Tento dokument slouží výhradně k informačním účelům a nemá žádný právní účinek. Orgány a instituce Evropské unie nenesou za jeho obsah žádnou odpovědnost. Závazná znění příslušných právních předpisů, včetně jejich právních východisek a odůvodnění, jsou zveřejněna v Úředním věstníku Evropské unie a jsou k dispozici v databázi EUR-Lex. Tato úřední znění jsou přímo dostupná přes odkazy uvedené v tomto dokumentu

►B

SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY 2001/83/ES

ze dne 6. listopadu 2001

o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků

(Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67)

Ve znění:

		Úřední věstník		
		Č.	Strana	Datum
►M1	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES ze dne 27. ledna 2003	L 33	30	8.2.2003
►M2	Směrnice Komise 2003/63/ES ze dne 25. června 2003	L 159	46	27.6.2003
►M3	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/24/ES ze dne 31. března 2004	L 136	85	30.4.2004
►M4	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/27/ES ze dne 31. března 2004	L 136	34	30.4.2004
►M5	Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006	L 378	1	27.12.2006
►M6	Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007	L 324	121	10.12.2007
►M7	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2008/29/ES ze dne 11. března 2008	L 81	51	20.3.2008
►M8	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/53/ES ze dne 18. června 2009	L 168	33	30.6.2009
►M9	Směrnice Komise 2009/120/ES ze dne 14. září 2009	L 242	3	15.9.2009
►M10	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/84/EU ze dne 15. prosince 2010	L 348	74	31.12.2010
►M11	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2011/62/EU ze dne 8. června 2011	L 174	74	1.7.2011
►M12	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2012/26/EU ze dne 25. října 2012	L 299	1	27.10.2012
►M13	Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/5 ze dne 11. prosince 2018	L 4	24	7.1.2019

Opravena:

►C1 Oprava, Úř. věst. L 87, 31.3.2009, s. 174 (1394/2007)

►C2 Oprava, Úř. věst. L 276, 21.10.2011, s. 63 (2010/84/EU)

▼B

SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY 2001/83/ES

ze dne 6. listopadu 2001

o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků

HLAVA I

DEFINICE

Článek 1

Pro účely této směrnice se rozumí:

▼M4

_____

2. *Léčivým přípravkem:*

a) jakákoliv látka nebo kombinace látek představená s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí; nebo

b) jakákoliv látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem buď k obnově, úpravě či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy.

▼B

3. *Látkou:*

Jakákoliv látka bez ohledu na její původ, který může být

— lidský, např.

lidská krev a přípravky z lidské krve,

— zvířecí, např.

mikroorganismy, celí živočichové, části orgánů, živočišné sekrety, toxiny, extrakty, přípravky z krve,

— rostlinný, např.

mikroorganismy, rostliny, části rostlin, rostlinné sekrety, extrakty,

— chemický, např.

prvky, přírodní chemické látky a chemické sloučeniny získané chemickou přeměnou nebo syntézou.

▼M11

3a. *Účinnou látkou:*

Jakákoliv látka nebo směs látek, která je určena k použití při výrobě léčivého přípravku a která se poté, co je při této výrobě použita, stane účinnou složkou tohoto přípravku určenou k vyvinutí farmakologického, imunologického či metabolického účinku za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí anebo ke stanovení lékařské diagnózy.

3b. *Pomocnou látkou:*

Jakákoli složka léčivého přípravku jiná než účinná látka nebo obalový materiál.

▼B

4. *Imunologickým léčivým přípravkem:*

Jakýkoliv léčivý přípravek sestávající z vakcín, toxinů, sér nebo alergenových přípravků:

a) vakcíny, toxiny a séra zahrnují zejména:

i) *agens* používaná k aktivní imunizaci, jako vakcína proti choleře, vakcína proti tuberkulóze (BCG), vakcína proti poliomyelitidě, vakcína proti neštovicím;

ii) *agens* používaná k diagnostikování stavu imunity, zejména včetně tuberkulinu a tuberkulinu PPD, toxinů pro Schickův test a Dickův test, brucellinu;

iii) *agens* používaná k pasivní imunizaci, jako difterický antitoxin, globulin proti neštovicím, antilymfocytární globulin;

b) „alergenovým přípravkem“ se rozumí jakýkoliv léčivý přípravek, který je určen ke zjištění nebo vyvolání zvláštní získané změny imunitní odpovědi na alergizující *agens*.

▼M6

4a. *Léčivý přípravek pro moderní terapii:*

Přípravek definovaný v článku 2 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii ([1]).

▼M4

5. *Homeopatickým léčivým přípravkem:*

Jakýkoliv léčivý přípravek zhotovený z látek nazývaných základní homeopatické látky podle homeopatického výrobního postupu popsaného Evropským lékopisem, nebo není-li v něm uveden, lékopisy úředně používanými v současné době v členských státech. Homeopatický léčivý přípravek může obsahovat více složek.

▼B

6. *Radiofarmakem:*

Jakýkoliv léčivý přípravek, který, je-li připraven k použití, obsahuje jeden nebo více radionuklidů (radioaktivních izotopů) včleněných za lékařským účelem.

7. *Radionuklidovým generátorem:*

Jakýkoliv systém obsahující vázaný mateřský radionuklid, z něhož vzniká dceřinný radionuklid, který se odděluje elucí nebo jiným způsobem a používá se v radiofarmaku.

8. ►M4 *Kitem* ◄*:*

Jakýkoliv přípravek určený k rekonstituci nebo spojení s radionuklidem do konečného radiofarmaka, obvykle před jeho podáním.

([1]) Úř. věst. L 324, 10.12.2007, s. 121.

▼B

9. *Radionuklidovým prekurzorem:*

Jakýkoliv jiný radionuklid vyrobený pro radioaktivní značení jiné látky před podáním.

10. *Léčivými přípravky pocházejícími z lidské krve nebo lidské plazmy:*

Léčivé přípravky založené na krevních složkách, průmyslově vyráběné veřejnými nebo soukromými zařízeními; takové léčivé přípravky zahrnují zejména albumin, koagulační faktory a imunoglobuliny lidského původu.

▼M10

11. *Nežádoucím účinkem:*

Odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená.

▼B

12. *Závažným nežádoucím účinkem:*

Nežádoucí účinek, který má za následek smrt, ohrožuje život, vyžaduje hospitalizaci či prodloužení probíhající hospitalizace, vede k trvalému nebo významnému poškození zdraví či k pracovní neschopnosti nebo jde o vrozenou anomálii u potomků.

13. *Neočekávaným nežádoucím účinkem:*

Nežádoucí účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek nejsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku.

▼M10

_____

15. *Poregistrační studií bezpečnosti:*

Jakákoli studie týkající se určitého registrovaného léčivého přípravku za účelem zjištění, popsání nebo kvantifikace bezpečnostního rizika, potvrzení bezpečnostního profilu tohoto léčivého přípravku nebo zjištění míry účinnosti opatření prováděných v rámci řízení rizik.

▼B

16. *Zneužitím léčivých přípravků:*

Trvalé nebo příležitostné úmyslné nadměrné užívání léčivých přípravků, doprovázené škodlivými účinky na organismus, včetně psychologických.

17. *Distribucí léčivých přípravků:*

Veškeré činnosti zahrnující opatřování, skladování, dodávání nebo vývoz léčivých přípravků, kromě výdeje léčivých přípravků veřejnosti. Takové činnosti jsou prováděny výrobci nebo jejich sklady, dovozci, jinými distributory nebo lékárníky a osobami oprávněnými nebo zmocněnými vydávat léčivé přípravky veřejnosti v daném členském státě.

▼M11

17a. *Zprostředkováním léčivých přípravků:*

Veškeré činnosti spojené s nákupem nebo prodejem léčivých přípravků, kromě distribuce, které nezahrnují fyzické zacházení s přípravky a jejichž podstatou je jednání o prodeji nebo nákupu léčivých přípravků nezávisle a na účet jiné právnické nebo fyzické osoby.

▼B

18. *Povinností veřejné služby:*

Povinnostuložená distributorům trvale zaručit odpovídající rozsah léčivých přípravků, aby byly splněny požadavky určité zeměpisné oblasti, a doručovat požadované dodávky ve velmi krátké době po celém daném území.

▼M4

18a. *Zástupcem držitele rozhodnutí o registraci:*

Osoba obecně označovaná jako místní zástupce, určená držitelem rozhodnutí o registraci, aby jej zastupovala v dotyčném členském státě.

▼B

19. *Lékařským předpisem:*

Jakýkoliv předpis na léčivé přípravky vydaný odborníkem kvalifikovaným je předepisovat.

▼M4

20. *Názvem léčivého přípravku:*

Název, kterým může být buď vymyšleným názvem nezaměnitelným s běžným názvem, nebo běžným či vědeckým názvem doprovázeným obchodní značkou nebo jménem držitele rozhodnutí o registraci.

▼B

21. *Běžným názvem:*

Mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací nebo, v případě že neexistuje, obvyklý běžný název.

22. *Silou léčivého přípravku:*

Obsah účinných látek vyjádřený kvantitativně vzhledem k jednotce dávky, objemu nebo hmotnosti podle lékové formy.

23. *Vnitřním obalem:*

Kontejner či jiná forma obalu, který je v bezprostředním kontaktu s léčivým přípravkem.

24. *Vnějším obalem:*

Obal, do kterého se vkládá vnitřní obal.

25. *Označením na obalu:*

Informace uvedená na vnitřním nebo vnějším obalu.

▼B

26. *Příbalovou informací:*

Přiložená písemná informace pro uživatele, která je přiložena k léčivému přípravku.

▼M13

26a. *Změnou nebo změnou registrace:*

Změna obsahu údajů a dokumentů, na něž odkazují:

a) čl. 8 odst. 3 a články 9 až 11 této směrnice a její příloha I, čl. 6 odst. 2 nařízení (ES) č. 726/2004 a článek 7 nařízení (ES) č. 1394/2007; a

b) rozhodnutí o udělení registrace humánnímu léčivému přípravku, včetně souhrnu údajů o přípravku a veškerých podmínek, povinností či omezení týkajících se registrace nebo změny označení na obalu nebo příbalové informace související se změnami souhrnu údajů o přípravku.

▼M4

27. *Agenturou:*

Evropská agentura pro léčivé přípravky zřízená nařízením (ES) č. 726/2004 ([1]).

28. *Riziky souvisejícími s použitím léčivého přípravku:*

— Jakékoliv riziko pro zdraví pacientů nebo veřejné zdraví související s jakostí, bezpečností nebo účinností léčivého přípravku,

— jakékoliv riziko nežádoucích vlivů na životní prostředí.

28a. *Poměrem rizika a prospěšnosti:*

Hodnocení kladných terapeutických účinků léčivého přípravku ve vztahu k rizikům definovaným v bodě 28 první odrážce.

▼M10

28b. *Systémem řízení rizik:*

Soubor farmakovigilančních činností a zásahů určených ke zjišťování, popisu, prevenci nebo minimalizaci rizik spojených s léčivým přípravkem, včetně posuzování míry účinnosti těchto činností a zásahů.

28c. *Plánem řízení rizik:*

Podrobný popis systému řízení rizik.

28d. *Farmakovigilančním systémem:*

Systém sledování a hlášení využívaný držiteli rozhodnutí o registraci a členskými státy k plnění úkolů a odpovědností uvedených v hlavě IX a určený ke sledování bezpečnosti registrovaných léčivých přípravků a ke zjišťování jakýchkoli změn v poměru jejich rizika a prospěšnosti.

([1]) Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1.

▼**M10**

28e. *Základním dokumentem farmakovigilančního systému:*

Podrobný popis farmakovigilančního systému používaného držitelem rozhodnutí o registraci pro jeden nebo více registrovaných léčivých přípravků.

▼**M3**

29. *Tradičním rostlinným léčivým přípravkem:*

Rostlinný léčivý přípravek, který splňuje podmínky stanovené v čl. 16a odst. 1.

30. *Rostlinným léčivým přípravkem:*

Jakýkoliv léčivý přípravek obsahující jako účinné složky výhradně jednu či více rostlinných látek nebo jeden či více rostlinných přípravků, nebo jednu či více takových rostlinných látek v kombinaci s jedním či více takovými rostlinnými přípravky.

31. *Rostlinnými látkami:*

Veškeré převážně celé, rozdrobené nebo nařezané rostliny, části rostlin, řasy, houby, lišejníky v nezpracované, obvykle sušené formě, ale někdy i čerstvé. Některé rostlinné exsudáty, které nebyly podrobeny žádnému zvláštnímu zpracování, se rovněž považují za rostlinné látky. Rostlinné látky jsou přesně vymezeny použitou částí rostliny a botanickým názvem podle binomického systému (rod, druh, odrůda a autor).

32. *Rostlinnými přípravky:*

Přípravky získané zpracováním rostlinných látek způsobem jako je extrakce, destilace, lisování, frakcionace, purifikace, zahušťování nebo fermentace. Rostlinné přípravky zahrnují rozdrcené nebo práškované rostlinné látky, tinktury, extrakty, silice, vylisované šťávy a zpracované exsudáty.

▼**M11**

33. *Padělaným léčivým přípravkem:*

Jakýkoli léčivý přípravek s nepravdivým uvedením údajů o jeho:

a) totožnosti, včetně obalu a označení na obalu, názvu nebo složení z hlediska kterékoli složky včetně pomocných látek a síly těchto složek;

b) původu, včetně výrobce, země výroby, země původu nebo držitele rozhodnutí o registraci, nebo

c) historie, včetně záznamů a dokumentů týkajících se využitých distribučních cest.

Tato definice se nevztahuje na nezamýšlené závady v jakosti a není jí dotčeno porušování práv duševního vlastnictví.

▼B

HLAVA II

OBLAST PŮSOBNOSTI

▼M4

Článek 2

1. Tato směrnice se vztahuje na humánní léčivé přípravky určené k uvedení na trh v členských státech, které jsou buď zhotoveny průmyslově, nebo vyrobeny metodou zahrnující průmyslový proces.

2. V případě pochybnosti, jestliže může výrobek s přihlédnutím ke všem svým vlastnostem odpovídat současně definici „léčivého přípravku“ i definici výrobku podléhajícího jiným právním předpisům Společenství, se použije tato směrnice.

▼M11

3. Bez ohledu na odstavec 1 tohoto článku a čl. 3 bod 4 se hlava IV této směrnice vztahuje na výrobu léčivých přípravků určených pouze pro vývoz a na meziprodukty a účinné a pomocné látky.

4. Odstavcem 1 nejsou dotčeny články 52b a 85a.

▼B

Článek 3

Tato směrnice se nevztahuje na

1. léčivé přípravky připravené v lékárně podle lékařského předpisu pro jednotlivého pacienta (běžně známý jako individuálně připravený léčivý přípravek);

2. léčivé přípravky připravené v lékárně v souladu s lékopisnými předpisy, které jsou určené k přímému výdeji pacientům v dané lékárně (běžně známý jako hromadně připravený léčivý přípravek);

▼M4

3. léčivé přípravky určené pro výzkumné a vývojové studie, aniž však je dotčena směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků ([1]);

▼B

4. meziprodukty určené k dalšímu zpracování výrobcem, jemuž bylo uděleno povolení výroby;

5. radionuklidy ve formě uzavřených zářičů;

▼M4

6. plnou krev, plazmu nebo krevní buňky lidského původu s výjimkou plazmy vyrobené metodou zahrnující průmyslový postup.

([1]) Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34.

▼M6

7. jakýkoli léčivý přípravek pro moderní terapii podle nařízení (ES) č. 1394/2007, který je vyroben nestandardně a v souladu se zvláštními standardy jakosti a který je používán v tomtéž členském státě v nemocnici na výlučnou odbornou odpovědnost lékaře s cílem dodržet individuální lékařský požadavek pro daného pacienta.

Výrobu těchto přípravků schvaluje příslušný orgán daného členského státu. Členské státy zajistí, že vnitrostátní požadavky na sledovatelnost a farmakovigilanci a zvláštní standardy jakosti uvedené v tomto bodě jsou rovnocenné požadavkům platným na úrovni Společenství pro léčivé přípravky pro moderní terapii, které musí být registrovány v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky ([1]).

▼B

Článek 4

1. Nic z této směrnice nemění žádným způsobem pravidla Společenství pro radiační ochranu osob podrobujících se lékařskému vyšetření či léčbě nebo pravidla Společenství stanovující základní bezpečnostní normy pro ochranu veřejného zdraví a zdraví pracovníků proti nebezpečí ionizujícího záření.

2. Touto směrnicí není dotčeno rozhodnutí Rady 86/346/EHS ze dne 25. června 1986, kterým se jménem Společenství přijímá Evropská dohoda o výměně léčivých látek lidského původu ([2]).

3. Ustanovení této směrnice neovlivňují pravomoci orgánů členských států v otázce stanovení cen léčivých přípravků či jejich zařazení do vnitrostátního systému zdravotního pojištění na základě zdravotních, hospodářských a sociálních podmínek.

4. Tato směrnice neovlivňuje uplatňování vnitrostátních právních předpisů zakazujících nebo omezujících prodej, výdej nebo použití léčivých přípravků proti početí nebo k vyvolání potratu. Členské státy sdělí Komisi dané vnitrostátní právní předpisy.

▼M6

5. Touto směrnicí a všemi nařízeními, na které se v ní odkazuje, není dotčeno uplatňování vnitrostátních právních předpisů zakazujících nebo omezujících použití jakéhokoli specifického typu lidských nebo zvířecích buněk či prodej, dodání nebo použití léčivých přípravků obsahujících tyto buňky, složených z těchto buněk nebo odvozených z těchto buněk, pokud jsou uplatňovány na základě důvodů, jimiž se nezabývají výše uvedené právní předpisy Společenství. Členské státy oznámí Komisi znění dotyčných vnitrostátních právních předpisů. Komise zveřejní tyto informace v registru.

([1]) Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1. Nařízení ve znění nařízení (ES) č. 1901/2006 (Úř. věst. L 378, 27.12.2006, s. 1).

([2]) Úř. věst. L 207, 30.7.1986, s. 1.

▼M4

Článek 5

1. Členský stát může v souladu s platnými právními předpisy a v případě zvláštní potřeby vyjmout z působnosti této směrnice léčivé přípravky dodané na nevyžádanou objednávku učiněnou v dobré víře, zhotovené v souladu se zadáním schváleného zdravotnického pracovníka a určené pro použití jeho vlastními pacienty na přímou osobní odpovědnost tohoto zdravotnického pracovníka.

2. Členské státy mohou dočasně povolit distribuci neregistrovaného léčivého přípravku jako reakci na předpokládané nebo potvrzené šíření patogenních agens, toxinů, chemických látek nebo jaderného záření, které by mohly způsobit újmu.

3. Aniž je dotčen odstavec 1, přijmou členské státy předpisy, kterými zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci, výrobci a zdravotničtí pracovníci nepodléhali občanskoprávní nebo správní odpovědnosti za jakékoliv důsledky vyplývající z použití léčivého přípravku v jiných než registrovaných indikacích nebo z použití neregistrovaného léčivého přípravku, je-li takové použití doporučeno nebo požadováno příslušným orgánem jako reakce na podezření nebo potvrzení šíření patogenních agens, toxinů, chemických látek nebo jaderného záření, které by mohly způsobit újmu. Tyto předpisy se použijí bez ohledu na to, zda byla udělena vnitrostátní registrace nebo registrace Společenství.

4. Odpovědnost za vadné přípravky, kterou stanoví směrnice Rady 85/374/EHS ze dne 25. července 1985 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se odpovědnosti za vadné výrobky ([1]), není odstavcem 3 dotčena.

▼B

HLAVA III

UVÁDĚNÍ NA TRH

KAPITOLA I

Registrace

Článek 6

▼M5

1. ►M6 ►C1 Žádný léčivý přípravek nesmí být uveden na trh v členském státě, aniž by příslušný orgán daného členského státu vydal v souladu s touto směrnicí rozhodnutí o registraci tohoto přípravku nebo aniž by byla udělena registrace v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004 ve spojení s nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití ([2]) a nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

Byla-li léčivému přípravku udělena první registrace podle prvního pododstavce, musí být pro jakékoliv další síly, lékové formy, cesty podání a další varianty a pro jakékoliv změny a rozšíření udělena

([1]) Úř. věst. L 210, 7.8.1985, s. 29. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí Evropského parlamentu a Rady 1999/34/ES (Úř. věst. L 141, 4.6.1999, s. 20).
([2]) Úř. věst. L 378, 27.12.2006, s. 1.

▼M4

registrace v souladu s prvním pododstavcem nebo musí být zahrnuta do první registrace. Všechny tyto registrace se, zejména pro účely použití čl. 10 odst. 1, považují za součásti téže souhrnné registrace.

1a. Držitel rozhodnutí o registraci odpovídá za uvádění léčivého přípravku na trh. Určení zástupce nezprošťuje držitele rozhodnutí o registraci jeho právní odpovědnosti.

▼B

2. Registrace podle odstavce 1 se požaduje i pro radionuklidové generátory, ►M4 kity ◄, radionuklidové prekurzory radiofarmak a průmyslově vyráběná radiofarmaka.

Článek 7

Registrace se nepožaduje pro radiofarmakum připravené v čase použití osobou nebo zařízením, které jsou podle vnitrostátních právních předpisů oprávněny používat takové léčivé přípravky ve schváleném zdravotnickém zařízení, výhradně z registrovaných radionuklidových generátorů, ►M4 kitů ◄ nebo radionuklidových prekurzorů v souladu s pokyny výrobce.

Článek 8

1. Pro získání registrace léčivého přípravku, která nepodléhá postupu stanovenému nařízením (EHS) č. 2309/93, se příslušnému orgánu daného členského státu předloží žádost.

2. Registrace může být udělena pouze žadateli usazenému ve Společenství.

3. K žádosti se přiloží následující údaje a dokumenty v souladu s přílohou I:

a) jméno nebo firma a adresa nebo sídlo žadatele a případně výrobce;

▼M4

b) název léčivého přípravku;

c) kvalitativní a kvantitativní údaje o všech složkách léčivého přípravku s uvedením jeho mezinárodního nechráněného názvu (INN) doporučeného Světovou zdravotnickou organizací, pokud INN pro léčivý přípravek existuje, nebo s uvedením chemického názvu;

ca) hodnocení potenciálního rizika, které léčivý přípravek představuje pro životní prostředí. Tento vliv se posoudí a v jednotlivých případech se k jeho omezení navrhnou specifická opatření;

▼B

d) popis způsobu výroby;

e) léčebné indikace, kontraindikace a nežádoucí účinky;

f) dávkování, léková forma, způsob a cesta podání a předpokládaná doba použitelnosti;

▼M4

g) důvody pro jakákoliv preventivní a bezpečnostní opatření, která je třeba přijmout při uchovávání léčivého přípravku, jeho podávání pacientům a při likvidaci odpadu, společně s uvedením možných rizik, která léčivý přípravek představuje pro životní prostředí;

h) popis kontrolních metod použitých výrobcem;

▼M11

ha) písemné potvrzení, že výrobce léčivého přípravku ověřil prostřednictvím auditů, že výrobce účinné látky dodržuje zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi v souladu s čl. 46 písm. f). Toto písemné potvrzení musí obsahovat odkaz na datum provedení auditu a prohlášení, že výsledek auditu potvrzuje, že výroba je v souladu se zásadami a pokyny pro správnou výrobní praxi;

▼M4

i) výsledky:

— farmaceutických zkoušek (fyzikálně-chemické, biologické či mikrobiologické),

— předklinických zkoušek (toxikologické a farmakologické),

— klinických hodnocení;

▼M10

ia) souhrn žadatelova farmakovigilančního systému, jehož součástí je:

— důkaz, že žadatel má k dispozici kvalifikovanou osobu odpovědnou za farmakovigilanci,

— členské státy, v nichž tato kvalifikovaná osoba má bydliště a plní své úkoly,

— kontaktní údaje této kvalifikované osoby,

— prohlášení podepsané žadatelem o tom, že má nezbytné prostředky pro plnění úkolů a odpovědností uvedených v hlavě IX,

— odkaz na místo, kde je uchováván základní dokument farmakovigilančního systému pro dotyčný léčivý přípravek;

iaa) plán řízení rizik popisující systém řízení rizik, který žadatel pro dotčený léčivý přípravek zavede, spolu s jeho souhrnem;

▼M4

ib) prohlášení potvrzující, že klinická hodnocení provedená mimo Evropskou unii splňují etické požadavky směrnice 2001/20/ES;

j) souhrn údajů o přípravku podle článku 11, vzor vnějšího obalu obsahujícího údaje stanovené v článku 54 a vnitřního obalu léčivého přípravku obsahujícího údaje stanovené v článku 55 a příbalovou informaci podle článku 59;

▼B

k) doklad o tom, že výrobce má ve své vlastní zemi povolení k výrobě léčivých přípravků;

▼M10

l) kopie těchto dokladů:

— všech rozhodnutí o registraci příslušného léčivého přípravku získaných v jiném členském státě nebo ve třetí zemi, souhrn bezpečnostních údajů, včetně údajů obsažených v pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti, jsou-li k dispozici, a v hlášeních podezření na nežádoucí účinky, společně se seznamem členských států, v nichž je žádost o registraci podaná v souladu s touto směrnicí posuzována,

— souhrnu údajů o přípravku navrženého žadatelem v souladu s článkem 11 nebo schváleného příslušnými orgány členského státu v souladu s článkem 21 a příbalové informace navržené v souladu s článkem 59 nebo schválené příslušnými orgány dotyčného členského státu v souladu s článkem 61,

— podrobnosti o jakémkoli rozhodnutí o zamítnutí registrace v Unii nebo ve třetí zemi a důvody pro takové rozhodnutí;

▼M4

m) kopie všech stanovení léčivého přípravku jako léčivého přípravku pro vzácná onemocnění podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 141/2000 ze dne 16. prosince 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění ([1]), společně s kopií odpovídajícího stanoviska agentury;

▼M10

_____

▼M4

K dokumentům a údajům, které se týkají výsledků farmaceutických a předklinických zkoušek a klinických hodnocení uvedených v prvním pododstavci písm. i), se přiloží podrobné souhrny v souladu s článkem 12.

▼M10

Systém řízení rizik podle prvního pododstavce písm. iaa) musí být přiměřený zjištěným rizikům a potenciálním rizikům dotčeného léčivého přípravku a potřebě poregistračních údajů o bezpečnosti.

Informace uvedené v prvním pododstavci se podle potřeby aktualizují.

▼B

Článek 9

Kromě požadavků uvedených v článcích 8 a 10 odst. 1 musí žádost o registraci radionuklidového generátoru také obsahovat následující informace a údaje:

— obecný popis systému společně s podrobným popisem složek systému, které mohou ovlivnit složení nebo jakost přípravku s dceřinným radionuklidem,

— kvalitativní a kvantitativní údaje o eluátu nebo sublimátu.

([1]) Úř. věst. L 18, 22.1.2000, s. 1.

▼M4

Článek 10

1. Odchylně od čl. 8 odst. 3 písm. i) a aniž je dotčena právní ochrana průmyslového a obchodního vlastnictví, není žadatel povinen předložit výsledky předklinických zkoušek a klinických hodnocení, pokud může prokázat, že léčivý přípravek je generikem referenčního léčivého přípravku, který je nebo byl registrován podle článku 6 v členském státě nebo ve Společenství po dobu nejméně osmi let.

Generikum registrované podle tohoto ustanovení nesmí být uvedeno na trh, dokud neuplyne deset let od první registrace referenčního přípravku.

První pododstavec se také použije, jestliže referenční léčivý přípravek nebyl registrován v členském státě, ve kterém je žádost týkající se generika podána. V tom případě uvede žadatel ve formuláři žádosti jméno členského státu, ve kterém je nebo byl referenční léčivý přípravek registrován. Na vyžádání příslušného orgánu členského státu, ve kterém je žádost podána, předá příslušný orgán jiného členského státu ve lhůtě jednoho měsíce potvrzení, že referenční léčivý přípravek je nebo byl registrován, společně s úplným složením referenčního přípravku a v případě potřeby veškerou další významnou dokumentací.

Desetiletá lhůta uvedená v druhém pododstavci se prodlouží nejvýše na jedenáct let, jestliže držitel rozhodnutí o registraci získá během prvních osmi let z těchto deseti let registraci pro jednu nebo více nových léčebných indikací, které jsou při vědeckém hodnocení před jejich registrací považovány za významný klinický přínos ve srovnání se stávajícími léčebnými postupy.

2. Pro účely tohoto článku se rozumí:

a) „referenčním léčivým přípravkem“ léčivý přípravek registrovaný podle článku 6 v souladu s článkem 8;

b) „generikem“ léčivý přípravek, který má shodné kvalitativní a kvantitativní složení, pokud jde o účinné látky, a shodnou lékovou formu s referenčním léčivým přípravkem a jehož bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem byla prokázána odpovídajícími studiemi biologické dostupnosti. Různé soli, estery, ethery, izomery, směsi izomerů, komplexy nebo deriváty účinné látky se považují za tutéž účinnou látku, pokud se významně neodlišují vlastnostmi týkajícími se bezpečnosti nebo účinnosti. V takových případech musí žadatel předložit doplňující informace poskytující důkaz o bezpečnosti nebo účinnosti různých solí, esterů nebo derivátů registrované účinné látky. Různé perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním se považují za jednu a tutéž lékovou formu. Studie biologické dostupnosti se od žadatele nemusí vyžadovat, může-li prokázat, že generikum splňuje související kritéria stanovená odpovídajícími podrobnými pokyny.

▼M4

3. Jestliže léčivý přípravek neodpovídá definici generika podle odst. 2 písm. b) nebo jeho bioekvivalenci nelze prokázat studiemi biologické dostupnosti nebo v případě změn účinné látky či účinných látek, léčebných indikací, síly, lékové formy nebo cesty podání ve srovnání s referenčním léčivým přípravkem, předloží se výsledky náležitých předklinických zkoušek a klinických hodnocení.

4. Pokud biologický léčivý přípravek, který je podobný referenčnímu biologickému přípravku, nesplňuje podmínky definice generik, zejména kvůli rozdílům v surovinách nebo rozdílům v postupech výroby biologického léčivého přípravku a referenčního biologického léčivého přípravku, musí být předloženy výsledky náležitých předklinických zkoušek a klinických hodnocení týkající se těchto podmínek. Druh a množství doplňujících údajů, které je třeba předložit, musí být v souladu s odpovídajícími kritérii stanovenými v příloze I a souvisejících podrobných pokynech. Výsledky jiných zkoušek a hodnocení z registrační dokumentace referenčního léčivého přípravku není třeba předkládat.

5. Vedle použití odstavce 1 se v případě žádosti o novou indikaci pro dobře zavedenou látku poskytne nekumulativní doba jednoho roku exkluzivity údajů za předpokladu, že byly provedeny významné předklinické a klinické studie ve vztahu k nové indikaci.

6. Provádění studií a hodnocení nezbytných pro použití odstavců 1, 2, 3 a 4 a z toho vyplývající praktické požadavky se nepovažují za porušení patentových práv nebo práv z dodatkových ochranných osvědčení pro léčivé přípravky.

Článek 10a

Odchylně od čl. 8 odst. 3 písm. i) a aniž je dotčena právní ochrana průmyslového a obchodního vlastnictví, není žadatel povinen předložit výsledky předklinických zkoušek nebo klinických hodnocení, pokud může prokázat, že účinné látky léčivého přípravku mají dobře zavedené léčebné použití ve Společenství po dobu alespoň deset let s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti podle podmínek uvedených v příloze I. V tom případě se výsledky zkoušek a hodnocení nahradí vhodnou vědeckou literaturou.

Článek 10b

V případě léčivých přípravků obsahujících účinné látky, které jsou složkami registrovaných léčivých přípravků, ale které dosud nebyly v dané kombinaci použity pro léčebné účely, musí být předloženy v souladu s čl. 8 odst. 3 písm. i) výsledky nových předklinických zkoušek nebo nových klinických hodnocení týkajících se této kombinace, ale není nezbytné předkládat vědecké podklady týkající se každé jednotlivé účinné látky.

▼**M4**

Článek 10c

Držitel rozhodnutí o registraci může po udělení registrace souhlasit s využitím farmaceutických, předklinických a klinických podkladů obsažených v registrační dokumentaci léčivého přípravku pro účely posouzení následných žádostí týkajících se jiných léčivých přípravků, které mají stejné kvalitativní a kvantitativní složení, pokud jde o účinné látky, a stejnou lékovou formu.

Článek 11

Souhrn údajů o přípravku obsahuje následující informace v tomto pořadí:

1. název léčivého přípravku následovaný silou a lékovou formou;

2. kvalitativní a kvantitativní složení, pokud jde o účinné látky a složky pomocných látek, jejichž znalost je podstatná pro správné podání léčivého přípravku. Použije se běžný název nebo chemický název;

3. lékovou formu;

4. klinické údaje:

   4.1 léčebné indikace,

   4.2 dávkování a způsob podání u dospělých a v případě potřeby u dětí,

   4.3 kontraindikace,

   4.4 zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití a v případě imunologických léčivých přípravků veškerá zvláštní opatření, která musí učinit osoby zacházející s těmito přípravky a podávající je pacientům, společně se všemi opatřeními, která musí učinit pacient,

   4.5 interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce,

   4.6 použití při těhotenství a kojení,

   4.7 účinky na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje,

   4.8 nežádoucí účinky,

   4.9 předávkování (příznaky, postupy v naléhavých případech, antidota);

▼M4

5. farmakologické vlastnosti:

   5.1 farmakodynamické vlastnosti,

   5.2 farmakokinetické vlastnosti,

   5.3 předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti;

6. farmaceutické údaje:

   6.1 seznam pomocných látek,

   6.2 hlavní inkompatibility,

   6.3 dobu použitelnosti, v případě potřeby po rekonstituci léčivého přípravku nebo po prvním otevření vnitřního obalu,

   6.4 zvláštní opatření pro uchovávání,

   6.5 druh a obsah vnitřního obalu,

   6.6 v případě potřeby zvláštní opatření pro likvidaci použitého léčivého přípravku nebo odpadu pocházejícího z takového léčivého přípravku;

7. držitele rozhodnutí o registraci;

8. číslo nebo čísla registrace;

9. datum první registrace nebo prodloužení registrace;

10. datum aktualizace textu;

11. u radiofarmak veškeré podrobnosti o vnitřní radiační dozimetrii;

12. u radiofarmak doplňující podrobný návod pro přípravu v čase potřeby a kontrolu jakosti takové přípravy a případně maximální dobu uchovávání, po kterou bude každý meziprodukt jako eluát nebo radiofarmakum připravené k použití odpovídat svým specifikacím.

Pro registrace podle článku 10 nemusí být zahrnuty ty části souhrnu údajů o přípravku referenčního léčivého přípravku týkající se indikací nebo lékových forem, které byly v době uvedení generika na trh ještě chráněny patentovým právem.

▼M10

V případě léčivých přípravků uvedených na seznamu podle článku 23 nařízení (ES) č. 726/2004 musí souhrn údajů o přípravku obsahovat větu: „Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.“ Této větě musí předcházet černý symbol uvedený v článku 23 nařízení (ES) č. 726/2004 a po ní musí následovat vhodné standardizované vysvětlení.

▼M10

U všech léčivých přípravků musí být uveden standardizovaný text výslovně žádající zdravotnické pracovníky, aby hlásili každé podezření na nežádoucí účinek v souladu s vnitrostátním systémem spontánního hlášení uvedeným v čl. 107a odst. 1. Musí být k dispozici různé způsoby hlášení, včetně elektronického hlášení, v souladu s čl. 107a odst. 1 druhým pododstavcem.

▼M4

Článek 12

1. Žadatel zajistí, aby byly podrobné souhrny podle čl. 8 odst. 3 posledního pododstavce před předložením příslušným orgánům sestaveny a podepsány odborníky s nezbytnými technickými nebo odbornými kvalifikacemi, které se uvedou ve stručném životopisu.

2. Osoby mající technické a odborné kvalifikace podle odstavce 1 odůvodní každé použití vědecké literatury podle článku 10a v souladu s podmínkami stanovenými v příloze I.

3. Podrobné souhrny jsou součástí dokumentace, kterou žadatel předkládá příslušným orgánům.

▼B

KAPITOLA 2

Zvláštní ustanovení použitelná pro homeopatické léčivé přípravky

▼M4

Článek 13

1. Členské státy zajistí, aby byly homeopatické léčivé přípravky vyrobené a uváděné na trh ve Společenství povoleny nebo registrovány v souladu s články 14, 15 a 16, s výjimkou případů, kdy byly tyto léčivé přípravky povoleny nebo registrovány podle vnitrostátních právních předpisů před 1. lednem 1994. V případě registrace se použije článek 28 a čl. 29 odst. 1 až 3.

2. Členské státy zavedou zvláštní zjednodušený registrační postup pro homeopatické léčivé přípravky podle článku 14.

▼B

Článek 14

1. Zvláštní zjednodušený registrační postup lze použít pouze na homeopatické léčivé přípravky splňující všechny následující podmínky:

— jsou podávány ústy nebo zevně,

— v označení na obalu léčivého přípravku ani v žádné informaci, která se ho týká, není uvedena žádná zvláštní léčebná indikace,

▼B

— dostatečný stupeň ředění zaručuje bezpečnost léčivého přípravku; zejména nesmí léčivý přípravek obsahovat více než jeden díl matečné tinktury v 10 000 dílech nebo více než jednu setinu nejnižší dávky používané při alopatii s ohledem na účinné látky, jejichž přítomnost v alopatickém léčivém přípravku má za následek povinnost předložit lékařský předpis.

▼M7

Na základě nových vědeckých poznatků může Komise změnit třetí odrážku prvního pododstavce. Toto opatření, jež má za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijme regulativním postupem s kontrolou podle čl. 121 odst. 2a.

▼B

Současně s povolením členské státy určí klasifikaci pro výdej léčivého přípravku.

2. Kritéria a pravidla pro postup stanovená v čl. 4 odst. 4, čl. 17 odst. 1 a v článcích 22 až 26, 112, 116 a 125 se použijí obdobně na zvláštní zjednodušený postup pro registrování homeopatických léčivých přípravků, s výjimkou důkazu léčebné účinnosti.

▼M4

_____

▼B

Článek 15

Žádost o zvláštní zjednodušený registrační postup se může týkat řady léčivých přípravků odvozených od téže základní homeopatické látky nebo látek. S žádostí se předkládají následující dokumenty, aby se doložila zejména farmaceutická jakost a shoda mezi jednotlivými šaržemi daného přípravku:

— vědecký název nebo jiný název základní homeopatické látky nebo látek uvedený v lékopise, společně s uvedením různých cest podání, lékových forem a stupňů ředění, jež mají být povoleny,

▼M4

— dokumentace popisující získání a kontrolu základní homeopatické látky nebo základních homeopatických látek a odůvodňující jejich homeopatické použití na základě vhodných bibliografických podkladů,

▼B

— výrobní a kontrolní dokumentace pro každou lékovou formu a popis způsobu ředění a potenciace,

— povolení výroby pro daný léčivý přípravek,

— kopie všech povolení nebo rozhodnutí o registraci získaných pro tentýž léčivý přípravek v jiných členských státech,

▼M4

— jeden nebo více vzorů vnějšího a vnitřního obalu léčivých přípravků, které mají být povoleny,

▼B

— údaje týkající se stability léčivého přípravku.

▼B

Článek 16

1. Homeopatické léčivé přípravky jiné než ty, které jsou uvedeny v čl. 14 odst. 1, se registrují a označují v souladu ►M4 s články 8, 10, 10a, 10b, 10c a 11 ◄.

2. Členský stát může na svém území v souladu se zásadami a charakteristikami homeopatie, jak je v daném členském státě prováděna, zavést nebo zachovat zvláštní pravidla pro ►M4 předklinické zkoušky ◄ a klinická hodnocení pro homeopatické léčivé přípravky, na něž se nevztahuje čl. 14 odst. 1.

V tomto případě daný členský stát oznámí platná zvláštní pravidla Komisi.

3. Ustanovení hlavy IX jsou použitelná pro homeopatické léčivé přípravky jiné než ty, které jsou uvedeny v čl. 14 odst. 1.

▼M3

KAPITOLA 2A

Zvláštní ustanovení použitelná pro tradiční rostlinné léčivé přípravky

Článek 16a

1. Zřizuje se zjednodušený registrační postup (dále jen „registrace tradičního léčivého přípravku“) pro rostlinné léčivé přípravky, které splňují všechna tato kritéria:

a) jejich indikace odpovídají výhradně indikacím tradičních rostlinných léčivých přípravků, které jsou na základě svého složení a účelu použití určeny a navrženy pro použití bez dohledu lékaře pro diagnostické účely, předepsání nebo pro monitorování léčby;

b) podávají se výhradně v určité síle a dávkování;

c) jsou přípravky určenými k orálnímu, zevnímu nebo inhalačnímu podání;

d) uplynula doba tradičního použití stanovená v čl. 16c odst. 1 písm. c);

e) údaje o tradičním použití léčivého přípravku jsou dostatečné; zejména je prokázáno, že přípravek za daných podmínek použití není škodlivý a že farmakologické účinky nebo účinnost léčivého přípravku jsou věrohodné na základě dlouhodobého používání a zkušeností.

2. Bez ohledu na čl. 1 bod 30 nebrání přítomnost vitamínů nebo minerálů v rostlinném léčivém přípravku registraci podle odstavce 1, je-li bezpečnost vitamínů a minerálů dostatečně prokázána a jejich účinek je doplňující k účinku rostlinných účinných složek s ohledem na uvedené indikace.

3. Pokud však příslušné orgány usoudí, že tradiční rostlinný léčivý přípravek splňuje kritéria pro registraci podle článku 6 nebo registraci podle článku 14, ustanovení této kapitoly se nepoužijí.

▼**M3**

Článek 16b

1. Žadatel a držitel rozhodnutí o registraci musí být usazen ve Společenství.

2. Aby žadatel získal registraci tradičního léčivého přípravku, musí podat žádost příslušnému orgánu daného členského státu.

Článek 16c

1. K žádosti se přiloží:

a) údaje a dokumentace:

i) uvedené v čl. 8 odst. 3 písm. a) až h), j) a k);

ii) výsledky farmaceutických zkoušek uvedených ve druhé odrážce čl. 8 odst. 3 písm. i);

iii) souhrn vlastností přípravku bez údajů uvedených v čl. 11 odst. 4;

iv) v případě kombinací uvedených v čl. 1 bodě 30 nebo čl. 16a odst. 2 údaje uvedené v čl. 16a odst. 1 písm. e) a vztahující se ke kombinaci jako takové; údaje se musí vztahovat také k jednotlivým účinným složkám, jestliže nejsou dostatečně známé;

b) každá registrace nebo povolení získané žadatelem v jiném členském státě či ve třetí zemi pro uvedení léčivého přípravku na trh a podrobnosti o jakémkoliv rozhodnutí o zamítnutí udělení registrace nebo povolení ve Společenství či třetí zemi a důvody takového rozhodnutí;

c) bibliografické údaje nebo odborná zpráva, z nichž vyplývá, že daný léčivý přípravek nebo odpovídající přípravek byl ke dni podání žádosti používán pro léčbu po dobu alespoň 30 let, z toho nejméně 15 let ve Společenství. Na žádost členského státu, v němž byla žádost o registraci tradičního léčivého přípravku podána, vypracuje Výbor pro rostlinné léčivé přípravky stanovisko, je-li prokázání dlouhodobého používání přípravku nebo odpovídajícího přípravku dostatečné. Členský stát předloží související dokumentaci dokládající jeho žádost;

d) bibliografický přehled údajů o bezpečnosti společně s odbornou zprávou, a pokud si je příslušný orgán dodatečně vyžádá, údaje nezbytné pro posouzení bezpečnosti léčivého přípravku.

Příloha I se použije obdobně pro údaje a dokumentaci uvedené v písmenu a).

2. Odpovídající přípravek ve smyslu odst. 1 písm. c) musí mít shodné účinné složky bez ohledu na použité pomocné látky, shodný nebo podobný účel použití, rovnocennou sílu a dávkování a shodnou nebo podobnou cestu podání jako léčivý přípravek, pro který je podána žádost.

▼M3

3. Požadavek na prokázání léčebného použití po dobu 30 let, uvedený v odst. 1 písm. c), je splněn, i když uvedení přípravku na trh nebylo založeno na zvláštní registraci. Obdobně je splněn, jestliže byly počet nebo množství složek v průběhu této doby sníženy.

4. Pokud byl přípravek používán ve Společenství méně než 15 let, ale jinak je způsobilý pro zjednodušenou registraci, předloží jej členský stát, v němž byla žádost o registraci tradičního léčivého přípravku podána, Výboru pro rostlinné léčivé přípravky. Členský stát předloží související dokumentaci dokládající jeho žádost.

Výbor posoudí, zda jsou ostatní kritéria pro zjednodušenou registraci podle článku 16a splněna v celém rozsahu. Jestliže to výbor považuje za možné, vytvoří monografii léčivých rostlin ve Společenství podle čl. 16h odst. 3, ke které řádně přihlédne členský stát, když přijímá konečné rozhodnutí.

Článek 16d

1. Aniž je dotčen čl. 16h odst. 1, použije se kapitola 4 hlavy III obdobně pro registrace udělené podle článku 16a za předpokladu, že

a) monografie léčivých rostlin ve Společenství byla vytvořena podle čl. 16h odst. 3 nebo

b) rostlinný léčivý přípravek sestává z rostlinných látek, rostlinných přípravků nebo jejich kombinací, které jsou obsaženy v seznamu uvedeném v článku 16f.

2. U jiných rostlinných léčivých přípravků uvedených v článku 16a vezme každý členský stát při hodnocení žádosti o registraci tradičního léčivého přípravku v úvahu registrace udělené jiným členským státem v souladu s touto kapitolou.

Článek 16e

1. Registrace tradičního léčivého přípravku se zamítne, jestliže žádost není v souladu s články 16a, 16b nebo 16c nebo je splněna alespoň jedna z těchto podmínek:

a) kvalitativní nebo kvantitativní složení neodpovídá deklarovanému,

b) indikace nejsou v souladu s podmínkami stanovenými v článku 16a,

c) přípravek může být za běžných podmínek použití škodlivý,

d) údaje o tradičním použití nejsou dostatečné, zejména pokud nejsou farmakologické účinky nebo účinnost věrohodné na základě dlouhodobého používání a zkušeností,

▼M3

e) farmaceutická jakost není dostatečně doložena.

2. Příslušné orgány členských států oznámí žadateli, Komisi a každému příslušnému orgánu, jenž to požaduje, každé rozhodnutí o zamítnutí registrace tradičního léčivého přípravku a důvody pro toto zamítnutí.

Článek 16f

1. Seznam rostlinných látek, rostlinných přípravků a jejich kombinací pro použití v tradičních léčivých přípravcích bude vytvořen v souladu s postupem podle čl. 121 odst. 2. Seznam musí pro každou rostlinnou látku obsahovat indikaci, upřesněnou sílu a dávkování, cestu podání a jakékoliv další informace nezbytné pro bezpečné použití rostlinné látky jako tradičního léčivého přípravku.

