálosť účinnej látky.

▼M2

c) Posudzovanie a certifikácia

— Pri nových vakcínach, ktoré obsahujú nový vakcínový antigén, žiadateľ predloží príslušnému orgánu úplnú spisovú dokumentáciu k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh obsahujúci základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu pre každý jeden vakcínový antigén, ktorý je súčasťou novej vakcíny, ak taká základná spisová dokumentácia ešte nebola vystavená. Vedecké a odborné posudzovanie základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu vykoná agentúra EMEA. Pozitívne vyhodnotenie je podkladom pre vystavenie osvedčenia o zhode s právnymi spoločenstva pre každú základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu, ktorý sa má doplniť hodnotiacou správou. Osvedčenie je platné v celom spoločenstve.

— Ustanovenia v prvej zarážke platia pre každú vakcínu, ktorá je zložená z novej kombinácie vakcínových antigénov, bez ohľadu na to, či už bol jeden alebo viac týchto vakcínových antigénov súčasťou povolených vakcín v spoločenstve.

— Zmeny v obsahu základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu pre vakcínu povolenú v spoločenstve sú predmetom vedeckého a odborného posudzovania, ktoré v súlade s postupom ustanoveným v nariadení Komisie (ES) č. 1085/2003 vykonáva agentúra EMEA. V prípade pozitívneho stanoviska agentúra vydá osvedčenie o zhode s právnymi predpismi spoločenstva pre základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu. Vydané osvedčenie je platné v celom spoločenstve.

— Odlišne od ustanovení prvej, druhej a tretej zarážky tohto bodu (posudzovanie a certifikácia) je, keď základná spisová dokumentácia vakcínového antigénu prislúcha len vakcíne, na ktorú povolenie na umiestnenie na trh nebolo/nebude vydané podľa postupu spoločenstva a povoľovaná vakcína obsahuje vakcínové antigény, ktoré neboli posudzované postupom spoločenstva. To za predpokladu, že vedecké a odborné posúdenie vyššie uvedenej základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu a jeho následných zmien vykoná príslušný vnútroštátny orgán, ktorý vydal povolenie na umiestnenie na trh.

— Ako druhý stupeň ustanovení v prvej, druhej, tretej a štvrtej zarážke, príslušný orgán, ktorý udelí alebo udelil povolenie na umiestnenie na trh, vezme do úvahy certifikáciu, opätovnú certifikáciu alebo zmeny základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu príslušného/–ých lieku (liekov).

2. RÁDIOAKTÍVNE LIEKY A ICH PREKURZORY

2.1. **Rádioaktívne lieky**

Na účely tejto kapitoly má žiadosť založená na článkoch 6 ods. 2 a 9 poskytnúť úplnú spisovú dokumentáciu, ktorá obsahuje tieto špecifické podrobnosti:

Modul 3

a) V kontexte súprav rádioaktívnych liekov, ktoré majú byť rádioaktívne označené po dodaní od výrobcu, je za účinnú látku považovaná tá zložka lieku, ktorého úlohou je niesť alebo viazať rádionuklid. Opis metód výroby súprav rádioaktívnych liekov má zahŕňať podrobnosti o výrobe súpravy a podrobnosti o jej odporučenom záverečnom spracovaní na vytvorenie rádioaktívneho lieku. Potrebné špecifikácie rádionuklidu sa opíšu v súlade, ak je taká, so všeobecnou monografiou alebo špecifickými monografiami *Európskeho liekopisu*. Okrem toho sa opíšu všetky zlúčeniny rozhodujúce pre rádioaktívne označenie. Tiež sa opíše štruktúra rádioaktívne označenej účinnej látky.

▼M2

Pri rádionuklidoch sa diskutujú prebiehajúce jadrové reakcie.

V generátore sa materské aj dcérske rádionuklidy považujú za účinné látky.

b) Poskytnú sa podrobnosti o povahe rádionuklidu, identita izotopu, predpokladané nečistoty, nosič, použitie a špecifická aktivita.

c) Vstupné materiály, vrátane materiálov, ktoré majú byť ožarované.

d) Poskytne sa posúdenie chemickej/rádiochemickej čistoty a jej vzťah k biologickej distribúcii.

e) Opíše sa rádionuklidová čistota, rádiochemická čistota a špecifická aktivita.

f) Pri generátoroch sa vyžadujú podrobnosti o skúškach materských a dcérskych rádionuklidov. Pri eluátoch z generátora sa poskytnú podrobnosti o skúškach materských rádionuklidov a iných zložiek systému generátora.

g) Požiadavka na vyjadrenie obsahu účinných látok prostredníctvom hmotnosti účinných zložiek sa uplatní len pri súpravách rádioaktívnych liekov. Pri rádionuklidoch sa rádioaktivita vyjadrí v becquereloch v daný dátum a v prípade potreby o danom čase s odkazom na časové pásmo. Určí sa druh žiarenia.

h) Pri súpravách špecifikácie hotového lieku majú zahrňovať skúšky charakteristík výrobku po rádioaktívnom označení. Zahrnú sa primerané kontroly rádiochemickej a rádionuklidovej čistoty rádioaktívne označenej zlúčeniny. Identifikuje sa a ohodnotí akýkoľvek materiál podstatný pre rádioaktívne označenie.

i) Pri rádionuklidových generátoroch, rádionuklidových súpravách a rádioaktívne označených produktoch sa uvedú údaje o stálosti. Zdokumentuje sa stálosť rádioaktívnych liekov vo viacdávkových liekovkách počas použitia.

Modul 4

Pri rádioaktívnych liekch sa uznáva, že toxicita môže byť spojená s dávkou žiarenia. Pri diagnóze je to dôsledkom použitia rádioaktívnych liekov; pri terapii je to žiadúca vlastnosť. Hodnotenie bezpečnosti a účinnosti rádioaktívnych liekv sa preto zameria na požiadavky na lieky a na aspekty dozimetrie žiarenia. Zdokumentuje sa vystavenie orgánov/tkanív žiareniu. Podľa špecifikovaného, medzinárodne uznávaného systému sa pre konkrétny spôsob podávania vypočíta odhadovaná absorbovaná dávka žiarenia.

Modul 5

Ak je to uplatniteľné, poskytnú sa výsledky klinických skúšok; inak sa poskytnú zdôvodnené klinické prehľady.

2.2. **Prekurzory rádioaktívnych liekov určené na rádioaktívne označovanie**

V špecifickom prípade prekurzora rádioaktívneho lieku určeného výhradne na rádioaktívne označovanie, je primárnym cieľom uviesť informácie, ktoré sa týkajú možných dôsledkov nízkej účinnosti rádioaktívneho označovania alebo disociácie rádioaktívne označeného konjugátu in vivo, t. j. otázky týkajúce sa účinkov vyvolaných voľným nuklidom u pacienta. Okrem toho je tiež potrebné uviesť podstatné informácie týkajúce sa rizík spojených s výkonom povolania, t. j. vystavenie nemocničného personálu žiareniu a environmentálnych rizík.

▼**M2**

Ak je to uplatniteľné, poskytnú sa predovšetkým tieto informácie:

Modul 3

Ustanovenia modulu 3 sa uplatňujú, ak je to možné, pri registrácii prekurzorov rádioaktívnych liekov, ako je vyššie určené (zarážky a) až i)).

Modul 4

Čo sa týka toxicity pri jednorazovej a opakovanej dávke, poskytnú sa výsledky štúdií uskutočnené v súlade s ustanoveniami týkajúcimi sa správnej laboratórnej praxe ustanovenými smernicami Rady 87/18/EHS a 88/320/EHS, iba ak by boli inak zdôvodnené.

Štúdie mutagenity rádionuklidov sa v tomto prípade nepovažujú za potrebné.

Uvedú sa informácie týkajúce sa chemickej toxicity a vystavenia príslušnému „vyhasnutému“ nuklidu.

Modul 5

Klinické informácie o klinických štúdiách s použitím samotného prekurzora sa nepovažujú za podstatné v prípade prekurzora rádioaktívnych liekov určených výhradne na rádioaktívne označovanie.

Avšak uvedú sa informácie preukazujúce klinickú užitočnosť prekurzora rádioaktívneho lieku pri naviazaní na molekuly príslušného nosiča.