2. Jestliže se žádost o registraci tradičního léčivého přípravku týká rostlinné látky, rostlinného přípravku nebo jejich kombinace, které jsou obsaženy v seznamu podle odstavce 1, není třeba předkládat údaje uvedené v čl. 16c odst. 1 písm. b), c) a d). Ustanovení čl. 16e odst. 1 písm. c) a d) se nepoužijí.

3. Jestliže rostlinná látka, rostlinný přípravek nebo jejich kombinace jsou ze seznamu uvedeného v odstavci 1 vyškrtnuty, registrace vydané podle odstavce 2 pro rostlinný léčivý přípravek obsahující tuto látku se zruší, pokud nejsou do tří měsíců předloženy údaje a dokumentace podle čl. 16c odst. 1.

Článek 16g

▼M10

1. Ustanovení čl. 3 odst. 1 a 2, čl. 4 odst. 4, čl. 6 odst. 1, článku 12, čl. 17 odst. 1, článků 19, 20, 23, 24, 25, 40 až 52, 70 až 85, 101 až 108b, čl. 111 odst. 1 a 3, článků 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125, čl. 126 druhého pododstavce a článku 127 této směrnice a směrnice Komise 2003/94/ES ze dne 8. října 2003, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky a hodnocené humánní léčivé přípravky ([1]), se použijí obdobně pro registraci tradičního léčivého přípravku udělenou podle této kapitoly.

▼M3

2. Kromě požadavků článků 54 až 65 musí každé označení na obalu a příbalová informace obsahovat údaj, že

a) přípravek je tradiční rostlinný léčivý přípravek pro použití v uvedené indikaci (uvedených indikacích) založený výlučně na dlouhodobém použití a

([1]) Úř. věst. L 262, 14.10.2003, s. 22.

▼M3

b) uživatel by se měl poradit s lékařem nebo kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem, pokud při používání léčivého přípravku přetrvávají příznaky nebo pokud se objeví nežádoucí účinky neuvedené v příbalové informaci.

Členský stát může požadovat, aby v označení na obalu nebo příbalové informaci byla rovněž uvedena povaha dané tradice.

3. Kromě požadavků článků 86 až 99 musí každá reklama na léčivý přípravek registrovaný podle této kapitoly obsahovat toto prohlášení: Tradiční rostlinný přípravek pro použití v uvedené indikaci (uvedených indikacích) založený výlučně na dlouhodobém použití.

Článek 16h

1. Zřizuje se Výbor pro rostlinné léčivé přípravky. Tento výbor je součástí agentury a má tuto působnost:

a) s ohledem na zjednodušené registrace

— plnit úkoly vyplývající z čl. 16c odst. 1 a 4,

— plnit úkoly vyplývající z článku 16d,

— připravovat návrh seznamu rostlinných látek, rostlinných přípravků a jejich kombinací podle čl. 16f odst. 1 a

— vytvářet monografie Společenství pro tradiční rostlinné léčivé přípravky podle odstavce 3 tohoto článku;

b) s ohledem na registrace rostlinných léčivých přípravků vytvářet monografie Společenství pro rostlinné léčivé přípravky podle odstavce 3 tohoto článku;

c) pokud jde o předložení agentuře podle kapitoly 4 hlavy III v souvislosti s rostlinnými léčivými přípravky, podle článku 16a plnit úkoly stanovené v článku 32;

d) jsou-li jiné léčivé přípravky obsahující rostlinné látky předloženy agentuře podle kapitoly 4 hlavy III, vydat případně stanovisko k rostlinné látce.

Výbor pro rostlinné léčivé přípravky plní konečně veškeré další úkoly, které mu uloží právní předpisy Společenství.

Musí být zajištěna odpovídající součinnost s Výborem pro humánní léčivé přípravky, a to postupem, který stanoví výkonný ředitel agentury v souladu s čl. 57 odst. 2 nařízení (EHS) č. 2309/93.

▼M3

2. Každý členský stát jmenuje do Výboru pro rostlinné léčivé přípravky jednoho člena a jednoho náhradníka na období tří let, které může být obnoveno.

Náhradníci členy zastupují a hlasují za ně v jejich nepřítomnosti. Členové a náhradníci jsou vybíráni na základě svých úloh a zkušeností při hodnocení rostlinných léčivých přípravků a zastupují příslušné vnitrostátní orgány.

Uvedený výbor může kooptovat nejvýše pět doplňujících členů vybraných na základě jejich zvláštní vědecké způsobilosti. Tito členové jsou jmenováni na období tří let, které může být obnoveno, a nemají náhradníky.

Se zřetelem ke kooptaci takových členů stanoví uvedený výbor zvláštní doplňující vědeckou způsobilost dodatečného člena (dodatečných členů). Kooptovaní členové jsou vybíráni z odborníků navržených členskými státy nebo agenturou.

Členové uvedeného výboru mohou být doprovázeni odborníky pro zvláštní vědecké a technické oblasti.

3. Výbor pro rostlinné léčivé přípravky vytvoří monografie léčivých rostlin ve Společenství pro rostlinné léčivé přípravky s ohledem na použití čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu ii) a také pro tradiční rostlinné léčivé přípravky. Uvedený výbor nese veškerou další odpovědnost, která je mu uložena podle této kapitoly a dalších právních předpisů Společenství.

Pokud jsou vytvořeny monografie léčivých rostlin ve Společenství ve smyslu tohoto odstavce, musí je členské státy brát v úvahu při hodnocení žádosti. Pokud ještě takové monografie léčivých rostlin ve Společenství nebyly vytvořeny, je možné odkázat na jiné vhodné monografie, publikace nebo údaje.

Pokud jsou vytvořeny nové monografie léčivých rostlin ve Společenství, musí držitel rozhodnutí o registraci zvážit, zda je nezbytné odpovídajícím způsobem změnit registrační dokumentaci. Držitel rozhodnutí o registraci oznámí každou takovou změnu příslušnému orgánu dotčeného členského státu.

Monografie léčivých rostlin se zveřejňují.

4. Obecná ustanovení nařízení (EHS) č. 2309/93 týkající se Výboru pro humánní léčivé přípravky se použijí obdobně pro Výbor pro rostlinné léčivé přípravky.

▼M3

Článek 16i

Komise předloží Evropskému parlamentu a Radě do 30. dubna 2007 zprávu o uplatňování této kapitoly.

Zpráva musí zahrnovat posouzení možného rozšíření registrace tradičního léčivého přípravku na jiné kategorie léčivých přípravků.

▼B

KAPITOLA 3

Postupy týkající se registrace

▼M4

Článek 17

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření pro zajištění toho, aby bylo řízení o registraci léčivých přípravků uzavřeno v maximální lhůtě 210 dnů ode dne podání platné žádosti.

Žádosti o registrace téhož léčivého přípravku ve dvou a více členských státech se podávají podle ►M10 článků 28 ◄ až 39.

2. Pokud členský stát zjistí, že je jiná žádost o registraci téhož léčivého přípravku již posuzována v jiném členském státě, odmítne daný členský stát posouzení žádosti a informuje žadatele, že se použijí ►M10 články 28 ◄ až 39.

Článek 18

Je-li členský stát v souladu s čl. 8 odst. 3 písm. l) informován, že jiný členský stát zaregistroval léčivý přípravek, jenž je předmětem žádosti o registraci v daném členském státě, zamítne tuto žádost, pokud nebyla podána v souladu s ►M10 články 28 ◄ až 39.

▼B

Článek 19

Při hodnocení žádosti předložené ►M4 podle článků 8, 10, 10a, 10b a 10c ◄ příslušné orgány členského státu

1. ověří, zda jsou podklady předložené na podporu žádosti v souladu ►M4 s článkem 8, 10, 10a, 10b a 10c ◄, a přezkoumá, zda jsou splněny podmínky pro vydání rozhodnutí o registraci léčivých přípravků;

2. mohou předložit léčivý přípravek, jeho výchozí suroviny a případně jeho meziprodukty nebo jiné složky ke zkoušení ►M4 Úřední laboratoří pro kontrolu léčivých přípravků nebo laboratoří, kterou členský stát určil k takovému účelu ◄, aby se ujistily, že jsou kontrolní metody použité výrobcem a popsané v údajích přiložených k žádosti podle čl. 8 odst. 3 písm. h) dostatečné;

▼B

3. případně mohou požadovat, aby žadatel doplnil údaje přiložené k žádosti s ohledem na body uvedené ►M4 v čl. 8 odst. 3 a v článcích 10, 10a, 10b a 10c ◄. Pokud příslušné orgány využijí této možnosti, lhůty stanovené v článku 17 se pozastaví, dokud nejsou předloženy požadované doplňující informace. Obdobně se tyto lhůty pozastaví na dobu povolenou případně žadateli pro poskytnutí ústního nebo písemného vysvětlení.

Článek 20

Členské státy provedou veškerá vhodná opatření, aby

a) příslušné orgány ověřily, že výrobci a dovozci léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí jsou schopni je vyrábět v souladu s údaji předloženými podle čl. 8 odst. 3 písm. d) a/nebo provádět kontroly podle metod popsaných v údajích přiložených k žádosti podle čl. 8 odst. 3 písm. h);

b) příslušné orgány mohly povolit výrobcům a dovozcům léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí, aby ►M4 v odůvodněných případech ◄ zadali provedení určitých stupňů výroby a/nebo některé z kontrol uvedených v písmenu a) třetí straně; v takových případech příslušné orgány ověří rovněž dotčené zařízení.

Článek 21

1. Při vydání rozhodnutí o registraci příslušné orgány daného členského státu informují držitele rozhodnutí o registraci o jimi schváleném souhrnu údajů o přípravku.

2. Příslušné orgány přijmou veškerá potřebná opatření, aby byly informace uvedené v souhrnu v souladu s informacemi přijatými při vydání rozhodnutí o registraci nebo následně.

▼M10

3. Příslušné vnitrostátní orgány bez odkladu zpřístupní veřejnosti rozhodnutí o registraci společně s příbalovým informačním letákem a se souhrnem údajů o přípravku a veškeré podmínky stanovené v souladu s články 21a, 22 a 22a společně s případnými lhůtami pro splnění těchto podmínek pro každý léčivý přípravek, který registrovaly.

4. Příslušné vnitrostátní orgány vypracují zprávu o hodnocení a poznámky k registrační dokumentaci s ohledem na výsledky farmaceutických a předklinických zkoušek a klinických hodnocení, systém řízení rizik a farmakovigilanční systém daného léčivého přípravku. Zpráva o hodnocení se aktualizuje, kdykoliv se stanou dostupnými nové informace důležité pro hodnocení jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti daného léčivého přípravku.

▼**M10**

Příslušné vnitrostátní orgány tuto zprávu o hodnocení po odstranění veškerých důvěrných informací obchodní povahy neprodleně zpřístupní veřejnosti společně s odůvodněním svého stanoviska. Odůvodnění musí být poskytnuto odděleně pro každou požadovanou indikaci.

Veřejná zpráva o hodnocení musí obsahovat souhrn napsaný způsobem srozumitelným pro veřejnost. Souhrn musí obsahovat zejména oddíl týkající se podmínek používání léčivého přípravku.

Článek 21a

Vedle článku 19 může být udělení registrace léčivého přípravku vázáno na splnění jedné nebo více z těchto podmínek:

a) přijetí určitých opatření pro zajištění bezpečného užívání léčivého přípravku, jež mají být obsažena v systému řízení rizik;

b) provedení poregistračních studií bezpečnosti;

c) splnění povinností zaznamenávat nebo hlásit podezření na nežádoucí účinky, které jsou přísnější než podmínky uvedené v hlavě IX;

d) jakékoli další podmínky nebo omezení s ohledem na bezpečné a účinné užívání léčivého přípravku;

e) existence přiměřeného farmakovigilančního systému;

f) provést poregistrační studie účinnosti v případech, kdy lze pochybnosti týkající se některých aspektů účinnosti léčivého přípravku odstranit pouze po jeho uvedení na trh. Tato povinnost provést tyto studie se řídí akty v přenesené pravomoci přijatými v souladu s článkem 22b s přihlédnutím k vědeckým pokynům uvedeným v článku 108a.

V rozhodnutí o registraci se podle potřeby stanoví lhůty pro splnění těchto podmínek.

Článek 22

Za výjimečných okolností a po konzultaci se žadatelem může být registrace udělena s výhradou plnění určitých podmínek týkajících se zejména bezpečnosti léčivého přípravku, oznamování veškerých mimořádných událostí v souvislosti s jeho použitím příslušným vnitrostátním orgánům a opatření, která mají být přijata.

▼**M10**

Registrace může být udělena, pouze pokud žadatel může prokázat, že není z objektivních důvodů, které lze ověřit, schopen poskytnout úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti příslušného léčivého přípravku za běžných podmínek použití, a musí být založena na jednom z důvodů uvedených v oddíle 5 části IV přílohy I.

Zachování registrace je spojeno s každoročním přezkumem těchto podmínek.

Článek 22a

1. Po udělení registrace může příslušný vnitrostátní orgán držiteli rozhodnutí o registraci uložit povinnost:

a) provést poregistrační studie bezpečnosti, existují-li pochybnosti týkající se bezpečnostních rizik registrovaného léčivého přípravku. Vztahují-li se stejné pochybnosti k více léčivým přípravkům, vybídne příslušný vnitrostátní orgán po konzultaci s Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv dotčené držitele rozhodnutí o registraci, aby provedli společnou poregistrační studii bezpečnosti;

b) provést poregistrační studii účinnosti, jestliže poznatky o určité chorobě nebo klinické metodologii naznačují, že předchozí hodnocení účinnosti může být třeba podstatně revidovat. Tato povinnost provést poregistrační studii účinnosti se řídí akty v přenesené pravomoci přijatými v souladu s článkem 22b s přihlédnutím k vědeckým pokynům uvedeným v článku 108a.

Uložení této povinnosti musí být řádně odůvodněno, být oznámeno písemně a obsahovat cíle a harmonogram pro předložení a provedení studie.

2. Pokud o to držitel rozhodnutí o registraci požádá do 30 dnů od obdržení písemného oznámení povinnosti, umožní mu příslušný vnitrostátní orgán ve lhůtě, kterou stanoví, podat v písemné vyjádření k uložení této povinnosti.

3. Na základě písemného vyjádření držitele rozhodnutí o registraci příslušný vnitrostátní orgán povinnost odvolá nebo potvrdí. Potvrdí-li příslušný vnitrostátní orgán tuto povinnost, změní se registrace tak, aby obsahovala její splnění jako podmínku registrace, a odpovídajícím způsobem se aktualizuje systém řízení rizik.

Článek 22b

1. Za účelem určení situací, kdy mohou být vyžadovány poregistrační studie účinnosti podle článků 21a a 22a této směrnice, může Komise prostřednictvím aktů v přenesené pravomoci v souladu s článkem 121a a za podmínek uvedených v článcích 121b a 121c přijmout opatření, která doplňují články 21a a 21b.

2. Komise přijímá tyto akty v přenesené pravomoci v souladu s touto směrnicí.

Článek 22c

1. Držitel rozhodnutí o registraci začlení veškeré podmínky uvedené v článku 21a, 22 nebo 22a do svého systému řízení rizik.

▼M10

2. Členské státy informují agenturu o registracích, které udělily s výhradou splnění podmínek podle článků 21a, 22 nebo 22a.

Článek 23

1. Po udělení registrace přihlíží držitel rozhodnutí o registraci, pokud jde o metody výroby a kontroly stanovené v čl. 8 odst. 3 písm. d) a h), k vědeckému a technickému pokroku a provádí veškeré změny, které mohou být potřebné k tomu, aby bylo možné daný léčivý přípravek vyrábět a kontrolovat obecně uznávanými vědeckými metodami.

Tyto změny podléhají schválení příslušným orgánem dotčeného členského státu.

2. Držitel rozhodnutí o registraci neprodleně poskytne příslušnému vnitrostátnímu orgánu veškeré nové informace, které by mohly vést ke změně údajů nebo dokumentů uvedených v čl. 8 odst. 3, článcích 10, 10a, 10b a 11, čl. 32 odst. 5 nebo příloze I.

Držitel rozhodnutí o registraci zejména neprodleně informuje příslušný vnitrostátní orgán o každém zákazu nebo omezení uloženém příslušnými orgány kterékoli země, ve které je dotyčný léčivý přípravek uveden na trh, a sdělí mu veškeré jiné nové informace, které by mohly ovlivnit hodnocení prospěšnosti a rizik dotyčného léčivého přípravku. Mezi takové informace patří pozitivní i negativní výsledky klinických hodnocení nebo jiných studií při všech indikacích a u všech populačních skupin, ať už jsou součástí registrace či nikoli, a rovněž údaje o takovém použití léčivého přípravku, které není v souladu s podmínkami registrace.

3. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby byly informace o přípravku aktualizovány tak, aby odpovídaly aktuálním vědeckým poznatkům včetně závěrů hodnocení a doporučení zveřejněných prostřednictvím evropského webového portálu pro léčivé přípravky vytvořeného podle článku 26 nařízení (ES) č. 726/2004.

4. Aby byl schopen průběžně posuzovat poměr rizika a prospěšnosti, může příslušný vnitrostátní orgán kdykoliv požádat držitele rozhodnutí o registraci, aby předložil údaje prokazující, že poměr rizika a prospěšnosti zůstává příznivý. Držitel rozhodnutí o registraci každé takové žádosti plně a bezodkladně vyhoví.

Příslušný vnitrostátní orgán může kdykoliv požádat držitele rozhodnutí o registraci o poskytnutí kopie základního dokumentu farmakovigilančního systému. Držitel rozhodnutí o registraci tuto kopii poskytne do sedmi dnů od obdržení žádosti.

▼M4

Článek 23a

Po udělení registrace oznámí držitel rozhodnutí o registraci příslušnému orgánu registrujícího členského státu datum skutečného uvedení humánního léčivého přípravku na trh v dotyčném členském státě s ohledem na různé registrované varianty.

▼M12

Přestane-li být přípravek uváděn na trh některého členského státu, ať již dočasně, nebo trvale, oznámí to držitel rozhodnutí o registraci příslušnému orgánu tohoto členského státu. Pokud nenastanou výjimečné okolnosti, musí být takové oznámení učiněno nejméně dva měsíce před přerušením uvádění přípravku na trh. Držitel rozhodnutí o registraci uvědomí příslušný orgán o důvodech takového kroku v souladu s čl. 123 odst. 2.

▼M4

Na žádost příslušného orgánu, zejména v souvislosti s farmakovigilancí, poskytne držitel rozhodnutí o registraci příslušnému orgánu veškeré údaje týkající se objemu prodeje léčivého přípravku a veškeré údaje, které má k dispozici, týkající se objemu předepisování.

▼M8

Článek 23b

▼M13

1. Změny jsou klasifikovány do různých kategorií podle úrovně rizika pro veřejné zdraví a podle potenciálního dopadu na jakost, bezpečnost a účinnost daného léčivého přípravku. Tyto kategorie zahrnují jak změny registrace, které mají největší možný dopad na kvalitu, bezpečnost a účinnost daného léčivého přípravku, tak změny s minimálním nebo žádným dopadem na daný přípravek.

2. Postupy pro posuzování žádostí o změnu musí být přiměřené souvisejícímu riziku a dopadu. Tyto postupy zahrnují jak postupy umožňující provedení změn pouze po schválení na základě celkového vědeckého posouzení, tak postupy, které umožní okamžité provedení změn a následné oznámení držitele rozhodnutí o registraci příslušnému orgánu.

2a. Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 121a za účelem doplnění této směrnice, pokud jde o stanovení:

a) kategorií, do nichž jsou změny klasifikovány; a

b) postupů pro posuzování žádostí o změny registrace.

3. Komise při přijímání aktů v přenesené pravomoci uvedených v tomto článku maximálně usiluje o to, aby bylo možné podat jedinou žádost o jednu nebo více stejných změn týkajících se několika různých registrací.

4. Členské státy mohou i nadále uplatňovat vnitrostátní ustanovení o změnách, která jsou použitelná v okamžiku vstupu nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 ([1]) v platnost, na registrace udělené před 1. lednem 1998 pro lékařské přípravky povolené pouze v daném členském státě. Pokud je lékařskému přípravku, který podléhá vnitrostátním ustanovením podle tohoto článku, následně udělena registrace v jiném členském státě, od příslušného data se na tento lékařský přípravek vztahuje nařízení Komise (ES) č. 1234/2008.

([1]) Nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 ze dne 24. listopadu 2008 o posuzování změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků (Úř. věst. L 334, 12.12.2008, s. 7).

▼M8

5. Pokud se členský stát rozhodne i nadále uplatňovat vnitrostátní ustanovení podle odstavce 4, oznámí to Komisi. Pokud to Komisi neoznámí do 20. ledna 2011, použije se ►M13 nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 ◄.

▼M4

Článek 24

1. Aniž jsou dotčeny odstavce 4 a 5, platí registrace pět let.

2. Registrace může být prodloužena po pěti letech na základě přehodnocení poměru rizika a prospěšnosti příslušným orgánem registrujícího členského státu.

▼M10

K tomuto účelu poskytne držitel rozhodnutí o registraci příslušnému vnitrostátnímu orgánu nejméně devět měsíců před uplynutím platnosti registrace podle odstavce 1 konsolidovanou verzi dokumentace vztahující se k jakosti, bezpečnosti a účinnosti, včetně hodnocení údajů obsažených v hlášeních o podezření na nežádoucí účinky a v pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti předkládaných v souladu s hlavou IX, a informace o všech změnách zavedených od udělení registrace.

3. Je-li platnost registrace prodloužena, je platná po neomezenou dobu, pokud příslušný vnitrostátní orgán na základě oprávněných důvodů souvisejících s farmakovigilancí, včetně expozice nedostatečného počtu pacientů dotyčnému léčivému přípravku, nerozhodne o opětovném prodloužení platnosti registrace o pět let podle odstavce 2.

▼M4

4. Každá registrace, po jejímž udělení nenásleduje do tří let skutečné uvedení humánního léčivého přípravku na trh v registrujícím členském státě, pozbývá platnosti.

5. Pokud registrovaný přípravek, který byl uveden na trh v registrujícím členském státě, není nadále skutečně přítomen na trhu po dobu tří po sobě jdoucích let, pozbývá registrace tohoto přípravku platnosti.

6. Příslušný orgán může za výjimečných okolností a z důvodů ochrany veřejného zdraví udělit výjimky z odstavců 4 a 5. Tyto výjimky musí být řádně odůvodněné.

▼B

Článek 25

Registrace nemá vliv na občanskoprávní a trestněprávní odpovědnost výrobce a případně držitele rozhodnutí o registraci.

▼M4

Článek 26

1. Registrace se zamítne, jestliže je po ověření údajů a dokumentů uvedených v článcích 8, 10, 10a, 10b a 10c zřejmé, že

a) poměr rizika a prospěšnosti není považován za příznivý nebo

b) léčebná účinnost léčivého přípravku není žadatelem dostatečně doložena nebo

c) kvalitativní a kvantitativní složení léčivého přípravku neodpovídá deklarovanému.

▼M4

2. Registrace se rovněž zamítne, jestliže nejsou údaje nebo dokumenty předložené na podporu žádosti v souladu s články 8, 10, 10a, 10b a 10c.

3. Žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci odpovídá za správnost předložených dokumentů a údajů.

▼M10

———————

▼M4

Článek 27

▼M10

1. Zřizuje se koordinační skupina pro tyto účely:

a) posuzování veškerých otázek týkajících se registrace léčivého přípravku ve dvou nebo více členských státech v souladu s postupy stanovenými v kapitole 4;

b) posuzování otázek týkajících se farmakovigilance léčivých přípravků v případě, kdy rozhodnutí o registraci vydávají členské státy v souladu s články 107c, 107e, 107g, 107k a 107q;

c) posuzování otázek týkajících se změn registrací udělených členskými státy podle čl. 35 odst. 1.

Agentura zajišťuje sekretariát této koordinační skupiny.

Při plnění jeho svých úkolů v oblasti farmakovigilance, včetně schvalování a sledování systémů řízení rizik, se koordinační skupina opírá o vědecká posouzení a doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv, uvedeného v čl. 56 odst. 1 písm. aa) nařízení (ES) č. 726/2004.

2. Koordinační skupina se skládá z jednoho zástupce z každého členského státu jmenovaného na dobu tří let, který může být jmenováni opakovaně. Členské státy mohou jmenovat náhradníka na dobu tří let, který může být jmenován opakovaně. Členové koordinační skupiny mohou být doprovázeni odborníky.

Členové koordinační skupiny a odborníci vycházejí při plnění svých úkolů z vědeckých a regulačních zdrojů, jež jsou dostupné příslušným vnitrostátním orgánům. Každý příslušný vnitrostátní orgán sleduje odbornou úroveň prováděných hodnocení a usnadňuje činnost jmenovaných členů koordinační skupiny a odborníků.

Pokud jde o transparentnost a o nezávislost jejích členů, vztahuje se na koordinační skupinu článek 63 nařízení (ES) č. 726/2004.

▼M4

3. Koordinační skupina přijme svůj jednací řád, který vstoupí v platnost po vydání příznivého stanoviska Komise. Tento jednací řád se zveřejní.

▼M10

4. Výkonný ředitel agentury nebo jeho zástupce a zástupci Komise jsou oprávnění účastnit se všech zasedání koordinační skupiny.

5. Členové koordinační skupiny zajistí náležitou koordinaci mezi úkoly skupiny a prací příslušných vnitrostátních orgánů, včetně poradních subjektů zabývajících se registrací.

6. Není-li v této směrnici stanoveno jinak, vynaloží členské státy zastoupené v koordinační skupině veškeré úsilí k tomu, aby dosáhly konsensem postoje ke všem opatřením, která mají být přijata. Není-li možné dosáhnout konsensu, platí postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině.

7. Členové koordinační skupiny musí v souvislosti s informacemi, na které se vztahuje profesní tajemství, zachovávat mlčenlivost i po ukončení své činnosti.

KAPITOLA 4

Postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup

▼M4

Článek 28

1. K udělení registrace léčivého přípravku ve více než jednom členském státě podá žadatel v těchto členských státech žádost založenou na totožné registrační dokumentaci. Registrační dokumentace obsahuje informace a dokumenty uvedené v článcích 8, 10, 10a, 10b, 10c a 11. Předložené dokumenty obsahují seznam členských států, kterých se žádost týká.

Žadatel požádá jeden členský stát, aby jednal jako „referenční členský stát“ a aby připravil zprávu o hodnocení léčivého přípravku podle odstavce 2 nebo 3.

2. Pokud léčivý přípravek již byl v okamžiku podání žádosti registrován, uzná daný členský stát registraci udělenou referenčním členským státem. Za tímto účelem požádá držitel rozhodnutí o registraci referenční členský stát, aby buď připravil zprávu o hodnocení léčivého přípravku, nebo aby v případě potřeby aktualizoval stávající zprávu o hodnocení. Referenční členský stát připraví nebo aktualizuje zprávu o hodnocení do 90 dnů od obdržení platné žádosti. Zpráva o hodnocení společně se schváleným souhrnem údajů o přípravku, označením na obalech a příbalovou informací se zašle danému členskému státu a žadateli.

3. V případě, že léčivý přípravek v okamžiku podání žádosti registrován nebyl, požádá žadatel referenční členský stát, aby připravil návrh zprávy o hodnocení, návrh souhrnu údajů o přípravku a návrhy označení na obalech a příbalové informace. Referenční členský stát připraví návrhy těchto dokumentů do 120 dnů od obdržení platné žádosti a zašle je daným členským státům a žadateli.

▼M4

4. Do 90 dnů od obdržení dokumentů uvedených v odstavcích 2 a 3 schválí dotyčné členské státy zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na obalech a příbalovou informaci a uvědomí o tom referenční členský stát. Referenční členský stát zaznamená dohodu všech stran, uzavře postup a vyrozumí o tom žadatele.

5. Každý členský stát, ve kterém byla podána žádost podle odstavce 1, přijme do 30 dnů od potvrzení shody rozhodnutí v souladu se schválenou zprávou o hodnocení a souhrnem údajů o přípravku, označením na obalech a příbalovou informací v podobě, v jaké byly schváleny.

Článek 29

1. Jestliže v době stanovené v čl. 28 odst. 4 nemůže členský stát schválit zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na obalech a příbalovou informaci z důvodů potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví, předá podrobné odůvodnění svého postoje referenčnímu členskému státu, ostatním dotčeným členským státům a žadateli. Body, na něž je rozdílný názor, se neprodleně předloží koordinační skupině.

2. Komise přijme pokyny, které definují potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví.

3. V rámci koordinační skupiny všechny členské státy uvedené v odstavci 1 maximálně usilují o dosažení dohody o opatřeních, která je třeba přijmout. Poskytnou žadateli příležitost vyjádřit své stanovisko ústně nebo písemně. Pokud během 60 dní od oznámení bodů, na něž je rozdílný názor, dosáhnou členské státy dohody, zaznamená referenční členský stát dohodu, uzavře postup a vyrozumí o tom žadatele. Použije se čl. 28 odst. 5.

4. Pokud členské státy nedosáhnou dohody ve lhůtě 60 dnů stanovené v odstavci 3, je neprodleně uvědomena agentura s ohledem na uplatnění postupu podle článků 32, 33 a 34. Agentuře se předloží podrobný popis otázek, u nichž členské státy nemohly dosáhnout dohody, a důvody jejich rozdílných názorů. Kopie se zašle žadateli.

5. Jakmile je žadatel informován, že byla záležitost předložena agentuře, neprodleně předá agentuře kopii informací a dokumentů podle čl. 28 odst. 1 prvního pododstavce.

6. Za okolností uvedených v odstavci 4 mohou členské státy, které schválily zprávu o hodnocení, návrh souhrnu údajů o přípravku, označení na obalech a příbalové informace referenčního členského státu, na žádost žadatele zaregistrovat léčivý přípravek, aniž by vyčkaly výsledku postupu podle článku 32. V takovém případě není vydanou registrací dotčen výsledek postupu.

▼M4

Článek 30

1. Jestliže byly v souladu s články 8, 10, 10a, 10b, 10c a 11 podány dvě nebo více žádostí o registraci určitého léčivého přípravku a členské státy přijaly rozdílná rozhodnutí o registraci léčivého přípravku či o jejím pozastavení nebo zrušení, mohou členský stát, Komise, žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci předložit záležitost Výboru pro humánní léčivé přípravky (dále jen „výbor“) k uplatnění postupu stanoveného v článcích 32, 33 a 34.

2. Na podporu harmonizace léčivých přípravků registrovaných ve Společenství předají členské státy každý rok koordinační skupině seznam léčivých přípravků, pro které by měl být vypracován harmonizovaný souhrn údajů o přípravku.

Koordinační skupina sestaví seznam s přihlédnutím k návrhům všech členských států a předá jej Komisi.

Komise nebo členský stát, ve shodě s agenturou a s přihlédnutím k názorům zúčastněných stran, mohou tyto přípravky předložit výboru v souladu s odstavcem 1.

Článek 31

1. ►M10 Členské státy, Komise, žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci ve zvláštních případech, které se týkají zájmů Unie, předloží záležitost výboru k uplatnění postupu stanoveného v článcích 32, 33 a 34 před tím, než je přijato jakékoliv rozhodnutí o žádosti o registraci nebo o pozastavení či zrušení registrace nebo o jakékoliv jiné změně registrace, která se jeví nutná. ◄

▼M10

Pokud předložení vychází z hodnocení farmakovigilančních údajů registrovaného léčivého přípravku, postoupí se věc Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv a lze použít čl. 107j odst. 2. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv vydá doporučení postupem stanoveným v článku 32. Konečné doporučení se zasílá Výboru pro humánní léčivé přípravky nebo koordinační skupině, podle okolností, a použije se postup stanovený v článku 107k.

▼M12

Pokud je však splněno některé z kritérií uvedených v čl. 107i odst. 1, použije se postup stanovený v článcích 107i až 107k.

▼M4

Daný členský stát nebo Komise jasně vymezí otázku, která se předkládá výboru k přezkoumání, a vyrozumí žadatele nebo držitele rozhodnutí o registraci.

Členské státy a žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci předají výboru veškeré dostupné informace týkající se dané záležitosti.

▼M12

2. Jestliže se přezkoumání výborem týká skupiny léčivých přípravků nebo terapeutické skupiny, může agentura omezit postup na určité specifické části registrace.

V tom případě se pro tyto léčivé přípravky použije článek 35, pouze pokud se na ně vztahují registrační postupy uvedené v této kapitole.

Týká-li se postup zahájený podle tohoto článku skupiny léčivých přípravků nebo terapeutické skupiny, zahrnou se do něj i léčivé přípravky registrované podle nařízení (ES) č. 726/2004, které do dané skupiny patří.

3. Aniž je dotčen odstavec 1, je-li v jakékoli fázi postupu nezbytné přijmout naléhavá opatření za účelem ochrany veřejného zdraví, může členský stát pozastavit registraci dotyčného léčivého přípravku a zakázat jeho používání na svém území až do přijetí konečného rozhodnutí. Nejpozději následující pracovní den uvědomí Komisi, agenturu a ostatní členské státy o důvodech svého opatření.

4. Zahrnuje-li postup zahájený podle tohoto článku v souladu s odstavcem 2 i léčivé přípravky registrované podle nařízení (ES) č. 726/2004 a je-li v jakékoli fázi tohoto postupu nezbytné přijmout naléhavá opatření za účelem ochrany veřejného zdraví, může Komise pozastavit registraci dotyčného léčivého přípravku a zakázat jeho používání až do přijetí konečného rozhodnutí. Nejpozději následující pracovní den Komise uvědomí agenturu a členské státy o důvodech svého opatření.

▼M4

Článek 32

1. Odkazuje-li se na postup stanovený v tomto článku, přezkoumá výbor danou záležitost a vydá odůvodněné stanovisko do 60 dnů ode dne, kdy mu záležitost byla předložena.

V případech předložených výboru v souladu s články 30 a 31 může však výbor s přihlédnutím k názorům žadatelů nebo držitelů rozhodnutí o registraci tuto lhůtu prodloužit o dodatečnou dobu až 90 dnů.

V naléhavých případech může výbor na návrh svého předsedy stanovit kratší lhůtu.

2. K přezkoumání záležitosti jmenuje výbor jednoho ze svých členů zpravodajem. Výbor může také určit jednotlivé odborníky k poradám o zvláštních otázkách. Při jmenování odborníků vymezí výbor jejich úkoly a určí lhůtu pro jejich splnění.

3. Před vydáním stanoviska poskytne výbor žadateli nebo držiteli rozhodnutí o registraci příležitost podat písemné nebo ústní vysvětlení ve lhůtě, kterou výbor určí.

Ke stanovisku výboru musí být přiložen návrh souhrnu údajů o přípravku pro daný přípravek a návrhy označení na obalech a příbalové informace.

▼M4

Výbor může v případě potřeby vyzvat jakoukoliv jinou osobu, aby mu poskytla informace o projednávané záležitosti.

Výbor může pozastavit běh lhůt uvedených v odstavci 1, aby žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci mohl připravit vysvětlení.

4. Agentura neprodleně vyrozumí žadatele nebo držitele rozhodnutí o registraci, pokud výbor dojde ke stanovisku, že

a) žádost nesplňuje kritéria pro registraci, nebo

b) souhrn údajů o přípravku navržený žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci podle článku 11 by měl být změněn, nebo

c) registrace by měla být udělena podmíněně s ohledem na podmínky, které jsou považovány za podstatné pro bezpečné a účinné použití léčivého přípravku včetně farmakovigilance, nebo

d) registrace by měla být pozastavena, změněna nebo zrušena.

Do 15 dnů od obdržení stanoviska může žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci písemně oznámit agentuře svůj úmysl požádat o přehodnocení stanoviska. V takovém případě předá agentuře podrobné odůvodnění této žádosti do 60 dnů od obdržení stanoviska.

Do 60 dnů od obdržení odůvodnění žádosti přezkoumá výbor své stanovisko v souladu s čl. 62 odst. 1 čtvrtým pododstavcem nařízení (ES) č. 726/2004. Důvody pro dosažené závěry se připojí ke zprávě o hodnocení uvedené v odstavci 5 tohoto článku.

5. Do 15 dnů od přijetí konečného stanoviska výboru předá agentura toto stanovisko členským státům, Komisi a žadateli nebo držiteli rozhodnutí o registraci společně se zprávou popisující hodnocení léčivého přípravku a uvádějící důvody pro závěry výboru.

V případě stanoviska ve prospěch udělení nebo zachování registrace daného léčivého přípravku a jeho uvedení na trh se ke stanovisku přiloží následující dokumenty:

a) návrh souhrnu údajů o přípravku podle článku 11,

b) veškeré podmínky ovlivňující registraci ve smyslu odst. 4 písm. c),

c) podrobnosti o veškerých doporučených podmínkách nebo omezeních s ohledem na bezpečné a účinné použití léčivého přípravku,

d) návrhy označení na obalech a příbalové informace.

▼B

Článek 33

Do ►M4 15 dnů ◄ od obdržení stanoviska připraví Komise s přihlédnutím k právním předpisům Společenství návrh rozhodnutí k dané žádosti.

V případě návrhu rozhodnutí, který předpokládá udělení registrace, se přiloží dokumenty uvedené ►M4 v čl. 32 odst. 5 druhém pododstavci ◄.

▼B

Pokud výjimečně návrh rozhodnutí není v souladu se stanoviskem agentury, Komise rovněž přiloží podrobné vysvětlení důvodů rozdílů.

Návrh rozhodnutí se předá členským státům a žadateli ►M4 nebo držiteli rozhodnutí o registraci ◄.

▼M4

Článek 34

1. Komise přijme konečné rozhodnutí postupem podle čl. 121 odst. 3 do 15 dnů od ukončení tohoto postupu.

2. Jednací řád stálého výboru zřízeného podle čl. 121 odst. 1 se upraví tak, aby bylo přihlédnuto k úkolům, které mu jsou přiděleny podle této kapitoly.

Tyto úpravy zahrnují:

a) s výjimkou případů uvedených v čl. 33 třetím pododstavci se stanovisko stálého výboru vydává písemně;

b) členské státy mají 22 dnů na podání svých písemných připomínek k návrhu rozhodnutí Komisi. Má-li však být rozhodnutí přijato neodkladně, může předseda stanovit kratší lhůtu podle stupně naléhavosti. Tato lhůta nesmí být kratší než pět dnů, pokud nejde o výjimečné okolnosti;

c) členské státy mají možnost písemně požádat, aby byl návrh rozhodnutí projednán na plenární schůzi stálého výboru.

Pokud podle názoru Komise vyvolávají písemné připomínky členského státu důležité nové otázky vědecké nebo technické povahy, kterými se stanovisko vydané agenturou nezabývalo, pozastaví předseda postup a postoupí žádost zpět agentuře k dalšímu zvážení.

Ustanovení nezbytná pro provedení tohoto odstavce přijme Komise postupem podle čl. 121 odst. 2.

3. Rozhodnutí podle odstavce 1 je určeno všem členským státům a sdělí se pro informaci držiteli rozhodnutí o registraci nebo žadateli. Dotčené členské státy a referenční členský stát do 30 dnů od oznámení rozhodnutí buď udělí, nebo zruší registraci či provedou veškeré změny registrace nezbytné pro dosažení souladu s rozhodnutím, a přitom na rozhodnutí odkáží. Informují o tom Komisi a agenturu.

▼M12

Zahrnuje-li postup zahájený podle článku 31 i léčivé přípravky registrované v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004 podle čl. 31 odst. 2 třetího pododstavce této směrnice, přijme Komise, je-li to nezbytné, rozhodnutí o změně, pozastavení nebo zrušení registrace nebo zamítnutí prodloužení platnosti dotčených registrací.

▼B

Článek 35

1. Jakákoliv žádost držitele rozhodnutí o registraci o změnu registrace, která byla udělena podle ustanovení této kapitoly, se předloží všem členským státům, které daný léčivý přípravek dříve zaregistrovaly.

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

2. Postup uvedený v článcích 32, 33 a 34 se použije obdobně pro změny registrace v případě arbitráže předložené Komisi.

▼M10

_____

▼B

Článek 37

►M12 Článek 35 se použije ◄ obdobně na léčivé přípravky zaregistrované členskými státy před 1. lednem 1995 na základě stanoviska výboru vydaného podle článku 4 směrnice 87/22/EHS.

Článek 38

1. Agentura zveřejní výroční zprávu o uplatňování postupů uvedených v této kapitole a předá tuto zprávu pro informaci Evropskému parlamentu a Radě.

▼M4

2. Nejméně každých deset let zveřejní Komise zprávu o zkušenostech získaných na základě postupů popsaných v této kapitole a navrhne veškeré změny, které mohou být potřebné pro zdokonalení těchto postupů. Komise předloží tuto zprávu Evropskému parlamentu a Radě.

Článek 39

Ustanovení čl. 29 odst. 4, 5 a 6 a články 30 až 34 se nevztahují na homeopatické léčivé přípravky uvedené v článku 14.

Články 28 až 34 se nevztahují na homeopatické léčivé přípravky uvedené v čl. 16 odst. 2.

▼B

HLAVA IV

VÝROBA A DOVOZ

Článek 40

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby výroba léčivých přípravků na jejich území podléhala povolení. Toto povolení výroby se vyžaduje i pro léčivé přípravky určené pro vývoz.

2. Povolení uvedené v odstavci 1 se vyžaduje jak pro úplnou, tak pro dílčí výrobu a pro různé postupy přebalování, balení nebo úpravy balení.

Toto povolení se však nepožaduje pro přípravu, přebalování, změny v balení nebo pro úpravu balení, pokud jsou tyto postupy prováděny pouze za účelem výdeje lékárníky v lékárnách nebo osobami, kterým bylo v členských státech právními předpisy povoleno takové postupy provádět.

▼B

3. Povolení uvedené v odstavci 1 se rovněž požaduje pro dovoz do členského státu ze třetích zemí; tato hlava a článek 118 se na takový dovoz použijí stejně jako na výrobu.

▼M11

4. Členské státy vloží informace o povolení uvedeném v odstavci 1 tohoto článku do databáze Unie uvedené v čl. 111 odst. 6.

▼B

Článek 41

Aby žadatel získal povolení výroby, musí splnit alespoň tyto požadavky:

a) specifikovat léčivé přípravky a lékové formy, které mají být vyráběny nebo dováženy, a také místo, kde mají být vyráběny a/nebo kontrolovány;

b) mít k dispozici pro výrobu nebo dovoz výše uvedených léčivých přípravků vhodné a dostatečné prostory, technické vybavení a kontrolní zařízení vyhovující požadavkům právních předpisů, které daný členský stát stanoví jak pro výrobu a kontrolu, tak pro skladování přípravků v souladu s článkem 20;

c) mít k dispozici služby alespoň jedné kvalifikované osoby ve smyslu článku 48.

Žadatel ve své žádosti uvede údaje dokládající splnění výše uvedených požadavků.

Článek 42

1. Příslušný orgán členského státu nevydá povolení výroby, dokud se prostřednictvím šetření provedeného svými zástupci nepřesvědčí o správnosti údajů poskytnutých podle článku 41.

2. Za účelem zajištění souladu s požadavky uvedenými v článku 41 může být povolení podmíněno splněním určitých závazků uložených buď při udělení povolení, nebo později.

3. Povolení platí pouze pro prostory uvedené v žádosti a pro léčivé přípravky a lékové formy uvedené v téže žádosti.

Článek 43

Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby doba potřebná k udělení povolení výroby nepřekročila 90 dnů ode dne, kdy příslušný orgán obdržel žádost.

Článek 44

Jestliže držitel povolení výroby žádá o změnu kteréhokoliv z údajů uvedených v čl. 41 odst. 1 písm. a) a b), doba potřebná pro vyřízení tohoto požadavku nesmí překročit 30 dnů. Ve výjimečných případech může být tato lhůta prodloužena na 90 dnů.

▼B

Článek 45

Příslušný orgán členského státu může vyžadovat od žadatele další informace týkající se údajů předložených podle článku 41 a kvalifikované osoby uvedené v článku 48; pokud příslušný orgán využije tohoto práva, lhůty uvedené v článcích 43 a 44 se pozastaví, dokud nejsou dodány požadované doplňující údaje.

Článek 46

Držitel povolení výroby je povinen alespoň

a) mít k dispozici pracovníky, kteří splňují požadavky právních předpisů platných v daném členském státě týkajících se výroby a kontrol;

b) zacházet s registrovanými léčivými přípravky jen v souladu s právními předpisy daných členských států;

c) předem oznámit příslušnému orgánu jakékoliv zamýšlené změny kteréhokoliv z údajů předložených podle článku 41; příslušný orgán musí být v každém případě okamžitě informován, pokud je kvalifikovaná osoba uvedená v článku 48 neočekávaně nahrazena;

d) umožnit zástupcům příslušného orgánu daného členského státu kdykoli přístup do svých prostor;

e) umožnit kvalifikované osobě uvedené v článku 48 vykonávat své povinnosti, například jí dát k dispozici veškerá potřebná zařízení;

▼M11

f) dodržovat zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro léčivé přípravky a používat jen účinné látky, které byly vyrobeny v souladu se správnou výrobní praxí pro účinné látky a distribuovány v souladu se správnými distribučními praxemi pro účinné látky. Za tímto účelem ověří držitel povolení výroby, zda výrobce a distributoři účinných látek dodržují správnou výrobní praxi a správné distribuční praxe provedením auditů v místech výroby a distribuce účinných látek. Držitel povolení výroby toto dodržování ověří sám nebo, aniž je dotčena jeho odpovědnost podle této směrnice, prostřednictvím subjektu jednajícího na jeho účet na základě smlouvy.

Vhodnost pomocných látek k použití v léčivých přípravcích zajistí držitel povolení výroby zjištěním, jaká je náležitá správná výrobní praxe. Toto zjistí na základě formalizovaného posouzení rizika v souladu s platnými pokyny uvedenými v čl. 47 pátém pododstavci. Při posuzování rizika se zohlední požadavky podle jiných vhodných systémů jakosti, jakož i původ a zamýšlené použití pomocných látek a dřívější výskyt závad v jakosti. Držitel povolení výroby zajistí, aby byla takto zjištěná správná výrobní praxe uplatňována. Držitel povolení výroby dokumentuje opatření přijatá podle tohoto odstavce;

▼M11

g) neprodleně informovat příslušný orgán a držitele rozhodnutí o registraci, dozví-li se o léčivých přípravcích spadajících do působnosti jeho povolení výroby, které jsou padělané nebo u nichž existuje podezření, že jsou padělané, bez ohledu na to, zda byly tyto léčivé přípravky distribuovány legálním dodavatelským řetězcem či nelegálními cestami, včetně nelegálního prodeje prostřednictvím služeb informační společnosti;

h) ověřit, zda jsou výrobci, dovozci a distributoři, od nichž získává účinné látky, zaregistrováni u příslušného orgánu členského státu, v němž jsou usazeni;

i) ověřit pravost a jakost účinných látek a pomocných látek.

▼M4

Článek 46a

1. Pro účely této směrnice zahrnuje výroba účinných látek použitých jako výchozí suroviny jak úplnou, tak dílčí výrobu nebo dovoz účinné látky použité jako výchozí surovina ve smyslu části I bodu 3.2.1.1 písm. b) přílohy I a různé procesy rozdělování, balení nebo úpravy balení před jejím použitím v léčivém přípravku, včetně přebalování a přeznačování, které provádí distributor výchozích surovin.

▼M7

2. Komise může upravit odstavec 1 za účelem přizpůsobení vědeckému a technickému pokroku. Toto opatření, jež má za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijme regulativním postupem s kontrolou podle čl. 121 odst. 2a.

▼M11

Článek 46b

1. Členské státy přijmou vhodná opatření, aby výroba, dovoz a distribuce účinných látek na jejich území, včetně účinných látek určených pro vývoz, byly v souladu se správnou výrobní praxí a správnými distribučními praxemi pro účinné látky.

2. Účinné látky se smějí dovážet, pouze jsou-li splněny tyto podmínky:

a) účinné látky byly vyrobeny v souladu se standardy správné výrobní praxe, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům stanoveným Unií podle čl. 47 třetího pododstavce, a

b) k účinným látkám je připojeno písemné potvrzení příslušného orgánu vyvážející třetí země, že:

i) standardy správné výrobní praxe platné pro závod, v němž se vyvážená účinná látka vyrábí, jsou přinejmenším rovnocenné normám stanoveným Unií podle čl. 47 třetího pododstavce,

ii) dotyčný výrobní závod podléhá pravidelné, důkladné a transparentní kontrole a účinnému uplatňování správné výrobní praxe, včetně opakovaných a neohlášených inspekcí, což zajišťuje ochranu veřejného zdraví přinejmenším rovnocennou ochraně poskytované v rámci Unie, a

▼M11

iii) v případě, že je zjištěn nesoulad, vyvážející třetí země informace o tomto zjištění neprodleně oznámí Unii.

Tímto písemným potvrzením nejsou dotčeny povinnosti stanovené v článku 8 a čl. 46 písm. f).

3. Požadavek stanovený v odst. 2 písm. b) se nepoužije, je-li vyvážející země zapsána na seznamu uvedeném v článku 111b.

4. Ve výjimečných případech, a je-li to nezbytné k zajištění dostupnosti léčivých přípravků, může kterýkoli členský stát upustit od uplatnění povinnosti stanovené v odst. 2 písm. b) tohoto článku na období nepřekračující délku platnosti osvědčení správné výrobní praxe, pokud inspekce členského státu v závodě vyrábějícím účinnou látku shledala, že dodržuje zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi stanovené na základě čl. 47 třetího pododstavce. Členské státy o využití této možnosti informují Komisi.

▼B

Článek 47

▼M7

Zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro léčivé přípravky podle čl. 46 písm. f) se přijmou formou směrnice. Toto opatření, jež má za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice jejím doplněním, se přijme regulativním postupem s kontrolou podle čl. 121 odst. 2a.

▼B

Podrobné pokyny v souladu s uvedenými zásadami Komise zveřejní a v případě potřeby pozmění tak, aby bylo přihlédnuto k technickému a vědeckému pokroku.

▼M11

Komise přijme prostřednictvím aktů v přenesené pravomoci v souladu s článkem 121a a za podmínek stanovených v článcích 121b a 121c zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi a správné distribuční praxe pro účinné látky podle čl. 46 písm. f) prvního pododstavce a článku 46b.

Zásady správných distribučních praxí pro účinné látky podle čl. 46 písm. f) prvního pododstavce přijme Komise ve formě pokynů.

Komise přijme pokyny k provádění formalizovaného posouzení rizika za účelem zjištění náležité správné výrobní praxe pro pomocné látky uvedené v čl. 46 písm. f) druhém pododstavci.

Článek 47a

1. Ochranné prvky podle čl. 54 písm. o) nesmějí být zčásti ani zcela odstraněny nebo překryty, nejsou-li splněny tyto podmínky:

a) držitel povolení výroby před částečným nebo úplným odstraněním či překrytím těchto ochranných prvků ověří, že dotyčný léčivý přípravek je pravý a že s ním nebylo nijak manipulováno;

▼M11

b) držitel povolení výroby splní požadavky stanovené v čl. 54 písm. o) nahrazením těchto ochranných prvků ochrannými prvky, které jsou rovnocenné, pokud jde o možnost ověřit pravost léčivého přípravku, identifikovat ho a prokázat, zda s ním bylo manipulováno. Toto nahrazení musí být provedeno bez otevření vnitřního obalu definovaného v čl. 1 bodě 23.

Ochranné prvky se považují za rovnocenné, pokud:

i) splňují požadavky stanovené v aktech v přenesené pravomoci přijatých podle čl. 54a odst. 2, a

ii) jsou stejně účinné při umožnění ověřit pravost léčivých přípravků, identifikovat je a prokázat, zda s nimi bylo manipulováno;

c) nahrazení ochranných prvků probíhá v souladu s příslušnou správnou výrobní praxí pro léčivé přípravky; a

d) nahrazení ochranných prvků podléhá dozoru příslušného orgánu.

2. Držitelé povolení výroby, včetně držitelů, kteří provádějí činnosti uvedené v odstavci 1 tohoto článku, se považují za výrobce, a nesou tudíž odpovědnost za škody v případech a za podmínek uvedených ve směrnici 85/374/EHS.

▼B

Článek 48

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby měl držitel povolení výroby trvale a nepřetržitě k dispozici služby nejméně jedné kvalifikované osoby, která splňuje podmínky stanovené v článku 49 a která je odpovědná zejména za plnění povinností vymezených v článku 51.

2. Jestliže držitel povolení splňuje osobně podmínky stanovené v článku 49, může převzít odpovědnost podle odstavce 1 sám.

Článek 49

1. Členské státy zajistí, aby kvalifikovaná osoba uvedená v článku 48 splňovala ►M4 ——————— ◄ podmínky kvalifikace stanovené v odstavcích 2 a 3.

2. Kvalifikovaná osoba musí být držitelem diplomu, osvědčení nebo jiného dokladu o dosažené kvalifikaci udělovaného při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného daným členským státem za rovnocenné, zahrnujícího alespoň čtyři roky teoretické a praktické výuky v jednom z následujících vědních oborů: farmacie, lékařství, veterinární lékařství, chemie, farmaceutická chemie a technologie, biologie.

Minimální doba trvání vysokoškolského studia může však být tři a půl roku, pokud po studiu následuje období teoretického a praktického výcviku trvajícího alespoň jeden rok a zahrnujícího výcvikové období alespoň šesti měsíců v lékárně otevřené pro veřejnost, ukončeného zkouškou na vysokoškolské úrovni.

▼B

Pokud v členském státě existují současně dvě vysokoškolská studia nebo dvě studia státem uznaná za rovnocenná a pokud jedno z nich trvá čtyři roky a druhé tři roky, splňuje podmínku trvání uvedenou ve druhém pododstavci i tříleté studium vedoucí k diplomu, osvědčení nebo jinému dokladu o dosažení kvalifikace udělovanému při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného za rovnocenné, pokud jsou diplomy, osvědčení nebo jiné doklady o dosažení kvalifikace udělované při ukončení obou studií uznávány daným státem za rovnocenné.

Studium musí zahrnovat teoretickou a praktickou výuku alespoň těchto základních předmětů:

▼M4

— experimentální fyzika,

▼B

— obecná a anorganická chemie,

— organická chemie,

— analytická chemie,

— farmaceutická chemie včetně analýzy léčivých přípravků,

— obecná a aplikovaná biochemie (lékařská),

— fyziologie,

— mikrobiologie,

— farmakologie,

— farmaceutická technologie,

— toxikologie,

— farmakognosie (výuka složení a účinků přírodních účinných látek rostlinného a živočišného původu).

Výuka těchto předmětů by měla být natolik vyvážená, aby umožnila dané osobě plnit povinnosti uvedené v článku 51.

Pokud některé diplomy, osvědčení nebo jiné doklady o dosažení kvalifikace uvedené v prvním pododstavci nesplňují kritéria stanovená v tomto odstavci, příslušný orgán členského státu se ujistí, že daná osoba prokazuje dostatečné znalosti zmíněných předmětů.

3. Kvalifikovaná osoba musí mít alespoň dvouletou praktickou zkušenost v jednom nebo více podnicích, které mají povolení výroby léčivých přípravků, v oboru kvalitativní analýzy léčivých přípravků, kvantitativní analýzy účinných látek a zkoušení a kontrol nezbytných k zajištění jakosti léčivých přípravků.

Délka praktické zkušenosti může být zkrácena o jeden rok, pokud vysokoškolské studium trvá alespoň pět let, a o rok a půl, pokud studium trvá alespoň šest let.

▼B

Článek 50

1. Osoba vykonávající v členském státě činnosti osoby uvedené v článku 48 v době, kdy začala být používána směrnice 75/319/EHS, je oprávněna pokračovat ►M4 ve Společenství ◄ ve vykonávání těchto činností, aniž by splňovala ustanovení článku 49.

2. Držitel diplomu, osvědčení nebo jiného dokladu o dosažení kvalifikace udělovaného při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného daným členským státem za rovnocenné ve vědním oboru, který mu umožňuje vykonávat činnost osoby uvedené v článku 48 v souladu s právními předpisy daného státu, může, jestliže zahájil studium před 21. květnem 1975, být považován za způsobilého vykonávat v daném státě povinnosti osoby uvedené v článku 48 za předpokladu, že před 21. květnem 1985 vykonával alespoň po dobu dvou let v jednom nebo více podnicích, kterým bylo uděleno povolení výroby, následující činnosti: dozor při výrobě a/nebo kvalitativní a kvantitativní analýzy účinných látek a zkoušení a kontroly nezbytné k zajištění jakosti léčivých přípravků, a to pod přímým dohledem osoby uvedené v článku 48.

Jestliže daná osoba získala praktické zkušenosti uvedené v prvním pododstavci před 21. květnem 1965, požaduje se, aby bezprostředně před vykonáváním těchto činností ukončila další jednoletou praktickou zkušenost v souladu s podmínkami uvedenými v prvním pododstavci.

Článek 51

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby kvalifikovaná osoba uvedená v článku 48, aniž je dotčen její vztah k držiteli povolení výroby, byla v souvislosti s postupy uvedenými v článku 52 odpovědná za zabezpečení toho, aby:

a) v případě léčivých přípravků vyráběných v daném členském státě byla každá šarže léčivých přípravků vyrobena a kontrolována v souladu s právními předpisy platnými v daném členském státě a v souladu s požadavky registrace;

▼M4

b) v případě léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí, bez ohledu na to, zda byl přípravek vyroben ve Společenství, byla každá výrobní šarže podrobena v členském státě úplné kvalitativní analýze, kvantitativní analýze alespoň všech účinných látek a všem dalším zkouškám nebo kontrolám nezbytným k zajištění jakosti léčivých přípravků v souladu s požadavky registrace.

▼M11

Kvalifikovaná osoba uvedená v článku 48 v případě léčivých přípravků určených k uvedení na trh v Unii zajistí, aby byl obal opatřen ochrannými prvky podle čl. 54 písm. o).

▼B

Šarže léčivých přípravků, které byly podrobeny takovýmto kontrolám v členském státě, jsou při uvedení na trh v jiném členském státě osvobozeny od kontrol, pokud jsou k nim připojeny protokoly o kontrole podepsané kvalifikovanou osobou.

▼B

2. Pokud byla v případě léčivých přípravků dovážených ze třetí země Společenstvím učiněna s vyvážející zemí příslušná ujednání zaručující, že výrobce léčivého přípravku uplatňuje standardy správné výrobní praxe, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům stanoveným Společenstvím, a že kontroly uvedené v odstavci 1 písmenu b) jsou prováděny ve vyvážející zemi, může být kvalifikovaná osoba zproštěna odpovědnosti za provedení takových kontrol.

3. Ve všech případech, a zejména jsou-li léčivé přípravky propouštěny k prodeji, osvědčí kvalifikovaná osoba v registru nebo v rovnocenném dokumentu stanoveném k tomuto účelu, že každá výrobní šarže odpovídá ustanovením tohoto článku; uvedený registr nebo rovnocenný dokument se průběžně aktualizuje podle prováděných činností a je k dispozici zástupcům příslušného orgánu po dobu stanovenou předpisy daného členského státu, v každém případě nejméně po dobu pěti let.

Článek 52

Členské státy zajistí plnění povinností kvalifikovaných osob uvedených v článku 48 buď prostřednictvím odpovídajících správních opatření nebo tím, že takové osoby podřídí profesnímu kodexu.

Členské státy mohou stanovit, že se funkce takové osoby v případě zahájení správního nebo disciplinárního řízení proti ní pro zanedbání jejích povinností pozastavuje.

▼M11

Článek 52a

1. Dovozci, výrobci a distributoři účinných látek, kteří jsou usazeni v Unii, zaregistrují svou činnost u příslušného orgánu členského státu, ve kterém jsou usazeni.

2. Registrační formulář musí obsahovat alespoň tyto údaje:

i) jméno nebo firmu a trvalou adresu,

ii) účinné látky, které mají být dováženy, vyráběny nebo distribuovány,

iii) podrobnosti o prostorách a technickém vybavení, které budou při své činnosti používat.

3. Osoby uvedené v článku 1 předloží registrační formulář příslušnému orgánu nejpozději 60 dnů před zamýšleným zahájením činnosti.

4. Příslušný orgán může na základě posouzení rizika rozhodnout o provedení inspekce. Pokud příslušný orgán žadateli oznámí do 60 dnů ode dne předložení registračního formuláře, že bude provedena inspekce, činnost nezačne, dokud příslušný orgán žadateli neoznámí, že ji může zahájit. Pokud příslušný orgán žadateli neoznámí do 60 dnů od obdržení registračního formuláře, že bude provedena inspekce, může žadatel zahájit činnost.

▼M11

5. Osoby uvedené v odstavci 1 každoročně příslušnému orgánu poskytnou soupis všech nastalých změn týkajících se údajů poskytnutých v registračním formuláři. Veškeré změny, které mohou mít vliv na jakost či bezpečnost účinných látek, které jsou vyráběny, dováženy či distribuovány, musí být oznámeny neprodleně.

6. Osoby uvedené v odstavci 1, které zahájily svou činnost před 2. lednem 2013, předloží příslušnému orgánu registrační formulář do 2. března 2013.

7. Členské státy vloží údaje poskytnuté v souladu s odstavcem 2 tohoto článku do databáze Unie uvedené v čl. 111 odst. 6.

8. Tímto článkem není dotčen článek 111.

Článek 52b

1. Bez ohledu na čl. 2 odst. 1 a aniž je dotčena hlava VII, přijmou členské státy opatření nezbytná k tomu, aby léčivé přípravky, které vstoupí do Unie, avšak nejsou určeny k uvedení na trh Unie, nebyly vpuštěny do oběhu, existují-li důvody k domněnce, že tyto přípravky jsou padělané.

2. Ke zjištění toho, která opatření uvedená v odstavci 1 tohoto článku jsou nezbytná, může Komise prostřednictvím aktů v přenesené pravomoci v souladu s článkem 121a a za podmínek stanovených v článcích 121b a 121c přijmout opatření doplňující odstavec 1 tohoto článku, pokud jde o kritéria, která je třeba vzít v úvahu, a o ověření, která je třeba provést při vyhodnocování toho, zda jsou léčivé přípravky, které vstupují do Unie, avšak nejsou určeny k uvedení na trh Unie, padělány či nikoli.

▼B

Článek 53

Ustanovení této hlavy jsou použitelná také pro homeopatické léčivé přípravky.

HLAVA V

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Článek 54

1. Následující údaje musejí být uvedeny na vnějším obalu léčivých přípravků nebo na vnitřním obalu, pokud vnější obal neexistuje:

▼M4

a) název léčivého přípravku, za kterým následuje jeho síla a léková forma a případně údaj, zda je určen k použití pro kojence, děti, nebo dospělé; jestliže přípravek obsahuje až tři účinné látky, připojí se mezinárodní nechráněný název (INN), nebo pokud neexistuje, běžný název;

▼B

b) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah účinných látek v jednotce dávky nebo podle podávané formy v daném objemu či hmotnosti, za použití jejich běžných názvů;

c) léková forma a obsah udaný jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku;

d) seznam těch pomocných látek, které mají známé účinky a jsou zahrnuty ►M4 v podrobných pokynech ◄ zveřejněných podle článku 65. Jestliže se však jedná o injekční, topické či oční přípravky, musí být uvedeny všechny pomocné látky;

▼M4

e) způsob a v případě potřeby cesta podání. Vyhradí se místo pro údaj o předepsaném dávkování;

f) zvláštní upozornění, že léčivý přípravek musí být uchováván mimo dosah a dohled dětí;

▼B

g) zvláštní upozornění, jestliže je to u daného léčivého přípravku nutné;

h) srozumitelně uvedené datum ukončení použitelnosti (měsíc/rok);

i) v případě potřeby zvláštní opatření pro skladování;

▼M4

j) v případě potřeby zvláštní opatření týkající se odstraňování nepoužitých léčivých přípravků nebo odpadu pocházejícího z léčivých přípravků stejně jako odkaz na vhodný zavedený systém sběru;

k) jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci a případně jméno jím jmenovaného zástupce;

▼B

l) číslo registrace;

m) číslo výrobní šarže;

▼M4

n) návod k použití v případě léčivých přípravků vydávaných bez předpisu;

▼M11

o) pro léčivé přípravky, s výjimkou radiofarmak, uvedené v čl. 54a odst. 1 ochranné prvky, které distributorům a osobám oprávněným nebo zmocněným vydávat léčivé přípravky veřejnosti umožní:

— ověřit pravost léčivého přípravku,

— identifikovat jednotlivá balení,

jakož i nástroj umožňující ověřit, zda bylo s vnějším obalem manipulováno.

▼**M11**

Článek 54a

1. Léčivé přípravky podléhající omezení výdeje na lékařský předpis, které nebyly zapsány na seznam postupem podle odst. 2 písm. b) tohoto článku, musí být opatřeny ochrannými prvky podle čl. 54 písm. o).

Léčivé přípravky nepodléhající omezení výdeje na lékařský předpis nesmějí být opatřeny ochrannými prvky podle čl. 54 písm. o), pokud nebyly výjimečně zapsány na seznam postupem podle odst. 2 písm. b) tohoto článku, neboť posouzení ukázalo, že u nich existuje riziko padělání.

2. Komise přijme prostřednictvím aktů v přenesené pravomoci v souladu s článkem 121a a za podmínek stanovených v článcích 121b a 121c opatření doplňující čl. 54 písm. o) s cílem stanovit podrobná pravidla pro ochranné prvky v něm uvedené.

Tyto akty v přenesené pravomoci stanoví:

a) charakteristiky a technické specifikace jedinečného identifikátoru ochranných prvků podle čl. 54 písm. o) umožňujícího ověřit pravost léčivého přípravku a identifikovat jednotlivá balení. Při stanovování ochranných prvků se řádně zohlední jejich nákladová efektivita;

b) seznamy léčivých přípravků či kategorií léčivých přípravků, které v případě léčivých přípravků podléhajících omezení výdeje na lékařský předpis nemají být opatřeny ochrannými prvky podle čl. 54 písm. o), a v případě léčivých přípravků nepodléhajících omezení výdeje na lékařský předpis mají být opatřeny ochrannými prvky podle čl. 54 písm. o). Tyto seznamy se sestavují s přihlédnutím k riziku padělání a rizikům plynoucím z padělání souvisejícím s léčivými přípravky nebo kategoriemi léčivých přípravků. K tomuto účelu se použijí alespoň tato kritéria:

   i) cena a objem prodeje léčivého přípravku,

   ii) počet a četnost dřívějších oznámených případů výskytu padělků léčivých přípravků v Unii a ve třetích zemích a dosavadní vývoj počtu a četnosti takových případů,

   iii) zvláštní vlastnosti dotčených léčivých přípravků,

   iv) závažnost onemocnění, která mají být léčena,

   v) další potenciální rizika pro veřejné zdraví;

c) postupy oznamování Komisi stanovené v odstavci 4 a rychlý systém vyhodnocování těchto oznámení a rozhodování o nich pro účely použití písmene b);

d) způsoby ověření ochranných prvků podle čl. 54 písm. o) výrobci, velkoobchodníky, lékárníky a osobami oprávněnými nebo zmocněnými vydávat léčivé přípravky veřejnosti, jakož i příslušnými orgány. Tyto způsoby umožní ověření pravosti každého dodaného balení léčivého přípravku s ochrannými prvky podle čl. 54 písm. o) a určí rozsah tohoto ověření. Při stanovení těchto způsobů se zohledňují zvláštní rysy dodavatelských řetězců v členských státech a potřeba zajistit, aby byl dopad ověřovacích opatření na jednotlivé články dodavatelských řetězců přiměřený;

▼M11

e) ustanovení o zřízení, správě a dostupnosti systému úložišť, v němž jsou obsaženy informace o ochranných prvcích umožňující ověření pravosti a identifikaci léčivých přípravků podle čl. 54 písm. o). Náklady na systém úložišť nesou držitelé povolení výroby léčivých přípravků s ochrannými prvky.

3. Při přijímání opatření uvedených v odstavci 2 se náležitě zohlední alespoň:

a) ochrana osobních údajů v souladu s právními předpisy Unie;

b) oprávněné zájmy chránit důvěrné informace obchodní povahy;

c) vlastnictví a důvěrnost údajů vzniklých používáním ochranných prvků; a

d) efektivita nákladů vynaložených na tato opatření.

4. Příslušné vnitrostátní orgány oznámí Komisi léčivé přípravky nepodléhající omezení výdeje na lékařský předpis, u nichž podle jejich názoru existuje riziko padělání, a mohou ji informovat o léčivých přípravcích, u nichž podle jejich názoru toto riziko neexistuje v souladu s kritérii stanovenými v odst. 2 písm. b) tohoto článku.

5. Členské státy mohou za účelem úhrady nebo farmakovigilance rozšířit oblast působnosti jedinečného identifikátoru uvedeného v čl. 54 písm. o) na jakékoli léčivé přípravky, které podléhají omezení výdeje na lékařský předpis nebo jsou hrazeny.

Členské státy mohou využít informace obsažené v systému úložišť uvedeném v odst. 2 písm. e) tohoto článku za účelem úhrady, farmakovigilance nebo farmakoepidemiologie.

Členské státy mohou za účelem bezpečnosti pacientů rozšířit oblast působnosti prostředku k ověření manipulace s obalem uvedeného v čl. 54 písm. o) na jakýkoli léčivý přípravek.

▼B

Článek 55

1. Údaje stanovené ►M4 v článku 54 ◄ se uvádějí na vnitřních obalech, pokud nejde o vnitřní obaly podle odstavců 2 a 3.

2. Jedná-li se o vnitřní obaly ve formě blistrů umístěné ve vnějších obalech, které jsou v souladu s požadavky stanovenými v článcích 54 a 62, uvedou se na vnitřních obalech alespoň následující údaje:

▼M4

— název léčivého přípravku podle čl. 54 písm. a),

▼B

— jméno držitele rozhodnutí o registraci přípravku,

— datum ukončení použitelnosti,

— číslo šarže.

▼B

3. Na malých vnitřních obalech, na kterých není možné uvést údaje stanovené v článcích 54 a 62, musí být uvedeny alespoň následující údaje:

▼M4

— název léčivého přípravku podle čl. 54 písm. a) a v případě potřeby cesta podání,

▼B

— způsob podání,

— datum ukončení použitelnosti,

— číslo šarže,

— obsah udaný jako hmotnost, objem nebo počet dávek.

Článek 56

Údaje uvedené v článcích 54, 55 a 62 musí být snadno čitelné, jasně srozumitelné a nesmazatelné.

▼M4

Článek 56a

Název léčivého přípravku podle čl. 54 písm. a) musí být uveden na obalu také Braillovým písmem. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby byla příbalová informace na žádost organizací pacientů dostupná ve formátech pro nevidomé a slabozraké.

▼B

Článek 57

Odchylně od článku 60 mohou členské státy požadovat použití takového způsobu označení na obalu, aby bylo možné uvádět:

— cenu léčivého přípravku,

— podmínky úhrady organizacemi odpovědnými za sociální a zdravotní pojištění,

— stanovený způsob výdeje pacientovi podle VI,

▼M11

— údaje pro ověření pravosti a identifikaci v souladu s čl. 54a odst. 5.

▼M4

Při použití tohoto článku pro přípravky registrované podle nařízení (ES) č. 726/2004 se členské státy řídí podrobnými pokyny podle článku 65 této směrnice.

▼B

Článek 58

Pokud nejsou všechny informace požadované v článcích 59 a 62 uvedeny přímo na vnějším nebo vnitřním obalu, musí balení každého léčivého přípravku povinně obsahovat příbalovou informaci.

▼M4

Článek 59

1. Příbalová informace musí být vypracována v souladu se souhrnem údajů o přípravku; musí obsahovat následující údaje v uvedeném pořadí:

a) pro identifikaci léčivého přípravku:

i) název léčivého přípravku, za kterým následuje jeho síla a léková forma a případně údaj, zda je určen k použití pro kojence, děti, nebo dospělé. Běžný název musí být uveden, jestliže přípravek obsahuje pouze jednu účinnou látku a jeho název je vymyšlený,

ii) farmakoterapeutická skupina nebo způsob účinku v pojmech snadno srozumitelných pro pacienta;

b) léčebné indikace;

c) výčet informací, které je nezbytné znát před užitím léčivého přípravku:

i) kontraindikace,

ii) vhodná bezpečnostní opatření při použití,

iii) formy interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce (například alkohol, tabák, potraviny), které mohou ovlivnit účinek léčivého přípravku,

iv) zvláštní upozornění;

d) potřebné a obvyklé pokyny pro správné použití, zejména:

i) dávkování,

ii) způsob a v případě potřeby i cesta podání,

iii) frekvence podávání, v případě potřeby s uvedením časového údaje, kdy se může nebo musí léčivý přípravek podat,

a případně podle povahy přípravku

iv) trvání léčby, pokud by mělo být omezeno,

v) opatření v případě předávkování (například příznaky, postupy v naléhavých případech),

vi) jak postupovat, jestliže nebyla užita jedna nebo více dávek,

vii) v případě potřeby poukaz na riziko dopadů přerušení podávání,

viii) zvláštní doporučení, aby byl v případě potřeby vyjasnění použití přípravku konzultován lékař nebo lékárník;

▼M10

e) popis nežádoucích účinků, které se mohou vyskytnout při běžném používání léčivého přípravku, a v případě nutnosti opatření, jež je třeba v takovém případě přijmout;

▼M4

f) odkaz na datum ukončení použitelnosti uvedené na obalu s:

i) varováním před používáním přípravku po tomto datu,

ii) případnými zvláštními opatřeními pro uchovávání,

iii) v případě potřeby upozorněním na určité viditelné známky snížené jakosti přípravku,

iv) úplným kvalitativním složením (účinné látky a pomocné látky) a kvantitativním složením, pokud jde o účinné látky, za použití běžných názvů, a to pro každou variantu léčivého přípravku,

v) lékovou formou a obsahem udaným jako hmotnost, objem nebo jednotky dávek pro každou variantu přípravku,

vi) jménem a adresou držitele rozhodnutí o registraci a případně jménem jím jmenovaných zástupců v členských státech,

vii) jménem a adresou výrobce;

g) pokud je léčivý přípravek registrován podle článků 28 až 39 v dotčených členských státech pod různými názvy, seznam názvů registrovaných jednotlivými členskými státy;

h) datum, kdy byla příbalová informace naposledy revidována.

▼M10

V případě léčivých přípravků uvedených na seznamu podle článku 23 nařízení (ES) č. 726/2004 musí být zařazeno tato doplňková věta: „Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.“ Této větě musí předcházet černý symbol uvedený v článku 23 nařízení (ES) č. 726/2004 a po ní musí následovat vhodné standardizované vysvětlení.

U všech léčivých přípravků musí být uveden standardizovaný text výslovně žádající pacienty, aby svým lékařům, lékárníkům, zdravotnickým pracovníkům nebo přímo vnitrostátnímu systému spontánního hlášení uvedenému v čl. 107 odst. 1 a s uvedením různých možností hlášení (elektronické zprávy, poštovní adresa apod.) sdělili každé podezření na nežádoucí účinek v souladu s čl. 107a odst. 1 druhým pododstavcem.

▼M4

2. Ve výčtu uvedeném v odst. 1 písm. c) se:

a) zohlední zvláštní podmínky pro určité kategorie uživatelů (děti, těhotné nebo kojící ženy, starší osoby, osoby se zvláštními patologickými stavy),

b) v případě potřeby uvedou možné účinky na schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje,

c) uvedou ty pomocné látky, jejichž znalost je důležitá pro bezpečné a účinné použití léčivého přípravku a které jsou zahrnuty v podrobných pokynech zveřejněných podle článku 65.

▼M4

3. Příbalová informace musí odrážet výsledky konzultací s cílovými skupinami pacientů, aby se zajistilo, že je čitelná, jasná a jednoduše použitelná.

▼M10

4. Do 1. ledna 2013 předloží Komise Evropskému parlamentu a Radě hodnotící zprávu o současných nedostatcích v souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci a o možnostech jejich zlepšení, aby více odpovídaly potřebám pacientů a zdravotnických pracovníků. Na základě této zprávy a konzultací s příslušnými zúčastněnými stranami Komise případně předloží návrhy, jak zlepšit čitelnost, uspořádání a obsah těchto dokumentů.

▼B

Článek 60

Členské státy nesmí zakázat nebo bránit uvedení léčivých přípravků na trh na svém území z důvodů souvisejících s označením na obalu nebo s příbalovou informací, pokud je takové označení nebo příbalová informace v souladu s požadavky této hlavy.

Článek 61

▼M4

1. Se žádostí o registraci léčivého přípravku se orgánům příslušným k udělení registrace předkládá jeden či více vzorů vnějšího a vnitřního obalu léčivého přípravku společně s návrhem příbalové informace. Příslušnému orgánu se rovněž předkládají výsledky posouzení provedených ve spolupráci s cílovými skupinami pacientů.

▼B

2. Příslušný orgán registraci zamítne, jestliže označení na obalu nebo příbalová informace neodpovídají ustanovením této hlavy nebo nejsou v souladu s údaji uvedenými v souhrnu údajů o přípravku.

3. Všechny navrhované změny údajů v označení na obalu nebo v příbalové informaci, na které se vztahuje tato hlava a které nesouvisejí se souhrnem údajů o přípravku, se předkládají orgánům příslušným k udělení registrace. Jestliže příslušné orgány nevznesou námitky proti navrhované změně do 90 dnů od předložení žádosti, žadatel smí tuto změnu provést.

4. Skutečnost, že příslušné orgány nezamítnou registraci podle odstavce 2 nebo změnu označení na obalu či příbalové informace podle odstavce 3, nemá žádný vliv na obecnou právní odpovědnost výrobce ►M4 a ◄ držitele rozhodnutí o registraci.

Článek 62

Na vnějším obalu nebo v příbalové informaci mohou být symboly nebo piktogramy navržené k objasnění některých informací uvedených v článku 54 a čl. 59 odst. 1 a dalších informací v souladu se souhrnem údajů o přípravku, které jsou užitečné ►M4 pro pacienta ◄; nepřípustné jsou jakékoliv prvky propagačního charakteru.

▼B

Článek 63

▼M12

1. Údaje v označení na obalu uvedené v článcích 54, 59 a 62 musí být uvedeny v úředním jazyce nebo úředních jazycích členského státu, ve kterém je léčivý přípravek uváděn na trh, jak stanoví pro účely této směrnice tento členský stát.

▼B

Ustanovení prvního pododstavce nebrání uvedení těchto údajů v několika jazycích, pokud jsou ve všech použitých jazycích uvedeny stejné údaje.

▼M4

V případě určitých léčivých přípravků pro vzácná onemocnění se mohou na základě odůvodněného požadavku uvést údaje vyjmenované v článku 54 jen v jednom z úředních jazyků Společenství.

▼M12

2. Příbalová informace musí být formulována a sestavena tak, aby byla jasná a srozumitelná a aby umožňovala uživatelům počínat si náležitě, v případě potřeby za pomoci zdravotnických pracovníků. Příbalová informace musí být snadno čitelná v úředním jazyce nebo úředních jazycích členského státu, ve kterém je léčivý přípravek uváděn na trh, jak stanoví pro účely této směrnice tento členský stát.

▼M4

První pododstavec nebrání tomu, aby byla příbalová informace vytištěna v několika jazycích, pokud jsou ve všech použitých jazycích uvedeny stejné informace.

▼M12

3. Není-li léčivý přípravek určen k výdeji přímo pacientovi nebo jsou-li vážné potíže s dostupností léčivého přípravku, mohou příslušné orgány s výhradou opatření, která považují za nezbytná pro ochranu lidského zdraví, upustit od požadavku, aby byly v označení na obalu a v příbalové informaci uvedeny určité údaje. Mohou také zcela nebo částečně upustit od požadavku, aby údaje v označení na obalu a v příbalové informaci byly uvedeny v úředním jazyce nebo úředních jazycích členského státu, ve kterém je léčivý přípravek uváděn na trh, jak stanoví pro účely této směrnice tento členský stát.

▼B

Článek 64

Pokud nejsou ustanovení této hlavy dodržována a výzva doručená dotčené osobě zůstane bez účinku, mohou příslušné orgány členských států pozastavit registraci, dokud nebudou označení na obalu a příbalová informace daného léčivého přípravku uvedeny do souladu s požadavky této hlavy.

▼M4

Článek 65

Po konzultaci s členskými státy a zúčastněnými stranami Komise vypracuje a zveřejní podrobné pokyny týkající se zejména:

a) formulace určitých zvláštních upozornění pro určité kategorie léčivých přípravků,

b) potřeby zvláštních informací týkajících se léčivých přípravků vydávaných bez předpisu,

c) čitelnosti údajů v označení na obalech a v příbalové informaci,

▼M4

d) způsobů identifikace a ověření autentičnosti léčivých přípravků,

e) seznamu pomocných látek, které musí být uvedeny v označení na obalech léčivých přípravků, a požadovaného způsobu jejich uvedení,

f) harmonizovaných prováděcích pravidel k článku 57.

▼B

Článek 66

1. Vnější a vnitřní obal léčivých přípravků obsahujících radionuklidy musí být označen v souladu s předpisy pro bezpečnou přepravu radioaktivních materiálů stanovenými Mezinárodní agenturou pro atomovou energii. Kromě toho musí být označení na obalu v souladu s ustanoveními uvedenými v odstavcích 2 a 3.

2. Označení na stínícím obalu musí obsahovat údaje uvedené v článku 54. Kromě toho musí označení na stínícím obalu plně vysvětlovat kódování použité na lahvičce a musí uvádět tam, kde je to nezbytné, k danému času a datu množství radioaktivity na dávku nebo na lahvičku a počet tobolek nebo u kapalin počet mililitrů ve vnitřním obalu.

3. Lahvička musí být označena těmito informacemi:

— názvem nebo kódem léčivého přípravku včetně názvu nebo chemické značky radionuklidu,

— identifikací šarže a datem ukončení použitelnosti,

— mezinárodním symbolem pro radioaktivitu,

▼M4

— jménem a adresou výrobce,

▼B

— množstvím radioaktivity podle odstavce 2.

Článek 67

Příslušný orgán zajistí, aby k balení radiofarmak, radionuklidových generátorů, kitů pro radionuklidy nebo radionuklidových prekurzorů byla přiložena podrobná příbalová informace. Text této informace musí být vytvořen v souladu s článkem 59. Kromě toho musí informace zahrnovat všechna opatření, která má uživatel a pacient učinit během přípravy a podání léčivého přípravku, a zvláštní opatření pro zneškodnění vnitřního obalu a jeho nepoužitého obsahu.

Článek 68

Aniž je dotčen článek 69, musí být označení na obalu homeopatických léčivých přípravků v souladu s ustanoveními této hlavy a musí v něm být jasně a čitelně vyznačena jejich homeopatická povaha.

▼B

Článek 69

1. Kromě zřetelného uvedení slov „homeopatický léčivý přípravek“ se v označení na obalu a případně v příbalové informaci léčivých přípravků podle čl. 14 odst. 1 uvedou následující, a žádné další, informace:

▼M4

— vědecký název základní látky či základních látek, za kterým následuje stupeň ředění s užitím symbolů lékopisu použitého podle čl. 1 odst. 5; je-li homeopatický léčivý přípravek složen ze dvou nebo více základních látek, mohou být vědecké názvy základních látek v označení na obalech doplněny vymyšleným názvem,

▼B

— jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci a případně výrobce,

— způsob podání a v případě nutnosti cesta podání,

— jasně uvedené datum ukončení použitelnosti (měsíc, rok),

— léková forma,

— obsah balení určeného k výdeji,

— v případě potřeby zvláštní opatření pro skladování,

— zvláštní upozornění, pokud je pro léčivý přípravek nezbytné,

— číslo výrobní šarže,

— číslo registrace,

— „homeopatický léčivý přípravek bez schválených léčebných indikací“,

▼M4

— upozornění pro uživatele, aby se poradil s lékařem, jestliže příznaky přetrvávají.

▼B

2. Odchylně od odstavce 1 mohou členské státy požadovat použití určitých typů označení na obalu pro vyznačení:

— ceny léčivého přípravku,

— podmínek úhrady ze strany orgánů zdravotního a sociálního pojištění.

HLAVA VI

KLASIFIKACE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Článek 70

1. Při udělení registrace určí příslušné orgány klasifikaci léčivého přípravku jako

— léčivý přípravek podléhající omezení výdeje na lékařský předpis,

— léčivý přípravek nepodléhající omezení výdeje na lékařský předpis.

Za tímto účelem se použijí kritéria stanovená v čl. 71 odst. 1.

▼B

2. Příslušné orgány mohou stanovit podkategorie pro léčivé přípravky, které lze vydat pouze na lékařský předpis. V takovém případě se odvolají na následující klasifikaci:

▼M4

a) léčivé přípravky na lékařský předpis, které lze nebo nelze vydat opakovaně;

▼B

b) léčivé přípravky podléhající omezení výdeje pouze na zvláštní lékařský předpis;

▼M4

c) léčivé přípravky na lékařský předpis „s omezením“, které smějí být použity výhradně v určitých specializovaných oblastech.

▼B

Článek 71

1. Léčivé přípravky podléhají omezení výdeje na lékařský předpis, pokud

— mohou i při správném používání představovat přímé nebo nepřímé nebezpečí, jsou-li používány bez lékařského dohledu, nebo

— jsou často a ve velmi širokém rozsahu používány nesprávně, a v důsledku toho mohou představovat přímé nebo nepřímé nebezpečí pro lidské zdraví, nebo

— obsahují látky nebo přípravky z látek, jejichž účinnost a/nebo nežádoucí účinky vyžadují další výzkum, nebo

— jsou běžně předepisovány lékařem k parenterálnímu podání.

2. Pokud členské státy stanoví podkategorii léčivých přípravků podléhajících omezení výdeje na zvláštní lékařský předpis, vezmou v úvahu tyto faktory:

— léčivý přípravek obsahuje v množství neumožňujícím výdej bez lékařského předpisu látku klasifikovanou jako omamnou nebo psychotropní ve smyslu platných mezinárodních smluv, jako jsou úmluvy Organizace spojených národů z let 1961 a 1971, nebo

— léčivý přípravek může při nesprávném používání představovat značné riziko lékového zneužívání, vést k návyku nebo být zneužit k nezákonným účelům, nebo

— léčivý přípravek obsahuje látku, která na základě toho, že je nová, nebo na základě svých vlastností může být v rámci preventivních opatření považována za příslušnou ke skupině uvedené v druhé odrážce.

3. Pokud členské státy stanoví podkategorii léčivých přípravků, které lze vydat pouze na lékařský předpis s omezením, vezmou v úvahu tyto faktory:

— léčivý přípravek je pro své farmakologické vlastnosti nebo proto, že je nový, nebo v zájmu veřejného zdraví vyhrazen pro léčbu, která může být prováděna pouze ve zdravotnických zařízeních ústavní péče,

▼B

— léčivý přípravek se používá k léčbě onemocnění, která musí být diagnostikována ve zdravotnických zařízeních ústavní péče nebo v zařízeních s odpovídajícím diagnostickým vybavením, třebaže podávání a následné sledování může být prováděno jinde, nebo

— léčivý přípravek je určen pro ambulantní pacienty, ale jeho použití může vyvolat velmi závažné nežádoucí účinky, což vyžaduje předpis vystavený podle požadavků specialisty a zvláštní dohled během léčby.

4. Příslušný orgán může upustit od uplatnění odstavců 1, 2 a 3 s ohledem na

a) nejvyšší jednotlivou dávku, nejvyšší denní dávku, sílu, lékovou formu, určité typy balení, a/nebo

b) jiné okolnosti použití, které stanovil.

5. I když příslušný orgán nestanoví podkategorie léčivých přípravků podle čl. 70 odst. 2, vezme nicméně v úvahu kritéria uvedená v odstavcích 2 a 3 tohoto článku při rozhodování, zda bude léčivý přípravek klasifikován jako přípravek, jehož výdej je vázán pouze na lékařský předpis.

Článek 72

Léčivé přípravky nepodléhající omezení výdeje na lékařský předpis jsou ty, které nesplňují kritéria uvedená v článku 71.

Článek 73

Příslušné orgány vytvoří seznam léčivých přípravků, které na jejich území podléhají omezení výdeje na lékařský předpis, přičemž v případě potřeby uvedou kategorii klasifikace. Tento seznam ročně aktualizují.

▼M4

Článek 74

Jsou-li příslušným orgánům oznámeny nové skutečnosti, přezkoumají je a v případě potřeby změní klasifikaci léčivého přípravku za použití kritérií uvedených v článku 71.

Článek 74a

Jestliže byla povolena změna klasifikace léčivého přípravku na základě významných předklinických zkoušek nebo klinických hodnocení, nesmí vzít příslušný orgán v úvahu výsledky těchto zkoušek nebo hodnocení při posuzování žádosti o změnu klasifikace stejné látky podané jiným žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci po dobu jednoho roku od povolení první změny.

▼B

Článek 75

Každý rok sdělí členské státy Komisi a ostatním členským státům změny provedené v seznamu podle článku 73.

HLAVA VII

▼M11

DISTRIBUCE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A JEJICH ZPROSTŘEDKOVÁNÍ

▼B

Článek 76

►M4 1. ◄ Aniž je dotčen článek 6, přijmou členské státy veškerá vhodná opatření, aby na jejich území byly distribuovány pouze ty léčivé přípravky, kterým byla udělena registrace v souladu s právem Společenství.

▼M4

2. Pro účely distribuce a skladování musí být léčivým přípravkům udělena registrace podle nařízení (ES) č. 726/2004 nebo příslušnými orgány členského státu podle této směrnice.

▼M11

3. Každý distributor, který není držitelem rozhodnutí o registraci a dováží léčivý přípravek z jiného členského státu, oznámí držiteli rozhodnutí o registraci a příslušnému orgánu členského státu, do kterého bude léčivý přípravek dovážen, svůj úmysl jej dovážet. V případě léčivých přípravků, kterým nebyla udělena registrace podle nařízení (ES) č. 726/2004, nejsou oznámením příslušnému orgánu dotčeny doplňkové postupy stanovené právními předpisy daného členského státu ani poplatky příslušnému orgánu za posouzení oznámení.

4. V případě léčivých přípravků, kterým byla udělena registrace podle nařízení (ES) č. 726/2004, předloží distributor v souladu s odstavcem 3 tohoto článku oznámení držiteli rozhodnutí o registraci a agentuře. Agentuře se platí poplatek za ověření toho, že byly splněny podmínky stanovené v právních předpisech Unie o léčivých přípravcích a v registraci.

▼B

Článek 77

▼M11

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření k zajištění toho, aby distribuce léčivých přípravků podléhala držení povolení provozovat činnost distributora léčivých přípravků, ve kterém jsou uvedeny prostory na jejich území, pro které toto povolení platí.

▼B

2. Pokud osoby oprávněné nebo zmocněné vydávat léčivé přípravky veřejnosti mohou podle vnitrostátních právních předpisů také provozovat distribuci, podléhají takové osoby povolení uvedenému v odstavci 1.

▼B

3. Držení povolení výroby zahrnuje povolení distribuovat léčivé přípravky, na které se dané povolení vztahuje. Držení povolení provozovat činnost distributora léčivých přípravků nezbavuje povinnosti mít povolení výroby a dodržovat podmínky stanovené v tomto ohledu, a to i v případě, kdy jsou výroba nebo dovoz druhotné.

▼M11

4. Členské státy vloží informaci o povoleních uvedených v odstavci 1 tohoto článku do databáze Unie zmíněné v čl. 111 odst. 6. Na žádost Komise nebo kteréhokoli členského státu členské státy poskytnou veškeré vhodné informace o jednotlivých povoleních, která udělily podle odstavce 1 tohoto článku.

5. Za provádění kontrol osob oprávněných provozovat činnost distributora léčivých přípravků a inspekcí jejich prostor odpovídá členský stát, který udělil povolení pro prostory nacházející se na jeho území.

▼B

6. Členský stát, který udělil povolení uvedené v odstavci 1, pozastaví nebo zruší dané povolení, jestliže již nejsou podmínky povolení plněny. Neprodleně o tom uvědomí ostatní členské státy a Komisi.

7. Pokud má členský stát za to, že držitel povolení uděleného jiným členským státem podle odstavce 1 neplní nebo již neplní podmínky povolení, uvědomí o tom neprodleně Komisi a další členský stát, kterého se to týká. Tento další členský stát přijme nezbytná opatření a uvědomí Komisi a první členský stát o přijatých rozhodnutích a důvodech pro tato rozhodnutí.

Článek 78

Členské státy zajistí, aby posouzení žádosti o povolení distribuce netrvalo déle než 90 dnů ode dne, kdy příslušný orgán daného členského státu žádost obdržel.

Příslušný orgán může podle potřeby požadovat, aby žadatel dodal všechny nezbytné informace týkající se podmínek povolení. Pokud orgán využije této možnosti, pozastaví se lhůta uvedená v prvním odstavci, dokud nejsou dodány požadované dodatečné údaje.

Článek 79

Pro získání povolení distribuce musí žadatelé splnit alespoň tyto požadavky:

a) musí mít vhodné a odpovídající prostory, zařízení a vybavení, aby zajistili řádné skladování a distribuci léčivých přípravků;

▼B

b) musí mít pracovníky, a zejména kvalifikovanou osobu určenou jako odpovědnou, kteří splňují podmínky stanovené právními předpisy daného členského státu;

c) musí zaručit, že splní povinnosti, které jim ukládá článek 80.