3. HOMEOPATICKÉ LIEKY

Tento oddiel ustanovuje špecifické ustanovenia pre moduly 3 a 4 žiadosti pre homeopatické lieky ako sú definované v článku 1 ods. 5

Modul 3

Ustanovenia modulu 3 sú s týmito úpravami platné pre dokumenty predložené v súlade s článkom 15 pri zjednodušenej registrácii homeopatických liekov uvedených v článku 14 ods. 1, ako aj pre dokumenty na povolenie ostatných homeopatických liekov uvedených v článku 16 ods. 1

a) Názvoslovie

Latinský názov homeopatického materiálu opísaného v základnej dokumentácii k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh musí byť v súlade s latinským názvom *Európskeho liekopisu* alebo, ak tam názov pre neho nie je, v súlade s platným liekopisom členského štátu. Poskytne sa príslušný tradičný názov (názvy) používaný v každom členskom štáte.

b) Kontrola vstupných surovín

Údaje a dokumenty o vstupných surovinách, t. j. o všetkých použitých surovinách vrátane zostatkových surovín, ako aj medziproduktoch až po finálne zriedenie, ktoré musia byť obsiahnuté v hotovom lieku, sprevádzajúce žiadosť, sa doplnia o údaje o homeopatickom základe.

▼**M2**

Všeobecné požiadavky na kvalitu platia pre všetky vstupné a zostatkové suroviny, ako aj pre medziprodukty až po finálne zriedenie, ktoré sú obsiahnuté v hotovom lieku. Ak je to možné, vyžaduje sa stanovenie, ak sú prítomné, toxických zložiek, ak ich kvalita nemôže byť kontrolovaná po finálnom zriedení pre vysoký stupeň zriedenia. Úplne sa musí popísať každý stupeň výrobného postupu od vstupných surovín až po finálne zriedenie hotového lieku.

V prípade uplatnenia zriedení, tieto stupne zriedenia by mali byť urobené v súlade s homeopatickými výrobnými metódami ustanovenými v príslušnej monografii *Európskeho liekopisu* alebo, ak také nie sú opísané, v súlade s platným liekopisom členského štátu.

c) Kontrolné skúšky hotového lieku

Pre hotové homeopatické lieky platia všeobecné požiadavky na kvalitu; akékoľvek výnimky musia byť žiadateľom náležite zdôvodnené.

Uskutoční sa identifikácia a stanovenie všetkých toxikologicky významných zložiek. Ak môže byť potvrdené, že identifikácia a/alebo stanovenie všetkých toxikologicky významných zložiek nie je možné, napr. pre ich zriedenie v hotovom lieku, kvalita sa preukáže celkovým posúdením postupu výroby a zriedenia.

d) Skúšky stálosti

Musí sa preukázať stálosť hotového lieku. Údaje o stabilite homeopatického materiálu sú vo všeobecnosti platné aj pre produkty z neho získané zriedením/rozotrením. Ak identifikácia alebo stanovenie účinnej látky nie sú možné pre vysoký stupeň zriedenia, môžu byť posudzované údaje o stálosti liekovej formy.

Modul 4

Ustanovenia modulu 4 sa pri zjednodušenej registrácii homeopatického lieku uvedeného v článku 14 ods. 1 uplatňujú s týmito špecifikáciami.

Akákoľvek chýbajúca informácia musí byť zdôvodnená, t. j. musí zdôvodniť, prečo môže byť prijaté preukázanie prijateľnej miery bezpečnosti, hoci niektoré štúdie chýbajú.

4. RASTLINNÉ LIEKY

Pri rastlinných liekch majú žiadosti poskytnúť úplnú spisovú dokumentáciu, v ktorej sú zahrnuté tieto špecifické podrobnosti.

Modul 3

Pri povoľovaní rastlinného lieku sa uplatňujú ustanovenia modulu 3, vrátane zhody s monografiou (monografiami) *Európskeho liekopisu*. Zohľadní sa pritom stupeň vedeckého poznania v čase podania žiadosti.

▼M2

Posudzujú sa tieto špecifické aspekty pre rastlinné lieky:

1. Rastlinné látky a rastlinné prípravky

Na účely tejto prílohy sa pojem „rastlinné látky a prípravky“ považujú za rovnocenné s pojmom „rastlinné lieky a rastlinné liečivé prípravky“, ako sú definované v *Európskom liekopise*.

Vo vzťahu k názvosloviu rastlinných látok sa poskytne dvojslovný vedecký názov rastliny (rod, druh, odroda a autor) a chemotyp (ak sa dá uviesť), časti rastlín, definícia rastlinnej látky, iné názvy (synonymá uvedené v iných liekopisoch) a laboratórny kód.

Vo vzťahu k názvosloviu rastlinných prípravkov sa poskytne dvojzložkový vedecký názov rastliny (rod, druh, odroda a autor) a chemotyp (ak sa dá uviesť), časti rastlín, definícia rastlinného prípravku, podiel rastlinnej látky v rastlinnom prípravku, extrakčné rozpúšťadlo (rozpúšťadlá), iné názvy (synonymá uvedené v iných liekopisoch) a laboratórny kód.

Na zdokumentovanie časti štruktúry rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) sa poskytnú, ak je to uplatniteľné, údaje o fyzikálnej forme, opis zložiek so známou terapeutickou účinnosťou alebo markéry (molekulový vzorec, relatívna molekulová hmotnosť, štruktúrny vzorec vrátane relatívnej a absolútnej stereochémie), ako aj ostatných zložiek.

Na zdokumentovanie časti o výrobcovi rastlinnej látky sa v prípade potreby uvedie názov, adresa a zodpovednosť každého dodávateľa, vrátane subdodávateľov a každé navrhované miesto alebo zariadenie zapojené do výroby/zberu a skúšok rastlinnej látky.

Na zdokumentovanie časti o výrobcovi rastlinného prípravku sa v prípade potreby uvedie názov, adresa a zodpovednosť každého výrobcu, vrátane subdodávateľov a každé navrhované miesto výroby alebo zariadenie zapojené do výroby a skúšok rastlinného prípravku.

Čo sa týka opisu výrobného postupu a procesu kontroly rastlinnej látky, poskytnú sa informácie, ktoré primerane opíšu pestovanie a zber rastliny vrátane geografického zdroja liečivej rastliny a podmienky pestovania, zberu, sušenia a skladovania.

Čo sa týka opisu výrobného postupu a procesu kontroly rastlinného prípravku, poskytnú sa informácie, ktoré primerane opíšu výrobný postup rastlinného prípravku vrátane opisu spracovania, rozpúšťadiel a činidiel, čistiacich operácií a štandardizácie.

Vo vzťahu k vývoju výrobného postupu sa v prípade potreby poskytne stručný súhrn opisujúci vývoj rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov), berúc do úvahy navrhovaný spôsob podávania a použitia. V prípade potreby sa vyhodnotia výsledky porovnávajúce fytochemické zloženie rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) použitých v podporných bibliografických údajoch a rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) obsiahnutých ako účinná látka v rastlinnom lieku, ktorý je predmetom žiadosti.

▼M2

Čo sa týka objasnenia štruktúry a iných charakteristík rastlinnej látky, poskytnú sa informácie o botanickej, makroskopickej, mikroskopickej a fytochemickej charakterizácii a ak je to potrebné, o biologickej aktivite.

Čo sa týka objasnenia štruktúry a iných charakteristík rastlinného prípravku, poskytnú sa informácie o fyto- a fyzikálno-chemickej charakterizácii a ak je to potrebné, o biologickej aktivite.

V prípade potreby sa uvedú špecifikácie rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Ak je to možné, uvedú sa analytické postupy použité na skúšky rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Vo vzťahu k vyhodnoteniu analytických postupov, sa poskytnú, pokiaľ je to možné, informácie o analytickom hodnotení vrátane experimentálnych údajov z analytických postupov použitých na skúšky rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Čo sa týka analýz šarží, poskytne sa, ak je to možné, opis šarží a výsledky analýzy šarží rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) vrátane sa šarží lieku.

Ak je to možné, poskytne sa zdôvodnenie špecifikácií rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Ak je to možné, poskytnú sa informácie o normách alebo referenčných materiáloch použitých pri skúškach rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Ak je rastlinná látka alebo rastlinný prípravok predmetom monografie, žiadateľ môže požiadať o osvedčenie vhodnosti, ktorý vydáva Európske riaditeľstvo pre kvalitu liekov.