Článek 80

Držitelé povolení distribuce musí splnit alespoň tyto požadavky:

a) musí kdykoliv zpřístupnit prostory, zařízení a vybavení uvedené v čl. 79 písm. a) osobám odpovědným za jejich inspekce;

b) musí získávat své dodávky léčivých přípravků pouze od osob, které samy mají povolení distribuce nebo které jsou zproštěny povinnosti získat takové povolení podle čl. 77 odst. 3;

c) musí dodávat léčivé přípravky pouze osobám, které samy mají povolení distribuce nebo jsou oprávněny či zmocněny vydávat léčivé přípravky veřejnosti v daném členském státě;

▼M11

ca) musí ověřit, že obdržené léčivé přípravky nejsou padělané, a to kontrolou ochranných prvků na vnějším obalu v souladu s požadavky stanovenými v aktech v přenesené pravomoci uvedených v čl. 54a odst. 2;

▼B

d) musí mít nouzový plán, který zajišťuje účinné provedení jakéhokoli stažení z trhu nařízeného příslušnými orgány nebo prováděného ve spolupráci s výrobcem nebo držitelem rozhodnutí o registraci daného léčivého přípravku;

▼M11

e) musí uchovávat záznamy buď ve formě nákupních/prodejních faktur, nebo na počítači či v jakékoli jiné formě, jež poskytují o každé transakci s obdrženými, odeslanými nebo zprostředkovanými léčivými přípravky alespoň tyto informace:

— datum,

— název léčivého přípravku,

— obdržené, odeslané nebo zprostředkované množství,

— jméno a adresu dodavatele, případně příjemce,

— číslo šarže léčivého přípravku alespoň u přípravků s ochrannými prvky podle čl. 54 písm. o);

▼B

f) musí uchovávat záznamy uvedené v písmenu e) k dispozici příslušným orgánům pro účely inspekce po dobu pěti let;

g) musí dodržovat zásady a pokyny správné distribuční praxe pro léčivé přípravky uvedené v článku 84;

▼M11

h) musí udržovat systém kvality, který stanoví odpovědnosti, postupy a opatření pro řízení rizik v souvislosti s jejich činností;

i) musí neprodleně informovat příslušný orgán a tam, kde je to relevantní, držitele rozhodnutí o registraci o léčivém přípravku, který obdrželi nebo jenž jim byl nabídnut a u nějž zjistí nebo u kterého existuje podezření, že se jedná o padělek.

Pro účely písmene b) musí držitelé povolení distribuce v případě, že léčivý přípravek získají od jiného distributora, ověřit, zda dodávající distributor dodržuje zásady a pokyny pro správné distribuční praxe. To zahrnuje ověření toho, zda je dodávající distributor držitelem povolení distribuce.

Získají-li držitelé povolení distribuce léčivý přípravek od výrobce nebo dovozce, musí ověřit, zda je onen výrobce nebo dovozce držitelem povolení výroby.

Získají-li držitelé povolení distribuce léčivý přípravek zprostředkováním, musí ověřit, zda dotyčný zprostředkovatel splňuje požadavky stanovené v této směrnici.

▼M4

Článek 81

S ohledem na dodávání léčivých přípravků lékárníkům a osobám oprávněným nebo zmocněným vydávat léčivé přípravky veřejnosti neuloží členské státy držiteli povolení distribuce, které bylo uděleno jiným členským státem, žádné povinnosti, zejména povinnosti veřejné služby, přísnější než ty, jež ukládají osobám, kterým samy povolily provádět odpovídající činnosti.

Držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku a distributoři daného léčivého přípravku skutečně uváděného na trh členského státu musí v rámci svých odpovědností zajistit odpovídající a stálé dodávky daného léčivého přípravku lékárnám a osobám zmocněným vydávat léčivé přípravky tak, aby byly pokryty potřeby pacientů v daném členském státě.

Opatření k provedení tohoto článku by měla být navíc odůvodněna na základě ochrany veřejného zdraví a být úměrná cílům takové ochrany v souladu s pravidly Smlouvy, zejména s těmi, která se týkají volného pohybu zboží a hospodářské soutěže.

▼B

Článek 82

Ke všem dodávkám léčivých přípravků osobám oprávněným nebo zmocněným vydávat léčivé přípravky veřejnosti v daném členském státě musí oprávněný distributor přiložit dokument, který umožňuje zjistit:

— datum,

▼B

— název a lékovou formu léčivého přípravku,

— dodané množství,

— jméno a adresu dodavatele a odesílatele,

▼M11

— číslo šarže léčivého přípravku alespoň u přípravků s ochrannými prvky podle čl. 54 písm. o).

▼B

Členské státy učiní veškerá vhodná opatření, aby osoby oprávněné nebo zmocněné vydávat léčivé přípravky veřejnosti mohly poskytovat informace umožňující sledovat cestu distribuce každého léčivého přípravku.

Článek 83

Ustanovení této hlavy nebrání použití přísnějších požadavků stanovených členskými státy s ohledem na distribuci

— omamných nebo psychotropních látek na jejich území,

— léčivých přípravků pocházejících z krve,

— imunologických léčivých přípravků,

— radiofarmak.

▼M4

Článek 84

Komise zveřejní pokyny pro správnou distribuční praxi. Za tím účelem projedná věc s Výborem pro humánní léčivé přípravky a s Farmaceutickým výborem zřízeným rozhodnutím Rady 75/320/EHS ([1]).

Článek 85

Tato hlava se použije pro homeopatické léčivé přípravky.

▼M12

Článek 85a

V případě distribuce léčivých přípravků do třetích zemí se nepoužijí článek 76 a čl. 80 písm. c). Kromě toho se nepoužije čl. 80 písm. b) a ca), jestliže je přípravek získán přímo ze třetí země, ale není dovezen. V tomto případě však distributoři zajistí, aby byly léčivé přípravky získány pouze od osob, které jsou oprávněny nebo zmocněny dodávat léčivé přípravky v souladu s platnými právními a správními předpisy dotčené třetí země. Pokud distributoři dodávají léčivé přípravky osobám ve třetích zemích, zajistí, aby byly dodávány pouze osobám, které jsou oprávněny nebo zmocněny získávat léčivé přípravky k jejich distribuci nebo vydávat tyto přípravky veřejnosti v souladu s platnými právními a správními předpisy dotčené třetí země. Požadavky uvedené v článku 82 se použijí na dodání léčivých přípravků osobám ve třetích zemích oprávněným nebo zmocněným vydávat léčivé přípravky veřejnosti.

([1]) Úř. věst. L 147, 9.6.1975, s. 23.

▼**M11**

Článek 85b

1. Osoby zprostředkovávající léčivé přípravky zajistí, aby byly zprostředkovávané léčivé přípravky registrovány podle nařízení (ES) č. 726/2004 nebo příslušnými orgány některého členského státu v souladu s touto směrnicí.

Osoby zprostředkovávající léčivé přípravky musí mít trvalou adresu a kontaktní údaje v Unii, aby byla zajištěna jejich přesná identifikace a umístění, komunikace a dozor nad jejich činností příslušnými orgány.

Požadavky stanovené v čl. 80 písm. d) až i) se použijí obdobně na zprostředkování léčivých přípravků.

2. Léčivé přípravky mohou zprostředkovávat pouze osoby, které jsou zaregistrovány u příslušného orgánu členského státu, v němž mají trvalou adresu uvedenou v odstavci 1. Při registraci uvedou alespoň své jméno, firmu a trvalou adresu. Každou změnu výše uvedených údajů oznámí bez zbytečného prodlení příslušnému orgánu.

Osoby zprostředkovávající léčivé přípravky, které svou činnost zahájily před 2. lednem 2013, se u příslušného orgánu zaregistrují do 2. března 2013.

Příslušný orgán zanese informace uvedené v prvním pododstavci do rejstříku, který je přístupný veřejnosti.

3. Součástí pokynů uvedených v článku 84 musí být zvláštní ustanovení týkající se zprostředkování.

4. Tímto článkem není dotčen článek 111. Za provádění inspekcí uvedených v článku 111 odpovídá členský stát, v němž je osoba zprostředkovávající léčivé přípravky zaregistrována.

Pokud osoba zprostředkovávající léčivé přípravky neplní požadavky stanovené v tomto článku, může příslušný orgán rozhodnout o jejím vyškrtnutí z rejstříku uvedeného v odstavci 2. Příslušný orgán o tom tuto osobu vyrozumí.

HLAVA VIIA

PRODEJ VEŘEJNOSTI NA DÁLKU

Článek 85c

1. Aniž jsou dotčeny vnitrostátní právní předpisy zakazující nabízení prodeje léčivých přípravků, které podléhají omezení výdeje na lékařský předpis, veřejnosti na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti, zajistí členské státy, aby byly léčivé přípravky k prodeji na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti definovaných ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 98/34/ES ze dne 22. června 1998 o postupu při poskytování informací v oblasti norem a technických předpisů a předpisů pro služby informační společnosti ([1]) nabízeny za těchto podmínek:

a) fyzická nebo právnická osoba nabízející léčivé přípravky je oprávněna nebo zmocněna vydávat léčivé přípravky veřejnosti, a to i v prodeji na dálku, v souladu s vnitrostátními právními předpisy členského státu, v němž je daná osoba usazena;

([1]) Úř. věst. L 204, 21.7.1998, s. 37.

▼**M11**

b) osoba uvedená v písmenu a) oznámila členskému státu, v němž je usazena, alespoň tyto informace:

i) jméno nebo firmu a trvalou adresu provozovny, odkud jsou tyto léčivé přípravky dodávány,

ii) datum zahájení činnosti nabízení léčivých přípravků k prodeji na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti,

iii) adresu internetových stránek používaných k tomuto účelu a všechny příslušné informace nezbytné k identifikaci těchto stránek,

iv) případnou klasifikaci léčivých přípravků nabízených k prodeji veřejnosti na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti stanovenou v souladu s hlavou VI.

V případě potřeby jsou tyto informace aktualizovány;

c) léčivé přípravky splňují vnitrostátní právní předpisy členského státu určení v souladu s čl. 6 odst. 1;

d) aniž jsou dotčeny požadavky na informace stanovené ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2000/31/ES ze dne 8. června 2000 o některých právních aspektech služeb informační společnosti, zejména elektronického obchodu, na vnitřním trhu (směrnice o elektronickém obchodu) ([1]), musí internetové stránky nabízející léčivé přípravky obsahovat alespoň tyto informace:

i) kontaktní údaje příslušného orgánu nebo orgánu oznámeného podle písmene b),

ii) hypertextový odkaz na internetové stránky členského státu, v němž je daná osoba usazena, uvedené v odstavci 4,

iii) společné logo uvedené v odstavci 3 jasně zobrazené na každé stránce internetových stránek, která souvisí s nabídkou prodeje léčivých přípravků veřejnosti na dálku. Společné logo musí obsahovat hypertextový odkaz na zápis osoby v seznamu uvedeném v odst. 4 písm. c).

2. Členské státy mohou pro maloobchodní dodávku léčivých přípravků k prodeji na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti na svém území stanovit podmínky, které jsou odůvodněny ochranou veřejného zdraví.

3. Musí být stanoveno společné logo, jež je rozpoznatelné v celé Unii a současně umožňuje identifikovat členský stát, ve kterém je osoba nabízející léčivé přípravky k prodeji veřejnosti na dálku usazena. Toto logo musí být jasně zobrazené na internetových stránkách nabízejících léčivé přípravky k prodeji veřejnosti na dálku v souladu s odst. 1 písm. d).

Komise přijímá s cílem harmonizovat používání společného loga prováděcí akty, které se týkají:

a) technických, elektronických a kódovacích požadavků k ověření pravosti společného loga;

([1]) Úř. věst. L 178, 17.7.2000, s. 1.

▼**M11**

b) designu společného loga.

Tyto prováděcí akty jsou v případě potřeby změněny s cílem zohlednit technický a vědecký pokrok. Tyto prováděcí akty se přijímají postupem podle čl. 121 odst. 2.

4. Každý členský stát zřídí internetové stránky, které uvádějí alespoň:

a) informace o vnitrostátních právních předpisech upravujících nabízení léčivých přípravků k prodeji veřejnosti na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti, včetně informace o skutečnosti, že mezi členskými státy mohou existovat rozdíly v klasifikaci léčivých přípravků a v podmínkách pro jejich výdej;

b) informace o účelu společného loga;

c) seznam oznámených osob, které nabízejí léčivé přípravky k prodeji veřejnosti na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti v souladu s odstavcem 1, a adresy jejich internetových stránek;

d) obecné informace o rizicích spojených s léčivými přípravky dodávanými veřejnosti nelegálně prostřednictvím služeb informační společnosti.

Tyto internetové stránky musí obsahovat hypertextový odkaz na internetové stránky uvedené v odstavci 5.

5. Agentura zřídí internetové stránky poskytující informace uvedené v odst. 4 písm. b) a d), informace o právních předpisech Unie týkajících se padělaných léčivých přípravků a hypertextové odkazy na internetové stránky členských států uvedené v odstavci 4. Internetové stránky agentury musí výslovně uvádět, že internetové stránky členských států obsahují informace o osobách oprávněných nebo zmocněných vydávat v daném členském státě léčivé přípravky veřejnosti na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti.

6. Aniž je dotčena směrnice 2000/31/ES a požadavky stanovené v této hlavě, přijmou členské státy nezbytná opatření k zajištění toho, aby se na osoby neuvedené v odstavci 1, které nabízejí léčivé přípravky k prodeji veřejnosti na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti a působí na jejich území, vztahovaly účinné, přiměřené a odrazující sankce.

Článek 85d

Aniž jsou dotčeny pravomoci členských států, Komise ve spolupráci s agenturou a orgány členských států provádí nebo propaguje informační kampaně zaměřené na veřejnost, které se zabývají nebezpečností padělaných léčivých přípravků. Tyto kampaně zvyšují povědomí spotřebitelů o rizicích spojených s léčivými přípravky, které jsou veřejnosti dodávány nelegálně na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti, a o úloze společného loga, internetových stránek členských států a internetových stránek agentury.

▼B

HLAVA VIII

REKLAMA

Článek 86

1. Pro účely této hlavy se „reklamou na léčivé přípravky“ rozumí všechny formy informování, průzkumu nebo pobídek, které mají za účel podpořit předepisování, výdej, prodej nebo spotřebu léčivých přípravků; zahrnuje zejména:

— reklamu na léčivé přípravky určenou široké veřejnosti,

— reklamu na léčivé přípravky určenou osobám způsobilým je předepisovat nebo vydávat,

— návštěvy obchodních zástupců pro léčivé přípravky u osob způsobilých předepisovat léčivé přípravky,

— dodávání vzorků,

— poskytování pobídek pro předepisování nebo vydávání léčivých přípravků formou daru, nabídky nebo příslibu jakéhokoliv prospěchu nebo finanční či věcné odměny s výjimkou těch, jejichž skutečná hodnota je zanedbatelná,

— sponzorování propagačních setkání, jichž se účastní osoby způsobilé předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky,

— sponzorování vědeckých kongresů, jichž se účastní osoby způsobilé předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky, a zejména úhrada jejich cestovních výdajů a výdajů na ubytování vzniklých v této souvislosti.

2. Tato hlava se nevztahuje na

— označení na obalu a přikládané příbalové informace, které podléhají ustanovením hlavy V,

— korespondenci, popřípadě s přiloženými podklady, které nemají propagační povahu, nezbytnou k zodpovězení zvláštních dotazů ohledně konkrétního léčivého přípravku,

— věcná informativní oznámení a podklady týkající se např. změn balení, upozornění na nežádoucí účinky jako součástí obecných bezpečnostních opatření ohledně léčivých přípravků, prodejních katalogů a ceníků, a to za předpokladu, že neobsahují žádné tvrzení o přípravku,

▼M4

— informace o lidském zdraví nebo o onemocněních lidí za předpokladu, že neobsahují žádný, ani nepřímý odkaz na léčivý přípravek.

▼B

Článek 87

1. Členské státy zakážou jakoukoliv reklamu na léčivý přípravek, pro který nebyla udělena registrace v souladu s právními předpisy Společenství.

▼B

2. Všechny prvky reklamy na léčivý přípravek musí být v souladu s údaji uvedenými v souhrnu údajů o přípravku.

3. Reklama na léčivý přípravek

— musí podporovat účelné používání léčivého přípravku tím, že ho představuje objektivně a bez přehánění jeho vlastností,

— nesmí být klamavá.

▼M4

Článek 88

1. Členské státy zakáží reklamu určenou široké veřejnosti na léčivé přípravky, které:

a) mohou být vydány pouze na lékařský předpis v souladu s hlavou VI,

b) obsahují látky, které jsou definovány mezinárodní úmluvou, jako jsou úmluvy Organizace spojených národů z let 1961 a 1971, jako psychotropní nebo omamné.

2. Předmětem reklamy určené široké veřejnosti mohou být léčivé přípravky, které jsou s ohledem na své složení nebo účel určeny a uzpůsobeny k použití bez zásahu lékaře pro stanovení diagnózy, předepsání nebo sledování léčby, případně po poradě s lékárníkem.

3. Členské státy jsou oprávněny zakázat na svém území reklamu určenou široké veřejnosti na léčivé přípravky, které mohou být hrazeny.

4. Zákaz obsažený v odstavci 1 se nevztahuje na vakcinační akce prováděné průmyslem a schválené příslušnými orgány členských států.

5. Zákaz uvedený v odstavci 1 se použije, aniž je dotčen článek 14 směrnice 89/552/EHS.

6. Členské státy zakáží přímou distribuci léčivých přípravků veřejnosti průmyslem za účelem propagace.

HLAVA VIIIa

INFORMACE A REKLAMA

Článek 88a

Do tří let ode dne vstupu směrnice 2004/726/ES v platnost předloží Komise po konzultacích s organizacemi pacientů a spotřebitelů, organizacemi lékařů a lékárníků, členskými státy a ostatními zúčastněnými stranami Evropskému parlamentu a Radě zprávu o současné praxi při poskytování informací – zejména internetem – a rizicích a prospěšnosti této praxe pro pacienty.

▼M4

Po analýze výše uvedených údajů vypracuje Komise v případě potřeby návrhy informační strategie pro zajištění vysoce kvalitních, objektivních a spolehlivých informací o léčivých přípravcích a jiných léčebných postupech nereklamní povahy a zaměří se při tom také na otázku odpovědnosti informačního zdroje.

▼B

Článek 89

1. Aniž je dotčen článek 88, veškerá reklama na léčivé přípravky určená široké veřejnosti musí

a) být vytvořena tak, aby bylo zřejmé, že jde o reklamu a že výrobek je jasně vymezen jako léčivý přípravek;

b) obsahovat alespoň následující údaje:

— název léčivého přípravku i jeho běžný název, jestliže léčivý přípravek obsahuje jen jednu účinnou látku,

— informace nezbytné pro správné používání léčivého přípravku,

— výslovnou, čitelnou výzvu k pečlivému pročtení pokynů v příbalové informaci, případně na vnějším obalu.

▼M4

2. Členské státy mohou rozhodnout, že reklama na léčivý přípravek určená široké veřejnosti může odchylně od odstavce 1 obsahovat pouze název léčivého přípravku nebo jeho mezinárodní nechráněný název, pokud existuje, nebo obchodní značku, je-li zamýšlena výhradně jako připomenutí.

▼B

Článek 90

Reklama na léčivý přípravek určená široké veřejnosti nesmí obsahovat žádný prvek, který

a) vyvolává dojem, že není nutné lékařské vyšetření nebo chirurgický zákrok, zejména tím, že nabízí stanovení diagnózy nebo navrhuje léčbu korespondenční cestou;

b) naznačuje, že účinky používání léčivého přípravku jsou zaručeny, nejsou provázeny nežádoucími účinky nebo jsou lepší než nebo stejné jako účinky jiné léčby nebo léčivého přípravku;

c) naznačuje, že používáním léčivého přípravku se může zlepšit zdraví subjektu;

d) naznačuje, že nepoužívání léčivého přípravku může mít vliv na zdraví subjektu; tento zákaz se nevztahuje na vakcinační akce uvedené v čl. 88 odst. 4;

e) je zaměřen výhradně nebo hlavně na děti;

f) se odvolává na doporučení vědců, zdravotnických pracovníků nebo osob, které sice nepatří do žádné z těchto skupin, ale které by díky své proslulosti mohly podpořit spotřebu léčivých přípravků;

▼B

g) naznačuje, že léčivý přípravek je potravinou, kosmetickým prostředkem nebo jiným spotřebním zbožím;

h) naznačuje, že bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku je vyvozena ze skutečnosti, že je přírodní;

i) by prostřednictvím popisu nebo podrobného vylíčení průběhu určitého případu mohl vést k chybnému stanovení vlastní diagnózy;

j) nepatřičným, odpuzujícím nebo klamavým způsobem poukazuje na tvrzení o uzdravení;

k) nepatřičným, odpuzujícím nebo klamavým způsobem používá vyobrazení změn na lidském těle způsobených nemocí nebo úrazem nebo účinků léčivého přípravku na lidské tělo nebo jeho části.

▼M4

_____

▼B

Článek 91

1. Jakákoliv reklama na léčivý přípravek určená osobám způsobilým předepisovat nebo vydávat takové přípravky musí obsahovat

— základní informace v souladu se souhrnem údajů o přípravku,

— klasifikaci léčivého přípravku pro výdej.

Členské státy mohou rovněž vyžadovat, aby taková reklama obsahovala prodejní nebo doporučenou cenu různých variant přípravku a podmínky úhrady orgány sociálního zabezpečení.

▼M4

2. Členské státy mohou rozhodnout, že reklama na léčivé přípravky určená osobám způsobilým předepisovat nebo vydávat takové přípravky může odchylně od odstavce 1 obsahovat pouze název léčivého přípravku nebo jeho mezinárodní nechráněný název, pokud existuje, nebo obchodní značku, je-li zamýšlena výhradně jako připomenutí.

▼B

Článek 92

1. Jakákoliv dokumentace týkající se léčivého přípravku, která se předává osobám způsobilým předepisovat nebo vydávat tento přípravek jako součást propagace přípravku, musí obsahovat alespoň údaje uvedené v čl. 91 odst. 1 a datum, ke kterému byla vypracována nebo naposledy přepracována.

2. Veškeré údaje obsažené v dokumentaci podle odstavce 1 musí být přesné, aktuální, ověřitelné a dostatečně úplné, aby si příjemce mohl vytvořit vlastní názor na léčebnou hodnotu daného léčivého přípravku.

3. Citace, tabulky i jiná vyobrazení převzatá z lékařských časopisů nebo jiných vědeckých prací pro použití v dokumentaci podle odstavce 1 musí být věrně reprodukovány a musí být přesně uveden jejich zdroj.

▼B

Článek 93

1. Obchodní zástupci pro léčivé přípravky musí být svým zaměstnavatelem řádně vyškoleni a musí mít dostatečné odborné znalosti, aby mohli poskytovat přesné a co nejúplnější informace o léčivých přípravcích, které propagují.

2. Při každé návštěvě musí obchodní zástupci pro léčivé přípravky dát nebo zpřístupnit navštíveným osobám souhrny údajů o přípravku pro každý léčivý přípravek, který nabízejí, společně s údajem o ceně a podmínkách úhrady podle čl. 91 odst. 1, pokud to dovolují právní předpisy členského státu.

3. Obchodní zástupci pro léčivé přípravky musí předat odborné službě podle čl. 98 odst. 1 jakoukoliv informaci o použití léčivých přípravků, které propagují, zejména o všech nežádoucích účincích, které jim ohlásily navštívené osoby.

Článek 94

1. V rámci propagace léčivých přípravků určené osobám způsobilým je předepisovat nebo vydávat smí být dodány, nabídnuty nebo přislíbeny takovým osobám dary, peněžité výhody nebo věcný prospěch pouze tehdy, mají-li zanedbatelnou hodnotu a význam pro lékařskou či lékárenskou praxi.

▼M4

2. Náklady na pohostinnost vzniklé v souvislosti s akcemi na podporu prodeje se musí vždy přísně omezovat na svůj hlavní účel a nesmějí se vztahovat na jiné osoby než zdravotnické pracovníky.

▼B

3. Osoby způsobilé předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky nesmějí vyžadovat nebo přijímat žádné výhody, které jsou podle odstavce 1 zakázány nebo jsou v rozporu s odstavcem 2.

4. Stávající opatření nebo obchodní zvyklosti v členských státech týkající se cen, ziskových rozpětí a slev nejsou odstavci 1, 2 a 3 dotčeny.

▼M4

Článek 95

Ustanovení čl. 94 odst. 1 nebrání tomu, aby byla pohostinnost přímo či nepřímo nabízena při čistě profesních či vědeckých akcích; taková pohostinnost se musí vždy přísně omezovat na hlavní vědecký účel akce; nesmí se vztahovat na jiné osoby než zdravotnické pracovníky.

▼B

Článek 96

1. Bezplatné vzorky se poskytují pouze osobám způsobilým předepisovat léčivé přípravky, a to výjimečně a za těchto podmínek:

a) počet vzorků pro každý léčivý přípravek za rok a pro předepisující osobu musí být omezen;

▼B

b) každá dodávka vzorků musí být podložena písemnou žádostí předepisující osoby, opatřenou datem a podpisem;

c) osoby dodávající vzorky musí udržovat odpovídající systém kontroly a odpovědností;

▼M4

d) vzorek nesmí být větší než nejmenší balení na trhu;

▼B

e) každý vzorek musí být označen slovy „bezplatný lékařský vzorek – neprodejné“ nebo jinými slovy stejného významu;

f) ke každému vzorku musí být přiložen výtisk souhrnu údajů o přípravku;

g) nesmějí být dodávány žádné vzorky léčivých přípravků obsahujících psychotropní nebo omamné látky ve smyslu mezinárodních smluv, jako jsou úmluvy Organizace spojených národů z let 1961 a 1971.

2. Členské státy mohou rovněž stanovit další omezení pro distribuci vzorků určitých léčivých přípravků.

Článek 97

1. Členské státy zajistí existenci vhodných a účinných způsobů sledování reklamy na léčivé přípravky. Tyto způsoby, které mohou být založeny na systému předběžného prověřování, musí v každém případě zahrnovat právní předpisy, na základě kterých mohou osoby nebo organizace, považované podle vnitrostátních právních předpisů za subjekty s oprávněným zájmem na zákazu reklamy neslučitelné s touto hlavou, podat proti takové reklamě žalobu k soudu nebo ji předložit správnímu orgánu, který má pravomoc rozhodovat o stížnostech nebo dávat podnět k zahájení příslušného soudního řízení.

2. Na základě právních předpisů uvedených v odstavci 1 udělí členské státy soudům nebo správním orgánům pravomoci, které jim v případech, kdy považují taková opatření za nezbytná s ohledem na všechny dotčené zájmy, a zejména veřejný zájem, umožní

— nařídit zastavení klamavé reklamy nebo učinit příslušné právní kroky k nařízení zastavit klamavou reklamu, nebo

— nařídit zákaz nebo učinit příslušné právní kroky k nařízení zákazu v případě, že klamavá reklama dosud nebyla zveřejněna, avšak je zřejmé, že k jejímu zveřejnění má dojít,

a to i bez důkazu prokazujícího skutečnou ztrátu nebo škodu nebo úmysl či nedbalost na straně zadavatele reklamy.

3. Členské státy stanoví, že opatření uvedená ve druhém pododstavci se přijmou v urychleném řízení buď s předběžnou, nebo konečnou platností.

Každý členský stát sám rozhodne, kterou ze dvou možností uvedených v prvním pododstavci zvolí.

▼B

4. Členské státy mohou udělit soudům nebo správním orgánům pravomoci, které jim s ohledem na vyloučení pokračujícího vlivu klamavé reklamy, jejíž zastavení bylo nařízeno konečným rozhodnutím, umožní

— požadovat zveřejnění tohoto rozhodnutí v úplném nebo zkráceném znění a v takové formě, kterou pokládají za vhodnou,

— požadovat kromě toho zveřejnění opravného prohlášení.

5. Odstavce 1 až 4 nevylučují dobrovolnou kontrolu reklamy na léčivé přípravky prováděnou samoregulačními orgány a možnost odvolat se k nim, jestliže jsou řízení před těmito orgány vedle soudních nebo správních řízení uvedených v odstavci 1 přípustná.

Článek 98

1. Držitel rozhodnutí o registraci zřídí ve svém podniku odbornou službu odpovědnou za poskytování informací o léčivých přípravcích, které uvádí na trh.

2. Držitel rozhodnutí o registraci musí

— uchovávat vzorky všech reklamních textů pocházejících z jeho podniku společně s přehledem o tom, kterým osobám je reklama určena, jakým způsobem je reklama šířena a ke kterému dni byla poprvé šířena, k dispozici orgánům odpovědným za sledování reklamy na léčivé přípravky nebo jim je předávat,

— zajistit, aby reklama na léčivé přípravky prováděná jeho podnikem splňovala požadavky této hlavy,

— ověřovat, zda obchodní zástupci pro léčivé přípravky zaměstnaní v jeho podniku byli odpovídajícím způsobem školeni a zda plní povinnosti, které jim ukládá čl. 93 odst. 2 a 3,

— poskytovat orgánům odpovědným za sledování reklamy na léčivé přípravky informace a pomoc, kterou požadují pro výkon svých povinností,

— zajistit, aby rozhodnutí přijatá orgány odpovědnými za sledování reklamy na léčivé přípravky byla bezodkladně a plně dodržována.

▼M4

3. Členské státy nezakáží společnou propagaci léčivého přípravku držitelem rozhodnutí o registraci a jednou nebo více jím jmenovanými společnostmi.

▼B

Článek 99

Členské státy přijmou vhodná opatření, aby byla uplatňována ustanovení této hlavy, a zejména určí, jaké sankce budou uloženy při porušení ustanovení přijatých k provedení této hlavy.

▼M4

Článek 100

Na reklamu na homeopatické léčivé přípravky podle čl. 14 odst. 1 se vztahují ustanovení této hlavy s výjimkou čl. 87 odst. 1.

Pro reklamu takových léčivých přípravků však smějí být použity pouze informace uvedené v čl. 69 odst. 1.

▼M10

HLAVA IX

FARMAKOVIGILANCE

KAPITOLA 1

Obecná ustanovení

Článek 101

1. Členské státy provozují za účelem plnění svých úkolů v oblasti farmakovigilance a účasti na farmakovigilančních činnostech Unie farmakovigilanční systém.

Farmakovigilanční systém je využíván ke shromažďování informací o rizicích léčivých přípravků pro zdraví pacientů nebo veřejné zdraví. Tyto informace se týkají zejména nežádoucích účinků u lidí v důsledku užití léčivého přípravku v souladu s podmínkami registrace i v důsledku jeho užití v rozporu s nimi a nežádoucích účinků souvisejících s expozicí na pracovišti.

2. Členské státy prostřednictvím farmakovigilančního systému uvedeného v odstavci 1 veškeré informace vědecky vyhodnocují, zvažují možnosti pro minimalizaci rizika a prevenci a přijímá nezbytná regulační opatření týkající se registrace. Členské státy provádějí pravidelný audit svého farmakovigilančního systému a sdělí Komisi jeho výsledky do 21. září 2013 a poté každé dva roky.

3. Každý členský stát určí orgán příslušný pro plnění úkolů v oblasti farmakovigilance.

4. Komise může požádat členské státy, aby se za koordinace agentury účastnily mezinárodní harmonizace a standardizace technických opatření týkajících se farmakovigilančních činností.

Článek 102

Členské státy:

a) přijímají veškerá vhodná opatření, aby motivovaly pacienty, lékaře, lékárníky a ostatní zdravotnické pracovníky ke hlášení podezření na nežádoucí účinky příslušným vnitrostátním orgánům; do těchto úkolů mohou být podle potřeby zapojeny organizace spotřebitelů, pacientů a zdravotnických pracovníků;

▼**M10**

b) usnadňují pacientům hlášení tím, že vedle formátů umožňujících podat hlášení po internetu nabízejí i další formáty hlášení;

c) přijímají veškerá vhodná opatření, aby získaly přesné a ověřitelné údaje pro vědecké hodnocení hlášení o podezření na nežádoucí účinek;

d) zajišťují, aby veřejnost včas obdržela důležité informace o farmakovigilančních pochybnostech týkajících se používání léčivého přípravku, a to zveřejněním na webovém portálu a podle potřeby jinými způsoby informování veřejnosti;

e) zajišťují, pomocí metod shromažďování informací a v případě nutnosti pomocí získávání informací následných k hlášení podezření na nežádoucí účinek, aby byla přijata veškerá vhodná opatření k jednoznačnému určení každého biologického léčivého přípravku předepisovaného, vydávaného nebo prodávaného na jejich území, který je předmětem hlášení podezření na nežádoucí účinek; patřičná pozornost je přitom věnována názvu léčivého přípravku v souladu s čl. 1 bodem 20 a číslu šarže;

f) přijímají nezbytná opatření, kterými zajistí, aby byly držitelům rozhodnutí o registraci, kteří neplní povinnosti stanovené v této hlavě, ukládány účinné, přiměřené a odrazující sankce.

Pro účely prvního pododstavce písm. a) a e) mohou členské státy uložit zvláštní povinnosti lékařům, lékárníkům a jiným zdravotnickým pracovníkům.

Článek 103

Členský stát může jakýmkoli z úkolů, které mu náleží podle této hlavy, pověřit jiný členský stát, pokud s tím tento členský stát písemně souhlasí. Každý členský stát může zastupovat pouze jeden další členský stát.

Členský stát udělující pověření o tom písemně uvědomí Komisi, agenturu a ostatní členské státy. Členský stát udělující pověření a agentura tuto informaci zveřejní.

Článek 104

1. Držitel rozhodnutí o registraci musí za účelem plnění svých úkolů v oblasti farmakovigilance provozovat farmakovigilanční systém odpovídající farmakovigilančnímu systému příslušného členského státu podle čl. 101 odst. 1.

2. Držitel rozhodnutí o registraci veškeré informace vědecky vyhodnocuje prostřednictvím farmakovigilančního systému podle odstavce 1, zvažuje možnosti pro minimalizaci rizika a prevenci a v případě potřeby přijímá vhodná opatření.

▼**M10**

Držitel rozhodnutí o registraci provádí pravidelný audit svého farmakovigilančního systému. Do základního dokumentu farmakovigilančního systému vloží poznámku o hlavních zjištěních auditu a na základě těchto zjištění zajistí, aby byl vytvořen a proveden vhodný plán nápravných opatření. Po provedení nápravných opatření může být poznámka odstraněna.

3. Jako součást farmakovigilančního systému musí držitel rozhodnutí o registraci:

a) mít trvale a nepřetržitě k dispozici vhodně kvalifikovanou osobu odpovědnou za farmakovigilanci;

b) vést a na žádost zpřístupnit základní dokument farmakovigilančního systému;

c) provozovat systém řízení rizik pro každý léčivý přípravek;

d) sledovat dopad opatření pro minimalizaci rizika, která obsahuje plán řízení rizik nebo která jsou stanovena jako podmínky registrace podle článků 21a, 22 nebo 22a;

e) aktualizovat systém řízení rizik a sledovat farmakovigilanční údaje s cílem určit, zda se neobjevila nová rizika, nezměnila dříve zjištěná rizika nebo nedošlo ke změně v poměru rizika a prospěšnosti léčivých přípravků.

Kvalifikovaná osoba podle prvního pododstavce písm. a) musí mít bydliště a plnit své úkoly v Unii a musí odpovídat za vytvoření a správu farmakovigilančního systému. Držitel rozhodnutí o registraci sdělí jméno a kontaktní údaje této kvalifikované osoby příslušnému orgánu a agentuře.

4. Bez ohledu na odstavec 3 mohou příslušné vnitrostátní orgány požádat o jmenování kontaktní osoby pro otázky farmakovigilance na úrovni členského státu, která bude podřízena kvalifikované osobě odpovědné za farmakovigilanci.

Článek 104a

1. Aniž jsou dotčeny odstavce 2, 3 a 4 tohoto článku, nejsou držitelé rozhodnutí o registraci vydaných před 21. července 2012 odchylně od čl. 104 odst. 3 písm. c) povinni provozovat systém řízení rizik pro každý léčivý přípravek.

2. Příslušný vnitrostátní orgán může držiteli rozhodnutí o registraci uložit povinnost provozovat systém řízení rizik podle čl. 104 odst. 3 písm. c), existují-li pochybnosti v souvislosti s riziky, která mají vliv na poměr rizika a prospěšnosti určitého registrovaného léčivého přípravku. V této souvislosti příslušný vnitrostátní orgán držiteli rozhodnutí o registraci rovněž uloží povinnost předložit podrobný popis systému řízení rizik, který hodlá zavést pro dotyčný léčivý přípravek.

▼**M10**

Uložení této povinnosti musí být řádně odůvodněno, být oznámeno písemně a obsahovat harmonogram pro předložení zmíněného podrobného popisu systému řízení rizik.

3. Pokud o to držitel rozhodnutí o registraci požádá do 30 dnů od obdržení písemného oznámení povinnosti, umožní mu příslušný vnitrostátní orgán ve lhůtě, kterou stanoví, podat písemné vyjádření k uložení této povinnosti.

4. Na základě písemného vyjádření držitele rozhodnutí o registraci příslušný vnitrostátní orgán povinnost odvolá nebo potvrdí. Potvrdí-li příslušný vnitrostátní orgán tuto povinnost, změní se registrace odpovídajícím způsobem tak, aby obsahovala opatření, která mají být přijata v rámci systému řízení rizik, jako podmínky registrace podle čl. 21a písm. a).

Článek 105

Správa finančních prostředků určených na farmakovigilanční činnosti, provoz komunikačních sítí a dozor nad trhem musí být pod trvalou kontrolou příslušných vnitrostátních orgánů, aby byla zaručena jejich nezávislost při výkonu těchto farmakovigilančních činností.

První pododstavec nebrání příslušným vnitrostátním orgánům vybírat poplatky od držitelů rozhodnutí o registraci za výkon těchto činností příslušnými vnitrostátními orgány za podmínky, že je přitom přísně zaručena jejich nezávislost při výkonu těchto farmakovigilančních činností.

KAPITOLA 2

Transparentnost a komunikace

Článek 106

Každý členský stát vytvoří a spravuje svůj webový portál pro léčivé přípravky propojený s evropským portálem pro léčivé přípravky vytvořeným v souladu s článkem 26 nařízení (ES) č. 726/2004. Prostřednictvím svých portálů pro léčivé přípravky členské státy zveřejňují alespoň:

a) veřejné zprávy o hodnocení, spolu s jejich souhrnem;

b) souhrny údajů o přípravku a příbalové informace;

c) souhrny plánů řízení rizik pro léčivé přípravky registrované podle této směrnice;

d) seznam léčivých přípravků uvedený v článku 23 nařízení (ES) č. 726/2004;

e) informace o různých způsobech hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků příslušným vnitrostátním orgánům zdravotnickými pracovníky a pacienty, včetně strukturovaných internetových formulářů uvedených v článku 25 nařízení (ES) č. 726/2004.

▼**M10**

Článek 106a

1. Jakmile držitel rozhodnutí o registraci zamýšlí učinit veřejné oznámení související s informacemi o farmakovigilančních pochybnostech vztahujících se k použití určitého léčivého přípravku, je povinen informovat příslušné vnitrostátní orgány, agenturu a Komisi, a to v každém případě před tím, než takové veřejné prohlášení učiní, nebo současně s tím.

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen zajistit, aby byly informace určené veřejnosti prezentovány objektivně a aby nebyly zavádějící.

2. Není-li nutné kvůli ochraně veřejného zdraví učinit naléhavé veřejné oznámení, informují se členské státy, agentura a Komise navzájem nejpozději 24 hodin předtím, než je učiněno veřejné oznámení související s informacemi o farmakovigilančních pochybnostech.

3. Pokud jde o účinné látky obsažené v léčivých přípravcích registrovaných ve více členských státech, odpovídá agentura za koordinaci oznámení týkajících se bezpečnosti mezi příslušnými vnitrostátními orgány a rovněž určuje harmonogram pro zveřejnění příslušných informací.

Za koordinace agentury členské státy vynaloží veškeré přiměřené úsilí, aby se dohodly na společném oznámení o bezpečnosti dotyčného léčivého přípravku a na harmonogramu jejich šíření. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv na žádost agentury poskytuje poradenství při těchto oznámeních.

4. Jestliže agentura nebo příslušné vnitrostátní orgány zveřejňují informace uvedené v odstavcích 2 a 3, vypustí veškeré informace osobní povahy a důvěrné informace obchodní povahy, pokud jejich zveřejnění není nezbytné pro ochranu veřejného zdraví.

KAPITOLA 3

Zaznamenávání, hlášení a posuzování farmakovigilančních údajů

Oddíl 1

Zaznamenávání a hlášení podezření na nežádoucí účinky

Článek 107

1. Držitelé rozhodnutí o registraci zaznamenávají veškerá podezření na nežádoucí účinky jak v Unii, tak v třetích zemích, o nichž se dozvědí prostřednictvím spontánních hlášení od pacientů nebo zdravotnických pracovníků nebo která se vyskytnou v rámci poregistračních studií.

Držitelé rozhodnutí o registraci zajistí, aby tyto zprávy byly přístupné na jediném místě v rámci Unie.

Odchylně od prvního pododstavce se podezření na nežádoucí účinky, která se vyskytnou v rámci klinického hodnocení, zaznamenávají a hlásí v souladu se směrnicí 2001/20/ES.

▼**M10**

2. Držitelé rozhodnutí o registraci nesmějí odmítnout zohlednit hlášení podezření na nežádoucí účinky, která obdrželi elektronicky či jakýmkoli jiným řádným způsobem od pacientů a zdravotnických pracovníků.

3. Držitelé rozhodnutí o registraci zasílají elektronicky do databáze a do sítě pro zpracování údajů uvedených v článku 24 nařízení (ES) č. 726/2004 (dále jen „databáze Eudravigilance“) informace o veškerých podezřeních na závažné nežádoucí účinky, která se vyskytnou jak v Unii, tak ve třetích zemích, do patnácti dnů ode dne, kdy se o události dozvědí.

Držitelé rozhodnutí o registraci zasílají elektronicky do databáze Eudravigilance informace o veškerých podezřeních na nezávažné nežádoucí účinky, která se vyskytnou v Unii, do 90 dnů ode dne, kdy se o události dozvědí.

U léčivých přípravků, které obsahují účinné látky uvedené v seznamu publikací, sledovaných agenturou podle článku 27 nařízení (ES) č. 726/2004 nemusí držitelé rozhodnutí o registraci hlásit do databáze Eudravigilance podezření na nežádoucí účinky zaznamenaná v lékařské literatuře, která je na seznamu, ale sledují veškerou další lékařskou literaturu a hlásí jakékoli podezření na nežádoucí účinky.

4. Držitelé rozhodnutí o registraci stanoví postupy k získání přesných a ověřitelných údajů pro vědecké hodnocení hlášení o podezření na nežádoucí účinek. Shromažďují také všechny další informace v návaznosti na tato hlášení a zasílají aktualizace do databáze Eudravigilance.

5. Držitelé rozhodnutí o registraci spolupracují s agenturou a členskými státy při odhalování duplicitních hlášení podezření na nežádoucí účinek.

Článek 107a

1. Každý členský stát zaznamenává veškerá podezření na nežádoucí účinky, která se vyskytnou na jeho území a o nichž se dozví od zdravotnických pracovníků a pacientů. Pacienty a zdravotnické pracovníky, podle okolností, zapojí členské státy do získávání následných informací ke všem hlášením, která obdrží, aby byl dodržen čl. 102 písm. c) a e).

Členské státy zajistí, aby hlášení takových účinků mohla být podávána prostřednictvím svých webových portálů pro léčivé přípravky nebo jiným způsobem.

2. U hlášení předložených držitelem rozhodnutí o registraci mohou členské státy, na jejichž území se podezření na nežádoucí účinek vyskytlo, zapojit držitele rozhodnutí o registraci do získání následných informací k hlášením.

3. Členské státy spolupracují s agenturou a držiteli rozhodnutí o registraci při odhalování duplicitních hlášení podezření na nežádoucí účinek.

4. Členské státy zasílají hlášení podezřeních na závažné nežádoucí účinky podle odstavce 1 elektronicky do databáze Eudravigilance do patnácti dnů od jejich obdržení.

▼M10

Členské státy zasílají hlášení podezřeních na nezávažné nežádoucí účinky podle odstavce 1 elektronicky do databáze Eudravigilance do 90 dnů od jejich obdržení.

Držitelé rozhodnutí o registraci mají k těmto zprávám přístup prostřednictvím databáze Eudravigilance.

5. Členské státy zajistí, aby hlášení podezření na nežádoucí účinky vzniklé v důsledku chyb při použití léčivého přípravku, o nichž se dozvědí, byla k dispozici databázi Eudravigilance a všem orgánům, subjektům, organizacím a institucím odpovědným za bezpečnost pacientů v dotčeném členském státě. Rovněž zajistí, aby byly orgány, které jsou v uvedeném členském státě odpovědné za léčivé přípravky, informovány o veškerých podezřeních na nežádoucí účinky, která jsou hlášena kterémukoli jinému orgánu v tomto členském státě. Tato hlášení musí být ve formulářích uvedených v článku 25 nařízení (ES) č. 726/2004 řádně označena.

6. Jednotlivé členské státy neuloží držitelům rozhodnutí o registraci žádné další povinnosti ohledně hlášení podezření na nežádoucí účinky, pokud k tomu nejsou opodstatněné důvody vyplývající z farmakovigilančních činností.

Oddíl 2

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Článek 107b

1. Držitelé rozhodnutí o registraci poskytují agentuře pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti, jejichž součástí jsou:

a) souhrny údajů významných pro prospěšnost a rizika daného léčivého přípravku, včetně výsledků všech studií s ohledem na jejich potenciální dopad na registraci;

b) vědecké hodnocení poměru rizika a prospěšnosti daného léčivého přípravku;

c) veškeré údaje týkající se objemu prodeje daného léčivého přípravku a veškeré údaje o objemu předepisování, které má držitel rozhodnutí o registraci k dispozici, včetně odhadu počtu osob, které byly tomuto léčivému přípravku vystaveny.

Hodnocení zmíněné v prvním pododstavci písm. b) musí vycházet z dostupných údajů, včetně údajů z klinických hodnocení při použití v indikacích a u populačních skupin mimo rámec registrace.

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti se zasílají elektronicky.

2. Agentura zpřístupní zprávy podle odstavce 1 příslušným vnitrostátním orgánům, členům Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv, Výboru pro humánní léčivé přípravky a koordinační skupině prostřednictvím úložiště uvedeného v článku 25a nařízení (ES) č. 726/2004.

▼**M10**

3. Odchylně od odstavce 1 tohoto článku předkládají držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků uvedených v čl. 10 odst. 1 nebo článku 10a a držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků uvedených v článku 14 nebo 16a pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tyto léčivé přípravky v těchto případech:

a) pokud byla tato povinnost stanovena jako podmínka registrace podle článku 21a nebo článku 22; nebo

b) pokud to požaduje příslušný orgán na základě pochybností souvisejících s farmakovigilančními údaji nebo v důsledku nedostatku pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti týkajících se účinné látky po udělení registrace. Hodnotící zprávy týkající se požadovaných pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti musí být předloženy Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv, který posoudí, zda je potřeba jediná hodnotící zpráva pro všechny registrace léčivých přípravků obsahujících stejnou účinnou látku, a podle toho informuje koordinační skupinu nebo Výbor pro humánní léčivé přípravky, aby byly použity postupy stanovené v čl. 107c odst. 4 a článku 107e.

Článek 107c

1. Četnost předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti musí být uvedena v registraci.

Data předkládání podle stanovené četnosti se počítají se ode dne udělení registrace.

2. Držitelé rozhodnutí o registraci, která byla udělena před 21. červencem 2012 a u níž četnost ani data předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti nejsou stanoveny jako její podmínka, předkládají pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti podle druhého pododstavce tohoto odstavce, dokud se v registraci nestanoví jiná četnost nebo jiná data předkládání těchto zpráv nebo se tato četnost a data neurčí v souladu s odstavci 4, 5, nebo 6.