2. Rastlinné lieky

Vo vzťahu k vývoju liekovej formy by sa mal poskytnúť stručný súhrn opisujúci vývoj rastlinného lieku, berúc do úvahy navrhovaný spôsob podávania a použitia. V prípade potreby sa vyhodnotia výsledky porovnávajúce fytochemické zloženie výrobkov použitých v podporných bibliografických údajoch a rastlinného lieku, ktorý je predmetom žiadosti.

5. LIEKY NA OJEDINELÉ OCHORENIA

— V prípade lieku na ojedinelé ochorenie sa v zmysle nariadenia (ES) č. 141/2000 môžu uplatniť všeobecné ustanovenia časti II–6 (výnimočné okolnosti). Žiadateľ musí potom v neklinických a klinických súhrnoch preukázať dôvody, pre ktoré nie je možné poskytnúť úplné informácie a poskytnúť preukázanie rovnováhy medzi výhodami a rizikom daného špecifického lieku.

— Ak sa žiadateľ o povolenie na umiestnenie špecifického lieku na trh odvoláva na ustanovenia článku 10 ods. 1 písm. a) bod ii) a časti II–1 tejto prílohy (osvedčené lekárske použitie), systematické a zdokumentované použitie danej látky sa môže odkázať, ako výnimka, na použitie tejto látky v súlade s ustanoveniami článku 5 tejto smernice.

▼M9

ČASŤ IV

LIEKY NA INOVATÍVNU LIEČBU

1. ÚVOD

Žiadosti o registráciu liekov na inovatívnu liečbu vymedzených v článku 2 ods. 1 písm. a) nariadenia (ES) č. 1394/2007 musia byť v súlade s požiadavkami na formát (moduly 1, 2, 3, 4 a 5) opísanými v časti I tejto prílohy.

Uplatňujú sa technické požiadavky na biologické lieky stanovené v moduloch 3, 4 a 5 v časti I tejto prílohy. Osobitné požiadavky na lieky na inovatívnu liečbu opísané v oddieloch 3, 4 a 5 tejto časti vysvetľujú, ako sa požiadavky uvedené v časti I uplatňujú na lieky na inovatívnu liečbu. Okrem toho boli v prípade potreby a so zohľadnením osobitných aspektov liekov na inovatívnu liečbu stanovené dodatočné požiadavky.

Vzhľadom na osobitný charakter liekov na inovatívnu liečbu je možné na určenie rozsahu kvalitných predklinických a klinických údajov, ktoré sa majú uviesť v žiadosti o registráciu, v súlade s vedeckými usmerneniami týkajúcimi sa kvality, bezpečnosti a účinnosti liekov podľa bodu 4 kapitoly Úvod a všeobecné zásady, uplatniť prístup založený na hodnotení rizík.

Analýza rizík sa môže vzťahovať na celý vývoj. Medzi rizikové faktory, ktoré sa môžu zohľadniť, patria: pôvod buniek (autológový, alogénny, xenogénny), schopnosť proliferácie a (alebo) diferenciácie a vyvolania imunitnej odpovede, úroveň manipulácie buniek, kombinácia buniek s bioaktívnymi molekulami alebo štrukturálnymi materiálmi, charakter liekov na génovú terapiu, úroveň schopnosti replikácie vírusov alebo mikroorganizmov používaných in vivo, úroveň integrácie sekvencií nukleových kyselín alebo génov do genómu, dlhodobá funkčnosť, riziko onkogenity a spôsob podávania alebo užívania.

Pri analýze rizík sa môžu zohľadniť aj relevantné dostupné predklinické a klinické údaje alebo skúsenosti s inými príbuznými liekmi na inovatívnu liečbu.

Všetky odchýlky od požiadaviek tejto prílohy musia byť vedecky odôvodnené v module 2 dokumentácie k žiadosti. V module 2 musí byť v prípade použitia zahrnutá a opísaná aj uvedená analýza rizík. V tomto prípade je potrebné prediskutovať použitú metodiku, charakter zistených rizík a dôsledky vyplývajúce z prístupu založeného na hodnotení rizík pre program vývoja a hodnotenia a je potrebné opísať všetky odchýlky od požiadaviek tejto prílohy vyplývajúce z analýzy rizík.

2. VYMEDZENIE POJMOV

Na účely tejto prílohy sa okrem vymedzení pojmov uvedených v nariadení (ES) č. 1394/2007 uplatňujú vymedzenia pojmov uvedené v oddieloch 2.1 a 2.2.

2.1. **Liek na génovú terapiu**

Liek na génovú terapiu je biologický liek, ktorý má tieto vlastnosti:

a) obsahuje účinnú látku, ktorá obsahuje rekombinantnú nukleovú kyselinu používanú u ľudí alebo podávanú ľuďom na reguláciu, opravu, výmenu, doplnenie alebo odstránenie génovej sekvencie, alebo z takejto rekombinantnej nukleovej kyseliny pozostáva;

▼M9

b) jeho terapeutický, profylaktický alebo diagnostický účinok sa vzťahuje priamo na sekvenciu rekombinantnej nukleovej kyseliny, ktorú obsahuje, alebo na produkt génovej expresie tejto sekvencie.

Lieky na génovú terapiu nezahŕňajú vakcíny proti infekčným ochoreniam.

2.2. **Liek na somatickú bunkovú terapiu**

Liek na somatickú bunkovú terapiu je biologický liek, ktorý má tieto vlastnosti:

a) obsahuje bunky alebo tkanivá, ktoré boli predmetom zásadnej manipulácie, v dôsledku ktorej sa zmenili biologické vlastnosti, fyziologické funkcie alebo štruktúrne vlastnosti relevantné pre zamýšľané klinické použitie, alebo z takýchto buniek alebo tkanív pozostáva, alebo z buniek alebo tkanív, ktoré nemajú plniť rovnakú(-é) základnú(-é) funkciu(-e) u príjemcu a darcu;

b) prezentuje sa tak, že má vlastnosti vhodné na liečbu, prevenciu alebo diagnostiku ochorení ľudí na základe farmakologického, imunologického alebo metabolického účinku ich buniek alebo tkanív, alebo sa na tento účel používa u ľudí alebo sa ľuďom podáva.

Na účely písmena a) sa za zásadné manipulácie nepovažujú najmä manipulácie uvedené v prílohe I k nariadeniu (ES) č. 1394/2007.

3. OSOBITNÉ POŽIADAVKY TÝKAJÚCE SA MODULU 3

3.1. **Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu**

Uvedie sa opis systému sledovateľnosti, ktorý chce držiteľ rozhodnutia o registrácii zriadiť a viesť, aby sa zabezpečilo, že každý výrobok a jeho vstupné materiály a suroviny vrátane všetkých látok, ktoré prichádzajú do kontaktu s bunkami alebo tkanivami, ktoré môže obsahovať, je možné vysledovať od zdroja cez výrobu, balenie, uskladňovanie, dopravu a dodávku do nemocnice, zariadenia alebo súkromnej ambulancie, kde sa výrobok používa.

Systém sledovateľnosti musí byť komplementárny a zlučiteľný s požiadavkami stanovenými v smernici Európskeho parlamentu a Rady 2004/23/ES ([1]), pokiaľ ide o ľudské bunky a tkanivá iné ako krvné bunky, a v smernici 2002/98/ES, pokiaľ ide o ľudské krvné bunky.

3.2. **Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu**

3.2.1. *Úvod: hotový výrobok, účinná látka a východiskové materiály*

3.2.1.1. Liek na génovú terapiu obsahujúci sekvenciu(-ie) rekombinantnej nukleovej kyseliny alebo geneticky modifikovaný(-é) mikroorganizmus(-y) alebo vírus(-y).

Hotový liek pozostáva zo sekvencie(-í) nukleovej kyseliny alebo geneticky modifikovaného(-ých) mikroorganizmu(-ov) alebo vírusu(-ov) v konečnom bezprostrednom obale v úprave na zamýšľané lekárske použitie. Hotový liek sa môže kombinovať so zdravotníckou pomôckou alebo aktívnou implantovateľnou zdravotníckou pomôckou.

([1]) Ú. v. EÚ L 102, 7.4.2004, s. 48.

▼M9

Účinná látka pozostáva zo sekvencie(-í) nukleovej kyseliny alebo modifikovaného(-ých) mikroorganizmu(-ov) alebo vírusu(-ov).

3.2.1.2. Liek na génovú terapiu obsahujúci geneticky modifikované bunky

Hotový liek pozostáva z geneticky modifikovaných buniek v konečnom bezprostrednom obale v úprave na zamýšľané lekárske použitie. Hotový liek sa môže kombinovať so zdravotníckou pomôckou alebo aktívnou implantovateľnou zdravotníckou pomôckou.

Účinná látka pozostáva z buniek geneticky modifikovaných jedným z výrobkov uvedených v oddiele 3.2.1.1.

3.2.1.3. V prípade výrobkov pozostávajúcich z vírusov alebo vírusových vektorov sú východiskovými materiálmi zložky, z ktorých sa vírusový vektor získava, t. j. východisková kultúra vírusového vektoru alebo plazmidy použité na transfekciu obalových buniek a materská bunková banka obalovej bunkovej línie.

3.2.1.4. V prípade výrobkov pozostávajúcich z plazmidov, nevírusových vektorov a geneticky modifikovaného(-ých) mikroorganizmu(-ov) iných ako vírusy alebo vírusové vektory sú východiskovými materiálmi zložky používané na tvorbu produkčnej bunky, t. j. plazmid, hostiteľská baktéria a materská bunková banka rekombinantných mikrobiálnych buniek.

3.2.1.5. V prípade geneticky modifikovaných buniek sú východiskovými materiálmi zložky používané na získanie geneticky modifikovaných buniek, t. j. východiskové materiály na tvorbu vektora, vektorových a ľudských alebo zvieracích buniek. Uplatnia sa zásady správnej výrobnej praxe zo systému banky použitého na produkciu vektoru.

3.2.2. *Osobitné požiadavky*

Okrem požiadaviek stanovených v oddiele 3.2.1 a 3.2.2 v časti I tejto prílohy sa uplatňujú tieto požiadavky:

a) Poskytnú sa informácie o všetkých východiskových materiáloch použitých na výrobu účinnej látky vrátane výrobkov potrebných na genetickú modifikáciu ľudských alebo zvieracích buniek a podľa potreby na následnú kultiváciu a konzerváciu geneticky modifikovaných buniek, s ohľadom na prípadnú absenciu purifikačných krokov.

b) V prípade výrobkov obsahujúcich mikroorganizmus alebo vírus sa poskytnú údaje o genetickej modifikácii, sekvenčnej analýze, oslabení virulencie, tropizme v prípade osobitných tkanív a typov buniek, závislosti mikroorganizmu alebo vírusu od bunkového cyklu, o patogenite a vlastnostiach rodičovského kmeňa.

c) V príslušných oddieloch dokumentácie musia byť opísané nečistoty súvisiace s procesmi a výrobkami a najmä vírusové kontaminanty schopné replikácie, ak daný vektor nemá byť schopný replikácie.

d) V prípade plazmidov sa kvantifikujú rôzne formy plazmidov počas celého obdobia použiteľnosti výrobku.

e) V prípade geneticky modifikovaných buniek sa testujú vlastnosti buniek pred genetickou modifikáciou a po nej a pred prípadnými následnými postupmi zmrazenia/skladovania a po nich.

V prípade geneticky modifikovaných buniek sa okrem osobitných požiadaviek na lieky na génovú terapiu použijú požiadavky na kvalitu liekov na somatickú bunkovú terapiu a výrobkov pripravených metódou tkanivového inžinierstva (pozri oddiel 3.3).

▼M9

3.3. **Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva**

3.3.1. *Úvod: hotový výrobok, účinná látka a východiskové materiály*

Hotový liek pozostáva z účinnej látky v bezprostrednom obale v úprave na zamýšľané lekárske použitie a v konečnej kombinácii v prípade kombinovaných liekov na inovatívnu liečbu.

Účinná látka sa skladá z upravených buniek a (alebo) tkanív.

Za východiskové materiály sa považujú ďalšie látky [napr. nosné skelety, matrice, zdravotnícke pomôcky, biomateriály, biomolekuly a (alebo) iné zložky] v kombinácii s manipulovanými bunkami, ktorých sú integrálnou súčasťou, aj keď nemusia mať biologický pôvod.

Materiály použité pri výrobe účinnej látky (napr. kultivačné médiá, rastové faktory), ktoré nemajú byť súčasťou účinnej látky, sa považujú za suroviny.

3.3.2. *Osobitné požiadavky*

Okrem požiadaviek stanovených v oddieloch 3.2.1 a 3.2.2 v časti I tejto prílohy sa uplatňujú tieto požiadavky:

3.3.2.1. Východiskové materiály

a) Poskytnú sa súhrnné informácie o darcovstve, odbere a testovaní ľudských tkanív a buniek použitých ako východiskové materiály a uskutočnených v súlade so smernicou 2004/23/ES. Ak sa ako východiskové materiály použijú nezdravé bunky alebo tkanivá (napr. rakovinové tkanivo), musí sa ich použitie zdôvodniť.

b) Ak sa vytvárajú zmesi alogénnych bunkových populácií, opíšu sa spôsoby vytvárania zmesí a opatrenia na zabezpečenie sledovateľnosti.

c) V rámci validácie výrobného procesu, charakterizácie účinnej látky a hotového výrobku, vývoja skúšok, stanovenia špecifikácií a stability je potrebné zohľadniť potenciálnu variabilitu spôsobenú ľudskými alebo zvieracími tkanivami a bunkami.

d) V prípade xenogénnych výrobkov na báze buniek sa poskytnú informácie o pôvode zvierat (ako napr. zemepisný pôvod, chov zvierat, vek), osobitných kritériách prijateľnosti, opatreniach na prevenciu a sledovanie infekcií v prípade zvieracích zdrojov/darcov, skúškach zvierat na prítomnosť infekčných agensov vrátane vertikálne prenášaných mikroorganizmov a vírusov, a dôkazy o vhodnosti chovných zariadení.

e) V prípade výrobkov na báze buniek pochádzajúcich z geneticky modifikovaných zvierat sa opíšu osobitné vlastnosti buniek súvisiace s genetickou modifikáciou. Uvedie sa podrobný opis spôsobu, akým bolo transgénne zviera vytvorené, a jeho charakterizácia.

f) V prípade genetickej modifikácie buniek sa uplatňujú technické požiadavky uvedené v oddiele 3.2.

g) V prípade skúšania akejkoľvek ďalšej látky (nosných skeletov, matríc, zdravotníckych pomôcok, biomateriálov, biomolekúl alebo iných zložiek) kombinovanej s upravenými bunkami, ktorých je integrálnou súčasťou, sa uvedie opis a odôvodnenie.

▼M9

h) V prípade nosných skeletov, matríc a zdravotníckych pomôcok, na ktoré sa vzťahuje definícia zdravotníckej pomôcky alebo aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky, sa uvedú informácie požadované v rámci oddielu 3.4 na hodnotenie kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu.

3.3.2.2. Výrobný proces

a) Výrobný proces musí byť validovaný, aby sa zabezpečila zhoda medzi jednotlivými šaržami a procesmi, funkčná integrita buniek počas celej výroby a prepravy až do okamihu aplikácie alebo podania a správna úroveň diferenciácie.

b) Ak sa bunky kultivujú priamo vnútri matrice, nosného skeletu alebo zdravotníckej pomôcky, alebo na matrici, nosnom skelete alebo zdravotníckej pomôcke, uvedú sa informácie o validácii procesu kultivácie buniek, pokiaľ ide o rast buniek, funkciu a integritu kombinácie.

3.3.2.3. Charakterizácia a stratégia kontroly

a) Uvedú sa podstatné informácie o charakterizácii bunkovej populácie alebo zmesi buniek, pokiaľ ide o identitu, čistotu (napr. cudzí mikrobiálny agens a bunkové kontaminanty), životaschopnosť, účinnosť, karyológiu a tumorogenitu a vhodnosť na zamýšľané liečebné použitie. Je potrebné preukázať genetickú stabilitu buniek.

b) Uvedú sa kvalitatívne a podľa možnosti kvantitatívne údaje o nečistotách súvisiacich s výrobkami a procesmi a o všetkých materiáloch, ktoré by mohli počas výroby spôsobiť vznik rozkladných produktov. Je potrebné odôvodniť rozsah stanovenia nečistôt.

c) Ak určité skúšky uvoľňovania nie je možné realizovať na účinnej látke alebo na hotovom výrobku, ale len na hlavných medziproduktoch a (alebo) ako skúšky v priebehu výrobného procesu, je potrebné uviesť odôvodnenie.

d) Ak sú ako zložky výrobku na báze buniek prítomné biologicky aktívne molekuly (ako napr. rastové faktory, cytokíny), je potrebné charakterizovať ich vplyv a interakciu s inými zložkami účinnej látky.

e) Ak je súčasťou zamýšľanej funkcie trojrozmerná štruktúra, musí charakterizácia týchto výrobkov na báze buniek obsahovať úroveň diferenciácie, štruktúrne a funkčné usporiadanie buniek a prípadne vytvorenú extracelulárnu matricu. Podľa potreby sa fyzikálno-chemická charakterizácia doplní o predklinické hodnotenia.