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti se předkládají příslušným orgánům buď okamžitě na vyžádání, nebo v souladu s těmito ustanoveními:

a) pokud léčivý přípravek ještě nebyl uveden na trh, alespoň každých šest měsíců po udělení registrace až do doby, kdy je přípravek uveden na trh;

b) pokud byl léčivý přípravek již uveden na trh, alespoň každých šest měsíců během prvních dvou let po prvotním uvedení na trh, jednou ročně během následujících dvou let a poté s tříletými odstupy.

3. Odstavec 2 se rovněž vztahuje na léčivé přípravky registrované pouze v jednom členském státě, na něž se odstavec 4 nevztahuje.

4. Pokud léčivé přípravky, které jsou předmětem různých registrací, obsahují stejnou účinnou látku nebo stejnou kombinaci účinných látek, mohou být četnost a data předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti vyplývající z použití odstavců 1 a 2 pozměněny a sladěny tak, aby bylo možné provést jednotné posouzení v rámci postupu pro sdílení práce na pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti a stanovit referenční datum Unie, od nějž se počítá datum předkládání.

▼**M10**

Harmonizovanou četnost předkládání uvedených zpráv a referenční datum Unie může po konzultaci s Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv určit jeden z těchto subjektů:

a) Výbor pro humánní léčivé přípravky v případě, že alespoň jedna z registrací příslušných léčivých přípravků, které obsahují danou účinnou látku, byla udělena centralizovaným postupem podle hlavy II kapitoly 1 nařízení (ES) č. 726/2004;

b) koordinační skupina v případech jiných než v případě uvedeném v písmeni a).

Agentura zveřejní harmonizovanou četnost předkládání uvedených zpráv určenou podle prvního a druhého pododstavce. Držitelé rozhodnutí o registraci podle toho podají žádost o odpovídající změnu registrace.

5. Pro účely odstavce 4 je referenčním datem Unie pro léčivé přípravky obsahující stejnou účinnou látku nebo stejnou kombinaci účinných látek jedno z těchto dat:

a) datum první registrace léčivého přípravku obsahujícího danou účinnou látku nebo danou kombinaci účinných látek, v Unii;

b) není-li datum podle písmene a) možné zjistit, nejdřívější ze známých dat udělení registrace léčivého přípravku obsahujícího danou účinnou látku nebo danou kombinaci účinných látek.

6. Držitelé rozhodnutí o registraci mohou podávat Výboru pro humánní léčivé přípravky nebo koordinační skupině, podle okolností, žádosti o určení referenčních dat Unie nebo o změnu četnosti předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti na základě jednoho z těchto důvodů:

a) z důvodů souvisejících s veřejným zdravím;

b) za účelem zamezení duplicitního posuzování;

c) za účelem dosažení mezinárodní harmonizace.

Tyto žádosti musí mít písemnou formu a musí být řádně odůvodněné. Výbor pro humánní léčivé přípravky nebo koordinační skupina po konzultaci s Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv takové žádosti buď přijme, nebo zamítne. Každou změnu dat nebo četnosti předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti agentura zveřejní. Držitelé rozhodnutí o registraci podají žádost o související změnu registrace.

7. Agentura zveřejní seznam referenčních dat Unie a četnost předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti prostřednictvím evropského webového portálu pro léčivé přípravky.

Jakékoli změny v datech nebo četnosti předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti uvedených v registraci na základě použití odstavců 4, 5, a 6 nabývají účinku šest měsíců po dni zveřejnění.

▼**M10**

Článek 107d

Příslušné vnitrostátní orgány posoudí pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti s cílem určit, zda se objevila nová rizika, změnila rizika zjištěná dříve nebo změnil poměr rizika a prospěšnosti léčivých přípravků.

Článek 107e

1. U léčivých přípravků registrovaných ve více členských státech a v případech uvedených v čl. 107c odst. 4 až 6 u všech těch léčivých přípravků obsahujících stejnou účinnou látku nebo stejnou kombinaci účinných látek, pro něž bylo stanoveno referenční datum Unie a četnost předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti, se provádí jednotné hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti.

Toto jednotné hodnocení provede jeden z těchto subjektů:

a) členský stát jmenovaný koordinační skupinou, pokud žádná z dotčených registrací nebyla udělena centralizovaným postupem podle hlavy II kapitoly 1 nařízení (ES) č. 726/2004, nebo

b) zpravodaj jmenovaný Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv, pokud alespoň jedna z dotčených registrací byla udělena centralizovaným postupem podle hlavy II kapitoly 1 nařízení (ES) č. 726/2004.

Při výběru členského státu podle druhého pododstavce písm. a) vezme koordinační skupina v úvahu, zda některý z členských států působí jako referenční členský stát podle čl. 28 odst. 1.

2. Do 60 dnů od obdržení pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti vypracuje členský stát nebo zpravodaj, podle okolností, hodnotící zprávu a zašle ji agentuře a dotčeným členským státům. Agentura zašle zprávu držiteli rozhodnutí o registraci.

Do 30 dnů od obdržení hodnotící zprávy mohou členské státy a držitel rozhodnutí o registraci sdělit případné připomínky agentuře a a zpravodaji nebo členskému státu.

3. Zpravodaj nebo členský stát do patnácti dnů od obdržení připomínek uvedených v odstavci 2 aktualizuje hodnotící zprávu s přihlédnutím k podaným připomínkám a předá ji Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv na svém příštím zasedání přijme hodnotící zprávu se změnami nebo v nezměněné podobě a vydá doporučení. V doporučeních se uvedou odlišné postoje spolu s jejich odůvodněními. Agentura uloží přijatou hodnotící zprávu a doporučení do úložiště vytvořeného podle článku 25a nařízení (ES) č. 726/2004 a předá obojí držiteli rozhodnutí o registraci.

Článek 107f

Po posouzení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti příslušné vnitrostátní orgány zváží, zda je nutné učinit nějaké kroky, pokud jde o registraci dotčeného léčivého přípravku.

▼**M10**

Registraci podle okolností zachovají, změní, pozastaví nebo zruší.

Článek 107g

1. Vyplyne-li z jednotného hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti doporučení přijmout určité opatření týkající se více registrací podle čl. 107e odst. 1 a mezi nimi není žádná registrace udělená centralizovaným postupem podle hlavy II kapitoly 1 nařízení (ES) č. 726/2004, posoudí koordinační skupina do 30 dnů od obdržení zprávy Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv tuto zprávu posoudí a zaujme postoj k zachování, změně, pozastavení nebo zrušení dotčených registrací a rovněž harmonogram pro provedení tohoto dohodnutého postoje.

2. Pokud členské státy zastoupené v koordinační skupině dosáhnou konsensem dohody o opatřeních, která mají být přijata, předseda tuto dohodu zaznamená a zašle ji držiteli rozhodnutí o registraci a členským státům. Členské státy přijmou opatření, která dotčené registrace zachovají, změní, pozastaví nebo zruší, v souladu s harmonogramem pro jejich provedení stanoveným v uvedené dohodě.

Je-li dohodnuta změna, musí držitel rozhodnutí o registraci v souladu s harmonogramem pro provedení podat příslušným vnitrostátním orgánům odpovídající žádost o změnu, včetně aktualizovaného souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace.

Není-li možné dosáhnout dohody konsensem, předá se Komisi postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině a Komise použije postup stanovený v článcích 33 a 34.

Není-li dohoda dosažená členskými státy zastoupenými v koordinační skupině nebo postoj většiny členských států v souladu s doporučením Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv, koordinační skupina k dohodě nebo postoji většiny připojí spolu s uvedeným doporučením podrobné vysvětlení vědeckých důvodů tohoto nesouladu.

3. Vyplyne-li z jednotného hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti doporučení přijmout určité opatření týkající se více registrací podle čl. 107e odst. 1 a mezi nimi je alespoň jedna registrace udělená centralizovaným postupem podle hlavy II kapitoly 1 nařízení (ES) č. 726/2004, posoudí Výbor pro humánní léčivé přípravky do 30 dnů od obdržení zprávy Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv tuto zprávu a přijme stanovisko k zachování, změně, pozastavení nebo zrušení dotčených registrací a rovněž harmonogram pro provedení tohoto stanoviska.

Není-li stanovisko Výboru pro humánní léčivé přípravky v souladu s doporučeními Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv, Výbor pro humánní léčivé přípravky ke svému stanovisku připojí spolu s uvedeným doporučením podrobné vysvětlení vědeckých důvodů tohoto nesouladu.

▼**M10**

4. Na základě stanoviska Výboru pro humánní léčivé přípravky podle odstavce 3 Komise:

a) přijme rozhodnutí určené členským státům týkající se opatření, která mají být přijata, pokud jde o registrace udělené členskými státy, na něž se vztahuje postup podle tohoto oddílu, a

b) pokud se ve stanovisku uvádí, že je třeba učinit regulační opatření týkající se registrace, přijme rozhodnutí o změně, pozastavení nebo zrušení registrací udělených centralizovaným postupem podle nařízení (ES) č. 726/2004, na něž se vztahuje postup podle tohoto oddílu.

Na přijetí rozhodnutí podle prvního pododstavce písm. a) tohoto odstavce a na jeho provedení členskými státy se vztahují články 33 a 34 této směrnice.

Na rozhodnutí podle prvního pododstavce písm. b) tohoto odstavce se vztahuje článek 10 nařízení (ES) č. 726/2004. Pokud Komise přijme takové rozhodnutí, může rovněž přijmout rozhodnutí určené členským státům podle článku 127a této směrnice.

Oddíl 3a

Získávání signálů

Článek 107h

1. Ve vztahu k léčivým přípravkům registrovaným podle této směrnice přijímají příslušné vnitrostátní orgány ve spolupráci s agenturou tato opatření:

a) sledují výsledky opatření pro minimalizaci rizika, která obsahují plány řízení rizik, a podmínek uvedených v článku 21a, 22 nebo 22a;

b) posuzují aktualizace systému řízení rizik;

c) sledují údaje v databázi Eudravigilance s cílem zjistit, zda se objevila nová rizika nebo změnila rizika zjištěná dříve a zda mají tato rizika vliv na poměr rizika a prospěšnosti.

2. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv provádí počáteční analýzu a stanoví priority, pokud jde o signály nových rizik, změn rizik zjištěných dříve nebo změn v poměru rizika a prospěšnosti. Pokud usoudí, že je třeba přijmout následná opatření, posoudí se tyto signály a dospěje se k dohodě o následných opatřeních týkajících se registrace ve lhůtě, která odpovídá rozsahu a závažnosti věci.

3. V případě zjištění nových rizik, změn rizik zjištěných dříve nebo změn v poměru rizika a prospěšnosti se agentura a příslušné vnitrostátní orgány navzájem informují a rovněž uvědomí držitele rozhodnutí o registraci.

Členské státy zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci v případě zjištění nových rizik, změn rizik zjištěných dříve nebo změn v poměru rizika a prospěšnosti informovali agenturu a příslušné vnitrostátní orgány.

▼M10

Oddíl 4

Postup Unie pro naléhavé záležitosti

Článek 107i

▼M12

1. Členský stát nebo Komise zahájí na základě obav vyplývajících z vyhodnocení údajů z farmakovigilančních činností postup podle tohoto oddílu tím, že informuje ostatní členské státy, agenturu a Komisi, pokud

a) zvažuje pozastavení nebo zrušení určité registrace;

b) zvažuje zákaz vydávání určitého léčivého přípravku;

c) zvažuje odmítnutí prodloužení platnosti určité registrace; nebo

d) jej či ji držitel registrace informoval, že na základě bezpečnostních pochybností přerušil uvádění léčivého přípravku na trh nebo učinil kroky ke stažení registrace, nebo že má v úmyslu tyto kroky učinit, nebo že nepožádal o prodloužení platnosti registrace.

1a. Členský stát nebo Komise uvědomí na základě obav vyplývajících z vyhodnocení údajů z farmakovigilančních činností ostatní členské státy, agenturu a Komisi, pokud se domnívá, že je nezbytná nová kontraindikace, snížení doporučené dávky nebo omezení indikací léčivého přípravku. V tomto sdělení se uvedou zvažovaná opatření a jejich důvody.

Je-li nutné přijmout naléhavá opatření, zahájí jakýkoli členský stát nebo Komise postup podle tohoto oddílu v kterémkoli z případů uvedených v tomto odstavci.

Není-li v případě léčivých přípravků registrovaných postupy stanovenými v kapitole 4 hlavy III zahájen postup podle tohoto oddílu, předá se věc koordinační skupině.

Článek 31 se použije v případech, které se týkají zájmů Unie.

1b. Je-li zahájen postup podle tohoto oddílu, agentura ověří, zda se bezpečnostní pochybnost týká vedle léčivého přípravku, který je předmětem sdělení, i dalších léčivých přípravků nebo zda je společná všem přípravkům téže skupiny nebo terapeutické skupiny.

Pokud je dotčený léčivý přípravek registrován ve více členských státech, agentura bez zbytečného odkladu uvědomí iniciátora postupu o výsledku tohoto ověření a použijí se postupy stanovené v článcích 107j a 107k. Jinak tuto bezpečnostní pochybnost řeší dotčený členský stát. Agentura nebo členský stát vyrozumí o zahájení postupu držitele rozhodnutí o registraci.

▼**M10**

2. Aniž jsou dotčeny ►**M12** odstavce 1 a 1a tohoto článku ◄ a články 107j a 107k, může členský stát po zahájení postupu podle tohoto oddílu, je-li nezbytné přijmout neodkladná opatření za účelem ochrany veřejného zdraví, pozastavit registraci nebo zakázat používání určitého léčivého přípravku na svém území až do přijetí konečného rozhodnutí. Nejpozději následující pracovní den uvědomí Komisi a ostatní členské státy o důvodech svých opatření.

3. Komise může ve kterékoli fázi postupu uvedeného v článcích 107j a 107k požádat členské státy, ve kterých je léčivý přípravek registrován, aby neprodleně přijaly dočasná opatření.

Zahrnuje-li působnost postupu vymezená ►**M12** podle odstavců 1 a 1a ◄ tohoto článku léčivé přípravky registrované podle nařízení (ES) č. 726/2004, může Komise ve kterékoli fázi postupu zahájeného podle tohoto oddílu přijmout dočasná opatření týkající se příslušných registrací okamžitě.

4. Informace podle tohoto článku se mohou týkat jednotlivých léčivých přípravků nebo skupiny léčivých přípravků nebo určité terapeutické skupiny.

Pokud agentura zjistí, že se bezpečnostní pochybnost týká vedle léčivých přípravků, které jsou předmětem uvedeného sdělení, i dalších léčivých přípravků nebo že je společná všem léčivým přípravkům určité skupiny nebo terapeutické skupiny, rozšíří podle toho působnost postupu.

Týká-li se postup zahájený podle tohoto článku skupiny léčivých přípravků nebo terapeutické skupiny, zahrnou se do něj i léčivé přípravky registrované podle nařízení (ES) č. 726/2004, které patří do dané skupiny nebo terapeutické skupiny.

5. Současně s informacemi ►**M12** podle odstavců 1 a 1a ◄ poskytne členský stát agentuře i veškeré významné vědecké informace, které má k dispozici, a výsledky každého posouzení, které provedl.

Článek 107j

1. Agentura po obdržení informací ►**M12** podle čl. 107i odst. 1 a 1a ◄ veřejně oznámí zahájení postupu prostřednictvím evropského webového portálu pro léčivé přípravky. Současně mohou členské státy veřejně oznámit jeho zahájení na svých webových portálech pro léčivé přípravky.

V tomto oznámení uvede, čeho se věc předložená agentuře v souladu s článkem 107i týká a které léčivé přípravky nebo účinné látky jsou dotčeny. Oznámení musí obsahovat informace o právu držitelů rozhodnutí o registraci, zdravotnických pracovníků a veřejnosti poskytnout agentuře informace, které jsou pro postup relevantní, a údaj o tom, jakým způsobem je možné tyto informace poskytovat.

2. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv posoudí věc, která byla předložena agentuře podle článku 107i. Zpravodaj úzce spolupracuje se zpravodajem jmenovaným Výborem pro humánní léčivé přípravky a referenčním členským státem pro dotčené léčivé přípravky.

▼**M10**

Pro účely tohoto posouzení mohou držitelé rozhodnutí o registraci předložit písemné vyjádření.

Pokud to naléhavost věci dovoluje, může Výbor pro humánní léčivé přípravky uspořádat veřejná slyšení, považuje-li to na základě oprávněných důvodů za vhodné, zejména s ohledem na rozsah a závažnost bezpečnostní pochybnosti. Slyšení se konají v souladu s postupy stanovenými agenturou a jsou oznamována prostřednictvím evropského webového portálu pro léčivé přípravky. Toto oznámení uvádí podmínky účasti.

Ve veřejném slyšení je věnována patřičná pozornost terapeutickým účinkům léčivého přípravku.

Agentura na základě konzultace s dotčenými stranami vypracuje pravidla pro organizaci a provádění veřejných slyšení v souladu s článkem 78 nařízení (ES) č. 726/2004.

Má-li držitel rozhodnutí o registraci nebo jiná osoba, jež hodlá poskytnout informace, důvěrné informace týkající se předmětu postupu, může požádat o povolení předložit tyto informace Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv v neveřejném slyšení.

3. Do 60 dnů od poskytnutí informací vydá Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv v rámci farmakovigilance doporučení s uvedením důvodů a s náležitým ohledem na terapeutické účinky léčivého přípravku. V doporučení se uvedou odlišné postoje spolu s jejich odůvodněními. V naléhavých případech může Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv na návrh svého předsedy schválit kratší lhůtu. Doporučení obsahuje kterýkoli z následujících závěrů nebo jejich kombinaci:

a) není třeba žádné další hodnocení nebo opatření na úrovni Unie;

b) držitel rozhodnutí o registraci by měl provést další vyhodnocení údajů a následně učinit odpovídající kroky;

c) držitel rozhodnutí o registraci by měl zadat vypracování poregistrační studie bezpečnosti a provést následné vyhodnocení výsledků této studie;

d) členské státy nebo držitel rozhodnutí o registraci by měli zavést opatření pro minimalizaci rizika;

e) registrace by měla být pozastavena nebo zrušena nebo by neměla být prodloužena její platnost;

f) registrace by měla být změněna.

Pro účely prvního pododstavce písm. d) musí doporučení uvést doporučená opatření pro minimalizaci rizika a veškeré podmínky nebo omezení, jimž by registrace měla podléhat.

Pokud se v případech uvedených v prvním pododstavci písm. f) doporučuje změnit nebo doplnit informace v souhrnu údajů o přípravku nebo v označení na obalu nebo v příbalové informaci, musí doporučení obsahovat návrh znění takto změněných nebo doplněných informací a údaj o tom, kde by měl být tento text v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu nebo příbalové informaci umístěn.

▼**M10**

Článek 107k

1. Nevztahuje-li se působnost postupu vymezená podle čl. 107i odst. 4 na žádné registrace, o nichž bylo rozhodnuto centralizovaným postupem podle hlavy II kapitoly 1 nařízení (ES) č. 726/2004, koordinační skupina do 30 dnů od obdržení doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv toto doporučení posoudí a zaujme postoj k zachování, změně, pozastavení nebo zrušení dotčených registrací a rovněž harmonogram pro provedení tohoto dohodnutého postoje. Pokud je nutné přijmout postoj bezodkladně, může koordinační skupina na návrh svého předsedy schválit kratší lhůtu.

2. Pokud členské státy zastoupené v koordinační skupině dosáhnou konsensem dohody o opatřeních, která mají být přijata, předseda tuto dohodu zaznamená a zašle ji držiteli rozhodnutí o registraci a členským státům. Členské státy přijmou nezbytná opatření, která tyto registrace zachovají, změní, pozastaví, zruší nebo odmítnou prodloužení jejich platnosti v souladu s harmonogramem pro jejich provedení stanoveným v uvedené dohodě.

Je-li dohodnuta změna, musí držitel rozhodnutí o registraci v souladu s harmonogramem pro provedení podat příslušným vnitrostátním orgánům odpovídající žádost o změnu, včetně aktualizovaného souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace.

Není-li možné dosáhnout dohody konsensem, předá se Komisi postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině a Komise použije postup stanovený v článcích 33 a 34. Odchylně od čl. 34 odst. 1 se však použije postup podle čl. 121 odst. 2.

Není-li dohoda dosažená členskými státy zastoupenými v koordinační skupině nebo postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině v souladu s doporučením Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv, koordinační skupina k dohodě nebo postoji většiny připojí spolu s uvedeným doporučením podrobné vysvětlení vědeckých důvodů tohoto nesouladu.

3. Vztahuje-li se působnost postupu vymezená podle čl. 107i odst. 4 alespoň na jednu registraci udělenou centralizovaným postupem podle hlavy II kapitoly 1 nařízení (ES) č. 726/2004, Výbor pro humánní léčivé přípravky do 30 dnů od obdržení doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv toto doporučení posoudí a přijme stanovisko k zachování, změně, pozastavení nebo zrušení dotčených registrací nebo k odmítnutí prodloužení jejich platnosti. Pokud je nutné přijmout stanovisko bezodkladně, může Výbor pro humánní léčivé přípravky na návrh svého předsedy schválit kratší lhůtu.

Není-li stanovisko Výboru pro humánní léčivé přípravky v souladu s doporučením Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv, Výbor pro humánní léčivé přípravky ke svému stanovisku připojí spolu s uvedeným doporučením podrobné vysvětlení vědeckých důvodů tohoto nesouladu.

▼**M10**

4. Na základě stanoviska Výboru pro humánní léčivé přípravky podle odstavce 3 Komise:

a) přijme rozhodnutí určené členským státům týkající se opatření, která mají být přijata, pokud jde o registrace udělené členskými státy, na něž se vztahuje postup podle tohoto oddílu, a

b) pokud je stanovisko takové, že je třeba přijmout regulativní opatření, přijme rozhodnutí o změně, pozastavení, zrušení či odmítnutí prodloužení platnosti registrací udělených podle nařízení (ES) č. 726/2004, na něž se vztahuje postup podle tohoto oddílu.

Na přijetí rozhodnutí podle prvního pododstavce písm. a) tohoto odstavce a na jeho provedení členskými státy se vztahují články 33 a 34 této směrnice. Odchylně od čl. 34 odst. 1 této směrnice se však použije postup podle čl. 121 odst. 2 této směrnice.

Na rozhodnutí podle prvního pododstavce písm. b) tohoto odstavce se vztahuje článek 10 nařízení (ES) č. 726/2004. Odchylně od čl. 10 odst. 2 uvedeného nařízení se však použije postup podle čl. 87 odst. 2 uvedeného nařízení. Pokud Komise přijme takové rozhodnutí, může rovněž přijmout rozhodnutí určené členským státům podle článku 127a této směrnice.

Oddíl 5

Zveřejňování výsledků posouzení

Článek 107l

Agentura zveřejňuje konečné závěry posouzení, doporučení, stanoviska a rozhodnutí podle článků 107b až 107k prostřednictvím evropského webového portálu pro léčivé přípravky.

KAPITOLA 4

Dohled nad poregistračními studiemi bezpečnosti

Článek 107m

1. Tato kapitola se vztahuje na neintervenční poregistrační studie bezpečnosti, které iniciuje, řídí nebo financuje držitel rozhodnutí o registraci z vlastní vůle nebo na základě povinností uložených podle článku 21a nebo 22a, a jejichž součástí je sběr bezpečnostních údajů od pacientů nebo zdravotnických pracovníků.

2. Touto kapitolou nejsou dotčeny vnitrostátní požadavky a požadavky Unie na zajištění pohody a práv účastníků v neintervenčních poregistračních studiích bezpečnosti.

3. Tyto studie se neprovádějí, pokud by to propagovalo používání určitého léčivého přípravku.

4. Platby zdravotnickým pracovníkům za účast na neintervenčních poregistračních studiích bezpečnosti se omezí na náhrady času a vzniklých výdajů.

▼**M10**

5. Příslušný vnitrostátní orgán může požadovat, aby držitel rozhodnutí o registraci předložil příslušným orgánům členských států, v nichž je studie prováděna, protokol a zprávy o pokroku.

6. Držitel rozhodnutí o registraci zašle závěrečnou zprávu příslušným orgánům členských států, ve kterých byla studie provedena, do dvanácti měsíců od ukončení sběru dat.

7. Během provádění studie držitel rozhodnutí o registraci soustavně sleduje a posuzuje získané údaje a jejich vliv na poměr rizika a prospěšnosti daného léčivého přípravku.

Veškeré nové informace, které by mohly mít vliv na hodnocení poměru rizika a prospěšnosti příslušného léčivého přípravku, musí být sděleny příslušným orgánům členského státu, ve kterém byl léčivý přípravek registrován v souladu s článkem 23.

Povinností stanovenou v druhém pododstavci nejsou dotčeny informace o výsledcích studií, které držitel rozhodnutí o registraci zpřístupní prostřednictvím pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti, jak je stanoveno v článku 107b.

8. Články 107n až 107q se vztahují výhradně na studie uvedené v odstavci 1, které jsou prováděny na základě povinnosti uložené podle článku 21a nebo 22a.

Článek 107n

1. Před provedením studie držitel rozhodnutí o registraci předloží návrh protokolu Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv s výjimkou studií, které mají být prováděny pouze v jednom členském státě, který požaduje studii podle článku 22a. U takových studií držitel rozhodnutí o registraci předloží návrh protokolu příslušnému vnitrostátnímu orgánu členského státu, v němž je studie prováděna.

2. Do 60 dnů od předložení návrhu protokolu vydá příslušný vnitrostátní orgán nebo Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv, podle okolností:

a) dopis vyjadřující souhlas s návrhem protokolu;

b) v některém z následujících případů dopis s námitkou, kterou podrobně odůvodní:

   i) pokud se domnívá, že provádění studie propaguje používání určitého léčivého přípravku,

   ii) pokud se domnívá, že návrh studie nenaplňuje její cíle, nebo

c) dopis sdělující držiteli rozhodnutí o registraci, že studie je klinickým hodnocením v působnosti směrnice 2001/20/ES.

3. Studie může být zahájena pouze s písemným souhlasem příslušného vnitrostátního orgánu nebo Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv, podle okolností.

▼**M10**

Pokud byl dopis vyjadřující souhlas uvedený v odst. 2 písm. a) vydán, zašle držitel rozhodnutí o registraci protokol příslušným orgánům členských států, v nichž má být studie provedena, a poté může studii na základě schváleného protokolu zahájit.

Článek 107o

Poté, co byla studie zahájena, musí být jakékoli podstatné změny protokolu před svým provedením předloženy příslušnému vnitrostátnímu orgánu nebo Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv, podle okolností. Příslušný vnitrostátní orgán nebo Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv, podle okolností, změny posoudí a uvědomí držitele rozhodnutí o registraci o svém souhlasu nebo nesouhlasu. Kde je to vhodné, držitel rozhodnutí o registraci uvědomí členské státy, v nichž je studie prováděna.

Článek 107p

1. Ihned po dokončení studie a do dvanácti měsíců od ukončení sběru údajů se konečná zpráva o studii předloží příslušnému vnitrostátnímu orgánu nebo Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv, pokud nedojde k písemnému osvobození od této povinnosti příslušným vnitrostátním orgánem nebo Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv, podle okolností.

2. Držitel rozhodnutí o registraci vyhodnotí, zda mají výsledky studie dopad na registraci, a v případě potřeby podá příslušným vnitrostátním orgánům žádost o změnu registrace.

3. Spolu se závěrečnou zprávou o studii zašle držitel rozhodnutí o registraci souhrn výsledků studie elektronicky příslušnému vnitrostátnímu orgánu nebo Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv.

Článek 107q

1. Na základě výsledků studie a po konzultaci s držitelem rozhodnutí o registraci může Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv vydat doporučení týkající se registrace s uvedením důvodů. V doporučeních se uvedou odlišné postoje a jejich odůvodnění.

2. Je-li doporučováno změnit, pozastavit nebo zrušit registraci určitého léčivého přípravku udělenou členskými státy podle této směrnice, členské státy zastoupené v koordinační skupině dohodnou k věci postoj zohledňující doporučení uvedené v odstavci 1 a harmonogram pro provedení tohoto dohodnutého postoje.

Pokud členské státy zastoupené v koordinační skupině dosáhnou konsensem dohody o opatřeních, která mají být přijata, předseda tuto dohodu zaznamená a zašle ji držiteli rozhodnutí o registraci a členským státům. Členské státy přijmou nezbytná opatření, která dotčené registrace změní, pozastaví nebo zruší, v souladu s harmonogramem pro jejich provedení stanoveným v uvedené dohodě.

▼**M10**

Je-li dohodnuta změna, musí držitel rozhodnutí o registraci v souladu s harmonogramem pro provedení podat příslušným vnitrostátním orgánům odpovídající žádost o změnu, včetně aktualizovaného souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace.

Dohoda se zveřejní na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky, vytvořeném v souladu s článkem 26 nařízení (ES) č. 726/2004.

Není-li možné dosáhnout dohody konsensem, předá se Komisi postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině a Komise použije postup stanovený v článcích 33 a 34.

Není-li dohoda dosažená členskými státy zastoupenými v koordinační skupině nebo postoj většiny členských států v souladu s doporučením Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv, koordinační skupina k dohodě nebo postoji většiny připojí spolu s uvedeným stanoviskem podrobné vysvětlení vědeckých důvodů tohoto nesouladu.

KAPITOLA 5

Provádění, přenesení pravomocí a pokyny

Článek 108

S cílem harmonizovat průběh farmakovigilančních činností podle této směrnice přijme Komise prováděcí opatření v následujících oblastech, pro které jsou farmakovigilanční činnosti stanoveny v čl. 8 odst. 3 a článcích 101, 104, 104a, 107, 107a, 107b, 107h, 107n a 107p:

a) obsah základního dokumentu farmakovigilančního systému a jeho správu držitelem rozhodnutí o registraci;

b) minimální požadavky na systém kvality při výkonu farmakovigilančních činností příslušných orgánů členských států a držitele rozhodnutí o registraci;

c) užívání mezinárodně dohodnuté terminologie, formátů a standardů pro výkon farmakovigilančních činností;

d) minimální požadavky na sledování údajů obsažených v databázi Eudravigilance s cílem zjistit, zda se objevila nová rizika nebo změnila rizika zjištěná dříve;

e) formát a obsah elektronického předávání údajů o podezření na nežádoucí účinky od členských států a držitele rozhodnutí o registraci;

f) formát a obsah elektronických pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti a plánů řízení rizik;

g) formát protokolů, souhrnů a závěrečných zpráv poregistračních studií bezpečnosti.

▼M10

Uvedená opatření přihlédne k práci na mezinárodní harmonizaci v oblasti farmakovigilance a jsou podle potřeby revidována tak, aby zohledňovala vědecký a technický pokrok. Tato opatření se přijímají regulatorním postupem podle čl. 121 odst. 2.

Článek 108a

S cílem usnadnit výkon farmakovigilančních činností spojených v Unii agentura ve spolupráci s příslušnými orgány a dalšími zúčastněnými stranami vypracuje:

a) pokyny ke správné farmakovigilanční praxi pro příslušné orgány a pro držitele rozhodnutí o registraci;

b) vědecké pokyny k poregistračním studiím účinnosti.

Článek 108b

Komise zveřejní zprávu o tom, jak členské státy plní úkoly v oblasti farmakovigilance do 21. července 2015 a poté každé tři roky.

▼B

HLAVA X

ZVLÁŠTNÍ USTANOVENÍ O LÉČIVÝCH PŘÍPRAVCÍCH POCHÁZEJÍCÍCH Z LIDSKÉ KRVE A PLAZMY

▼M1

Článek 109

Pro odběr a vyšetření lidské krve a lidské plazmy se použije směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES ze dne 27. ledna 2003, kterou se stanoví standardy jakosti a bezpečnosti pro odběr, vyšetření, zpracování, skladování a distribuci lidské krve a krevních složek a kterou se mění směrnice 2001/83/ES ([1]).

▼B

Článek 110

Členské státy přijmou nezbytná opatření na podporu soběstačnosti Společenství v oblasti zásobování lidskou krví nebo lidskou plazmou. Za tímto účelem budou podporovat dobrovolné neplacené dárcovství krve a plazmy a přijmou nezbytná opatření pro rozvoj výroby a použití přípravků pocházejících z lidské krve a lidské plazmy od dobrovolných neplacených dárců. Opatření oznámí Komisi.

([1]) Úř. věst. L 33, 8.2.2003, s. 30.

▼B

HLAVA XI

DOZOR A SANKCE

Článek 111

▼M11

1. Příslušný orgán dotčeného členského státu ve spolupráci s agenturou zajistí, aby byly dodržovány právní požadavky na léčivé přípravky, a to inspekcemi, v případě potřeby i neohlášenými, a případně i tím, že požádá úřední kontrolní laboratoř pro léčivé přípravky nebo laboratoř určenou k tomuto účelu o provedení zkoušek vzorků. Tato spolupráce spočívá ve sdílení informací s agenturou o plánovaných i provedených inspekcích. Členské státy a agentura spolupracují na koordinaci inspekcí ve třetích zemích. Tyto inspekce zahrnují inspekce uvedené v odstavcích 1a až 1f, nejsou na ně však omezeny.

1a. U výrobců usazených v Unii nebo ve třetích zemích a u distributorů léčivých přípravků jsou prováděny opakované inspekce.

1b. Příslušný orgán dotčeného členského státu musí mít vytvořen systém dozoru, v jehož rámci jsou mimo jiné ve vhodných odstupech v závislosti na riziku prováděny inspekce u výrobců, dovozců či distributorů účinných látek, kteří se nacházejí na jeho území, a přijímána účinná návazná opatření.

Domnívá-li se příslušný orgán, že existuje důvodné podezření na nedodržování právních požadavků stanovených v této směrnici, včetně zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi a správné distribuční praxe podle čl. 46 písm. f) a článku 47, může provést inspekci u:

a) výrobců či distributorů účinných látek nacházejících se ve třetích zemích;

b) výrobců či dovozců pomocných látek.

1c. Inspekce podle odstavců 1a a 1b mohou být v Unii a ve třetích zemích prováděny také na žádost členského státu, Komise nebo agentury.

1d. Inspekce mohou být rovněž prováděny u držitelů rozhodnutí o registraci a u zprostředkovatelů léčivých přípravků.

1e. K ověření toho, zda údaje předložené za účelem získání osvědčení shody vyhovují monografiím Evropského lékopisu, se může orgán pro standardizaci názvosloví a standardy jakosti ve smyslu Úmluvy o vypracování Evropského lékopisu (Evropské ředitelství pro kvalitu léčiv a zdravotní péče) obrátit na Komisi nebo agenturu a takovou inspekci si vyžádat, pokud je daná výchozí surovina předmětem monografie Evropského lékopisu.

1f. Příslušný orgán dotčeného členského státu může provádět inspekce u výrobců výchozích surovin na výslovnou žádost výrobce.

▼M11

1g. Inspekce provádějí pověření zástupci příslušného orgánu, kteří jsou zmocněni:

a) provádět inspekce výrobních nebo obchodních zařízení výrobců léčivých přípravků, účinných látek nebo pomocných látek a jakýchkoliv laboratoří využívaných držitelem povolení výroby k provádění kontrol podle článku 20;

b) odebírat vzorky i za účelem provedení nezávislých zkoušek v úřední kontrolní laboratoři pro léčivé přípravky nebo v laboratoři určené k tomuto účelu členským státem;

c) prověřovat veškeré dokumenty týkající se předmětu inspekce, s výhradou ustanovení platných v členských státech k 21. květnu 1975, která omezují toto zmocnění s ohledem na popis způsobu výroby;

d) provádět inspekce prostor, evidence, dokumentace a základního dokumentu farmakovigilančního systému držitelů rozhodnutí o registraci nebo jakýchkoli podniků, které držitel rozhodnutí o registraci využívá pro výkon činností popsaných v hlavě IX.

1h. Inspekce se provádějí v souladu s pokyny podle článku 111a.

▼B

2. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby výrobní postupy používané při výrobě imunologických přípravků byly řádně validovány a aby bylo dosaženo shody mezi jednotlivými šaržemi.

▼M11

3. Po každé inspekci podle odstavce 1 podá příslušný orgán zprávu, zda kontrolovaný subjekt dodržuje zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi a správné distribuční praxe podle článku 47 nebo 84 nebo zda držitel rozhodnutí o registraci dodržuje požadavky stanovené v hlavě IX.

Příslušný orgán, který inspekci provedl, sdělí kontrolovanému subjektu obsah zmíněných zpráv.

Před schválením zprávy umožní příslušný orgán dotyčnému kontrolovanému subjektu předložit připomínky.

4. Aniž jsou dotčena jakákoliv případná ujednání mezi Unií a třetími zeměmi, může členský stát, Komise nebo agentura požadovat, aby se výrobce usazený ve třetí zemi podrobil inspekci podle tohoto článku.

5. Do 90 dnů od inspekce podle odstavce 1 je kontrolovanému subjektu, je-li to relevantní, vydáno osvědčení správné výrobní praxe nebo správných distribučních praxí, pokud výsledek inspekce prokáže, že tento subjekt dodržuje zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi nebo správné distribuční praxe stanovené právními předpisy Unie.

Pokud jsou inspekce prováděny jako součást postupu udělování osvědčení pro monografie Evropského lékopisu, vystaví se osvědčení.

▼M11

6. Členské státy vloží jimi vydaná osvědčení správné výrobní praxe a správných distribučních praxí do databáze Unie, kterou spravuje jménem Unie agentura. Podle čl. 52a odst. 7 vloží členské státy do této databáze také údaje o registraci dovozců, výrobců a distributorů účinných látek. Databáze je veřejně přístupná.

▼M10

7. Jestliže inspekce podle ►M11 odst. 1g ◄ písm. a), b) a c) nebo na základě výsledků kontroly distributora léčivých přípravků nebo účinných látek nebo výrobce pomocných látek ►M11 ———— ◄ dojde k závěru, že kontrolovaný subjekt nedodržuje právní předpisy nebo zásady a pokyny správné výrobní praxe nebo správné distribuční praxe stanovené právními předpisy Unie, vloží se tato informace do databáze Unie uvedené v odstavci 6.

8. Jestliže inspekce podle ►M11 odst. 1g ◄ písm. d) dojde k závěru, že držitel rozhodnutí o registraci nedodržuje farmakovigilanční systém popsaný v základním dokumentu farmakovigilančního systému a hlavu IX, příslušný orgán dotčeného členského státu na tyto nedostatky držitele rozhodnutí o registraci upozorní a dá mu možnost vyjádřit připomínky.

V takovém případě dotčený členský stát informuje ostatní členské státy, agenturu a Komisi.

Dotčený členský stát přijme podle potřeby nezbytná opatření k zajištění toho, aby byly vůči držiteli rozhodnutí o registraci uplatněny účinné, přiměřené a odrazující sankce.

▼M11

Článek 111a

Komise přijme podrobné pokyny, kterými se stanoví zásady inspekcí podle článku 111.

Členské státy ve spolupráci s agenturou stanoví formu a obsah povolení podle čl. 40 odst. 1 a čl. 77 odst. 1, zpráv podle čl. 111 odst. 3 a osvědčení správné výrobní praxe a osvědčení správných distribučních praxí podle čl. 111 odst. 5.

Článek 111b

1. Na žádost třetí země posoudí Komise, zda právní rámec této země pro účinné látky vyvážené do Unie a příslušné kontrolní činnosti a činnosti pro vymáhání práva zajišťují úroveň ochrany veřejného zdraví rovnocennou úrovni této ochrany v Unii. Pokud provedené posouzení potvrdí tuto rovnocennost, přijme Komise rozhodnutí o zápisu dané třetí země na seznam. Posouzení spočívá v prověření příslušné dokumentace,

▼M11

a neexistují-li ujednání podle čl. 51 odst. 2 této směrnice o této oblasti činnosti, musí zahrnovat šetření právního rámce třetí země provedené na místě a v případě potřeby také pozorovanou inspekci jednoho nebo více závodů na výrobu účinných látek v této třetí zemi. V posouzení se přihlíží zejména k:

a) předpisům země týkajícím se správné výrobní praxe;

b) pravidelnosti inspekcí ověřujících dodržování správné výrobní praxe;

c) účinnosti vymáhání správné výrobní praxe;

d) pravidelnosti a rychlosti informací poskytovaných třetí zemí týkajících se výrobců účinných látek, kteří nedodržují předpisy.

2. Komise přijme nezbytné prováděcí akty pro uplatňování požadavků stanovených v odst. 1 písm. a) až d) tohoto článku. Tyto prováděcí akty se přijímají postupem podle čl. 121 odst. 2.

3. Komise pravidelně ověřuje, zda jsou splněny podmínky stanovené v odstavci 1. První ověření se uskuteční nejpozději tři roky od zápisu země na seznam podle odstavce 1.

4. Komise provádí posuzování a ověřování podle odstavců 1 a 3 ve spolupráci s agenturou a s příslušnými orgány členských států.

▼B

Článek 112

Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby držitel rozhodnutí o registraci, a případně držitel povolení výroby, podali důkaz o kontrolách provedených u léčivého přípravku a/nebo jeho složek a o kontrolách provedených při výrobě ve stadiu meziproduktu v souladu s metodami uvedenými v čl. 8 odst. 3 písm. h).

Článek 113

Za účelem provedení článku 112 mohou členské státy požadovat, aby výrobci imunologických přípravků nebo přípravků pocházejících z lidské krve a lidské plazmy předložili příslušnému orgánu kopie všech protokolů o kontrole podepsaných kvalifikovanou osobou podle článku 51.

Článek 114

1. Členský stát může požadovat, pokud to považuje za nezbytné v zájmu veřejného zdraví, aby držitel rozhodnutí o registraci

— živých vakcín,

— imunologických léčivých přípravků používaných k primární imunizaci malých dětí nebo jiných rizikových skupin,

▼B

— imunologických léčivých přípravků používaných při veřejných zdravotních imunizačních programech,

— nových imunologických léčivých přípravků nebo imunologických léčivých přípravků vyrobených novými nebo upravenými technologiemi či technologiemi novými pro určitého výrobce během přechodného období, které se obvykle uvede v rozhodnutí o registraci,

předkládal před jejich uvedením do oběhu vzorky z šarží nerozplněných přípravků a/nebo léčivých přípravků ke zkoušení ►M4 Úřední kontrolní laboratoří pro léčivé přípravky nebo laboratoří určenou členským státem k tomuto účelu ◄, pokud, v případě šarže vyrobené v jiném členském státě, příslušný orgán tohoto členského státu již dříve nepřezkoušel danou šarži a nepotvrdil, že je v souladu se schválenými specifikacemi. Členské státy zajistí, aby bylo každé takové přezkoušení dokončeno do 60 dnů od obdržení vzorků.

2. Pokud tak v zájmu veřejného zdraví stanoví právní předpisy členského státu, mohou příslušné orgány požadovat, aby držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo lidské plazmy předkládal vzorky každé šarže nerozplněného a/nebo konečného přípravku ke zkoušení ►M4 Úřední kontrolní laboratoří pro léčivé přípravky nebo laboratoří určenou členským státem k tomuto účelu ◄ před tím, než jsou propuštěny do volného oběhu, pokud příslušné orgány jiného členského státu danou šarži již dříve nepřezkoušely a nepotvrdily, že je v souladu se schválenými specifikacemi. Členské státy zajistí, aby bylo každé takové přezkoušení dokončeno do 60 dnů od obdržení vzorků.

Článek 115

Členské státy přijmou veškerá nezbytná opatření, aby byly výrobní a purifikační postupy použité při výrobě léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo lidské plazmy řádně validovány, dosahovaly shody mezi jednotlivými šaržemi a zaručovaly, jak to umožňuje stav vývoje technologie, nepřítomnost zvláštní virové kontaminace. Za tímto účelem oznámí výrobci příslušným orgánům použitý způsob omezování nebo odstraňování patogenních virů, které mohou být přenášeny léčivými přípravky pocházejícími z lidské krve nebo lidské plazmy. Příslušný orgán může předložit vzorky nerozplněného a/nebo konečného přípravku ke zkoušení státní laboratoří nebo laboratoří určenou k takovému účelu buď během posuzování žádosti podle článku 19, nebo po udělení registrace.

▼M10

Článek 116

Příslušné orgány pozastaví, zruší nebo změní registraci, pokud dojdou k názoru, že dotyčný léčivý přípravek je škodlivý, že nemá léčebnou účinnost, že poměr rizika a prospěšnosti není příznivý anebo že jeho kvalitativní a kvantitativní složení neodpovídá deklarovanému. Má se za to, že léčivý přípravek nemá léčebnou účinnost, jestliže se dojde k závěru, že s ním nelze dosáhnout léčebných výsledků.

▼M10

►C2 Registrace může být pozastavena, zrušena nebo změněna rovněž tehdy, pokud jsou údaje předložené se žádostí podle článků 8, 10, 10a, 10b, 10c nebo 11 ◄ nesprávné nebo nebyly změněny v souladu s článkem 23, pokud nebyly splněny některé podmínky podle článků 21a, 22 nebo 22a nebo pokud nebyly provedeny kontroly podle článku 112.

▼M11

Druhý pododstavec tohoto článku se použije rovněž v případě, že výroba léčivých přípravků není v souladu s údaji poskytnutými podle čl. 8 odst. 3 písm. d) nebo že kontroly nejsou prováděny kontrolními metodami popsanými v čl. 8 odst. 3 písm. h).

▼B

Článek 117

▼M4

1. Aniž jsou dotčena opatření uvedená v článku 116, přijmou členské státy veškerá vhodná opatření k zajištění toho, aby byl zakázán výdej léčivého přípravku a léčivý přípravek byl stažen z trhu, jestliže dojdou k názoru, že:

▼M10

a) léčivý přípravek je škodlivý nebo

▼M4

b) nemá léčebnou účinnost nebo

▼M10

c) poměr rizika a prospěšnosti není příznivý nebo

▼M4

d) jeho kvalitativní a kvantitativní složení neodpovídá deklarovanému nebo

e) nebyly provedeny kontroly léčivého přípravku nebo složek a kontroly ve stadiu meziproduktu výrobního procesu nebo nebyl splněn některý další požadavek nebo povinnost týkající se udělení povolení výroby.

▼B

2. Příslušný orgán může omezit zákaz výdeje přípravku nebo jeho stažení z trhu na ty šarže, které jsou předmětem sporu.

▼M10

3. Příslušný orgán může ve výjimečných případech během přechodného období povolit výdej léčivého přípravku, jehož výdej byl zakázán nebo který byl stažen z trhu v souladu s odstavci 1 a 2, pacientům, kteří jsou již tímto léčivým přípravkem léčeni.

▼M11

Článek 117a

1. Členské státy musí mít systém s cílem zabránit tomu, aby se léčivé přípravky, u nichž existuje podezření, že jsou zdraví nebezpečné, dostaly k pacientovi.

▼M11

2. Systém uvedený v odstavci 1 musí zahrnovat přijímání a zpracování oznámení o podezřeních na padělané léčivé přípravky a o podezřeních na závady v jakosti léčivých přípravků. Systém musí rovněž zahrnovat stahování léčivých přípravků z oběhu držiteli rozhodnutí o registraci nebo stahování léčivých přípravků z trhu na základě nařízení příslušných vnitrostátních orgánů od všech dotčených subjektů dodavatelského řetězce, a to během obvyklé pracovní doby i mimo obvyklou pracovní dobu. Systém musí rovněž umožňovat stahovat, v případě potřeby za pomoci zdravotnických pracovníků, léčivé přípravky od pacientů, kteří je obdrželi.

3. Existuje-li podezření, že určitý léčivý přípravek představuje závažné ohrožení veřejného zdraví, předá příslušný orgán členského státu, v němž byl tento přípravek poprvé zjištěn, všem členským státům a všem subjektům dodavatelského řetězce v tomto členském státě neprodleně rychlou výstrahu. Pokud se má za to, že se takové léčivé přípravky dostaly k pacientům, musí být do 24 hodin vydáno naléhavé veřejné oznámení s cílem stáhnout tyto léčivé přípravky od pacientů. Tato oznámení musí obsahovat dostatečné informace o podezření na závadu v jakosti či padělání a o souvisejících rizicích.

4. Členské státy oznámí Komisi do 22. července 2013 podrobné informace o svých vnitrostátních systémech uvedených v tomto článku.

▼B

Článek 118

1. Příslušný orgán členského státu pozastaví nebo zruší povolení výroby pro kategorii přípravků nebo všechny přípravky, jestliže některý z požadavků stanovených v článku 41 již není nadále plněn.

2. Kromě opatření uvedených v článku 117 může příslušný orgán pozastavit výrobu nebo dovoz léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí nebo pozastavit či zrušit povolení výroby pro kategorii přípravků nebo všechny přípravky, pokud nejsou dodrženy články 42, 46, 51 a 112.

▼M11

Článek 118a

1. Členské státy stanoví sankce za porušení vnitrostátních předpisů přijatých na základě této směrnice a přijmou veškerá opatření nezbytná k jejich uplatňování. Stanovené sankce musí být účinné, přiměřené a odrazující.

Tyto sankce nesmějí být méně přísné než sankce uplatňované v případě porušení vnitrostátního práva podobné povahy a důležitosti.

2. Sankce uvedené v odstavci 1 musí postihovat mimo jiné:

a) výrobu, distribuci, zprostředkování, dovoz a vývoz padělaných léčivých přípravků, jakož i prodej padělaných léčivých přípravků veřejnosti na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti;

▼M11

b) nedodržení ustanovení této směrnice o výrobě, distribuci, dovozu a vývozu účinných látek;

c) nedodržení ustanovení této směrnice o používání pomocných látek.

Je-li to relevantní, musí sankce zohledňovat ohrožení veřejného zdraví, které představuje padělání léčivých přípravků.

3. Členské státy oznámí vnitrostátní předpisy přijaté podle tohoto článku Komisi do 2. ledna 2011 a neprodleně jí oznámí všechny následné změny těchto předpisů.

Do 2. ledna 2018 předloží Komise Evropskému parlamentu a Radě zprávu obsahující přehled opatření členských států přijatých k provedení tohoto článku a hodnocení účinnosti těchto opatření.

Článek 118b

Členské státy uspořádají setkání za účasti organizací pacientů a spotřebitelů a v případě potřeby i orgánů členských států pro vymáhání práva a předají jim veřejné informace o krocích učiněných v oblasti prevence a vymáhání práva v zájmu boje proti padělání léčivých přípravků.

Článek 118c

Členské státy při uplatňování této směrnice přijmou opatření nezbytná pro zajištění spolupráce mezi orgány příslušnými pro léčivé přípravky a celními orgány.

▼M4

Článek 119

Tato hlava se vztahuje na homeopatické léčivé přípravky.

▼B

HLAVA XII

STÁLÝ VÝBOR

▼M7

Článek 120

Komise může provést jakékoliv změny nezbytné k přizpůsobení přílohy I vědeckému a technickému pokroku. Tato opatření, jež mají za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijímají regulativním postupem s kontrolou podle čl. 121 odst. 2a.

▼M4

Článek 121

1. Při přizpůsobování směrnic, které se týkají odstraňování technických překážek obchodu v odvětví léčivých přípravků, technickému pokroku je Komisi nápomocen Stálý výbor pro humánní léčivé přípravky (dále jen „stálý výbor“).

▼M4

2. Odkazuje-li se na tento odstavec, použijí se články 5 a 7 rozhodnutí 1999/468/ES s ohledem na článek 8 zmíněného rozhodnutí.

Doba uvedená v čl. 5 odst. 6 rozhodnutí 1999/468/ES je tři měsíce.

▼M7

2a. Odkazuje-li se na tento odstavec, použijí se čl. 5a odst. 1 až 4 a článek 7 rozhodnutí 1999/468/ES s ohledem na článek 8 zmíněného rozhodnutí.;

▼M4

3. Odkazuje-li se na tento odstavec, použijí se články 4 a 7 rozhodnutí 1999/468/ES s ohledem na článek 8 zmíněného rozhodnutí.

Doba uvedená v čl. 4 odst. 3 rozhodnutí 1999/468/ES je jeden měsíc.

▼M7

4. Jednací řád stálého výboru bude zveřejněn.

▼M13

Článek 121a

1. Pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci je svěřena Komisi za podmínek stanovených v tomto článku.

2. Pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci uvedená v článku 22b, čl. 23b odst. 2a a článcích 47, 52b a 54a je svěřena Komisi na dobu pěti let ode dne 28. ledna 2019. Komise vypracuje zprávu o přenesené pravomoci nejpozději devět měsíců před koncem tohoto pětiletého období. Přenesení pravomoci se automaticky prodlužuje o stejně dlouhá období, pokud Evropský parlament nebo Rada nevysloví proti tomuto prodloužení námitku nejpozději tři měsíce před koncem každého z těchto období.

3. Evropský parlament nebo Rada mohou přenesení pravomoci uvedené v článku 22b, čl. 23b odst. 2a a článcích 47, 52b a 54a kdykoli zrušit. Rozhodnutím o zrušení se ukončuje přenesení pravomoci v něm určené. Rozhodnutí nabývá účinku prvním dnem po zveřejnění v *Úředním věstníku Evropské unie*, nebo k pozdějšímu dni, který je v něm upřesněn. Nedotýká se platnosti již platných aktů v přenesené pravomoci.

4. Před přijetím aktu v přenesené pravomoci Komise vede konzultace s odborníky jmenovanými jednotlivými členskými státy v souladu se zásadami stanovenými v interinstitucionální dohodě ze dne 13. dubna 2016 o zdokonalení tvorby právních předpisů ([1]).

5. Přijetí aktu v přenesené pravomoci Komise neprodleně oznámí současně Evropskému parlamentu a Radě.

([1]) Úř. věst. L 123, 12.5.2016, s. 1.

▼M13

6. Akt v přenesené pravomoci přijatý podle článku 22b, čl. 23b odst. 2a a článků 47, 52b a 54a vstoupí v platnost pouze tehdy, pokud proti němu Evropský parlament nebo Rada nevysloví námitky ve lhůtě dvou měsíců ode dne, kdy jim byl tento akt oznámen, nebo pokud Evropský parlament i Rada před uplynutím této lhůty informují Komisi o tom, že námitky nevysloví. Z podnětu Evropského parlamentu nebo Rady se tato lhůta prodlouží o dva měsíce.

▼B

HLAVA XIII

OBECNÁ USTANOVENÍ

▼M4

Článek 122

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, kterými zajistí, aby si dotyčné příslušné orgány navzájem sdělily takové informace, které jsou potřebné k zaručení toho, že jsou splněny požadavky pro vydání povolení podle článků 40 a 77, osvědčení podle čl. 111 odst. 5 nebo registrací.

▼M10

2. Na základě odůvodněné žádosti členské státy zašlou elektronicky příslušnému orgánu jiného členského státu nebo agentuře zprávy uvedené v čl. 111 odst. 3.

▼M4

3. Závěry přijaté v souladu s čl. 111 odst. 1 jsou platné v celém Společenství.

Jestliže však ve výjimečných případech nemůže členský stát z důvodů ochrany veřejného zdraví přijmout dosažené závěry inspekce podle čl. 111 odst. 1, informuje o tom neprodleně Komisi a agenturu. Agentura informuje dotyčné členské státy.

Pokud je Komise informována o těchto rozdílných názorech, může po konzultaci s dotyčnými členskými státy požádat inspektora, který provedl původní inspekci, o provedení nové inspekce; inspektora mohou doprovázet další dva inspektoři z členských států, které nejsou zúčastněny na sporném případě.

▼B

Článek 123

1. Každý členský stát učiní veškerá vhodná opatření, aby byla rozhodnutí o registraci, zamítnutí nebo zrušení registrace, zrušení rozhodnutí o zamítnutí nebo zrušení registrace, zákazu výdeje nebo stažení přípravku z trhu, společně s důvody, na nichž jsou taková rozhodnutí založena, neprodleně oznámena agentuře.

▼M12

2. Držitel rozhodnutí o registraci je povinen neprodleně oznámit dotčeným členským státům každé opatření, které tento držitel přijal, aby pozastavil uvádění léčivého přípravku na trh, stáhl léčivý přípravek z trhu, požádal o zrušení registrace nebo nepožádal o prodloužení platnosti registrace, společně s důvody pro toto opatření. Držitel rozhodnutí o registraci zejména uvede, zda se tato opatření zakládají na kterémkoli z důvodů uvedených v článku 116 a čl. 117 odst. 1.

2a. Držitel rozhodnutí o registraci učiní oznámení podle odstavce 2 tohoto článku i tehdy, byla-li opatření přijata ve třetí zemi a zakládají-li se na kterémkoli z důvodů uvedených v článku 116 a čl. 117 odst. 1.

2b. Držitel rozhodnutí o registraci dále oznámí agentuře opatření uvedená v odstavcích 2 nebo 2a tohoto článku, pokud se zakládají na kterémkoli z důvodů uvedených v článku 116 nebo čl. 117 odst. 1.

2c. Agentura předá oznámení, která obdržela v souladu s odstavcem 2b, bez zbytečného prodlení všem členským státům.

▼B

3. Členské státy zajistí, aby byly příslušné informace o opatření přijatém podle odstavců 1 a 2, které se může dotýkat ochrany veřejného zdraví ve třetích zemích, neprodleně oznámeny Světové zdravotnické organizaci a kopie zaslána agentuře.

▼M12

4. Agentura každý rok zveřejní seznam léčivých přípravků, jejichž registrace byla v Unii odmítnuta, zrušena nebo pozastavena, jejichž výdej byl zakázán nebo které byly staženy z trhu, včetně důvodů, jež k tomu vedly.

▼B

Článek 124

Členské státy si navzájem sdělí veškeré informace nezbytné pro zaručení jakosti a bezpečnosti homeopatických léčivých přípravků vyráběných a uváděných na trh v rámci Společenství, a zejména informace uvedené v článcích 122 a 123.

Článek 125

Ve všech rozhodnutích uvedených v této směrnici, která jsou přijata příslušným orgánem členského státu, se uvedou podrobně důvody, na nichž jsou rozhodnutí založena.

Takové rozhodnutí se oznámí dotyčné straně společně s informacemi o opravných prostředcích, které má k dispozici podle platných právních předpisů, a o lhůtě k použití takových prostředků.

▼M4

Rozhodnutí o udělení nebo zrušení registrace musí být veřejně přístupná.

▼B

Článek 126

Registrace léčivého přípravku nesmí být zamítnuta, pozastavena nebo zrušena z důvodů jiných, než které stanoví tato směrnice.

Žádné rozhodnutí týkající se pozastavení výroby nebo dovozu léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí, zákazu výdeje nebo stažení léčivého přípravku z trhu nesmí být přijato z důvodů jiných, než které stanoví články 117 a 118.

▼M4

Článek 126a

1. Není-li v členském státě udělena registrace léčivému přípravku registrovanému v jiném členském státě v souladu s touto směrnicí, ani není podána příslušná žádost, může členský stát z důvodů ochrany veřejného zdraví daný přípravek zaregistrovat.

▼M10

2. Jestliže členský stát využije této možnosti, přijme nezbytná opatření, kterými zajistí, aby byly splněny požadavky této směrnice, a to zejména požadavky uvedené v hlavách V, VI, VIII, IX a XI. Členské státy se mohou rozhodnout, že se čl. 63 odst. 1 a 2 nepoužije na léčivé přípravky registrované podle odstavce 1 tohoto článku.

3. Před udělením takové registrace členský stát:

a) oznámí držiteli rozhodnutí o registraci v tom členském státě, ve kterém je dotyčný léčivý přípravek registrován, záměr udělit registraci danému léčivému přípravku podle tohoto článku;

b) požádá příslušný orgán uvedeného členského státu o předložení kopií zprávy o hodnocení uvedené v čl. 21 odst. 4 a platného rozhodnutí o registraci dotyčného léčivého přípravku. Pokud je to požadováno, příslušný orgán v tomto členském státě dodá do 30 dnů od obdržení žádosti kopii zprávy o hodnocení a rozhodnutí o registraci daného léčivého přípravku.

▼M4

4. Komise zřídí veřejně přístupný rejstřík léčivých přípravků registrovaných podle odstavce 1. Je-li jakýkoliv léčivý přípravek registrován podle odstavce 1 nebo skončí-li platnost registrace podle odstavce 1, oznámí to členské státy Komisi a uvedou jméno nebo obchodní firmu a stálou adresu držitele rozhodnutí o registraci. Komise podle toho změní rejstřík léčivých přípravků a zpřístupní jej na své internetové stránce.

▼M4

5. Nejpozději 30. dubna 2008 předloží Komise Evropskému parlamentu a Radě zprávu o uplatňování tohoto ustanovení za účelem navržení veškerých nezbytných změn.

Článek 126b

Pro zaručení nezávislosti a průhlednosti zajistí členské státy, aby zaměstnanci příslušného orgánu odpovědní za udělování registrací, zpravodajové a odborníci, kteří se podílejí na registraci léčivých přípravků a dozoru nad nimi, neměli žádné finanční ani jiné zájmy ve farmaceutickém průmyslu, které by mohly ovlivnit jejich nestrannost. Tyto osoby musí každoročně předkládat prohlášení o svých finančních zájmech.

Kromě toho členské státy zajistí, aby příslušný orgán zpřístupnil svůj jednací řád a jednací řády svých výborů, pořady jednání a zápisy z jednání společně s přijatými rozhodnutími, údaji o hlasování a vysvětlením hlasování, včetně menšinových stanovisek.

▼B

Článek 127

1. Na žádost výrobce, vývozce nebo orgánů dovážející třetí země členské státy osvědčí, že výrobce léčivých přípravků je držitelem povolení výroby. Při vydávání takových osvědčení dodrží členské státy následující podmínky:

a) přihlédnou k obvyklým správním opatřením Světové zdravotnické organizace;

b) pro léčivé přípravky registrované na jejich území, které jsou určené pro vývoz, dodají souhrn údajů o přípravku schválený podle článku 21.

2. Není-li výrobce držitelem rozhodnutí o registraci, předloží orgánům odpovědným za vydání osvědčení uvedeného v odstavci 1 prohlášení s vysvětlením, proč není rozhodnutí o registraci k dispozici.

▼M10

Článek 127a

Jestliže má být léčivý přípravek registrován podle nařízení (ES) č. 726/2004 a Výbor pro humánní léčivé přípravky ve svém stanovisku odkazuje na doporučené podmínky nebo omezení podle čl. 9 odst. 4 písm. c), ca), cb) nebo cc) uvedeného nařízení, může Komise přijmout rozhodnutí určené členským státům v souladu s články 33 a 34 této směrnice za účelem zavedení těchto podmínek nebo omezení.

▼M4

Článek 127b

Členské státy zajistí zavedení vhodných systémů sběru nepoužitých léčivých přípravků nebo léčivých přípravků s ukončenou dobou použitelnosti.

▼B

HLAVA XIV

ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

Článek 128

Směrnice 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, ve znění směrnic uvedených v části A přílohy II, se zrušují, aniž jsou dotčeny závazky členských států týkající se lhůt pro provední stanovených v příloze II části B.

Odkazy na zrušené směrnice se považují za odkazy na tuto směrnici v souladu se srovnávací tabulkou v příloze III.

Článek 129

Tato směrnice vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropských společenství*.

Článek 130

Tato směrnice je určena členským státům.

▼M2

PŘÍLOHA I

ANALYTICKÉ, FARMAKOLOGICKO-TOXIKOLOGICKÉ A KLINICKÉ STANDARDY A PROTOKOLY V OBLASTI ZKOUŠENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

OBSAH

Úvod a obecné zásady

Část I: Standardizované požadavky na registrační dokumentaci

1. Modul 1: Správní informace

1.1 Obsah

1.2 Formulář žádosti

1.3 Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

1.3.1 Souhrn údajů o přípravku

1.3.2 Označení na obalu a příbalová informace

1.3.3 Návrhy obalů a vzorky

1.3.4 Souhrny údajů o přípravku již schválené v členských státech

1.4 Informace o odbornících

1.5 Zvláštní požadavky pro různé typy žádostí

1.6 Hodnocení rizik pro životní prostředí

2. Modul 2: Souhrny

2.1 Celkový obsah

2.2 Úvod

2.3 Celkový souhrn o jakosti

2.4 Neklinický přehled

2.5 Klinický přehled

2.6 Neklinický souhrn

2.7 Klinický souhrn

3. Modul 3: Chemické, farmaceutické a biologické informace o léčivých přípravcích obsahujících chemické a/nebo biologické účinné látky

3.1 Formát a úprava

3.2 Obsah: základní zásady a požadavky

3.2.1 Účinná látka či účinné látky

3.2.1.1 Obecné informace a informace týkající se výchozích materiálů a surovin

3.2.1.2 Výrobní proces účinné látky či účinných látek

3.2.1.3 Charakterizace účinné látky či účinných látek

3.2.1.4 Kontrola účinné látky či účinných látek

3.2.1.5 Referenční standardy nebo materiály

3.2.1.6 Vnitřní obal účinné látky a systém jeho uzavření

3.2.1.7 Stabilita účinné látky či účinných látek

3.2.2 Konečný léčivý přípravek

3.2.2.1 Popis a složení konečného léčivého přípravku

3.2.2.2 Farmaceutický vývoj

3.2.2.3 Výrobní proces konečného léčivého přípravku

3.2.2.4 Kontrola pomocných látek

3.2.2.5 Kontrola konečného léčivého přípravku

3.2.2.6 Referenční standardy nebo materiály

3.2.2.7 Vnitřní obal konečného léčivého přípravku a systém jeho uzavření

3.2.2.8 Stabilita konečného léčivého přípravku

4. Modul 4: Neklinické zprávy

4.1 Formát a úprava

4.2 Obsah: základní zásady a požadavky

4.2.1 Farmakologie

▼**M2**

4.2.2 Farmakokinetika

4.2.3 Toxikologie

5. Modul 5: Zprávy o klinických studiích

5.1 Formát a úprava

5.2 Obsah: základní zásady a požadavky

5.2.1 Zprávy o biofarmaceutických studiích

5.2.2 Zprávy o studiích týkajících se farmakokinetiky využívajících lidské biomateriály

5.2.3 Zprávy o farmakokinetických studiích u lidí

5.2.4 Zprávy o farmakodynamických studiích u lidí

5.2.5 Zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti

5.2.5.1 Zprávy o kontrolovaných klinických studiích týkajících se deklarované indikace

5.2.5.2 Zprávy o nekontrolovaných klinických studiích, zprávy o analýzách údajů z více než jedné studie a další zprávy o klinických studiích

5.2.6 Zprávy o poregistrační zkušenosti

5.2.7 Formuláře záznamů a výčty údajů o jednotlivých pacientech

Část II: Zvláštní registrační dokumentace a požadavky

1. Dobře zavedené léčebné použití

2. V zásadě podobné léčivé přípravky

3. Doplňující údaje požadované ve zvláštních situacích

4. Podobné biologické léčivé přípravky

5. Léčivé přípravky s fixní kombinací

6. Dokumentace předkládaná s žádostmi za výjimečných okolností

7. Kombinované žádosti o registraci

Část III: Zvláštní léčivé přípravky

1. Biologické léčivé přípravky

1.1 Léčivé přípravky pocházející z plazmy

1.2 Vakcíny

2. Radiofarmaka a prekurzory

2.1 Radiofarmaka

2.2 Prekurzory radiofarmak pro účely radioaktivního značení

3. Homeopatické léčivé přípravky

4. Rostlinné léčivé přípravky

5. Léčivé přípravky pro vzácná onemocnění

Část IV: Léčivé přípravky pro moderní terapii

1. Úvod

2. Definice

2.1 Léčivý přípravek pro genovou terapii

2.2 Léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii

3. Zvláštní požadavky týkající se modulu 3

3.1 Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii

3.2 Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

3.2.1 Úvod: konečný přípravek, účinná látka a výchozí materiály

3.2.1.1 Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující sekvenci/sekvence rekombinantní nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaný mikroorganismus/mikroorganismy nebo virus/viry

3.2.1.2 Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující geneticky modifikované buňky

3.2.1.3

3.2.1.4

▼**M2**

3.2.1.5

3.2.2 Zvláštní požadavky

3.3 Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství

3.3.1 Úvod: konečný přípravek, účinná látka a výchozí materiály

3.3.2 Zvláštní požadavky

3.3.2.1 Výchozí materiály

3.3.2.2 Výrobní proces

3.3.2.3 Charakterizace a strategie kontroly

3.3.2.4 Pomocné látky

3.3.2.5 Vývojové studie

3.3.2.6 Referenční materiály

3.4 Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro moderní terapii obsahující zdravotnické prostředky

3.4.1 Léčivý přípravek pro moderní terapii obsahující zdravotnické prostředky podle článku 7 nařízení (ES) č. 1394/2007

3.4.2 Kombinované léčivé přípravky pro moderní terapii podle čl. 2 odst. 1 písm. d) nařízení (ES) č. 1394/2007

4. Zvláštní požadavky týkající se modulu 4

4.1 Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii

4.2 Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

4.2.1 Farmakologie

4.2.2 Farmakokinetika

4.2.3 Toxikologie

4.3 Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství

4.3.1 Farmakologie

4.3.2 Farmakokinetika

4.3.3 Toxikologie

5. Zvláštní požadavky týkající se modulu 5

5.1 Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii

5.2 Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

5.2.1 Farmakokinetické studie u lidí

5.2.2 Farmakodynamické studie u lidí

5.2.3 Studie bezpečnosti

5.3 Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii

5.3.1 Léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii, u nichž je způsob účinku založen na produkci definované aktivní molekuly/molekul

5.3.2 Biodistribuce, persistence a dlouhodobé přihojení (engraftment) složek léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii

5.3.3 Studie bezpečnosti

5.4 Zvláštní požadavky na přípravky tkáňového inženýrství

5.4.1 Farmakokinetické studie

5.4.2 Farmakodynamické studie

5.4.3 Studie bezpečnosti

▼M2

Úvod a obecné zásady

(1) Údaje a dokumentace přiložené k žádosti o registraci podle článku 8 a čl. 10 odst. 1 se předkládají v souladu s požadavky stanovenými v této příloze a sledují pokyny zveřejněné Komisí v Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropském společenství, svazku 2B, Rady žadatelům, Humánní léčivé přípravky, Úprava a obsah registrační dokumentace, Společný technický dokument (CTD).

(2) Údaje a dokumentace se předkládají formou pěti modulů. Modul 1 obsahuje správní údaje zvláštní pro Evropské společenství, modul 2 obsahuje souhrn o jakosti, neklinický a klinický souhrn, modul 3 obsahuje chemické, farmaceutické a biologické informace, modul 4 obsahuje neklinické zprávy a modul 5 obsahuje zprávy o klinických studiích. Tato úprava zavádí formát společný pro všechny oblasti ICH ([1]) (Evropské společenství, Spojené státy americké, Japonsko). Těchto pět modulů se předloží přesně podle formátu a v souladu s obsahem a systémem číslování, které jsou podrobně stanoveny ve výše uvedeném svazku 2B Rad žadatelům.

(3) Úprava CTD Evropského společenství je použitelná pro všechny typy žádostí o registraci bez ohledu na postup, který má být použit (tj. centralizovaný, postup vzájemného uznávání nebo vnitrostátní), a bez ohledu na to, zda je předložena úplná nebo zkrácená žádost. Je také použitelná pro všechny typy přípravků včetně nových chemických látek (NCE), radiofarmak, derivátů plazmy, vakcín, rostlinných léčivých přípravků atd.

(4) Při sestavování dokumentace k žádosti o registraci musí vzít žadatelé v úvahu vědecké pokyny týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti humánních léčivých přípravků, které přijal Výbor pro hromadně vyráběné léčivé přípravky (CPMP) a zveřejnila Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků (EMEA), a ostatní farmaceutické pokyny Společenství zveřejněné Komisí v jednotlivých svazcích Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství.

(5) Pokud jde o část dokumentace týkající se jakosti (chemické, farmaceutické a biologické informace), jsou použitelné všechny monografie, včetně obecných monografií a obecných statí Evropského lékopisu.

(6) Výrobní proces musí být v souladu s požadavky směrnice Komise 91/356/EHS, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky ([2]), a se zásadami a pokyny pro GMP, které zveřejňuje Komise ve svazku 4 Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství.

(7) Žádost musí obsahovat veškeré informace týkající se hodnocení daného léčivého přípravku, ať jsou pro přípravek příznivé, nebo nepříznivé. Zejména musí být uvedeny všechny důležité podrobnosti o jakékoliv neúplné nebo přerušené farmakologicko-toxikologické zkoušce nebo klinickém hodnocení, které se týkají léčivého přípravku, a/nebo o dokončeném klinickém hodnocení, které se týká léčebných indikací neuvedených v žádosti.

([1]) Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registrace humánních léčivých přípravků.

([2]) Úř. věst. L 193, 17.7.1991, s. 30.

▼M2

(8) Všechna klinická hodnocení prováděná v Evropském společenství musí být v souladu s požadavky směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se zavedení správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků ([1]). Při hodnocení žádosti je třeba vzít v úvahu, že klinická hodnocení prováděná mimo Evropské společenství, která se vztahují k léčivým přípravkům určeným k použití v Evropském společenství, musí být navržena, prováděna a zaznamenávána, pokud jde o správnou klinickou praxi a etické zásady, na základě zásad rovnocenných ustanovením směrnice 2001/20/ES. Musí být prováděna v souladu s etickými zásadami, které odrážejí např. Helsinskou deklaraci.

(9) Neklinické (farmakologicko-toxikologické) studie musí být prováděny ve shodě s ustanoveními týkajícími se správné laboratorní praxe uvedenými ve směrnicích Rady 87/18/EHS o harmonizaci právních a správních předpisů týkajících se používání zásad správné laboratorní praxe a ověřování jejich použití pro zkoušky chemických látek ([2]) a 88/320/EHS o inspekci a ověřování správné laboratorní praxe (GLP) ([3]).

(10) Členské státy také zajistí, aby byly všechny zkoušky na zvířatech prováděny v souladu se směrnicí Rady 86/609/EHS ze dne 24. listopadu 1986 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se ochrany zvířat používaných pro pokusné a jiné vědecké účely.

(11) Za účelem sledování vyhodnocování poměru prospěšnost/riziko musí být příslušnému orgánu předložena jakákoliv nová informace neuvedená v původní žádosti a všechny informace o farmakovigilanci. Po udělení registrace musí být příslušným orgánům předložena jakákoliv změna údajů v registrační dokumentaci v souladu s požadavky nařízení Komise (ES) č. 1084/2003 ([4]) a (ES) č. 1085/2003 ([5]) nebo případně v souladu s vnitrostátními ustanoveními, stejně jako s požadavky, které Komise zveřejnila ve svazku 9 Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství.

Tato příloha je rozdělena do čtyř částí:

— Část I popisuje formát žádosti, souhrn údajů o přípravku, označení na obalu, příbalovou informaci a požadavky na úpravu pro standardní žádosti (moduly 1 až 5).

— Část II uvádí odchylky pro „zvláštní žádosti“, tj. dobře zavedené léčebné použití, v zásadě podobné přípravky, fixní kombinace, podobné biologické přípravky, výjimečné okolnosti a kombinované žádosti (část bibliografická a část s vlastními studiemi).

— Část III pojednává o „zvláštních požadavcích na žádosti“ pro biologické léčivé přípravky (základní dokument o plazmě, základní dokument o antigenu vakcíny), radiofarmaka, homeopatické léčivé přípravky, rostlinné léčivé přípravky a léčivé přípravky pro vzácná onemocnění.

([1]) Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34.
([2]) Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 29.
([3]) Úř. věst. L 145, 11.6.1988, s. 35.
([4]) Úř. věst. L 159, 27.6.2003, s. 1.
([5]) Úř. věst. L 159, 27.6.2003, s. 24.

▼M2

— Část IV pojednává o „léčivých přípravcích pro moderní terapii“ a týká se zvláštních požadavků na léčivé přípravky pro genovou terapii (s použitím lidského autologního či allogenního sytému nebo xenogenního systému), léčivé přípravky pro buněčnou terapii jak lidského, tak živočišného původu a léčivé přípravky pro xenogenní transplantace.

ČÁST I

STANDARDIZOVANÉ POŽADAVKY NA REGISTRAČNÍ DOKUMENTACI

1. MODUL 1: SPRÁVNÍ INFORMACE

1.1 **Obsah**

Předloží se úplný obsah modulů 1 až 5 dokumentace předložené s žádostí o registraci.

1.2 **Formulář žádosti**

Léčivý přípravek, který je předmětem žádosti, je identifikován svým názvem a názvem účinné látky či účinných látek společně s lékovou formou, cestou podání, silou a konečnou úpravou včetně balení.

Musí být uvedeno jméno a adresa žadatele společně se jménem a adresou výrobců a míst, která jsou zapojena v různých stupních výroby (včetně výrobce konečného přípravku a výrobce či výrobců účinné látky či účinných látek), a případně jméno a adresa dovozce.

Žadatel uvede typ žádosti, a pokud jsou poskytovány i vzorky, vyznačí jaké.

K správním údajům se připojí kopie povolení výroby podle článku 40 společně se seznamem zemí, ve kterých byla udělena registrace, kopiemi všech souhrnů údajů o přípravku podle článku 11, jak byly schváleny členskými státy, a seznamem zemí, ve kterých byla žádost předložena.

Jak je vyznačeno ve formuláři žádosti, žadatel uvede mimo jiné podrobnosti o léčivém přípravku, který je předmětem žádosti, právní základ žádosti, navrženého držitele rozhodnutí o registraci a výrobce, informace o statutu léčivého přípravku pro vzácná onemocnění, o vědecké poradě a o pediatrickém vývojovém programu.

1.3 **Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace**

1.3.1 *Souhrn údajů o přípravku*

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku podle článku 11.

1.3.2 *Označení na obalu a příbalová informace*

Předloží se návrh textu pro označení vnitřního a vnějšího obalu, stejně jako příbalové informace. Musí být v souladu se všemi povinnými položkami uvedenými v hlavě V pro označení na obalech humánních léčivých přípravků (článek 63) a pro příbalovou informaci (článek 59).

1.3.3 *Navrhy obalů a vzorky*

Žadatel poskytne vzorky a/nebo návrhy vnitřního a vnějšího obalu, označení na obalu a příbalové informace pro daný léčivý přípravek.

▼M2

1.3.4 *Souhrny údajů o přípravku již schválené v členských státech*

K správním údajům formuláře žádosti se případně připojí kopie všech souhrnů údajů o přípravku podle článku 11 a 21, jak byly schváleny členskými státy, a seznam zemí, ve kterých byla žádost předložena.

1.4 **Informace o odbornících**

Podle čl. 12 odst. 2 musí odborníci předložit v podrobných zprávách své komentáře k dokumentům a údajům, které tvoří registrační dokumentaci, a zejména k modulům 3, 4 a 5 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentace, neklinická dokumentace a klinická dokumentace). Požaduje se, aby odborníci kriticky zhodnotili jakost léčivého přípravku a šetření provedená na zvířatech a lidech a poukázali na veškeré údaje důležité pro hodnocení.

Tyto požadavky se splní předložením celkového souhrnu o jakosti, neklinického přehledu (údaje ze studií prováděných na zvířatech) a klinického přehledu, které jsou obsaženy v modulu 2 registrační dokumentace. V modulu 1 se předloží prohlášení podepsané odborníky společně se stručnou informací o jejich vzdělání, výcviku a profesní zkušenosti. Odborníci musí mít vhodnou technickou nebo profesní kvalifikaci. Uvede se profesní vztah odborníka k žadateli.

1.5 **Zvláštní požadavky pro různé typy žádostí**

Zvláštní požadavky pro různé typy žádostí jsou uvedeny v části II této přílohy.

1.6 **Hodnocení rizik pro životní prostředí**

Žádosti o registraci obsahují případně přehled hodnocení rizik, v němž jsou posouzena možná rizika pro životní prostředí vyplývající z použití a/nebo likvidace léčivého přípravku a je navrženo vhodné označení. Uvede se riziko pro životní prostředí spojené s uvolněním léčivých přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy (GMO) nebo z nich sestávajících ve smyslu článku 2 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES ze dne 12. března 2001 o záměrném uvolnění geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí, která zrušuje směrnici Rady 90/220/EHS ([1]).

Informace týkající se rizika pro životní prostředí se uvedou jako příloha k modulu 1.

Informace se předloží v souladu s ustanoveními směrnice 2001/18/ES, přičemž se vezmou v úvahu všechny pokyny zveřejněné Komisí v souvislosti s provedením uvedené směrnice.

Informace zahrnují:

— úvod,

— kopii písemného souhlasu nebo souhlasů se záměrným uvolněním GMO do životního prostředí pro účely výzkumu a vývoje podle části B směrnice 2001/18/ES,

— informace požadované přílohami II až IV směrnice 2001/18/ES, včetně metod pro detekci a identifikaci, stejně jako jedinečný kód GMO a jakékoliv další informace o GMO nebo přípravku týkající se posouzení rizika pro životní prostředí,

([1]) Úř. věst. L 106, 17.4.2001, s. 1.

▼M2

— zpráva o hodnocení rizika pro životní prostředí (ERA) připravená na základě informací uvedených v příloze III a IV směrnice 2001/18/ES a v souladu s přílohou II uvedené směrnice,

— závěr vypracovaný s přihlédnutím k výše uvedeným informacím a k ERA, v němž je navržena vhodná strategie řízení rizik; tato strategie zahrnuje s ohledem na daný GMO a přípravek plán poregistračního sledování a identifikaci zvláštních údajů, které je třeba uvést v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalech a příbalové informaci,

— vhodná opatření pro informování veřejnosti.

Uvede se datum a podpis autora, informace o jeho vzdělání, výcviku a profesní zkušenosti a prohlášení o vztahu autora k žadateli.

2. MODUL 2: SOUHRNY

Cílem tohoto modulu je shrnout chemické, farmaceutické a biologické údaje, neklinické údaje a klinické údaje předložené v modulech 3, 4 a 5 registrační dokumentace a poskytnout zprávy/přehledy popsané v článku 12 této směrnice.

Pojednají a zanalyzují se kritické body. Předloží se věcné souhrny, včetně tabulkového zpracování. Tyto zprávy musí obsahovat křížové odkazy na tabulky nebo na informace obsažené v hlavní dokumentaci předložené v modulu 3 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentace), v modulu 4 (neklinická dokumentace) a v modulu 5 (klinická dokumentace).

Informace obsažené v modulu 2 se předloží podle formátu, obsahu a systému číslování, které jsou uvedeny ve svazku 2 Rad žadatelům. Přehledy a souhrny musí být v souladu se základními zásadami a požadavky stanovenými níže:

2.1 **Celkový obsah**

Modul 2 obsahuje obsah vědecké dokumentace předložené v modulech 2 až 5.

2.2 **Úvod**

Poskytnou se informace o farmakologické skupině, způsobu účinku a navrženém klinickém použití léčivého přípravku, o jehož registraci se žádá.

2.3 **Celkový souhrn o jakosti**

Formou celkového souhrnu o jakosti se předloží přehled informací týkajících se chemických, farmaceutických a biologických údajů.

Zdůrazní se klíčové kritické parametry a otázky týkající se aspektů jakosti, stejně jako odůvodnění v případech, kdy nejsou sledovány příslušné pokyny. Tento dokument sleduje rozsah a strukturu odpovídajících podrobných údajů předložených v modulu 3.

2.4 **Neklinický přehled**

Požaduje se úplné a kritické posouzení neklinického hodnocení léčivého přípravku na zvířatech nebo *in vitro*. Tento přehled obsahuje diskusi a odůvodnění testovací strategie a jakýchkoliv odchylek od příslušných pokynů.

S výjimkou biologických léčivých přípravků se zahrne posouzení nečistot a rozkladných produktů spolu s jejich potenciálními farmakologickými a toxikologickými účinky. Prodiskutují se důsledky jakýchkoliv rozdílů v chiralitě, chemické formě a profilu nečistot mezi sloučeninou použitou v neklinických studiích a přípravkem, který má být uveden na trh.

▼M2

U biologických léčivých přípravků se vyhodnotí srovnatelnost materiálu použitého v neklinických studiích a klinických studiích a léčivého přípravku, který má být uveden na trh.

Jakákoliv nová pomocná látka podléhá zvláštnímu hodnocení bezpečnosti.

Definují se vlastnosti léčivého přípravku doložené neklinickými studiemi a prodiskutují se důsledky nálezů pro bezpečnost léčivého přípravku při zamýšleném klinickém použití u lidí.

2.5 **Klinický přehled**

Klinický přehled má poskytnout kritickou analýzu klinických údajů obsažených v klinickém souhrnu a modulu 5. Uvede se přístup ke klinickému vývoji léčivého přípravku, včetně plánu zásadních studií a rozhodnutí týkající se studií a jejich provedení.

Předloží se stručný přehled klinických nálezů, včetně důležitých omezení, stejně jako hodnocení prospěšnosti a rizik založené na závěrech klinických studií. Požaduje se výklad způsobu, jakým poznatky o účinnosti a bezpečnosti podporují navržené dávky a cílové indikace, a hodnocení, jak souhrn údajů o přípravku a další postupy optimalizují prospěšnost a řídí rizika.

Vysvětlí se otázky účinnosti a bezpečnosti, které vyvstaly při vývoji, a nevyřešené otázky.

2.6 **Neklinický souhrn**

Formou věcných písemných a tabulkových souhrnů se předloží výsledky farmakologických, farmakokinetických a toxikologických studií provedených na zvířatech nebo *in vitro*, které se uvedou v tomto pořadí:

— úvod,

— farmakologie: písemný souhrn,

— farmakologie: tabulkový souhrn,

— farmakokinetika: písemný souhrn,

— farmakokinetika: tabulkový souhrn,

— toxikologie: písemný souhrn,

— toxikologie: tabulkový souhrn.

2.7 **Klinický souhrn**

Předloží se podrobný věcný souhrn klinických informací o léčivém přípravku obsažených v modulu 5. Musí zahrnovat výsledky biofarmaceutických studií, studií klinické farmakologie a studií klinické účinnosti a bezpečnosti. Je požadován přehled jednotlivých studií.

Souhrn klinických informací se předloží v tomto pořadí:

— souhrn biofarmaceutických studií a použitých analytických metod,

— souhrn studií klinické farmakologie,

— souhrn klinické účinnosti,

— souhrn klinické bezpečnosti,

— přehledy k jednotlivým studiím.

▼M2

3. MODUL 3: CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ INFORMACE O LÉČIVÝCH PŘÍPRAVCÍCH OBSAHUJÍCÍCH CHEMICKÉ A/NEBO BIOLOGICKÉ ÚČINNÉ LÁTKY

3.1 **Formát a úprava**

Modul 3 má tuto obecnou strukturu:

— obsah

— soubor údajů

— *účinná látka*

obecné informace

— názvosloví

— struktura

— obecné vlastnosti

výroba

— výrobce či výrobci

— popis výrobního procesu a jeho kontrol

— kontrola materiálů

— kontrola kritických kroků a meziproduktů

— validace a/nebo hodnocení procesu

— vývoj výrobního procesu

charakterizace

— objasnění struktury a dalších vlastností

— nečistoty

kontrola účinné látky

— specifikace

— analytické postupy

— validace analytických postupů

— analýzy šarží

— odůvodnění specifikace

referenční standardy nebo materiály

systém uzavření vnitřního obalu

stabilita

— souhrn a závěry o stabilitě

— protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability v poregistračním období

— údaje o stabilitě

— *konečný léčivý přípravek*

popis a složení léčivého přípravku

farmaceutický vývoj

— složky léčivého přípravku

— účinná látka

— pomocné látky

— léčivý přípravek

— vývoj složení

— nadsazení

— fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti

— vývoj výrobního procesu

— systém uzavření vnitřního obalu

— mikrobiologické vlastnosti

— kompatibilita

▼**M2**

v ý r o b a

— výrobce či výrobci

— složení šarže

— popis výrobního procesu a jeho kontrol

— kontrola kritických kroků a meziproduktů

— validace a/nebo hodnocení procesu

k o n t r o l a p o m o c n ý c h l á t e k

— specifikace

— analytické postupy

— validace analytických postupů

— odůvodnění specifikace

— pomocné látky lidského nebo živočišného původu

— nové pomocné látky

k o n t r o l a k o n e č n é h o l é č i v é h o p ř í p r a v k u

— specifikace

— analytické postupy

— validace analytických postupů

— analýzy šarží

— charakterizace nečistot

— odůvodnění specifikace či specifikací

r e f e r e n č n í s t a n d a r d y n e b o m a t e r i á l y

s y s t é m u z a v ř e n í v n i t ř n í h o o b a l u

s t a b i l i t a

— souhrn a závěry o stabilitě

— protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability v poregistračním období

— údaje o stabilitě

— *přílohy*

— výrobní zařízení a vybavení (pouze pro biologické léčivé přípravky)

— hodnocení bezpečnosti cizích agens

— pomocné látky

— *doplňující informace v Evropském společenství*

— schéma validace procesu pro léčivý přípravek

— zdravotnický prostředek

▼M2

— certifikát či certifikáty shody

— léčivé přípravky obsahující nebo využívající ve výrobním procesu materiály živočišného a/nebo lidského původu (TSE postup)

— odkazy na literaturu

3.2 **Obsah: základní zásady a požadavky**

(1) Předložené chemické, farmaceutické a biologické údaje musí obsahovat veškeré důležité informace o účinné látce či účinných látkách a o konečném léčivém přípravku, tj. vývoj, výrobní proces, charakterizace a vlastnosti, postupy a požadavky pro kontrolu jakosti, stabilita a popis složení a balení konečného léčivého přípravku.

(2) Předloží se dvě hlavní sady informací týkajících se účinné látky či účinných látek a konečného léčivého přípravku.

(3) V tomto modulu musí být dále dodány podrobné informace o výchozích materiálech a surovinách použitých při výrobních operacích u účinné látky či účinných látek a o pomocných látkách obsažených v konečném léčivém přípravku.

(4) Všechny postupy a metody použité při výrobě a kontrole účinné látky a konečného léčivého přípravku musí být popsány dostatečně podrobně, aby byly reprodukovatelné při kontrolních zkouškách prováděných na žádost příslušného orgánu. Všechny zkušební postupy musí odpovídat současnému stavu vědeckého pokroku a musí být validovány. Předloží se výsledky validačních studií. V případě zkušebních postupů uvedených v Evropském lékopise může být tento popis nahrazen odpovídajícím odkazem na monografii či monografie a obecnou stať či obecné statě.

(5) Monografie Evropského lékopisu se použijí pro všechny látky, přípravky a lékové formy, které jsou v něm uvedené. S ohledem na ostatní látky může každý členský stát požadovat dodržování svého vnitrostátního lékopisu.

Pokud však byl materiál uvedený v Evropském lékopise nebo v lékopise členského státu vyroben způsobem, jenž může zanechat nečistoty nekontrolované v lékopisné monografii, musí být tyto nečistoty a jejich nejvyšší přípustné limity uvedeny a musí být popsán vhodný zkušební postup. V případech, kdy by specifikace uvedená v monografii Evropského lékopisu nebo ve vnitrostátním lékopise členského státu mohla být nedostatečná pro zajištění jakosti látky, mohou příslušné orgány požadovat od držitele rozhodnutí o registraci vhodnější specifikace. Příslušné orgány informují orgány odpovědné za daný lékopis. Držitel rozhodnutí o registraci poskytne orgánům příslušného lékopisu podrobnosti o údajné nedostatečnosti a o použitých doplňujících specifikacích.

V případě analytických postupů uvedených v Evropském lékopise se tento popis nahradí v každém příslušném oddíle odpovídajícím odkazem na monografii či monografie a obecnou stať či obecné statě.

▼M2

(6) V případech, kdy nejsou výchozí materiál a surovina, účinná látka či účinné látky nebo pomocná látka či pomocné látky popsány ani v Evropském lékopise, ani v lékopise členského státu, může být uznán soulad s monografií lékopisu třetí země. V takových případech musí žadatel předložit kopii monografie společně s validací zkušebních postupů obsažených v monografii a případně s překladem.

(7) Pokud jsou účinná látka a/nebo surovina a výchozí materiál nebo pomocná látka či pomocné látky předmětem monografie Evropského lékopisu, může žadatel požádat o certifikát shody, který, je-li udělen Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv, se předloží v příslušném oddíle tohoto modulu. Uvedené certifikáty shody s monografií Evropského lékopisu platí jako náhrada příslušných údajů odpovídajícího oddílu popsaných v tomto modulu. Výrobce písemně zaručí žadateli, že výrobní proces nebyl od vydání certifikátu shody Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv změněn.

(8) Pro dobře definovanou účinnou látku může výrobce účinné látky nebo žadatel zařídit, aby

(i) podrobný popis výrobního procesu,

(ii) kontroly jakosti během výroby a

(iii) validace procesu

byly dodány v odděleném dokumentu výrobcem účinné látky přímo příslušným orgánům jako základní dokument o účinné látce (active substance master file).

V tomto případě však výrobce poskytne žadateli veškeré údaje, které mohou být pro žadatele nezbytné, aby mohl převzít odpovědnost za léčivý přípravek. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že zajistí soulad mezi jednotlivými šaržemi a nezmění výrobní proces nebo specifikace, aniž by informoval žadatele. Dokumenty a údaje přikládané k žádosti o takovou změnu se dodají příslušným orgánům; tyto dokumenty a údaje se rovněž dodají žadateli, pokud se týkají otevřené části základního dokumentu o účinné látce.

(9) Zvláštní opatření ohledně prevence přenosných zvířecích spongiformních encefalopatií (materiály pocházející z přežvýkavců): v každém kroku výrobního procesu musí žadatel prokázat soulad použitého materiálu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Evropskou komisí v Úředním věstníku Evropské unie. Soulad s uvedeným pokynem může být prokázán buď předložením certifikátu shody s příslušnou monografií Evropského lékopisu uděleným Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv, což je výhodnější, nebo dodáním vědeckých údajů dokazujících tento soulad.

(10) Se zřetelem k cizím agens se předloží informace hodnotící riziko potenciální kontaminace cizími agens, ať nevirovými nebo virovými, jak stanovují příslušné pokyny, stejně jako příslušné obecné monografie a obecné kapitoly Evropského lékopisu.

▼M2

(11) Jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity v kterémkoliv stádiu výrobního procesu a kontrolních operací u léčivého přípravku, musí být dostatečně podrobně popsány.

(12) Případně, je-li potřeba, se předloží označení CE vyžadované právními předpisy Společenství pro zdravotnické prostředky.

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům.