3.3.2.4. Pomocné látky

V prípade pomocnej(ých) látky(-ok) používanej(-ých) v bunkových alebo tkanivových liekoch (napr. zložky transportného média) sa uplatňujú požiadavky na nové pomocné látky stanovené v časti I tejto prílohy, ak neexistujú údaje o interakciách medzi bunkami alebo tkanivami a pomocnými látkami.

3.3.2.5. Vývojové štúdie

Opis vývojového programu sa týka výberu materiálov a procesov. Prediskutuje sa najmä integrita bunkovej populácie v konečnom zložení.

3.3.2.6. Referenčné materiály

Musí byť doložený a charakterizovaný referenčný štandard, relevantný a špecifický pre danú účinnú látku a (alebo) hotový výrobok.

▼M9

3.4. **Osobitné požiadavky na lieky na inovatívnu liečbu obsahujúce pomôcky**

3.4.1. *Liek na inovatívnu liečbu obsahujúci pomôcky uvedené v článku 7 nariadenia (ES) č. 1394/2007*

Uvedie sa opis fyzikálnych vlastností a účinku výrobku a opis metód vývoja výrobku.

Opíše sa interakcia a kompatibilita medzi génmi, bunkami a (alebo) tkanivami a štruktúrnymi zložkami.

3.4.2. *Kombinované lieky na inovatívnu liečbu vymedzené v článku 2 ods. 1 písm. d) nariadenia (ES) č. 1394/2007*

V prípade bunkovej alebo tkanivovej časti kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu sa uplatňujú osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva uvedené v oddiele 3.3 a v prípade geneticky modifikovaných buniek sa uplatňujú osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu uvedené v oddiele 3.2.

Zdravotnícka pomôcka alebo aktívna implantovateľná zdravotnícka pomôcka môže byť integrálnou súčasťou účinnej látky. V prípade, že je zdravotnícka pomôcka alebo aktívna implantovateľná zdravotnícka pomôcka počas výroby, aplikácie alebo podania hotového výrobku kombinovaná s bunkami, považuje sa za integrálnu súčasť hotového výrobku.

Uvedú sa informácie týkajúce sa zdravotníckej pomôcky alebo aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky (ktorá je integrálnou súčasťou účinnej látky alebo hotového výrobku), ktoré sú relevantné na hodnotenie kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu. Tieto informácie zahŕňajú:

a) Informácie o výbere a zamýšľanej funkcii zdravotníckej pomôcky alebo aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky a o preukázaní kompatibility pomôcky s inými zložkami výrobku.

b) Preukázanie zhody časti pozostávajúcej zo zdravotníckej pomôcky so základnými požiadavkami stanovenými v prílohe I k smernici 93/42/EHS ([1]) alebo zhody časti pozostávajúcej z aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky so základnými požiadavkami stanovenými v prílohe I k smernici 90/385/EHS ([2]).

c) Prípadné preukázanie súladu zdravotníckej pomôcky alebo implantovateľnej zdravotníckej pomôcky s požiadavkami týkajúcimi sa BSE/TSE stanovenými v smernici Komisie 2003/32/ES ([3]).

d) Ak sú dispozícii, výsledky akéhokoľvek posúdenia časti pozostávajúcej zo zdravotníckej pomôcky alebo časti pozostávajúcej z aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky, ktoré vykonal notifikovaný orgán v súlade so smernicou 93/42/EHS alebo smernicou 90/385/EHS.

Notifikovaný orgán, ktorý vykonal posúdenie uvedené v písm. d) tohto oddielu, poskytne na požiadanie príslušného orgánu, ktorý danú žiadosť posudzuje, všetky informácie týkajúce sa výsledkov tohto posúdenia v súlade so smernicou 93/42/EHS alebo so smernicou 90/385/EHS. Môžu sem patriť informácie a dokumenty zahrnuté v príslušnej žiadosti o posúdenie zhody, ak je to potrebné na hodnotenie kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu ako celku.

([1]) Ú. v. ES L 169, 12.7.1993, s. 1.
([2]) Ú. v. ES L 189, 20.7.1990, s. 17.
([3]) Ú. v. EÚ L 105, 26.4.2003, s. 18.

▼M9

4. OSOBITNÉ POŽIADAVKY TÝKAJÚCE SA MODULU 4

4.1. **Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu**

Z dôvodu jedinečných a rozmanitých štruktúrnych a biologických vlastností liekov na inovatívnu liečbu nemusia byť požiadavky časti I modulu 4 tejto prílohy o farmakologických a toxikologických skúškach liekov vždy vhodné. Technické požiadavky uvedené v oddieloch 4.1, 4.2 a 4.3 slúžia na vysvetlenie toho, ako sa požiadavky uvedené v časti I tejto prílohy uplatňujú na lieky na inovatívnu liečbu. V prípade potreby a so zohľadnením osobitných aspektov liekov na inovatívnu liečbu boli stanovené dodatočné požiadavky.

V predklinickom súhrne sa prediskutuje a odôvodní predklinický vývoj a kritériá výberu príslušných druhov a modelov (*in vitro* a *in vivo*). Zvolený(-é) zvierací(-ie) model(-y) môže(-u) zahŕňať zvieratá so zníženou imunitou, zvieratá s vyradeným (knock-out) génom, humanizované alebo transgénne zvieratá. Najmä v prípade štúdií imunogenity a imunotoxicity sa zváži použitie homologických modelov (napr. bunky myši analyzované u myší) alebo modelov imitujúcich ochorenia.

Okrem požiadaviek uvedených v časti I sa musia poskytnúť údaje o bezpečnosti, vhodnosti a biokompatibilite všetkých štruktúrnych zložiek (ako sú matrice, nosné skelety a zdravotnícke pomôcky) a prípadných ďalších látok (ako sú výrobky na báze buniek, biomolekuly, biomateriály a chemické látky), ktoré sú prítomné v hotovom výrobku. Zohľadnia sa ich fyzikálne, mechanické, chemické a biologické vlastnosti.

4.2. **Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu**

Aby sa určil rozsah a typ predklinických štúdií potrebných na stanovenie vhodnej úrovne predklinických údajov o bezpečnosti, musí sa zohľadniť koncepcia a typ lieku na génovú terapiu.

4.2.1. *Farmakológia*

a) Poskytnú sa štúdie pôsobenia *in vitro* a *in vivo* týkajúce sa navrhnutého terapeutického použitia (t. j. farmakodynamické štúdie na „overenie koncepcie“), s použitím modelov a príslušných druhov zvierat, s cieľom preukázať, že sekvencia nukleovej kyseliny dosiahne svoj zamýšľaný cieľ (cieľový orgán alebo bunky) a splní svoju zamýšľanú funkciu (úroveň expresie a funkčnú aktivitu). Poskytnú sa údaje o trvaní funkcie sekvencie nukleovej kyseliny a o navrhnutých schémach dávkovania v klinických štúdiách.

b) Cielená selektívnosť: ak má mať liek na génovú terapiu selektívnu funkčnosť alebo funkčnosť s obmedzeným zacielením, poskytnú sa štúdie na potvrdenie špecifickosti a trvania funkčnosti a účinnosti v cieľových bunkách a tkanivách.

4.2.2. *Farmakokinetika*

a) Štúdie biodistribúcie musia zahŕňať hodnotenie perzistencie, klírensu a mobilizácie. Štúdie biodistribúcie sa okrem toho musia zamerať na riziko prenosu v zárodočnej línii.

b) Spolu s posúdením rizika pre životné prostredie sa poskytnú údaje o hodnotení exkrécie a rizika prenosu na tretie strany, ak ich neposkytnutie nie je v žiadosti s ohľadom na typ príslušného výrobku náležite odôvodnené.

▼M9

4.2.3. *Toxikológia*

a) Posúdi sa toxicita hotového lieku na génovú terapiu. Okrem toho sa v závislosti od typu výrobku zohľadnia jednotlivé skúšky účinnej látky a pomocných látok a zhodnotí sa *in vivo* účinok výrobkov odvodených od exprimovanej sekvencie nukleovej kyseliny, ktoré nemajú mať fyziologickú funkciu.

b) Štúdie toxicity po jednej dávke môžu byť kombinované s farmakologickými a farmakokinetickými štúdiami bezpečnosti, napr. na hodnotenie perzistencie.

c) Štúdie toxicity po opakovaných dávkach sa poskytnú v prípadoch, že sa plánuje viacnásobné dávkovanie u ľudí. Spôsob a schéma podávania musí presne zodpovedať plánovanému klinickému dávkovaniu. V prípadoch, že jednorazové dávkovanie môže u ľudí spôsobiť predĺženú funkčnosť sekvencie nukleovej kyseliny, sa zváži štúdia toxicity po opakovaných dávkach. Trvanie štúdií môže byť dlhšie ako v prípade štandardných štúdií toxicity v závislosti od perzistencie lieku na génovú terapiu a očakávaných potenciálnych rizík. Poskytne sa odôvodnenie trvania.

d) Preskúma sa genotoxicita. Štandardné štúdie genotoxicity sa však vykonajú iba v prípadoch, ak sú potrebné pre skúšky určitej nečistoty alebo zložky prenášača.

e) Preskúma sa karcinogenita. Nepožadujú sa štandardné celoživotné štúdie karcinogenity u hlodavcov. V závislosti od typu výrobku sa však v príslušných modeloch *in vivo/in vitro* musí zhodnotiť tumorogénny potenciál.

f) Reprodukčná a vývojová toxicita: poskytnú sa štúdie účinkov na fertilitu a všeobecnú reprodukčnú funkciu. Poskytnú sa štúdie embryonálnej/fetálnej a perinatálnej toxicity a štúdie prenosu v zárodočnej línii, ak ich neposkytnutie nie je v žiadosti s ohľadom na typ príslušného výrobku náležite odôvodnené.

g) Doplnkové štúdie toxicity

— Integračné štúdie: na každý liek na génovú terapiu sa poskytnú integračné štúdie, ak nie je neposkytnutie týchto štúdií vedecky odôvodnené, napr. pretože sekvencie nukleovej kyseliny nepreniknú do bunkového jadra. Integračné štúdie sa vykonajú v prípade liekov na génovú terapiu, pri ktorých sa neočakáva schopnosť integrácie, avšak údaje o biodistribúcii svedčia o riziku prenosu v zárodočnej línii.

— Imunogenita a imunotoxicita: preskúmajú sa potenciálne imunogénne a imunotoxické účinky.

4.3. **Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva**

4.3.1. *Farmakológia*

a) Primárne farmakologické štúdie musia byť vhodné na overenie koncepcie. Skúma sa interakcia výrobkov na báze buniek s okolitým tkanivom.

b) Stanoví sa množstvo výrobku potrebné na dosiahnutie predpokladaného účinku/účinná dávka a v závislosti od typu výrobku frekvencia podávania.

▼M9

c) Zohľadnia sa sekundárne farmakologické štúdie na zhodnotenie potenciálnych fyziologických účinkov, ktoré nesúvisia s očakávaným terapeutickým účinkom lieku na somatickú bunkovú terapiu, výrobku pripraveného metódou tkanivového inžinierstva alebo ďalších látok, keďže okrem sledovanej(-ých) bielkoviny(-ín) môže dôjsť k vylúčeniu biologicky aktívnych molekúl alebo sledovaná(-é) bielkovina(-y) by mohla(-li) pôsobiť na neželané cieľové miesta.

4.3.2. *Farmakokinetika*

a) Nepožadujú sa konvenčné farmakokinetické štúdie na hodnotenie absorpcie, distribúcie, metabolizmu a vylučovania. Preskúmajú sa však parametre ako životaschopnosť, dĺžka života, distribúcia, kultivácia, diferenciácia a migrácia, ak ich nepreskúmanie nie je v žiadosti s ohľadom na typ príslušného výrobku náležite odôvodnené.

b) V prípade liekov na somatickú bunkovú terapiu a výrobkov pripravených metódou tkanivového inžinierstva, ktoré systematicky produkujú aktívne biomolekuly, sa preskúma distribúcia, trvanie a úroveň expresie týchto molekúl.

4.3.3. *Toxikológia*

a) Posúdi sa toxicita hotového výrobku. Zohľadnia sa jednotlivé skúšky účinnej(-ých) látky(-ok), pomocných látok, ďalších látok a všetkých nečistôt súvisiacich s procesmi.

b) Trvanie pozorovania môže byť dlhšie ako v prípade štandardných štúdií toxicity a zohľadní sa aj očakávaná životnosť lieku spolu s jeho farmakodynamickým a farmakokinetickým profilom. Poskytne sa odôvodnenie trvania.

c) Nepožadujú sa konvenčné štúdie karcinogenity a genotoxicity okrem štúdií tumorogénneho potenciálu výrobku.

d) Preskúmajú sa potenciálne imunogénne a imunotoxické účinky.

e) V prípade výrobkov na báze buniek obsahujúcich zvieracie bunky sa treba zamerať na súvisiace špecifické obavy týkajúce sa bezpečnosti, ako je prenos xenogénnych patogénov na človeka.

5. OSOBITNÉ POŽIADAVKY TÝKAJÚCE SA MODULU 5

5.1. **Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu**

5.1.1. Osobitné požiadavky uvedené v tomto oddiele časti IV sú doplnkovými požiadavkami k požiadavkám stanoveným v module 5 v časti I tejto prílohy.

5.1.2. Ak si klinická aplikácia liekov na inovatívnu liečbu vyžaduje osobitnú sprievodnú liečbu a sú s ňou spojené chirurgické zákroky, preskúma a opíše sa celý liečebný postup. Poskytnú sa informácie o štandardizácii a optimalizácii týchto zákrokov v priebehu klinického vývoja.

Ak môžu mať zdravotnícke pomôcky použité v priebehu chirurgických zákrokov na aplikáciu, implantáciu alebo podanie lieku na inovatívnu liečbu vplyv na účinnosť alebo bezpečnosť lieku na inovatívnu liečbu, poskytnú sa informácie o týchto pomôckach.

Stanoví sa, aká odborná spôsobilosť je potrebná na aplikáciu, implantáciu, podávanie alebo nadväzné činnosti. Podľa potreby sa poskytne plán odbornej prípravy zdravotníckeho personálu, pokiaľ ide o postupy užívania, aplikácie, implantácie alebo podávania týchto výrobkov.

▼M9

5.1.3. Keďže vzhľadom na povahu liekov na inovatívnu liečbu sa môže ich výrobný proces v priebehu klinického vývoja zmeniť, môžu sa na preukázanie porovnateľnosti požadovať ďalšie štúdie.

5.1.4. V priebehu klinického vývoja sa treba zamerať na riziká vyplývajúce z potenciálnych infekčných agensov alebo použitia materiálu živočíšneho pôvodu a na opatrenia prijaté na zníženie takéhoto rizika.

5.1.5. Voľba dávok a rozvrh použitia sa určia na základe štúdií na stanovenie dávky.

5.1.6. Účinnosť navrhnutých indikácií musí byť podložená príslušnými výsledkami klinických štúdií s využitím klinicky významných parametrov na zamýšľané použitie. V určitých klinických podmienkach sa môže požadovať dôkaz o dlhodobej účinnosti. Poskytne sa stratégia hodnotenia dlhodobej účinnosti.

5.1.7. Plán riadenia rizík musí obsahovať stratégiu dlhodobého sledovania bezpečnosti a účinnosti.

5.1.8. V prípade kombinovaných liekov na inovatívnu liečbu sa štúdie bezpečnosti a účinnosti navrhujú a vykonávajú tak, aby sa vzťahovali na kombinovaný výrobok ako celok.

5.2. **Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu**

5.2.1. *Farmakokinetické štúdie u ľudí*

Farmakokinetické štúdie u ľudí zahŕňajú tieto aspekty:

a) štúdie exkrécie na riešenie exkrécie liekov na génovú terapiu;

b) štúdie biodistribúcie;

c) farmakokinetické štúdie lieku a funkčných skupín zodpovedných za expresiu génov (napr. exprimované bielkoviny alebo genomické podpisy).

5.2.2. *Farmakodynamické štúdie u ľudí*

Farmakodynamické štúdie u ľudí sa musia zamerať na expresiu a funkciu sekvencie nukleovej kyseliny po podaní lieku na génovú terapiu.