3.2.1 *Účinná látka či účinné látky*

3.2.1.1 Obecné informace a informace týkající se výchozích materiálů a surovin

a) Poskytne se informace o názvosloví účinné látky, včetně doporučeného mezinárodního nechráněného názvu (INN), případně názvu podle Evropského lékopisu a chemického názvu či názvů.

Předloží se strukturní vzorec, včetně relativní a absolutní stereochemie, sumární vzorec a relativní molekulová hmotnost. U biotechnologických léčivých přípravků se případně předloží schematická sekvence aminokyselin a relativní molekulová hmotnost.

Poskytne se výčet fyzikálně-chemických a dalších důležitých vlastností účinné látky, včetně biologické účinnosti u biologických léčivých přípravků.

b) Pro účely této přílohy se výchozími materiály rozumějí všechny materiály, z nichž je vyrobena nebo extrahována účinná látka.

Pro biologické léčivé přípravky se výchozími materiály rozumějí jakékoliv látky biologického původu, jako jsou mikroorganismy, orgány a tkáně buď rostlinného, nebo živočišného původu, buňky nebo tekutiny (včetně krve nebo plazmy) lidského nebo živočišného původu a biotechnologické buněčné konstrukty (buněčné substráty, ať jsou rekombinantní nebo nikoli, včetně primárních buněk).

Biologický léčivý přípravek je přípravek, jehož účinná látka je biologická látka. Biologická látka je látka, která je vyrobena nebo extrahována z biologického zdroje a k jejíž charakterizaci a stanovení jakosti je nutná kombinace fyzikálních, chemických a biologických zkoušek a údajů o výrobním procesu a jeho kontrole. Za biologické léčivé přípravky jsou považovány imunologické léčivé přípravky a léčivé přípravky pocházející z lidské krve a lidské plazmy podle definic v čl. 1 odst. 4 a 10; léčivé přípravky spadající do oblasti působnosti části A přílohy nařízení (EHS) č. 2309/93; léčivé přípravky pro moderní terapii vymezené v části IV této přílohy.

Jakákoliv jiná látka použitá při výrobě nebo extrakci účinné látky či účinných látek, z níž však účinná látka přímo nepochází, jako jsou činidla, kultivační média, fetální telecí sérum, přísady, pufry použité při chromatografii atd., se označují jako suroviny.

3.2.1.2 Výrobní proces účinné látky či účinných látek

a) Popis výrobního procesu účinné látky představuje závazek žadatele s ohledem na výrobu účinné látky. Pro přiměřený popis výrobního procesu a jeho kontrol se předloží informace stanovené v pokynech zveřejněných agenturou.

▼M2

b) Uvede se výčet všech materiálů potřebných k výrobě účinné látky či účinných látek s vyznačením, ve kterém stupni procesu se daný materiál použije. Poskytne se informace o jakosti a kontrole těchto materiálů. Doloží se, že materiály splňují standardy vhodné pro jejich zamýšlené použití.

Uvede se výčet surovin a doloží se také jejich jakost a kontroly.

Uvede se jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce, včetně smluvních výrobců, a každé navržené místo výroby nebo zařízení zapojené do výroby a zkoušení.

c) Pro biologické léčivé přípravky se použijí tyto doplňující požadavky.

Musí být popsán a doložen původ a historie výchozích materiálů.

S ohledem na zvláštní opatření pro prevenci přenosných zvířecích spongiformních encefalopatií musí žadatel prokázat soulad účinné látky s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Evropskou komisí v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Jsou-li používány buněčné banky, je nutno prokázat, že vlastnosti buněk v pasáži použité pro výrobu a v pasáži následující zůstaly nezměněny.

Inokula, buněčné banky, směsi séra nebo plazmy a další materiály biologického původu a, je-li to možné, materiály, z nichž pocházejí, musí být zkoušeny na nepřítomnost cizích agens.

Pokud je přítomnost potenciálně patogenních cizích agens nevyhnutelná, lze příslušný materiál použít jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci, což musí být validováno.

Výroba vakcín musí být, je-li to možné, založena na systému jednotné inokulace a na zavedených buněčných bankách. Pro bakteriální a virové vakcíny musí být vlastnosti infekčního agens prokázány v inokulu. Pro živé vakcíny musí být dále prokázána stabilita vlastností infekčního agens v inokulu v oslabení; pokud to není prokázáno dostatečně, musí být vlastnosti v oslabení prokázány též ve stadiu výroby.

U léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo plazmy musí být v souladu s ustanoveními části III této přílohy popsán a doložen původ a kritéria a postupy pro odběr, přepravu a skladování výchozího materiálu.

Musí být popsáno výrobní zařízení a vybavení.

d) Předloží se zkoušky a kritéria přijatelnosti pro každý kritický krok, případně informace o jakosti a kontrole meziproduktů a validace procesu a/nebo hodnotící studie.

e) Pokud je přítomnost potenciálně patogenních cizích agens nevyhnutelná, lze příslušný materiál použít jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci, což musí být validováno v oddíle věnovaném hodnocení virové bezpečnosti.

▼M2

f) Předloží se popis a vysvětlení významných změn provedených během vývoje ve výrobním procesu a/nebo v místě výroby účinné látky.

3.2.1.3 Charakterizace účinné látky či účinných látek

Předloží se údaje objasňující strukturu a další vlastnosti účinné látky či účinných látek.

Předloží se potvrzení struktury účinné látky či účinných látek založené na fyzikálně-chemických a/nebo imunochemických a/nebo biologických metodách, stejně jako informace o nečistotách.

3.2.1.4 Kontrola účinné látky či účinných látek

Poskytnou se podrobné informace o specifikacích používaných při rutinní kontrole účinné látky či účinných látek, odůvodnění volby těchto specifikací, analytické postupy a jejich validace.

Předloží se výsledky kontrol provedených na jednotlivých šaržích vyrobených v průběhu vývoje.

3.2.1.5 Referenční standardy nebo materiály

Uvedou se a podrobně se popíšou referenční přípravky a standardy. Pokud je to vhodné, použijí se chemické a biologické materiály Evropského lékopisu.

3.2.1.6 Vnitřní obal účinné látky a systém jeho uzavření

Předloží se popis vnitřního obalu, systému či systémů jeho uzavření a jejich specifikace.

3.2.1.7 Stabilita účinné látky či účinných látek

a) Shrnou se typy provedených studií, použité protokoly a výsledky studií.

b) Ve vhodném formátu se předloží podrobné výsledky studií stability, včetně informací o analytických postupech použitých k získání údajů a validace těchto postupů.

c) Předloží se protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability v poregistračním období.

3.2.2 *Konečný léčivý přípravek*

3.2.2.1 Popis a složení konečného léčivého přípravku

Uvede se popis konečného léčivého přípravku a jeho složení. Tyto informace musí zahrnovat popis lékové formy a složení se všemi složkami konečného léčivého přípravku, jejich množství v jednotce a funkci složek pro

— účinnou látku či účinné látky,

— pomocnou látku či pomocné látky bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně barviv, konzervačních látek, *adjuvans*, stabilizátorů, zahušťovadel, emulgátorů, látek pro úpravu chuti a vůně atd.,

— složky vnější vrstvy léčivých přípravků určených k požití nebo jinému podání pacientovi (tvrdé tobolky, měkké tobolky, rektální tobolky, obalené tablety, potahované tablety atd.),

▼M2

— tyto údaje se doplní jakýmikoliv důležitými údaji o vnitřním obalu a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude léčivý přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány.

„Obvyklou terminologií“, která se má používat při popisu složek léčivých přípravků, se bez dotčení ostatních ustanovení čl. 8 odst. 3 písm. c) rozumí

— v případě látek uvedených v Evropském lékopise nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise jednoho z členských států, hlavní název příslušné monografie s odkazem na daný lékopis,

— v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název (INN) doporučený Světovou zdravotnickou organizací nebo, pokud neexistuje, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název ani přesné vědecké označení, jsou popsány údaji o původu a způsobu získávání, s případným doplněním jakýchkoliv jiných důležitých podrobností,

— v případě barviv označení „E“ kódem, který je jim přidělen směrnicí Rady 78/25/EHS ze dne 12. prosince 1977 o sbližování právních předpisů členských států týkajících se barviv, která mohou být přidávána do léčivých přípravků ([1]), a/nebo směrnice Evropského parlamentu a Rady 94/36/ES ze dne 30. června 1994 o barvivech pro použití v potravinách ([2]).

Při uvádění „kvantitativních údajů“ o účinné látce či účinných látkách konečných léčivých přípravků je nezbytné udat pro každou účinnou látku podle dané lékové formy hmotnost nebo počet jednotek biologické účinnosti, a to buď v jednotce pro dávkování, nebo v jednotce hmotnosti či objemu.

Účinné látky přítomné ve formě sloučenin nebo derivátů se kvantitativně popisují jejich celkovou hmotností, a pokud je to nezbytné nebo důležité, hmotností účinné části nebo částí molekuly.

U léčivých přípravků obsahujících účinnou látku, která je v některém členském státě poprvé předmětem žádosti o registraci, se obsah účinné látky, jde-li o sůl nebo hydrát, systematicky vyjadřuje hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly. Kvantitativní složení všech léčivých přípravků následně registrovaných v členských státech musí být pro tutéž účinnou látku uvedeno stejným způsobem.

Jednotky biologické účinnosti se používají pro látky, které nemohou být chemicky definovány. Pokud byla definována Světovou zdravotnickou organizací, používá se mezinárodní jednotka biologické účinnosti. Nebyla-li definována mezinárodní jednotka, vyjádří se jednotky biologické účinnosti tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti látek, případně s využitím jednotek Evropského lékopisu.

([1]) Úř. věst. L 11, 14.1.1978, s. 18.
([2]) Úř. věst. L 237, 10.9.1994, s. 13.

▼**M2**

3.2.2.2 Farmaceutický vývoj

Tato kapitola je věnována informacím o vývojových studiích prováděných za účelem potvrdit, že léková forma, složení, výrobní proces, systém uzavření vnitřního obalu, mikrobiologické vlastnosti a instrukce k použití jsou vhodné pro zamýšlené použití uvedené v dokumentaci k žádosti o registraci.

Studie popsané v této kapitole jsou odlišné od rutinních kontrolních zkoušek prováděných podle specifikace. Musí být identifikovány a popsány kritické parametry složení a vlastnosti procesu, které mohou ovlivnit reprodukovatelnost šarží, účinky a jakost léčivého přípravku. Při případném uvedení doplňujících podpůrných údajů se provede odkaz na příslušné kapitoly modulu 4 (Zprávy o neklinických studiích) a modulu 5 (Zprávy o klinických studiích) dokumentace k žádosti o registraci.

a) Doloží se kompatibilita účinné látky s pomocnými látkami, stejně jako klíčové fyzikálně-chemické vlastnosti účinné látky, které mohou ovlivnit účinky konečného přípravku, nebo kompatibilita různých účinných látek mezi sebou v případě kombinovaných přípravků.

b) Doloží se volba pomocných látek, zejména ve vztahu k jejich funkci a koncentraci.

c) Popíše se vývoj konečného přípravku s přihlédnutím k navrhované cestě podání a použití.

d) Odůvodní se všechna nadsazení ve složení či složeních.

e) Pokud jde o fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti, pojedná se a doloží každý parametr podstatný pro účinek konečného přípravku.

f) Popíše se výběr a optimalizace výrobního procesu, stejně jako rozdíly mezi výrobním procesem či procesy použitými k výrobě pilotních klinických šarží a procesem použitým k výrobě navrženého konečného léčivého přípravku.

g) Doloží se vhodnost vnitřního obalu a systému uzavření použitého pro skladování, přepravu a používání konečného přípravku. Případně se vezmou v úvahu možné interakce mezi léčivým přípravkem a vnitřním obalem.

h) Ve vztahu k nesterilním a sterilním přípravkům musí být mikrobiologické vlastnosti lékové formy v souladu s Evropským lékopisem a musí být doloženy, jak tento lékopis předepisuje.

i) Pro poskytnutí vhodných a doplňujících informací v označení na obalu musí být doložena kompatibilita konečného přípravku s rozpouštědlem či rozpouštědly k rekonstituci nebo s dávkovacím zařízením.

3.2.2.3 Výrobní proces konečného léčivého přípravku

a) Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci podle čl. 8 odst. 3 písm. d) se uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

▼M2

Pro tento účel musí obsahovat alespoň

— zmínku o různých stupních výroby, včetně kontroly procesu a odpovídajících kritérií přijatelnosti, aby bylo možno posoudit, zda by procesy použité při výrobě lékové formy mohly způsobit nežádoucí změnu složek,

— v případě kontinuální výroby všechny podrobnosti týkající se opatření provedených k zajištění homogenity konečného přípravku,

— experimentální studie validující výrobní proces, pokud se používá nestandardní způsob výroby nebo pokud je způsob výroby pro přípravek kritický,

— u sterilních léčivých přípravků podrobnosti o používaných procesech sterilizace a/nebo aseptických postupech,

— podrobné složení šarže.

Uvede se jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce, včetně smluvních výrobců, a každé navržené místo výroby nebo zařízení zapojené do výroby a zkoušení.

b) Údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které mohou být prováděny ve stadiu meziproduktu výrobního procesu za účelem zajištění konzistence výrobního procesu.

Tyto zkoušky jsou nezbytné pro ověření shody léčivého přípravku se složením, pokud žadatel výjimečně navrhne analytický postup pro zkoušení konečného přípravku, který nezahrnuje stanovení obsahu všech účinných látek (nebo všech pomocných látek, pokud podléhají stejným požadavkům jako účinné látky).

Totéž platí, pokud kontrola jakosti konečného přípravku závisí na kontrolních zkouškách v průběhu výrobního procesu, zejména jestliže je léčivý přípravek v podstatě definován svým způsobem výroby.

c) Předloží se popis, dokumentace a výsledky validačních studií pro kritické kroky nebo kritická stanovení obsahu používaná ve výrobním procesu.

3.2.2.4 Kontrola pomocných látek

a) Uvede se výčet všech materiálů potřebných k výrobě pomocné látky či pomocných látek s vyznačením, ve kterém stupni procesu se daný materiál použije. Poskytne se informace o jakosti a kontrole těchto materiálů. Doloží se, že materiály splňují standardy vhodné pro jejich zamýšlené použití.

Barvivo musí v každém případě splňovat požadavky směrnic 78/25/EHS a/nebo 94/36/ES. Navíc musí barvivo vyhovovat kritériím pro čistotu stanoveným směrnicí 95/45/ES, ve znění pozdějších předpisů.

b) Pro každou pomocnou látku se podrobně uvedou specifikace a jejich odůvodnění. Analytické postupy musí být popsány a řádně validovány.

c) Zvláštní pozornost musí být věnována pomocným látkám lidského nebo živočišného původu.

▼M2

S ohledem na zvláštní opatření pro prevenci přenosných zvířecích spongiformních encefalopatií musí žadatel prokázat, i pokud jde o pomocné látky, že léčivý přípravek je vyroben v souladu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Evropskou komisí v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Soulad s výše uvedeným pokynem může být prokázán buď předložením certifikátu shody s příslušnou monografií pro přenosné zvířecí spongiformní encefalopatie Evropského lékopisu, což je výhodnější, nebo dodáním vědeckých údajů dokazujících tento soulad.

d) Nové pomocné látky:

Pro pomocnou látku či pomocné látky použité poprvé v léčivém přípravku nebo novou cestou podání musí být předloženy úplné údaje o výrobě, charakterizaci a kontrolách s křížovými odkazy na podpůrné údaje o bezpečnosti, jak neklinické, tak klinické, podle formátu výše popsaného pro účinnou látku.

Předloží se dokument obsahující podrobné chemické, farmaceutické a biologické informace ve stejném pořadí, v jakém jsou v kapitole věnované účinné látce či účinným látkám v modulu 3.

Informace o nové pomocné látce či nových pomocných látkách může být předložena jako samostatný dokument ve formátu podle předcházejících odstavců. Pokud žadatel není totožný s výrobcem nové pomocné látky, uvedený samostatný dokument musí být žadateli k dispozici pro předložení příslušnému úřadu.

Doplňující informace o studiích toxicity s novou pomocnou látkou se předloží v modulu 4 dokumentace.

Klinické studie se předloží v modulu 5.

3.2.2.5 Kontrola konečného léčivého přípravku

Při kontrole konečného léčivého přípravku se šarží léčivého přípravku rozumí souhrn všech jednotek lékové formy, které jsou vyrobeny z téhož počátečního množství materiálu a prošly stejnou řadou výrobních a/nebo sterilizačních operací, nebo v případě kontinuálního výrobního procesu všechny jednotky vyrobené v daném časovém intervalu.

Pokud pro to není dostatečné zdůvodnění, nesmí maximální přijatelná odchylka obsahu účinné látky v konečném přípravku překročit v okamžiku vyrobení ± 5 %.

Předloží se podrobné informace o specifikacích (pro propuštění a během doby použitelnosti), odůvodnění jejich volby, metodách analýzy a jejich validaci.

3.2.2.6 Referenční standardy nebo materiály

Uvedou se a podrobně se popíšou referenční přípravky a standardy použité pro zkoušení konečného léčivého přípravku, pokud již nebyly uvedeny v oddíle týkajícím se účinné látky.

▼M2

3.2.2.7 Vnitřní obal konečného léčivého přípravku a systém jeho uzavření

Předloží se popis vnitřního obalu a systému či systémů jeho uzavření, včetně totožnosti všech materiálů vnitřního obalu a jejich specifikací. Specifikace musí obsahovat popis a identifikaci. Případně se předloží metody, které nejsou uvedeny v lékopise, včetně validace.

Pro materiály vnějšího obalu, který nemá žádnou funkci, se předloží jen stručný popis. Pro materiály vnějšího obalu, který má nějakou funkci, se předloží doplňující informace.

3.2.2.8 Stabilita konečného léčivého přípravku

a) Shrnou se typy provedených studií, použité protokoly a výsledky studií.

b) Ve vhodném formátu se předloží podrobné výsledky studií stability, včetně informací o analytických postupech použitých k získání údajů a validace těchto postupů; v případě vakcín se případně předloží informace o kumulativní stabilitě.

c) Předloží se protokol o stabilitě a závazek ke sledování stability v poregistračním období.

4. MODUL 4: NEKLINICKÉ ZPRÁVY

4.1 **Formát a úprava**

Modul 4 má tuto obecnou strukturu:

— obsah

— zprávy o studiích

  — *farmakologie*

    — primární farmakodynamika

    — sekundární farmakodynamika

    — farmakologie vztahující se k bezpečnosti

    — farmakodynamické interakce

  — *farmakokinetika*

    — analytické metody a zprávy o validaci

    — absorpce

    — distribuce

    — metabolismus

    — vylučování

    — farmakokinetické interakce (neklinické)

    — jiné farmakokinetické studie

  — *toxikologie*

    — toxicita po jedné dávce

    — toxicita po opakovaných dávkách

    — genotoxicita

      — *in vitro*

      — *in vivo* (včetně podpůrných toxikokinetických hodnocení)

    — karcinogenita

      — dlouhodobé studie

      — krátkodobé nebo střednědobé studie

▼M2

— jiné studie

— reprodukční a vývojová toxicita

— fertilita a časný embryonální vývoj

— embryonální/fetální vývoj

— prenatální a postnatální vývoj

— studie, v nichž jsou dávky podávány potomstvu (mláďatům) a/nebo je potomstvo dále hodnoceno

— místní snášenlivost

— *jiné studie toxicity*

— antigenicita

— imunotoxicita

— mechanistické studie

— závislost

— metabolity

— nečistoty

— jiné

— odkazy na literaturu

4.2 **Obsah: základní zásady a požadavky**

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům.

(1) Farmakologické a toxikologické zkoušky musí ukázat

a) možnou toxicitu přípravku a jakékoliv nebezpečné nebo nežádoucí toxické účinky, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití u lidí; tyto účinky by měly být hodnoceny ve vztahu k příslušnému patologickému stavu;

b) farmakologické vlastnosti přípravku kvalitativně i kvantitativně vztažené k navrženému použití u lidí. Všechny výsledky musí být věrohodné a obecně použitelné. Kdykoliv je to vhodné, použijí se matematické a statistické postupy při navrhování experimentálních metod a při hodnocení výsledků.

Kromě toho je nezbytné, aby byla klinickým lékařům poskytnuta informace o léčebném a toxickém potenciálu přípravku.

(2) Pro biologické léčivé přípravky, jako jsou imunologické léčivé přípravky a léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy, může být nezbytné přizpůsobit požadavky tohoto modulu jednotlivým přípravkům; proto musí být prováděný program zkoušení zdůvodněn žadatelem.

Při vytváření programu zkoušení se vezmou v úvahu následující požadavky:

všechny zkoušky vyžadující opakované podání přípravku musí být navrženy s ohledem na možné vyvolání tvorby protilátek a interferenci s nimi;

musí se zvážit hodnocení reprodukční funkce, embryonální/fetální a perinatální toxicity, mutagenního potenciálu a karcinogenního potenciálu. Jde-li o důsledky působení jiných složek než účinných látek, může validace jejich odstranění nahradit studii.

▼**M2**

(3) Musí být hodnoceny toxikologické a farmakokinetické vlastnosti pomocné látky, která je poprvé použita ve farmaceutické oblasti.

(4) Pokud existuje možnost významného rozkladu léčivého přípravku během jeho skladování, musí být zváženy toxikologické vlastnosti rozkladných produktů.

4.2.1 *Farmakologie*

Farmakologické studie sledují dva odlišné směry přístupu.

— Za prvé, musí být dostatečně prostudovány a popsány účinky týkající se navrženého léčebného použití. Pokud je to možné, použijí se uznávané a validované testy, jak *in vivo*, tak *in vitro*. Nové experimentální techniky musí být popsány natolik podrobně, aby je bylo možné opakovat. Výsledky se vyjádří kvantitativně, např. za použití křivek dávka-účinek, čas-účinek atd. Kdykoliv je to možné, uvede se srovnání s údaji týkajícími se látky nebo látek s podobným léčebným účinkem.

— Za druhé, žadatel prostuduje možné nežádoucí farmakodynamické účinky látky na fyziologické funkce. Tato vyšetření se provedou při dávkování v předpokládaném a vyšším léčebném rozsahu. Experimentální techniky, pokud nejde o standardní postupy, musí být popsány natolik podrobně, aby je bylo možné opakovat, a zkoušející musí ověřit jejich platnost. Musí se vyšetřit jakékoliv podezření na změnu odezvy po opakovaném podání.

V případě farmakodynamických interakcí léčivého přípravku mohou být důvodem pro zkoušky kombinací účinných látek buď farmakologické předpoklady, nebo údaje o léčebném účinku. V prvním případě musí farmakodynamická studie prokázat ty interakce, které mohou způsobit, že kombinace má význam v léčebném použití. V druhém případě, pokud se vědecké zdůvodnění kombinace odvozuje z klinického hodnocení, musí zkoušky stanovit, zda mohou být očekávané účinky kombinace prokázány u zvířat, a musí být hodnocena alespoň významnost jakýchkoliv vedlejších účinků.

4.2.2 *Farmakokinetika*

Farmakokinetikou se rozumí studie osudu účinné látky a jejích metabolitů v organismu a zahrnuje studie absorpce, distribuce, metabolismu (biotransformace) a vylučování těchto látek.

Studie těchto různých fází může být provedena zejména pomocí fyzikálních, chemických nebo případně biologických metod a sledováním farmakodynamického působení samotné látky.

Informace o distribuci a eliminaci jsou nezbytné ve všech případech, ve kterých jsou takové údaje nepostradatelné pro stanovení dávkování u lidí, a v případě chemoterapeutických látek (antibiotik atd.) a látek, jejichž použití je založeno na jiných než jejich farmakodynamických účincích (např. četná diagnostika apod.).

Studie *in vitro* mohou být také s výhodou provedeny s využitím lidského materiálu pro srovnání se živočišným (tj. vazba na bílkoviny, metabolismus, interakce mezi léky).

▼M2

Farmakokinetické prostudování všech farmakologicky účinných látek je nezbytné. V případě nových kombinací známých látek, které byly prostudovány v souladu s ustanoveními této směrnice, nemusí být farmakokinetické studie vyžadovány, pokud zkoušky toxicity a klinické hodnocení odůvodní jejich vynechání.

Farmakokinetický program musí být navržen tak, aby umožnil srovnání a extrapolaci mezi zvířetem a člověkem.

4.2.3 *Toxikologie*

a) Toxicita po jedné dávce

Zkouškou toxicity po jedné dávce se rozumí kvalitativní a kvantitativní studie toxických reakcí, které mohou být důsledkem jednorázového podání účinné látky nebo látek obsažených v léčivém přípravku, a to v poměru a fyzikálně-chemickém stavu, v jakém jsou přítomny ve skutečném přípravku.

Zkouška toxicity po jedné dávce musí být provedena v souladu s příslušnými pokyny zveřejněnými agenturou.

b) Toxicita po opakovaných dávkách

Zkoušky toxicity po opakovaných dávkách jsou určeny k odhalení jakýchkoliv fyziologických a/nebo anatomicko-patologických změn vyvolaných opakovaným podáním hodnocené účinné látky nebo kombinace účinných látek a ke stanovení, jak tyto změny souvisí s dávkováním.

Obecně je žádoucí, aby byly provedeny dvě zkoušky: jedna krátkodobá, trvající dva až čtyři týdny, druhá dlouhodobá. Trvání dlouhodobé zkoušky závisí na podmínkách klinického použití. Účelem této zkoušky je popsat potenciální nežádoucí účinky, jimž by měla být věnována pozornost při klinických studiích. Trvání je definováno v příslušných pokynech zveřejněných agenturou.

c) Genotoxicita

Účelem studie mutagenního a klastogenního potenciálu je odhalit změny, které může látka způsobit v genetickém materiálu jedinců nebo buněk. Mutagenní látky mohou představovat ohrožení zdraví, protože vystavení mutagenu přináší riziko vyvolání mutací zárodečných buněk s možností dědičných onemocnění a riziko somatických mutací, včetně takových, které vedou k rakovině. Tyto studie jsou povinné pro jakoukoliv novou látku.

d) Karcinogenita

Obvykle jsou vyžadovány zkoušky k odhalení karcinogenních účinků:

1. Tyto studie se provádějí u každého léčivého přípravku, u něhož se očekává klinické používání po delší období pacientova života, buď kontinuálně, nebo opakovaně s přestávkami.

2. Tyto studie jsou doporučené u některých léčivých přípravků, pokud existuje pochybnost o jejich karcinogenním potenciálu, např. na základě přípravku téže třídy nebo podobné struktury nebo na základě důkazu ze studií toxicity po opakovaných dávkách.

▼M2

3. Studie s nesporně genotoxickými sloučeninami nejsou nutné, protože se o nich předpokládá, že se jedná u všech druhů o karcinogeny, které znamenají ohrožení pro člověka. Pokud je takový přípravek určen k chronickému podávání člověku, může být nezbytná chronická studie, aby byly detekovány časné tumorigenní účinky.

e) Reprodukční a vývojová toxicita

Prostudování možného poškození samčí nebo samičí reprodukční funkce, stejně jako škodlivých účinků na potomstvo se musí provést vhodnými zkouškami.

Tyto zkoušky zahrnují studie účinku na reprodukční funkci dospělých samců nebo samic, studie toxických a teratogenních účinků ve všech stadiích vývoje od početí po pohlavní zralost, stejně jako latentních účinků, byl-li hodnocený léčivý přípravek podáván březí samici.

Vynechání těchto zkoušek musí být dostatečně odůvodněno.

V závislosti na předpokládaném použití léčivého přípravku mohou být odůvodněny doplňující studie zaměřené na vývoj, v nichž je léčivý přípravek podáván potomkům.

Studie embryonální/fetální toxicity se obvykle provádějí na dvou druzích savců, z nichž by jeden neměl být hlodavec. Peri- a postnatální studie se provedou alespoň na jednom druhu. Pokud je známo, že metabolismus léčivého přípravku je u určitého druhu podobný jako u člověka, je žádoucí zařadit tento druh. Je také žádoucí, aby jeden z druhů byl stejný jako ve studiích toxicity po opakovaných dávkách.

Při stanovování plánu studie se vezme v úvahu stav vědeckého poznání v době předložení žádosti.

f) Místní snášenlivost

Účelem studií místní snášenlivosti je zjistit, zda jsou léčivé přípravky (jak účinné, tak pomocné látky) snášeny na místech těla, která mohou přijít do styku s přípravkem v důsledku jeho podání při klinickém použití. Strategie zkoušení musí být taková, aby jakékoliv mechanické účinky podání nebo čistě fyzikálně-chemické působení přípravku mohly být odlišeny od toxikologických nebo farmakodynamických účinků.

Zkoušení místní snášenlivosti se provádí s přípravkem vyvinutým pro humánní použití, přičemž u kontrolní skupiny či skupin se použije vehikulum a/nebo pomocné látky. Je-li to nezbytné, zahrnou se pozitivní kontroly/referenční látky.

Plán zkoušek místní snášenlivosti (výběr druhu, trvání, četnost a cesta podání, dávky) závisí na problému, který má být prostudován, a na navržených podmínkách podání v klinickém použití. Vyhodnotí se případně reverzibilita místních poškození.

Studie na zvířatech mohou být nahrazeny validovanými zkouškami *in vitro* za předpokladu, že výsledky zkoušek jsou srovnatelné kvality a využitelnosti pro účel hodnocení bezpečnosti.

▼M2

U chemických látek používaných na kůži (např. dermálně, rektálně, vaginálně) se vyhodnotí senzibilizační potenciál alespoň u jednoho ze současně dostupných testovacích systémů (test na morčatech nebo test na místních lymfatických uzlinách).

5. MODUL 5: ZPRÁVY O KLINICKÝCH STUDIÍCH

5.1 **Formát a úprava**

Modul 5 má tuto obecnou strukturu:

— obsah zpráv o klinických studiích

— tabulkový výčet klinických studií

— zprávy o klinických studiích

— *zprávy o biofarmaceutických studiích*

— zprávy o studiích biologické dostupnosti

— zprávy o studiích srovnávací biodostupnosti a bioekvivalence

— zprávy o studiích korelace *in vitro – in vivo*

— zprávy o bioanalytických a analytických metodách

— *zprávy o studiích týkajících se farmakokinetiky, využívajících lidské biomateriály*

— zprávy o studiích vazby na plazmatické bílkoviny

— zprávy o studiích jaterního metabolismu a studiích interakcí

— zprávy o studiích využívajících jiných lidských biomateriálů

— *zprávy o farmakokinetických studiích u lidí*

— zprávy o studiích farmakokinetiky a studiích počáteční snášenlivosti u zdravých subjektů

— zprávy o studiích farmakokinetiky a studiích počáteční snášenlivosti u pacientů

— zprávy o studiích vlivu vnitřních faktorů na farmakokinetiku

— zprávy o studiích vlivu vnějších faktorů na farmakokinetiku

— zprávy o studiích farmakokinetiky v populaci

— *zprávy o farmakodynamických studiích u lidí*

— zprávy o studiích farmakodymaniky a farmakokinetiky/ farmakodymaniky u zdravých subjektů

— zprávy o studiích farmakodymaniky a farmakokinetiky/ farmakodymaniky u.pacientů

— *zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti*

— zprávy o kontrolovaných klinických studiích týkajících se deklarované indikace

▼M2

— zprávy o nekontrolovaných klinických studiích

— zprávy o analýzách údajů z více než jedné studie, včetně jakýchkoliv formálně integrovaných analýz, meta-analýz a překlenovacích analýz

— jiné zprávy o studiích

— *zprávy o poregistrační zkušenosti*

— odkazy na literaturu

5.2 **Obsah: základní zásady a požadavky**

Zvláštní pozornost musí být věnována těmto vybraným prvkům.

a) Klinické údaje, které se předkládají podle čl. 8 odst. 3 písm. i) a čl. 10 odst. 1, musí umožnit vytvoření dostatečně odůvodněného a vědecky platného stanoviska o tom, zda léčivý přípravek splňuje kritéria pro udělení registrace. Z toho plyne, že základním požadavkem je předložení výsledků všech klinických hodnocení, jak příznivých, tak nepříznivých.

b) Klinickým hodnocením musí vždy předcházet dostatečné farmakologické a toxikologické zkoušky provedené na zvířatech v souladu s požadavky modulu 4 této přílohy. Zkoušející se musí seznámit se závěry vyplývajícími z farmakologických a toxikologických studií, a proto mu musí žadatel poskytnout alespoň soubor informací pro zkoušejícího, který obsahuje všechny důležité informace známé před zahájením klinického hodnocení, včetně chemických, farmaceutických a biologických údajů, toxikologických, farmakokinetických a farmakodynamických údajů u zvířat a výsledků dřívějších klinických hodnocení s dostatečnými údaji pro odůvodnění povahy, rozsahu a trvání navrženého hodnocení; úplné farmakologické a toxikologické zprávy musí být poskytnuty na vyžádání. Pro materiály lidského nebo živočišného původu se využijí všechny dostupné prostředky k zajištění bezpečnosti s ohledem na přenos infekčních agens před zahájením hodnocení.

c) Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby základní dokumenty ke klinickému hodnocení (včetně formulářů záznamů subjektů hodnocení) kromě lékařské dokumentace subjektů byly uchovávány vlastníky údajů

— po dobu nejméně 15 let po dokončení nebo přerušení hodnocení,

— nebo po dobu nejméně 2 let po udělení poslední registrace v Evropském společenství, pokud nejsou předloženy žádné žádosti o registraci v Evropském společenství nebo toto předložení není plánováno,

— nebo po dobu nejméně 2 let po formálním přerušení klinického vývoje hodnoceného přípravku.

Lékařská dokumentace subjektů by se měla uchovávat v souladu s platnými právními předpisy a po nejdelší dobu povolenou nemocnicí, institucí nebo soukromou praxí.

Dokumenty však mohou být uchovávány po delší dobu, jestliže to vyžadují platné právní předpisy nebo dohoda se zadavatelem. Zadavatel je odpovědný za informování nemocnice, instituce nebo praxe o tom, kdy již tyto dokumenty nemusí být uchovávány.

▼M2

Zadavatel nebo jiný vlastník údajů uchovává veškerou další dokumentaci týkající se hodnocení tak dlouho, dokud je přípravek registrován. Tato dokumentace zahrnuje: protokol včetně zdůvodnění, cílů, statistického plánu a metodologie hodnocení s podmínkami, za kterých je prováděno a řízeno, a podrobností o hodnoceném přípravku, referenčním léčivém přípravku a/nebo použitém placebu; standardní operační postupy; veškerá písemná stanoviska k protokolu a postupům; soubor informací pro zkoušejícího; formuláře záznamů každého subjektu hodnocení; závěrečnou zprávu; osvědčení o auditu, pokud jsou k dispozici. Závěrečnou zprávu uchovává zadavatel nebo následný vlastník po dobu pěti let po skončení platnosti registrace přípravku.

Navíc pro hodnocení prováděná v Evropském společenství, držitel rozhodnutí o registraci musí učinit doplňující opatření pro archivaci dokumentace v souladu s ustanoveními směrnice 2001/20/ES a prováděcími pokyny.

Jakákoliv změna vlastnictví údajů musí být doložena.

Všechny údaje a dokumenty musí být zpřístupněny na žádost příslušných orgánů.

d) Údaje o každém klinickém hodnocení musí být natolik podrobné, aby umožnily vytvoření objektivního úsudku:

— protokol včetně odůvodnění, cílů a statistického plánu a metodologie hodnocení s podmínkami, za kterých je prováděno a řízeno, a podrobností o použitém hodnoceném přípravku,

— osvědčení o auditu, pokud jsou k dispozici,

— seznam zkoušejících, přičemž u každého z nich musí být uvedeno jeho jméno, adresa, pracovní zařazení, kvalifikace a klinické povinnosti, místo, kde bylo hodnocení provedeno, a souhrn informací o každém jednotlivém pacientovi, včetně formulářů záznamů každého subjektu hodnocení,

— závěrečná zpráva podepsaná zkoušejícím a u multicentrických hodnocení všemi zkoušejícími nebo koordinujícím (hlavním) zkoušejícím.

e) Výše uvedené údaje o klinických hodnoceních se předloží příslušným orgánům. Po dohodě s příslušnými orgány však žadatel může část těchto informací vynechat. Úplná dokumentace bude poskytnuta neprodleně na vyžádání.

Zkoušející vyjádří ve svých závěrech k experimentálním výsledkům stanovisko k bezpečnosti přípravku za běžných podmínek použití, jeho snášenlivosti, jeho účinnosti a jakýchkoliv účelných informací týkajících se indikací, kontraindikací, dávkování a průměrného trvání léčby i jakýchkoliv zvláštních opatření, která mají být přijata při léčbě, a klinických příznaků předávkování. Při sdělování výsledků multicentrické studie vyjádří hlavní zkoušející jménem všech zúčastněných pracovišť ve svých závěrech stanovisko k bezpečnosti a účinnosti hodnoceného přípravku.

▼M2

f) Klinická pozorování se shrnou pro každé hodnocení a uvedou se

1) počet a pohlaví léčených subjektů,

2) výběr a věkové složení skupin hodnocených pacientů a srovnávací testy,

3) počet pacientů vyřazených předčasně z hodnocení a důvody pro takové vyřazení,

4) pokud byla kontrolovaná hodnocení provedena za výše uvedených podmínek, údaje o tom, zda kontrolní skupina

— nebyla vůbec léčena,

— dostávala placebo,

— dostávala jiný léčivý přípravek se známým účinkem,

— byla léčena jiným způsobem než pomocí léčivých přípravků,

5) četnost pozorovaných nežádoucích účinků,

6) podrobnosti o pacientech, kteří mohou být vystaveni zvýšenému riziku, např. starší lidé, děti, ženy během těhotenství či menstruace nebo pacienti, jejichž fyziologický či patologický stav vyžaduje zvláštní pozornost,

7) parametry nebo kritéria hodnocení účinnosti a výsledky vztažené k těmto parametrům,

8) statistické hodnocení výsledků, pokud je vyžadováno plánem hodnocení, včetně variability.

g) Zkoušející dále vždy uvede svá pozorování o

1) jakýchkoli příznacích návyku, závislosti nebo obtížného odvykání pacientů léčivému přípravku,

2) jakýchkoli pozorovaných interakcích s jinými současně podávanými léčivými přípravky,

3) kritériích, na jejichž základě se vyloučí určití pacienti z hodnocení,

4) všech úmrtích, která nastala během hodnocení nebo v období následného sledování.

h) Údaje o nové kombinaci léčivých látek musí být totožné s těmi, které jsou požadovány pro nové léčivé přípravky, a musí prokázat bezpečnost a účinnost kombinace.

i) Úplné nebo částečné vynechání údajů musí být vysvětleno. Pokud se v průběhu hodnocení vyskytnou neočekávané výsledky, musí být provedeny a vyhodnoceny další předklinické toxikologické a farmakologické zkoušky.

j) Jestliže je léčivý přípravek určen pro dlouhodobé podávání, předloží se údaje o jakékoliv změně farmakologického účinku po opakovaném podání a také se stanoví dlouhodobé dávkování.

5.2.1 *Zprávy o biofarmaceutických studiích*

Předloží se zprávy o studiích biodostupnosti, zprávy o studiích srovnávací biodostupnosti a bioekvivalence, zprávy o studiích korelace *in vivo – in vitro* a bioanalytické a analytické metody.

Navíc je provedeno hodnocení biologické dostupnosti, pokud je nezbytné prokázat bioekvivalenci pro léčivé přípravky uvedené v čl. 10 odst. 1 písm. a).

▼**M2**

5.2.2 *Zprávy o studiích týkajících se farmakokinetiky využívajících lidské biomateriály*

Pro účely této přílohy se lidskými biomateriály rozumějí všechny bílkoviny, buňky, tkáně a příbuzné materiály pocházející z lidských zdrojů, které se použijí *in vitro* nebo *ex vivo* k hodnocení farmakokinetických vlastností léčivé látky.

V tomto ohledu se předloží zprávy o studiích vazby na plazmatické bílkoviny, studiích jaterního metabolismu a interakcí účinné látky a studiích využívajících jiné lidské biomateriály.

5.2.3 *Zprávy o farmakokinetických studiích u lidí*

a) Musí být popsány následující farmakokinetické charakteristiky:

— absorpce (rychlost a rozsah),

— distribuce,

— metabolismus,

— vylučování.

Musí být popsány klinicky významné charakteristiky, včetně důsledků údajů o kinetice pro schémata dávkování zejména u rizikových pacientů, a rozdíly mezi člověkem a živočišnými druhy použitými v předklinických studiích.

Kromě standardních farmakokinetických studií s mnohonásobnými vzorky se mohou otázkami vlivu vnitřních a vnějších faktorů na variabilitu vztahu mezi dávkou a farmakokinetickou odezvou zabývat také analýzy farmakokinetiky v populaci založené na malém počtu vzorků získaných z klinických studií. Předloží se zprávy o studiích farmakokinetiky a počáteční snášenlivosti u zdravých subjektů a u pacientů, zprávy o studiích farmakokinetiky k hodnocení vlivu vnitřních a vnějších faktorů a zprávy o studiích farmakokinetiky v populaci.

b) Jestliže má být přípravek obvykle podáván současně s dalšími léčivými přípravky, uvedou se údaje o zkouškách s kombinovaným podáním provedených za účelem prokázání možné změny farmakologického účinku.

Musí být prostudovány farmakokinetické interakce mezi účinnou látkou a jinými léčivými přípravky nebo látkami.

5.2.4 *Zprávy o farmakodynamických studiích u lidí*

a) Prokáže se farmakodynamický účinek vztažený k účinnosti, včetně

— vztahu dávky a odpovědi a jeho časového průběhu,

— zdůvodnění dávkování a podmínek podávání,

— způsobu účinku, pokud je to možné.

Popíše se farmakodynamické působení, které se nevztahuje k účinnosti.

Prokázání farmakodynamických účinků u lidí není samo o sobě dostačující ke zdůvodnění závěrů vztahujících se k jakémukoli potenciálnímu léčebnému účinku.

b) Jestliže má být přípravek obvykle podáván současně s dalšími léčivými přípravky, uvedou se údaje o zkouškách s kombinovaným podáním provedených za účelem prokázání možné změny farmakologického účinku.

▼M2

Musí být prostudovány farmakodynamické interakce mezi účinnou látkou a jinými léčivými přípravky nebo látkami.

5.2.5 *Zprávy o studiích účinnosti a bezpečnosti*

5.2.5.1 Zprávy o kontrolovaných klinických studiích týkajících se deklarované indikace

Obecně se klinická hodnocení provádějí jako „kontrolovaná klinická hodnocení“ a, pokud možno, randomizovaně a případně proti placebu a proti zavedenému léčivému přípravku s prokázanou léčebnou hodnotou; jakékoliv jiné uspořádání musí být zdůvodněno. Kontrolní léčba se při hodnocení bude lišit případ od případu a bude též záviset na etických úvahách a terapeutické oblasti; v některých případech může být tedy vhodnější porovnávat účinnost nového léčivého přípravku s účinností zavedeného léčivého přípravku s prokázanou léčebnou hodnotou spíše než s účinkem placeba.

(1) Pokud je to možné, a zejména při hodnoceních, při kterých nemůže být účinek přípravku objektivně měřen, musí být podniknuty kroky k vyloučení zkreslení, včetně způsobů randomizace a zaslepení.

(2) Protokol hodnocení musí obsahovat důkladný popis použitých statistických metod, počet pacientů a důvody pro jejich zařazení (včetně výpočtů vypovídací síly hodnocení), hladinu významnosti, která má být použita, a popis statistické jednotky. Musí být doložena opatření přijatá k vyloučení zkreslení, zejména způsoby randomizace. Zahrnutí velkého počtu subjektů do hodnocení nesmí být považováno za dostatečnou náhradu řádně kontrolovaného hodnocení.

Údaje o bezpečnosti se přezkoumají s přihlédnutím k pokynům zveřejněným Komisí, se zvláštním zřetelem k příhodám, které vyústí ve změny dávky nebo potřebu současného podávání dalších léčivých přípravků, k závažným nežádoucím příhodám, k příhodám vedoucím k vyloučení subjektu a smrti. Musí být identifikováni všichni pacienti nebo skupiny pacientů, kterým hrozí vyšší riziko, a zvláštní pozornost musí být věnována potenciálně zranitelným pacientům, např. dětem, těhotným ženám, slabým starším lidem, lidem s významnými anomáliemi metabolismu nebo vylučování, kteří mohou být přítomni v malých počtech. Popíše se dopad hodnocení bezpečnosti na možná použití léčivého přípravku.

5.2.5.2 Zprávy o nekontrolovaných klinických studiích, zprávy o analýzách údajů z více než jedné studie a další zprávy o klinických studiích

Předloží se tyto zprávy.

5.2.6 *Zprávy o poregistrační zkušenosti*

Pokud je již léčivý přípravek registrován ve třetích zemích, uvedou se informace týkající se nežádoucích účinků daného léčivého přípravku a léčivých přípravků obsahujících stejnou účinnou látku či účinné látky, pokud možno ve vztahu k výši spotřeby.

▼M2

5.2.7 *Formuláře záznamů a výčty údajů o jednotlivých pacientech*

Pokud se mají podle příslušných pokynů agentury předložit formuláře záznamů a výčty údajů o jednotlivých pacientech, předloží se ve stejném pořadí jako zprávy o klinických studiích a označené podle studie.

ČÁST II

ZVLÁŠTNÍ REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE A POŽADAVKY

Některé léčivé přípravky vykazují natolik zvláštní vlastnosti, že je třeba veškeré požadavky na dokumentaci k žádosti o registraci stanovené v části I této přílohy přizpůsobit. Aby bylo přihlédnuto k těmto zvláštním situacím, musí žadatelé dodržovat odpovídající přizpůsobenou formu dokumentace.

1. DOBŘE ZAVEDENÉ LÉČEBNÉ POUŽITÍ

Pro léčivé přípravky, jejichž účinná látka či účinné látky mají „dobře zavedené léčebné použití“ s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti podle čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu ii) se použijí tato zvláštní pravidla.

Žadatel předloží moduly 1, 2 a 3 popsané v části I této přílohy.

V modulech 4 a 5 se doloží neklinické a klinické vlastnosti podrobnou vědeckou bibliografií.

Dobře zavedené léčebné použití se doloží následujícími zvláštními pravidly:

a) faktory, které se musí vzít v úvahu při prokázání „dobře zavedeného léčebného použití“ složek léčivých přípravků, jsou:

— doba, po kterou je látka používána,

— kvantitativní aspekty používání látky,

— stupeň vědeckého zájmu o používání látky (s ohlasem ve zveřejněné vědecké literatuře) a

— soulad vědeckých hodnocení.