5.2.3. *Štúdie bezpečnosti*

Štúdie bezpečnosti sa musia zamerať na tieto aspekty:

a) výskyt vektoru schopného replikácie;

b) výskyt nových kmeňov;

c) výmena existujúcich sekvencií genómu;

d) neoplastická proliferácia spôsobená mutagenitou po inzercii.

5.3. **Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu**

5.3.1. *Lieky na somatickú bunkovú terapiu, pri ktorých je spôsob účinku založený na produkcii určitej(-ých) aktívnej(-ych) biomolekuly(-úl)*

V prípade liekov na somatickú bunkovú terapiu, pri ktorých je spôsob účinku založený na produkcii určitej(-ých) aktívnej(-ych) biomolekuly(-úl), je podľa možnosti potrebné zaoberať sa farmakokinetickým profilom (najmä distribúciou, trvaním a úrovňou expresie) týchto molekúl.

▼M9

5.3.2. *Biodistribúcia, perzistencia a dlhodobý engraftment (uchytenie) zložiek lieku na somatickú bunkovú terapiu*

V priebehu klinického vývoja je potrebné zamerať sa na biodistribúciu, perzistenciu a dlhodobý engraftment zložiek lieku na somatickú bunkovú terapiu.

5.3.3. *Štúdie bezpečnosti*

Štúdie bezpečnosti sa musia zamerať na tieto aspekty:

a) distribúcia a engraftment po podaní;

b) ektopický engraftment;

c) onkogénna transformácia a stálosť buniek/tkanív.

5.4. **Osobitné požiadavky na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva**

5.4.1. *Farmakokinetické štúdie*

Ak pre výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva nie sú relevantné konvenčné farmakokinetické štúdie, je potrebné sa v priebehu klinického vývoja zamerať na biodistribúciu, perzistenciu a odbúravanie zložiek výrobku pripraveného metódou tkanivového inžinierstva.

5.4.2. *Farmakodynamické štúdie*

Farmakodynamické štúdie musia byť navrhnuté a prispôsobené s ohľadom na osobitné aspekty výrobkov pripravených metódou tkanivového inžinierstva. Poskytne sa dôkaz o overení koncepcie a kinetike výrobku na dosiahnutie zamýšľanej regenerácie, opravy alebo výmeny. Zohľadnia sa vhodné farmakodynamické markery súvisiace so zamýšľanou(-ými) funkciou(-ami) a štruktúrou.

5.4.3. *Štúdie bezpečnosti*

Použije sa oddiel 5.3.3 písm. c).

▼B

PRÍLOHA II

ČASŤ A

Zrušené smernice s ich následnými zmenami a doplnkami (podľa článku 128)

Smernica Rady 65/65/EHS (Ú. v. ES 22, 9.2.1965, s. 369/65)

- Smernica Rady 66/454/EHS (Ú. v. ES 144, 5.8.1966, s. 2658/66)
- Smernica Rady 75/319/EHS (Ú. v. ES L 147, 9.6.1975, s. 13)
- Smernica Rady 83/570/EHS (Ú. v. ES L 332, 28.11.1983, s. 1)
- Smernica Rady 87/21/EHS (Ú. v. ES L 15, 17.1.1987, s. 36)
- Smernica Rady 89/341/EHS (Ú. v. ES L 142, 25.5.1989, s. 11)
- Smernica Rady 92/27/EHS (Ú. v. ES L 113, 30.4.1992, s. 8)
- Smernica Rady 93/39/EHS (Ú. v. ES L 214, 24.8.1993, s. 22)

Smernica Rady 75/318/EHS (Ú. v. ES L 147, 9.6.1975, s. 1)

- Smernica Rady 83/570/EHS
- Smernica Rady 87/19/EHS (Ú. v. ES L 15, 17.1.1987, s. 31)
- Smernica Rady 89/341/EHS
- Smernica Komisie 91/507/EHS (Ú. v. ES L 270, 26.9.1991, s. 32)
- Smernica Rady 93/39/EHS
- Smernica Komisie 1999/82/ES (Ú. v. ES L 243, 15.9.1999, s. 7)
- Smernica Komisie 1999/83/ES (Ú. v. ES L 243, 15.9.1999, s. 9)

Smernica Rady 75/319/EHS

- Smernica Rady 78/420/EHS (Ú. v. ES L 123, 11.5.1978, s. 26)
- Smernica Rady 83/570/EHS
- Smernica Rady 89/341/EHS
- Smernica Rady 92/27/EHS
- Smernica Rady 93/39/EHS
- Smernica Komisie 2000/38/ES (Ú. v. ES L 139, 10.6.2000, s. 28)

Smernica Rady 89/342/EHS (Ú. v. ES L 142, 25.5.1989, s. 14)

Smernica Rady 89/343/EHS (Ú. v. ES L 142, 25.5.1989, s. 16)

Smernica Rady 89/381/EHS (Ú. v. ES L 181, 28.6.1989, s. 44)

Smernica Rady 92/25/EHS (Ú. v. ES L 113, 30.4.1992, s. 1)

Smernica Rady 92/26/EHS (Ú. v. ES L 113, 30.4.1992, s. 5)

Smernica Rady 92/27/EHS

Smernica Rady 92/28/EHS (Ú. v. ES L 113, 30.4.1992, s. 13)

Smernica Rady 92/73/EHS (Ú. v. ES L 297, 13.10.1992, s. 8)

▼B

ČASŤ B

Lehota na zavedenie do vnútroštátnych právnych predpisov (podľa článku 128)

Smernica	Termín pre zavedenie
Smernica 65/65/EHS	31. december 1966
Smernica 66/454/EHS	-
Smernica 75/318/EHS	21. november 1976
Smernica 75/319/EHS	21. november 1976
Smernica 78/420/EHS	-
Smernica 83/570/EHS	31. október 1985
Smernica 87/19/EHS	1. júl 1987
Smernica 87/21/EHS	1. júl 1987 1. január 1992 ([1])
Smernica 89/341/EHS	1. január 1992
Smernica 89/342/EHS	1. január 1992
Smernica 89/343/EHS	1. január 1992
Smernica 89/381/EHS	1. január 1992
Smernica 91/507/EHS	1. január 1992 ([2]) 1. január 1995 ([3])
Smernica 92/25/EHS	1. január 1993
Smernica 92/26/EHS	1. január 1993
Smernica 92/27/EHS	1. január 1993
Smernica 92/28/EHS	1. január 1993
Smernica 92/73/EHS	31. december 1993
Smernica 93/39/EHS	1. január 1995 ([4]) 1. január 1998 ([5])
Smernica 1999/82/ES	1. január 2000
Smernica 1999/83/ES	1. marec 2000
Smernica 2000/38/ES	5. december 2001

([1]) Termín pre zavedenie týkajúci sa Grécka, Španielska a Portugalska.
([2]) Okrem oddielu A, bod 3.3 v časti II prílohy.
([3]) Termín na zavedenie týkajúci sa oddielu A, bod 3.3 v časti II prílohy.
([4]) S výnimkou ohľadne článku 1 ods. 6.
([5]) Termín na zavedenie týkajúci sa článku 1 ods. 7.

▼B

PRÍLOHA III

TABUĽKA ZHODY

Táto smernica	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 1 ods. 1 až 3	Čl. 1 ods. 1 až 3										
Čl. 1 ods. 4			príloha	Čl. 1 ods. 1 a 2							
Čl. 1 ods. 5											Čl. 1
Čl. 1 ods. 6 až 9					Čl. 1 ods. 2						
Čl. 1 ods. 10						Čl. 1 ods. 1					
Čl. 1 ods. 11 až 16			Čl. 29b, prvý odsek								
Čl. 1 ods. 17 a 18							Čl. 1 ods. 2				
Čl. 1 ods. 19								Čl. 1 ods. 2, druhá veta			
Čl. 1 ods. 20 až 26									Čl. 1 ods. 2		
Čl. 1 ods. 27			Čl. 8 ods. 1								
Čl. 1 ods. 28			Čl. 10 ods. 1								

▼B

Táto smernica	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 2	Čl. 2 ods. 1										
Čl. 3 ods. 1 a 2	Čl. 1 ods. 4 a 5 Čl. 2 ods. 3, 1. zarážka										
Čl. 3 ods. 3 a 4	Čl. 2 ods. 3, 2.a 3. zarážka										
Čl. 3 ods. 5					Čl. 1 ods. 1						
Čl. 3 ods. 6						Čl. 1 ods. 2					
Čl. 4 ods. 1					Čl. 1 ods. 3						
Čl. 4 ods. 2						Čl. 1 ods. 3					
Čl. 4 ods. 3	Čl. 3, 2.pododsek										
Čl. 4 ods. 4	Čl. 6										
Čl. 5	Čl. 2 ods. 4										
Čl. 6 ods. 1	Čl. 3 ods. 1										
Čl. 6 ods. 2					Čl. 2, 1.veta						

▼B

Táto smernica	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 7					Čl. 2, 2.veta						
Čl. 8 ods. 1 a 2	Čl. 4 ods. 1 a 2										
Čl. 8 ods. 3 písm. a) až e)	Čl. 4, 3. odsek, bod 1 až 5	Čl. 1, 1. odsek									
Čl. 8 ods. 3 písm. f) až i)	Čl. 4, 3. odsek, bod 6 až 8.1										
Čl. 8 ods. 3 písm. j) až l)	Čl. 4, 3. odsek, bod 9 až 11										
Čl. 9					Čl. 3						
Čl. 10 ods. 1	Čl. 4, 3. odsek, bod 8.2										
Čl. 10 ods. 2		Čl. 1, 2.odsek									
Čl.11,bod 1 až 5.3	Čl. 4a, bod 1 až 5.3										
Čl. 11, bod 5.4	Čl. 4a, bod 5.4			Čl. 3							

▼B

Táto smernica	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 11, bod 5.5 až 6.4	Čl. 4a, body 5.5 až 6.4										
Čl. 11, bod 6.5	Čl. 4a, bod 6.6										
Čl. 11, bod 7	Čl. 4a, bod 6.5										
Čl. 11, body 8 až 9					Čl. 4						
Čl. 12 ods. 1			Čl. 1								
Čl.12 ods. 2 a 3			Čl. 2								
Čl. 13											Čl. 6 ods. 1 a 2
Čl. 14 ods. 1 a 2											Čl. 7 ods. 1 a 4
Čl. 14 ods. 3											Čl. 4, 2. odsek
Čl. 15											Čl. 8
Čl. 16											Čl. 9
Čl. 17	Čl. 7										
Čl. 18	Čl. 7a										
Čl. 19			Čl. 4								
Čl. 20			Čl. 5								

▼B

Táto smernica	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 21	Čl. 4b										
Čl. 22	Čl. 10 ods. 2										
Čl. 23	Čl. 9a										
Čl. 24	Čl. 10 ods. 1										
Čl. 25	Čl. 9										
Čl. 26	Čl. 5										
Čl. 27			Čl. 8								
Čl. 28 ods. 1			Čl. 9 ods. 3								
Čl. 28 ods. 2			Čl. 9 ods. 1								
Čl. 28 ods. 3			Čl. 9 ods. 2								
Čl. 28 ods. 4			Čl. 9 ods. 4								
Čl. 29			Čl. 10								
Čl. 30			Čl. 11								
Čl. 31			Čl. 12								
Čl. 32			Čl. 13								
Čl. 33			Čl. 14 ods. 1								
Čl. 34			Čl. 14 ods. 2 až 4								
Čl. 35			Čl. 15								

▼B

Táto smernica	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 36			Čl. 15a								
Čl. 37			Čl. 15b								
Čl. 38			Čl. 15c								
Čl. 39			Čl. 14 ods. 5								
Čl. 40			Čl. 16								
Čl. 41			Čl. 17								
Čl. 42			Čl. 18								
Čl. 43			Čl. 20 ods. 1								
Čl. 44			Čl. 20 ods. 2								
Čl. 45			Čl. 20 ods. 3								
Čl. 46			Čl. 19								
Čl. 47			Čl.19a								
Čl. 48			Čl. 21								
Čl. 49			Čl. 23								
Čl. 50			Čl. 24								
Čl. 51 ods. 1 a 2			Čl. 22 ods. 1								
Čl. 51 ods. 3			Čl. 22 ods. 2								
Čl. 52			Čl. 25								
Čl. 53											Čl. 3

▼B

Táto smernica	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 54									Čl. 2 ods. 1		
Čl. 55									Čl. 3		
Čl. 56									Čl. 4 ods. 1		
Čl. 57									Čl. 5 ods. 2		
Čl. 58									Čl. 6		
Čl. 59									Čl. 7 ods. 1 a 2		
Čl. 60									Čl. 5 ods. 1 a Čl. 9		
Čl. 61									Čl. 10 ods. 1 až 4		
Čl. 62									Čl. 2 ods. 2 a Čl. 73		
Čl. 63 ods. 1									Čl. 4 ods. 2		
Čl. 63 ods. 2									Čl. 8		
Čl. 63 ods. 3									Čl. 10 ods. 5		

▼B

Táto smernica	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 64									Čl. 11 ods. 1		
Čl. 65									Čl. 12		
Čl. 66					Čl. 5						
Čl. 67					Čl. 6 ods. 1						
Čl. 68											Čl. 2 ods. 2
Čl. 69											Čl. 7 ods. 2 a 3
Čl. 70								Čl. 2			
Čl. 71								Čl. 3			
Čl. 72								Čl. 4			
Čl. 73								Čl. 5 ods. 1			
Čl. 74								Čl. 5 ods. 2			
Čl. 75								Čl. 6 ods. 2			
Čl. 76							Čl. 2				
Čl. 77							Čl. 3				
Čl. 78							Čl. 4 ods. 1				
Čl. 79							Čl. 5				

▼B

Táto smernica	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 80							Čl. 6				
Čl. 81							Čl. 7				
Čl. 82							Čl. 8				
Čl. 83							Čl. 9				
Čl. 84							Čl. 10				
Čl. 85											Čl. 9
Čl. 86										Čl. 1 ods. 3 a 4	
Čl. 87										Čl. 2	
Čl. 88										Čl. 3 ods. 1 až 6	
Čl. 89										Čl. 4	
Čl. 90										Čl. 5	
Čl. 91										Čl. 6	
Čl. 92										Čl. 7	
Čl. 93										Čl. 8	
Čl. 94										Čl. 9	
Čl. 95										Čl. 10	
Čl. 96										Čl. 11	
Čl. 97 ods. 1 až 4										Čl. 12 ods. 1 a 2	

▼B

Táto smernica	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 97 ods. 5										Čl. 12 ods. 4	
Čl. 98										Čl. 13	
Čl. 99										Čl. 14	
Čl. 100											Čl. 6 ods. 3
Čl. 101			Čl. 29e								
Čl. 102			Čl. 29a								
Čl. 103			Čl. 29c								
Čl. 104			Čl. 29d								
Čl. 105			Čl. 29f								
Čl.106 ods. 1			Čl. 29g								
Čl.106 ods. 2			Čl. 29b, 2. odsek								
Čl. 107			Čl. 29h								
Čl. 108			Čl. 29i								
Čl. 109						Čl. 3 ods. 1 až 3					
Čl. 110						Čl. 3 ods. 4					

▼B

Táto smernica	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 111 ods. 1			Čl. 26, 1. a 2. odsek								
Čl. 111 ods. 2				Čl. 4 ods. 1							
Čl. 111 ods. 3			Čl. 26, 3. odsek								
Čl. 112	Čl. 8		Čl. 27								
Čl. 113				Čl. 4 ods. 2		Čl. 4 ods. 2					
Čl. 114 ods. 1				Čl. 4 ods. 3							
Čl. 114 ods. 2						Čl. 4 ods. 3					
Čl. 115						Čl. 4 ods. 1					
Čl. 116	Čl. 11										
Čl. 117			Čl. 28								
Čl. 118			Čl. 29								
Čl. 119											Čl. 4 ods. 1
Čl. 120		Čl. 2a, 1. odsek									
Čl. 121		Čl. 2b	Čl. 37a								

▼B

Táto smernica	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 122			Čl. 30								
Čl. 123			Čl. 33								
Čl. 124											Čl. 5
Čl. 125	Čl. 12		Čl. 31				Čl. 4 ods. 2		Čl. 11 ods. 2	Čl. 12 ods. 3	
Čl. 126, 1. odsek	Čl. 21										
Čl. 126, 2. odsek			Čl. 32								
Čl. 127			Čl. 28a								
Čl. 128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Čl. 129	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Čl. 130	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Príloha I		Príloha									
Príloha II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Príloha III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-