Proto mohou být pro prokázání „dobře zavedeného léčebného použití“ různých látek nezbytná různá časová období. V každém případě však doba požadovaná pro prokázání „dobře zavedeného léčebného použití“ složky léčivého přípravku nesmí být kratší než deset let od prvního systematického a dokumentovaného použití dané látky jako léčivého přípravku ve Společenství;

b) dokumentace předložená žadatelem by měla pokrýt všechny aspekty hodnocení bezpečnosti a/nebo účinnosti a musí obsahovat přehled příslušné literatury, přičemž se přihlédne ke studiím před uvedením na trh a studiím po uvedení na trh a ke zveřejněné vědecké literatuře týkající se zkušeností ve formě epidemiologických studií, a zejména srovnávacích epidemiologických studií. Předkládá se veškerá dokumentace, jak příznivá, tak nepříznivá. S ohledem na ustanovení o „dobře zavedeném léčebném použití“ je zejména nutné vysvětlit, že jako platný důkaz bezpečnosti a účinnosti přípravku mohou sloužit „bibliografické odkazy“ na jiné zdroje důkazů (studie po uvedení na trh, epidemiologické studie atd.) a ne jen údaje ze zkoušek a hodnocení, pokud je v žádosti uspokojivě vysvětleno a odůvodněno použití těchto zdrojů informací;

▼M2

c) zvláštní pozornost musí být věnována jakýmkoliv chybějícím informacím a musí být odůvodněno, proč může být uznáno doložení přijatelné úrovně bezpečnosti a/nebo účinnosti, přestože některé studie chybí;

d) v neklinickém a/nebo klinickém přehledu musí být vysvětlena závažnost všech předložených údajů týkajících se přípravku odlišného od přípravku, který má být uveden na trh. Musí být rozhodnuto, zda může být posuzovaný přípravek považován za podobný přípravku, kterému bude udělena registrace i přes existující rozdíly;

e) zkušenosti po uvedení na trh s jinými přípravky, které obsahují stejné složky, jsou zvláště důležité a žadatelé by na ně měli klást zvláštní důraz.

2. V ZÁSADĚ PODOBNÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

a) Žádosti založené na čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu i) (v zásadě podobné přípravky) musí obsahovat údaje popsané v modulech 1, 2 a 3 části I této přílohy za předpokladu, že žadatel obdržel souhlas k odkazu na obsah modulů 4 a 5 od držitele původní registrace.

b) Žádosti založené na čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu iii) (v zásadě podobné přípravky, tj. generika) musí obsahovat údaje popsané v modulech 1, 2 a 3 části I této přílohy společně s údaji prokazujícími biodostupnost a bioekvivalenci s původním léčivým přípravkem za předpokladu, že původní léčivý přípravek není biologickým léčivým přípravkem (viz část II, 4 Podobné biologické léčivé přípravky).

U těchto přípravků jsou neklinické a klinické přehledy a souhrny zaměřeny zejména na tyto prvky:

— opodstatnění zásadní podobnosti,

— souhrn nečistot přítomných v šaržích účinné látky či účinných látek a konečného léčivého přípravku (a případně příslušných rozkladných produktů vznikajících během skladování), jak je navrženo pro přípravek určený na trh, společně s hodnocením těchto nečistot,

— hodnocení studií bioekvivalence nebo odůvodnění, proč nebyly studie provedeny s ohledem na pokyn „Hodnocení biodostupnosti a bioekvivalence“,

— aktualizovaný seznam zveřejněné literatury týkající se látky a předložené žádosti. Pro tento účel je přijatelný odkaz na články publikované v časopisech s odborným posouzením,

— každé tvrzení v souhrnu údajů o přípravku, které není známé nebo odvoditelné z vlastností léčivého přípravku a/nebo jeho terapeutické skupiny, by mělo být probráno v neklinických a klinických přehledech a souhrnech a doloženo zveřejněnou literaturou a/nebo doplňujícími studiemi,

— žadatel by měl případně k prokázání zásadní podobnosti předložit doplňující údaje dokládající ekvivalenci vlastností různých solí, esterů nebo derivátů registrované účinné látky ve vztahu k bezpečnosti a účinnosti.

3. DOPLŇUJÍCÍ ÚDAJE POŽADOVANÉ VE ZVLÁŠTNÍCHSITUACÍCH

Pokud účinná látka v zásadě podobného léčivého přípravku obsahuje stejnou terapeuticky účinnou složku jako původní registrovaný přípravek ve spojení s odlišnou solí/komplexem esterů/derivátem, musí být doloženo, že u složky nedochází k žádné změně farmakokinetiky, famakodynamiky a/nebo toxicity, která by mohla změnit profil bezpečnost/účinnost. Pokud nejde o takový případ, považuje se toto spojení za novou účinnou látku.

▼M2

Pokud je léčivý přípravek určen pro odlišné léčebné použití nebo je předložen v odlišné lékové formě nebo má být podáván odlišnou cestou, v odlišných dávkách či s odlišným dávkováním, musí být předloženy výsledky odpovídajících toxikologických a farmakologických zkoušek a/nebo klinických hodnocení.

4. PODOBNÉ BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Ustanovení čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu iii) nejsou v případě biologických léčivých přípravků dostatečná. Pokud údaje požadované v případě přípravků v zásadě podobných (generik) neumožňují důkaz podobné povahy dvou biologických léčivých přípravků, musí být předloženy doplňující údaje, zejména toxikologický a klinický profil.

Pokud nezávislý žadatel předloží po uplynutí období ochrany údajů k registraci biologický léčivý přípravek, jak je definován v části I odst. 3.2 této přílohy, s odkazem na původní léčivý přípravek registrovaný ve Společenství, použije se tento postup:

— údaje, které mají být předloženy, nesmějí být omezeny na moduly 1, 2 a 3 (farmaceutické, chemické a biologické údaje), doplněné údaji o bioekvivalenci a biologické dostupnosti. Druh a množství doplňujících údajů (tj. toxikologických a dalších neklinických a vhodných klinických údajů) se stanoví případ od případu podle příslušných vědeckých pokynů;

— z důvodu rozmanitosti biologických léčivých přípravků musí být příslušnými orgány definována potřeba určitých studií, které jsou předpokládány v modulech 4 a 5, s přihlédnutím ke zvláštním vlastnostem každého jednotlivého léčivého přípravku.

Obecné postupy, které se mají použít, jsou předmětem pokynu zveřejněného agenturou, který zohledňuje vlastnosti daných biologických léčivých přípravků. V případě, že původní registrovaný léčivý přípravek má více než jednu indikaci, musí být účinnost a bezpečnost léčivého přípravku, deklarovaného jako podobný, odůvodněna nebo případně prokázána odděleně pro každou deklarovanou indikaci.

5. LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY S FIXNÍ KOMBINACÍ

Žádosti založené na čl. 10 odst. 1 písm. b) se týkají nových léčivých přípravků, které sestávají alespoň ze dvou účinných látek, jež nebyly dříve registrovány jako léčivý přípravek s fixní kombinací.

Při takových žádostech se předloží úplná dokumentace (moduly 1 až 5) pro léčivý přípravek s fixní kombinací. Případně se předloží informace o místech výroby a hodnocení bezpečnosti vzhledem k cizím agens.

6. DOKUMENTACE PŘEDKLÁDANÁ S ŽÁDOSTMI ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Pokud, jak stanovuje článek 22, může žadatel prokázat, že není schopen poskytnout úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti za běžných podmínek použití, protože

— indikace, pro něž je daný léčivý přípravek určen, se vyskytují tak zřídka, že nelze od žadatele oprávněně očekávat, že poskytne úplný důkaz, nebo

— za současného stavu vědeckého poznání nemohou být úplné informace poskytnuty nebo

— shromažďování takových informací by bylo v rozporu s obecně přijatými zásadami lékařské etiky,

▼M2

může být registrace udělena s určitými zvláštními podmínkami.

Tyto podmínky mohou zahrnovat následující:

— žadatel ukončí ve lhůtě určené příslušným orgánem vymezený program studií, jehož výsledky vytvoří základ pro přehodnocení profilu prospěšnost/riziko,

— daný léčivý přípravek smí být vydáván pouze na lékařský předpis a může být v určitých případech podáván jen za přísného lékařského dozoru, případně v nemocnici, a u radiofarmak k tomu oprávněnou osobou,

— příbalová informace a jakékoliv lékařské informace upozorní praktického lékaře na skutečnost, že údaje dostupné pro daný léčivý přípravek jsou zatím v určitých vymezených ohledech nedostatečné.

7. KOMBINOVANÉ ŽÁDOSTI O REGISTRACI

Kombinovanými žádostmi o registraci se rozumějí žádosti o registraci předkládané s dokumentací, jejíž modul 4 a/nebo 5 sestává z kombinace zpráv o omezených neklinických a/nebo klinických studiích provedených žadatelem a z bibliografických odkazů. Všechny ostatní moduly jsou v souladu se strukturou popsanou v části I této přílohy. Příslušný orgán rozhodne případ od případu, je-li navržený formát předložený žadatelem přijatelný.

ČÁST III

ZVLÁŠTNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

V této části jsou stanoveny zvláštní požadavky ve vztahu k povaze určitých léčivých přípravků.

1. BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

1.1 **Léčivé přípravky pocházející z plazmy**

U léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo plazmy mohou být odchylně od ustanovení modulu 3 požadavky na dokumentaci k výchozím materiálům získaným z lidské krve či plazmy uvedené v „Informacích týkajících se výchozích materiálů a surovin“ nahrazeny základním dokumentem o plazmě (plasma master file), který má certifikát podle této části.

a) Zásady

Pro účely této přílohy:

— základním dokumentem o plazmě se rozumí samostatný dokument oddělený od registrační dokumentace, který poskytuje veškeré podrobné informace o vlastnostech veškeré lidské plazmy použité jako výchozí materiál a/nebo surovina pro výrobu subfrakcí či mezioperačních frakcí, složek pomocných látek a účinné látky či účinných látek, které jsou součástí léčivých přípravků nebo zdravotnických prostředků uvedených ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2000/70/ES ze dne 16. listopadu 2000, kterou se mění směrnice Rady 93/42/EHS s ohledem na zdravotnické prostředky obsahující stabilní deriváty z lidské krve nebo lidské plazmy ([1]);

([1]) Úř. věst. L 313, 13.12.2000, s. 22.

▼M2

— každé středisko nebo zařízení pro frakcionaci/zpracování lidské plazmy připraví a udržuje aktualizovaný soubor příslušných podrobných informací uvedených v základním dokumentu o plazmě;

— základní dokument o plazmě předloží žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci agentuře nebo příslušnému orgánu. Není-li žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci totožný s držitelem základního dokumentu o plazmě, musí být základní dokument o plazmě zpřístupněn žadateli nebo držiteli rozhodnutí o registraci, aby jej mohl předložit příslušnému orgánu. V každém případě je odpovědný žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci;

— příslušný orgán, který hodnotí registraci, vyčká s rozhodnutím o žádosti, až agentura vydá certifikát;

— každá registrační dokumentace obsahující složku pocházející z lidské plazmy se musí odkázat na základní dokument o plazmě odpovídající plazmě použité jako výchozí materiál nebo surovina.

b) O b s a h

V souladu s ustanoveními článku 109, ve znění směrnice 2002/98/ES, který odkazuje na požadavky pro dárce a zkoušení odběrů, musí základní dokument o plazmě obsahovat informace o plazmě použité jako výchozí materiál nebo surovina, a to zejména:

(1) Původ plazmy

(i) informace o střediscích nebo zařízeních, v nichž se provádí odběr krve/plazmy, včetně inspekcí a schválení a epidemiologických údajů o infekcích přenosných krví;

(ii) informace o střediscích nebo zařízeních, v nichž se provádí zkoušení odběrů a směsí plazmy, včetně informací o inspekcích a schválení;

(iii) kritéria pro výběr a vyloučení dárců krve/plazmy;

(iv) zavedený systém, který umožňuje sledovat cestu každého odběru od zařízení pro odběr krve/plazmy až ke konečným přípravkům a naopak;

(2) Jakost a bezpečnost plazmy

(i) soulad s monografiemi Evropského lékopisu;

(ii) zkoušení odběrů krve/plazmy a směsí na přítomnost infekčních agens, včetně informací o zkušebních metodách a v případě směsí plazmy údaje o validaci použitých zkoušek;

(iii) technické charakteristiky vaků pro odběr krve a plazmy, včetně informací o použitých antikoagulačních roztocích;

(iv) podmínky skladování a přepravy plazmy;

▼M2

(v) postupy pro karanténní sklad a/nebo dobu karantény;

(vi) charakterizace směsí plazmy.

(3) Systém zavedený mezi výrobcem léčivého přípravku pocházejícího z plazmy a/nebo jednotkou, která zpracovává či frakcionuje plazmu, na jedné straně a středisky nebo zařízeními, které odebírají a zkoušejí krev/plazmu, na druhé straně, definující podmínky jejich spolupráce a schválené specifikace.

Dále musí základní dokument o plazmě obsahovat seznam léčivých přípravků, pro které platí, ať jsou již registrované nebo jsou v registračním řízení, včetně léčivých přípravků uvedených ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES týkající se zavedení správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků.

c) Hodnocení a certifikace

— U dosud neregistrovaných léčivých přípravků předloží žadatel o registraci příslušnému orgánu úplnou dokumentaci s přiloženým odděleným základním dokumentem o plazmě, pokud již takový dokument neexistuje.

— Základní dokument o plazmě je předmětem vědeckého a technického hodnocení, které provede agentura. Výsledkem pozitivního hodnocení je certifikát shody základního dokumentu o plazmě s právními předpisy Společenství, ke kterému je přiložena zpráva o hodnocení. Vydaný certifikát je použitelný v celém Společenství.

— Základní dokument o plazmě musí být vždy po roce aktualizován a nově certifikován.

— Změny následně provedené v základním dokumentu o plazmě musí být hodnoceny postupem stanoveným nařízením Komise (ES) č. 542/95 ([1]) týkajícím se posuzování změn registrace spadající do oblasti působnosti nařízení Rady (EHS) č. 2309/93 ze dne 22. července 1993, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci a dozor nad humánními a veterinárními léčivými přípravky a zřizuje se Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků ([2]). Podmínky pro hodnocení těchto změn jsou stanoveny nařízením (ES) č. 1085/2003.

— Ve druhém stupni k ustanovením uvedeným v první až čtvrté odrážce přihlédne příslušný orgán, který udělí nebo udělil registraci, k certifikátu, obnovenému certifikátu nebo změně základního dokumentu o plazmě pro daný léčivý přípravek nebo dané léčivé přípravky.

([1]) Úř. věst. L 55, 11.3.1995, s. 15.
([2]) Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 1.

▼M2

— Odchylně od ustanovení druhé odrážky tohoto bodu (hodnocení a certifikace) v případech, kdy se základní dokument o plazmě týká pouze léčivých přípravků pocházejících z krve či plazmy, jejichž registrace je omezena na jeden členský stát, vědecké a technické hodnocení daného základního dokumentu o plazmě provede vnitrostátní příslušný orgán daného členského státu.

1.2 **Vakcíny**

U humánních vakcín, je-li využit systém základního dokumentu o antigenu vakcíny (*vaccine antigen master file*), se odchylně od ustanovení pro účinnou látku či účinné látky v modulu 3 použijí následující požadavky.

Dokumentace k žádosti o registraci vakcíny, kromě vakcíny proti lidské chřipce, musí obsahovat základní dokument o antigenu vakcíny pro každý antigen vakcíny, který je účinnou látkou této vakcíny.

a) Z á s a d y

Pro účely této přílohy:

— základním dokumentem o antigenu vakcíny se rozumí samostatná část dokumentace k žádosti o registraci vakcíny, která obsahuje veškeré důležité biologické, farmaceutické a chemické údaje ke každé z účinných látek, jež jsou součástí tohoto léčivého přípravku. Samostatná část může být společná pro jednu nebo více monovalentních a/nebo kombinovaných vakcín předložených tímtéž žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci;

— vakcína může obsahovat jeden nebo více odlišných antigenů vakcíny. Vakcína má tolik účinných látek, kolik je v ní obsažených antigenů vakcíny;

— kombinovaná vakcína obsahuje alespoň dva odlišné antigeny vakcíny, které mají vyvolat ochranu vůči jedné nebo více infekčním nemocem;

— monovalentní vakcína je vakcína, která obsahuje jeden antigen vakcíny, jenž má vyvolat ochranu vůči jedné infekční nemoci.

b) O b s a h

Základní dokument o antigenu vakcíny musí obsahovat následující informace vyňaté z příslušné části (Účinná látka) modulu 3 pro údaje o jakosti, jak je popsáno v části I této přílohy:

Účinná látka

1. Obecné informace, včetně souladu s příslušnou monografií či monografiemi Evropského lékopisu.

2. Informace o výrobě účinné látky: zde musí být zahrnut výrobní proces, informace o výchozích materiálech a surovinách, zvláštní opatření pro hodnocení bezpečnosti vůči TSE a cizím agens a dále výrobní zařízení a vybavení.

3. Charakterizace účinné látky.

4. Kontrola jakosti účinné látky.

5. Referenční standardy a materiály.

6. Vnitřní obal účinné látky a systém jeho uzavření.

7. Stabilita účinné látky.

▼M2

c) Hodnocení a certifikace

— U nových vakcín, které obsahují nový antigen vakcíny, předloží žadatel příslušnému orgánu úplnou dokumentaci k žádosti o registraci, včetně všech základních dokumentů o antigenu vakcíny odpovídajících každému jednotlivému antigenu vakcíny, který je součástí nové vakcíny, pokud již základní dokument pro jednotlivý antigen vakcíny neexistuje. Vědecké a technické hodnocení každého základního dokumentu o antigenu vakcíny provede agentura. Výsledkem pozitivního hodnocení je certifikát shody s právními předpisy Společenství pro každý základní dokument o antigenu vakcíny, ke kterému je přiložena zpráva o hodnocení. Certifikát je použitelný v celém Společenství.

— Ustanovení první odrážky se použijí i pro každou vakcínu, která sestává z nové kombinace antigenů vakcíny, bez ohledu na to, zda je, nebo není jeden nebo více těchto antigenů vakcíny součástí vakcín již registrovaných ve Společenství.

— Změny obsahu základního dokumentu o antigenu vakcíny registrované ve Společenství podléhají vědeckému a technickému hodnocení prováděnému agenturou podle postupu stanoveného nařízením Komise (ES) č. 1085/2003. V případě pozitivního hodnocení vydá agentura certifikát shody základního dokumentu o antigenu vakcíny s právními předpisy Společenství. Certifikát je použitelný v celém Společenství.

— Odchylně od ustanovení první až třetí odrážky tohoto bodu (hodnocení a certifikace) v případech, kdy se základní dokument o antigenu vakcíny týká pouze vakcíny, jejíž registrace nebyla či nebude udělena postupem Společenství, a za předpokladu, že registrovaná vakcína obsahuje antigeny vakcíny, které nebyly hodnoceny postupem Společenství, provede vědecké a technické hodnocení daného základního dokumentu o antigenu vakcíny a jeho následné změny příslušný vnitrostátní orgán, který udělil registraci.

— Ve druhém stupni k ustanovením uvedeným v první až čtvrté odrážce přihlédne příslušný orgán, který udělí nebo udělil registraci, k certifikátu, obnovenému certifikátu nebo změně základního dokumentu o antigenu vakcíny pro daný léčivý přípravek nebo dané léčivé přípravky.

2. RADIOFARMAKA A PREKURZORY

2.1 **Radiofarmaka**

Pro účely této kapitoly se s žádostmi založenými na čl. 6 odst. 2 a článku 9 předloží úplná dokumentace, která musí obsahovat následující zvláštní podrobnosti:

Modul 3

a) V souvislosti s kitem pro radiofarmaka, který má být značený radioizotopy po dodání výrobcem, se považuje za účinnou látku ta složka, která je určena jako nosič nebo k vazbě radionuklidu. Popis způsobu výroby kitu pro radiofarmaka zahrnuje též podrobnosti o výrobě kitu a podrobnosti o jeho doporučeném konečném zpracování na radioaktivní léčivý přípravek. Nezbytné specifikace radionuklidu se případně popíšou podle obecné nebo zvláštní monografie Evropského lékopisu. Dále se uvedou všechny sloučeniny podstatné pro radioaktivní značení. Popíše se také struktura radioaktivně značené sloučeniny.

▼M2

U radionuklidů se vysvětlí příslušné jaderné reakce.

U generátoru se považují za účinné látky jak mateřský, tak dceřinný radionuklid.

b) Uvedou se podrobnosti o povaze radionuklidu, totožnost izotopu, pravděpodobné nečistoty, nosič, celková a měrná aktivita.

c) Mezi výchozí materiály patří ozařované terče.

d) Uvedou se úvahy o chemické/radiochemické čistotě a jejím vztahu k biodistribuci.

e) Popíše se radionuklidová čistota, radiochemická čistota a měrná aktivita.

f) U generátorů jsou požadovány podrobnosti o zkoušení mateřského a dceřinného radionuklidu. Pro eluáty generátoru musí být předloženy zkoušky pro mateřské radionuklidy a pro další složky generátorového systému.

g) Požadavek, aby byl obsah účinných látek vyjadřován hmotností účinných částí, platí pouze pro kity pro radiofarmaka. Pro radionuklidy se vyjadřuje radioaktivita v jednotkách becquerel k danému údaji a případně času s odkazem na časové pásmo. Uvede se typ záření.

h) U kitů musí specifikace konečného přípravku obsahovat zkoušky účinku přípravků po radioaktivním značení. Musí být zahrnuty vhodné kontroly radiochemické a radionuklidové čistoty radioaktivně značené sloučeniny. Musí být uveden a stanoven obsah jakéhokoliv materiálu podstatného pro radioaktivní značení.

i) Uvede se informace o stabilitě u radionuklidových generátorů, kitů pro radionuklidy a radioaktivně značených přípravků. Doloží se stabilita radiofarmak ve vícedávkových lahvičkách během používání.

Modul 4

Vezme se v úvahu, že toxicita může být spojena s radiační dávkou. V diagnostice jde o následek použití radiofarmak; při léčbě jde o žádoucí vlastnost. Hodnocení bezpečnosti a účinnosti radiofarmak proto musí zohlednit požadavky na léčivé přípravky a aspekty radiační dozimetrie. Doloží se orgánová/tkáňová expozice radiaci. Odhady absorbované radiační dávky se vypočtou podle definovaného, mezinárodně uznávaného systému podle příslušné cesty podání.

Modul 5

Předloží se výsledky klinických hodnocení, pokud přicházejí v úvahu, v opačném případě se toto odůvodní v klinických souhrnech.

2.2 **Prekurzory radiofarmak pro účely radioaktivního značení**

Ve zvláštním případě prekurzoru radiofarmak určeného výhradně pro účely radioaktivního značení je primárním cílem předložit informace, které zohlední možné důsledky nízké účinnosti radioaktivního značení nebo *in vivo* rozkladu radioaktivně značeného produktu, tj. otázky týkající se účinku volného radionuklidu u pacienta. Dále je také nezbytné předložit příslušné informace týkající se bezpečnosti při práci, tj. expozice/vystavení radiaci nemocničního personálu a životního prostředí.

▼M2

Zejména se předloží následující informace, pokud je to možné:

Modul 3

Ustanovení modulu 3 platí, jsou-li uplatnitelná, při registraci prekurzoru radiofarmak tak, jak je definováno výše [písmena a) až i)].

Modul 4

Pokud jde o toxicitu po jedné dávce a po opakovaných dávkách, předloží se výsledky studií provedených v souladu s ustanoveními týkajícími se správné laboratorní praxe stanovenými směrnicemi Rady 87/18/EHS a 88/320/EHS, pokud není odůvodněn jiný postup.

Studie mutagenity radionuklidu nejsou v tomto zvláštním případě považovány za užitečné.

Předloží se informace týkající se chemické toxicity a biodistribuce příslušného „studeného“ nuklidu.

Modul 5

Klinické informace získané ze studií s použitím prekurzoru samotného nejsou považovány ve zvláštním případě prekurzoru radiofarmak určeného výhradně pro účely radioaktivního značení za relevantní.

Předloží se však informace prokazující klinickou prospěšnost prekurzoru radiofarmak po připojení na příslušnou molekulu nosiče.

3. HOMEOPATICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Tento oddíl stanoví zvláštní ustanovení pro použití modulu 3 a 4 pro homeopatické léčivé přípravky, jak jsou definovány v čl. 1 odst. 5.

Modul 3

Ustanovení modulu 3 se použijí pro dokumenty předložené podle článku 15 při zjednodušeném postupu povolování homeopatických léčivých přípravků uvedených v čl. 14 odst. 1, stejně jako na dokumenty pro registraci jiných homeopatických léčivých přípravků uvedených v čl. 16 odst. 1 s následujícími modifikacemi.

a) Názvosloví

Latinský název homeopatické základní látky popsaný v dokumentaci předložené s žádostí o registraci musí být v souladu s latinským názvem Evropského lékopisu nebo, neexistuje-li, úředního lékopisu členského státu. Případně se poskytne tradiční název nebo tradiční názvy používané v každém členském státě.

b) Kontrola výchozích materiálů

Údaje a dokumentace k výchozím materiálům, tj. všem použitým materiálům včetně surovin a meziproduktů až do konečného ředění, zpracovaného do konečného léčivého přípravku, které jsou předkládány s žádostí, musí být doplněny dalšími údaji o homeopatické základní látce.

▼**M2**

Obecné požadavky na jakost se použijí pro veškeré výchozí materiály a suroviny, stejně jako mezistupně výrobního procesu až do konečného ředění, které je zpracováno do konečného léčivého přípravku. Je-li to možné, požaduje se začlenění stanovení obsahu, pokud jsou přítomné toxické látky a pokud nelze jakost kontrolovat v konečném ředění z důvodu jeho vysokého stupně. Každý krok výrobního procesu od výchozích materiálů po konečné ředění, které je zpracováno do konečného léčivého přípravku, musí být plně popsán.

V případě, že je zahrnuto ředění, musí být tyto kroky ředění provedeny podle homeopatických výrobních postupů stanovených v příslušné monografii Evropského lékopisu nebo, neexistuje-li, úředním lékopisu členského státu.

c) Kontrolní zkoušky konečného léčivého přípravku

Obecné požadavky na jakost se použijí pro homeopatické konečné léčivé přípravky, jakákoliv výjimka musí být žadatelem řádně odůvodněna.

Musí být stanovena totožnost a obsah všech toxikologicky významných složek. Lze-li odůvodnit, že identifikace a/nebo stanovení obsahu všech toxikologicky významných složek nejsou možné, např. z důvodu jejich zředění v konečném léčivém přípravku, prokáže se jakost kompletní validací výrobního procesu a procesu ředění.

d) Zkoušky stability

Musí být doložena stabilita konečného léčivého přípravku. Údaje o stabilitě homeopatických základních látek jsou obecně přenosné pro ředění/triturace z nich získané. Pokud není možná identifikace nebo stanovení obsahu účinné látky pro vysoký stupeň ředění, mohou být vzaty v úvahu údaje o stabilitě lékové formy.

Modul 4

Ustanovení modulu 4 se použijí při zjednodušeném postupu povolování homeopatických léčivých přípravků uvedených v čl. 14 odst. 1 s následujícím upřesněním.

Jakákoliv chybějící informace musí být odůvodněna, např. musí být odůvodněno, proč může být uznáno doložení přijatelné úrovně bezpečnosti, přestože některé studie chybí.

4. ROSTLINNÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Se žádostmi pro rostlinné léčivé přípravky se předloží úplná dokumentace, v níž musí být zahrnuty následující zvláštní podrobnosti.

Modul 3

Při registraci rostlinného léčivého přípravku se použijí ustanovení modulu 3, včetně souladu s monografií či monografiemi Evropského lékopisu. Vezme se v úvahu stav vědeckých znalostí v době, kdy je žádost předložena.

▼M2

Zváží se následující aspekty zvláštní pro rostlinné léčivé přípravky:

(1) Rostlinné látky a rostlinné přípravky

Pro účely této přílohy se pojmy „rostlinné látky a rostlinné přípravky“ považují za rovnocenné pojmům „rostlinné drogy a přípravky z rostlinných drog“, jak jsou definovány v Evropském lékopise.

S ohledem na názvosloví rostlinné látky se uvede binomický vědecký název rostliny (rod, druh, odrůda a autor) a případně chemotyp, části rostlin, definice rostlinné látky, ostatní názvy (synonyma uvedená v jiných lékopisech) a laboratorní kód.

S ohledem na názvosloví rostlinného přípravku se uvede binomický vědecký název rostliny (rod, druh, odrůda a autor) a případně chemotyp, části rostlin, definice rostlinného přípravku, poměr rostlinné látky a rostlinného přípravku, rozpouštědlo či rozpouštědla k extrakci, ostatní názvy (synonyma uvedená v jiných lékopisech) a laboratorní kód.

K dokumentaci oddílu o struktuře rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků se uvede fyzikální forma, popis složek se známou léčebnou účinností nebo markerů (molekulární vzorec, relativní molekulová hmotnost, strukturní vzorec, včetně relativní a absolutní stereochemie), stejně jako dalších složek.

K dokumentaci oddílu o výrobci rostlinné látky se uvede jméno, adresa a odpovědnost každého dodavatele, včetně smluvních, a každé navržené místo výroby nebo zařízení, začleněné do pěstování/sběru a zkoušení rostlinné látky, přichází-li v úvahu.

K dokumentaci oddílu o výrobě rostlinného přípravku se uvede jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce, včetně smluvních, a každé navržené místo výroby nebo zařízení, začleněné do výroby a zkoušení rostlinného přípravku, přichází-li v úvahu.

S ohledem na popis výrobního procesu a jeho kontrol pro rostlinnou látku se předloží informace přiměřeně popisující pěstování a sběr rostliny, včetně geografického zdroje léčivé rostliny a kultivace, sklizně, sušení a skladovacích podmínek.

S ohledem na popis výrobního procesu a jeho kontrol pro rostlinný přípravek se předloží informace přiměřeně popisující výrobní proces rostlinného přípravku, včetně popisu zpracování, rozpouštědel a činidel, purifikačních stupňů a standardizace.

S ohledem na vývoj výrobního procesu se předloží stručný souhrn popisující vývoj rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků s přihlédnutím k navržené cestě podání a navrženému použití. Případně se prodiskutují výsledky srovnání fytochemického složení rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků použitých v podpůrných bibliografických podkladech se složením rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků obsažených jako účinná látka či účinné látky v rostlinném léčivém přípravku, který je předmětem žádosti.

▼M2

S ohledem na vyjasnění struktury a dalších vlastností rostlinné látky se uvedou informace o botanické, makroskopické, mikroskopické a fytochemické charakterizaci a v případě potřeby o biologické účinnosti.

S ohledem na vyjasnění struktury a dalších vlastností rostlinného přípravku se uvedou informace o fytochemické a fyzikálně-chemické charakterizaci a v případě potřeby o biologické účinnosti.

Předloží se specifikace pro rostlinnou látku či rostlinné látky a případně rostlinný přípravek či rostlinné přípravky.

Předloží se analytické postupy použité pro zkoušení rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků.

S ohledem na validaci analytických postupů se předloží informace o analytické validaci, včetně experimentálních údajů pro analytické postupy použité pro zkoušení rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků.

S ohledem na analýzy šarží se předloží popis šarží a výsledky analýz šarží pro rostlinnou látku či rostlinné látky a případně rostlinný přípravek či rostlinné přípravky, včetně látek uvedených v lékopise.

Uvede se odůvodnění specifikací rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků.

Předloží se informace o referenčních standardech nebo referenčních materiálech použitých pro zkoušení rostlinné látky či rostlinných látek a případně rostlinného přípravku či rostlinných přípravků.

Pokud je rostlinná látka nebo rostlinný přípravek předmětem monografie, může žadatel požádat o certifikát shody udělovaný Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv.

(2) Rostlinné léčivé přípravky

S ohledem na vývoj složení se předloží stručný souhrn popisující vývoj rostlinného léčivého přípravku, přičemž se přihlédne k navržené cestě podání a navrženému použití. Případně se prodiskutují výsledky srovnání fytochemického složení přípravků použitých v podpůrných bibliografických podkladech se složením rostlinného léčivého přípravku, který je předmětem žádosti.

5. LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PRO VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ

— V případě léčivého přípravku pro vzácná onemocnění ve smyslu nařízení (ES) č. 141/2000 se mohou použít obecná ustanovení části II bodu 6 (výjimečné okolnosti). Žadatel pak musí odůvodnit v neklinických a klinických souhrnech důvody, pro které není možné poskytnout úplné informace, a předložit odůvodnění poměru prospěšnost/riziko daného léčivého přípravku pro vzácná onemocnění.

— Pokud se žadatel o registraci léčivého přípravku pro vzácná onemocnění odvolává na ustanovení čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu ii) a části II bodu 1 této přílohy (dobře zavedené léčebné použití), systematické a dokumentované použití dané látky se může výjimečně odkázat na použití této látky podle ustanovení článku 5 této směrnice.

▼M9

ČÁST IV

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PRO MODERNÍ TERAPII

1. ÚVOD

Žádosti o registraci léčivých přípravků pro moderní terapii definovaných v čl. 2 odst. 1 písm. a) nařízení (ES) č. 1394/2007 musí být v souladu s požadavky na formát (moduly 1, 2, 3, 4 a 5) popsanými v části I této přílohy.

Použijí se technické požadavky pro moduly 3, 4 a 5 na biologické léčivé přípravky podle popisu v části I této přílohy. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro moderní terapii popsané v oddílech 3, 4 a 5 této části vysvětlují, jak se požadavky v části I vztahují na léčivé přípravky pro moderní terapii. Kromě toho byly ve vhodných případech a s přihlédnutím ke specifickým vlastnostem léčivých přípravků pro moderní terapii stanoveny doplňkové požadavky.

Vzhledem ke specifické povaze léčivých přípravků pro moderní terapii je možné stanovit úroveň kvality a neklinické i klinické údaje, které mají být uvedeny v žádosti o registraci, na základě analýzy rizik a v souladu s vědeckými pokyny týkajícími se jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků podle bodu 4 kapitoly „Úvod a obecné zásady“.

Analýza rizik se může vztahovat na celý vývoj. Zohledněny mohou být následující rizikové faktory: původ buněk (autologní, allogenní, xenogenní), schopnost proliferace a/nebo diferenciace a iniciace imunitní odpovědi, úroveň buněčné manipulace, kombinace buněk s bioaktivními molekulami nebo strukturálními materiály, charakter léčivých přípravků pro genovou terapii, míra schopnosti replikace u virů nebo mikroorganismů používaných *in vivo*, úroveň začlenění sekvencí nukleových kyselin nebo genů do genomu, dlouhodobé působení, riziko onkogenicity a způsob podání nebo použití.

Při analýze rizik mohou být rovněž zohledněny relevantní dostupné neklinické a klinické údaje nebo zkušenosti s jinými souvisejícími léčivými přípravky pro moderní terapii.

Případné odchylky od požadavků této přílohy musí být vědecky odůvodněny v modulu 2 dokumentace k žádosti. Výše uvedená analýza rizik musí být v případě použití rovněž uvedena a popsána v modulu 2. V tomto případě je nutné uvést použitou metodiku, charakter zjištěných rizik a důsledky plynoucí z přístupu založeného na analýze rizik pro program vývoje a hodnocení a je zapotřebí popsat případné odchylky od požadavků této přílohy vyplývající z analýzy rizik.

2. DEFINICE

Pro účely této přílohy se kromě definicí uvedených v nařízení (ES) č. 1394/2007 použijí definice stanovené v oddílech 2.1 a 2.2.

2.1 **Léčivý přípravek pro genovou terapii**

Léčivým přípravkem pro genovou terapii se rozumí biologický léčivý přípravek, který má následující vlastnosti:

a) obsahuje účinnou látku, která obsahuje rekombinantní nukleovou kyselinu používanou u lidí nebo podávanou lidem k regulaci, reparaci, výměně, doplnění nebo odstranění genetické sekvence, nebo z takové rekombinantní nukleové kyseliny sestává;

▼M9

b) jeho terapeutický, profylaktický nebo diagnostický účinek se vztahuje přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou obsahuje, nebo na produkt genetické exprese této sekvence.

Léčivé přípravky pro genovou terapii nezahrnují vakcíny proti infekčním onemocněním.

2.2 **Léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii**

Léčivým přípravkem pro somatobuněčnou terapii se rozumí biologický léčivý přípravek, který má následující vlastnosti:

a) obsahuje buňky nebo tkáně, které byly předmětem zásadní manipulace, čímž došlo ke změně biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností relevantních pro zamýšlené klinické použití, nebo buňky nebo tkáně, které nejsou určeny k použití pro stejnou základní funkci (stejné základní funkce) u příjemce a dárce, nebo z takových buněk nebo tkání sestává;

b) je představen s tím, že má vlastnosti pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku v případě onemocnění na základě farmakologického, imunologického nebo metabolického působení svých buněk nebo tkání, nebo je za tímto účelem používán u lidí nebo podáván lidem.

Pro účely písmene a) se zejména manipulace uvedené v příloze I nařízení (ES) č. 1394/2007 nepovažují za zásadní manipulace.

3. ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY TÝKAJÍCÍ SE MODULU 3

3.1 **Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii**

Uvede se popis systému sledovatelnosti, který hodlá držitel rozhodnutí o registraci vytvořit a udržovat, aby zajistil možnost sledování jednotlivého přípravku a jeho výchozích materiálů a surovin včetně všech látek přicházejících do styku s buňkami nebo tkáněmi, které může obsahovat, od zdroje, přes výrobu, balení, skladování, přepravu, až po dodání do nemocnice, zařízení nebo soukromé ordinace, kde je přípravek používán.

Systém sledovatelnosti musí být komplementární a slučitelný s požadavky stanovenými ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES ([1]), pokud jde o lidské buňky a tkáně s výjimkou krevních buněk, a ve směrnici 2002/98/ES, pokud jde o lidské krevní buňky.

3.2 **Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii**

3.2.1 *Úvod: konečný přípravek, účinná látka a výchozí materiály*

3.2.1.1 Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující sekvenci/sekvence rekombinantní nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaný mikroorganismus/mikroorganismy nebo virus/viry

Konečný léčivý přípravek sestává ze sekvence/sekvencí nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaného mikroorganismu/mikroorganismů nebo viru/virů v konečném vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití. Konečný léčivý přípravek může být kombinován se zdravotnickým prostředkem nebo aktivním implantabilním zdravotnickým prostředkem.

([1]) Úř. věst. L 102, 7.4.2004, s. 48.

▼M9

Účinná látka sestává ze sekvence/sekvencí nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaného mikroorganismu/mikroorganismů nebo viru/virů.

3.2.1.2 Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující geneticky modifikované buňky

Konečný léčivý přípravek sestává z geneticky modifikovaných buněk v konečném vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití. Konečný léčivý přípravek může být kombinován se zdravotnickým prostředkem nebo aktivním implantabilním zdravotnickým prostředkem.

Účinná látka sestává z buněk geneticky modifikovaných jedním z přípravků popsaných v bodě 3.2.1.1 výše.

3.2.1.3 V případě přípravků sestávajících z virů nebo virových vektorů jsou výchozími materiály složky, z nichž je virový vektor získán, tj. matečná inokula viru / virového vektoru nebo plasmidy použité k transfekci hostitelských (packaging) buněk a banka základních buněk od těchto hostitelských buněk.

3.2.1.4 V případě přípravků sestávajících z plasmidů, nevirových vektorů a geneticky modifikovaného mikroorganismu/mikroorganismů s výjimkou virů nebo virových vektorů jsou výchozími materiály složky použité k vygenerování produkční buňky, tj. plasmid, hostitelská bakterie a banka základních buněk rekombinantních mikrobiálních buněk.

3.2.1.5 V případě geneticky modifikovaných buněk jsou výchozími materiály složky používané k získání geneticky modifikovaných buněk, tj. výchozí materiály k produkci vektorových, vektorových a lidských nebo zvířecích buněk. Od systému banky použitého k produkci vektoru se použijí zásady správné výrobní praxe.

3.2.2 *Zvláštní požadavky*

Kromě požadavků stanovených v oddíle 3.2.1 a 3.2.2 části I této přílohy se použijí následující požadavky:

a) Poskytnou se informace o všech výchozích materiálech použitých k výrobě účinné látky, včetně přípravků nezbytných pro genetickou modifikaci lidských nebo zvířecích buněk a podle potřeby následnou kultivaci a konzervaci geneticky modifikovaných buněk, s ohledem na případnou absenci purifikačních kroků.

b) V případě přípravků obsahujících mikroorganismus nebo virus se poskytnou údaje o genetické modifikaci, sekvenční analýze, oslabení virulence, tropismu pro zvláštní tkáně a typy buněk, závislosti mikroorganismu nebo viru na buněčném cyklu, patogenitě a vlastnostech rodičovského kmene.

c) V příslušných oddílech dokumentace musí být popsány nečistoty z výrobního procesu a nečistoty související s přípravkem, zejména virové kontaminanty schopné replikace, pokud daný vektor nemá být schopen replikace.

d) V případě plasmidů se kvantifikují různé formy plasmidů po celou dobu použitelnosti přípravku.

e) V případě geneticky modifikovaných buněk se zkoušejí vlastnosti buněk před genetickou modifikací a po ní a před případnými následnými postupy zmrazení/skladování a po nich.

V případě geneticky modifikovaných buněk se kromě zvláštních požadavků na léčivé přípravky pro genovou terapii použijí jakostní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství (viz oddíl 3.3).

▼M9

3.3 **Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství**

3.3.1 *Úvod: konečný přípravek, účinná látka a výchozí materiály*

Konečný léčivý přípravek sestává z účinné látky ve vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití a v konečné kombinaci v případě kombinovaných léčivých přípravků pro moderní terapii.

Účinná látka se skládá z upravených buněk a/nebo tkání.

Za výchozí materiály se považují další látky (např. nosné struktury, matrice, zdravotnické prostředky, biomateriály, biomolekuly a/nebo jiné složky) v kombinaci s manipulovanými buňkami, jichž jsou integrální součástí, ovšem nemusí být biologického původu.

Materiály použité při výrobě účinné látky (např. kultivační média, růstové faktory), které nemají být součástí účinné látky, se považují za suroviny.

3.3.2 *Zvláštní požadavky*

Kromě požadavků stanovených v oddílech 3.2.1 a 3.2.2 části I této přílohy se použijí následující požadavky:

3.3.2.1 Výchozí materiály

a) Poskytnou se souhrnné informace o darování, odběru a vyšetření lidských tkání a buněk v souladu se směrnicí 2004/23/ES, použitých jako výchozí materiály. Pokud jsou jako výchozí materiály použity jiné než zdravé buňky nebo tkáně (např. rakovinné tkáně), musí se jejich použití zdůvodnit.

b) Pokud jsou vytvářeny směsi allogenních buněčných populací, popíšou se způsoby vytváření směsí a opatření k zajištění sledovatelnosti.

c) V rámci validace výrobního procesu, charakterizace účinné látky a konečného přípravku, vývoje zkoušek, stanovení specifikací a stability je nutné zohlednit potenciální variabilitu způsobenou lidskými nebo zvířecími tkáněmi a buňkami.

d) V případě xenogenních přípravků pocházejících z živočišných buněk se poskytnou informace o původu zvířat (například zeměpisný původ, chov zvířat, stáří), zvláštních kritériích přijatelnosti, opatřeních k prevenci a sledování infekcí u zvířecích zdrojů/dárců, zkoušení zvířat na přítomnost infekčních agens, včetně vertikálně přenášených mikroorganismů a virů, a důkazy o vhodnosti chovných zařízení.

e) V případě přípravků pocházejících z buněk geneticky modifikovaných zvířat se popíšou zvláštní vlastnosti buněk související s genetickou modifikací. Uvede se podrobný popis metodiky tvorby a charakterizace transgenního zvířete.

f) V případě genetické modifikace buněk se použijí technické požadavky uvedené v oddíle 3.2.

g) Uvede se popis a odůvodnění v případě zkoušení nějaké další látky (nosné struktury, matrice, zdravotnické prostředky, biomateriály, biomolekuly nebo jiné složky) v kombinaci s upravenými buňkami, jichž jsou integrální součástí.

▼M9

h) V případě nosných struktur, matric a zdravotnických prostředků, na které se vztahuje definice zdravotnického prostředku nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, se uvedou informace požadované v rámci oddílu 3.4 pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii.

3.3.2.2 Výrobní proces

a) Výrobní proces musí být validován, aby se zajistila shoda mezi jednotlivými šaržemi a shoda procesů, funkční integrita buněk během celé výroby a přepravy až do okamžiku aplikace nebo podání a náležitý stav diferenciace.

b) Pokud jsou buňky kultivovány přímo uvnitř matrice, nosné struktury nebo zdravotnického prostředku nebo na matrici, nosné struktuře nebo zdravotnickém prostředku, uvedou se informace o validaci procesu kultivace buněk, pokud jde o pěstování buněk, funkci a integritu kombinace.

3.3.2.3 Charakterizace a strategie kontroly

a) Uvedou se podstatné informace o charakterizaci buněčné populace nebo směsi buněk s ohledem na totožnost, čistotu (např. cizí mikrobiální agens a buněčné kontaminanty), životaschopnost, účinnost, karyologii a tumorogenitu a způsobilost pro zamýšlené léčebné použití. Prokáže se genetická stabilita buněk.

b) Uvedou se kvalitativní a pokud možno kvantitativní údaje o nečistotách souvisejících s přípravkem a nečistotách z výrobního procesu a o všech materiálech, které by mohly během výroby vyvolat přítomnost rozkladných produktů. Musí být odůvodněn rozsah stanovení nečistot.

c) Pokud určité zkoušky pro propuštění nelze provést na účinné látce nebo konečném přípravku, ale pouze na klíčových meziproduktech a/nebo jako zkoušky v průběhu výrobního procesu, je nutné uvést odůvodnění.

d) Pokud jsou jako složky přípravku pocházejícího z buněk přítomny biologicky aktivní molekuly (jako růstové faktory, cytokiny), je nutné charakterizovat jejich dopad a interakci s jinými složkami účinné látky.

e) Je-li součástí zamýšlené funkce trojrozměrná struktura, musí být součástí charakterizace pro tyto přípravky pocházející z buněk stav diferenciace, strukturální a funkční uspořádání buněk a případně vytvořená extracelulární matrice. Podle potřeby se fyzikálněchemická charakterizace doplní neklinickými hodnoceními.

3.3.2.4 Pomocné látky

V případě pomocné látky / pomocných látek používané/používaných v buněčných nebo tkáňových léčivých přípravcích (např. složky transportního média) se použijí požadavky na nové pomocné látky stanovené v části I této přílohy, pokud neexistují údaje o interakcích mezi buňkami nebo tkáněmi a pomocnými látkami.

3.3.2.5 Vývojové studie

Popis vývojového programu se musí týkat volby materiálů a procesů. Zejména musí být pojednáno o integritě buněčné populace v konečném složení.

3.3.2.6 Referenční materiály

Musí být doložen a charakterizován referenční standard, podstatný a specifický pro danou účinnou látku a/nebo konečný přípravek.

▼M9

3.4 **Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro moderní terapii obsahující zdravotnické prostředky**

3.4.1 *Léčivý přípravek pro moderní terapii obsahující zdravotnické prostředky podle článku 7 nařízení (ES) č. 1394/2007*

Uvede se popis fyzikálních vlastností a účinku přípravku a popis metod vývoje přípravku.

Uvede se popis interakce a kompatibility mezi geny, buňkami a/nebo tkáněmi a strukturálními složkami.

3.4.2 *Kombinované léčivé přípravky pro moderní terapii podle čl. 2 odst. 1 písm. d) nařízení (ES) č. 1394/2007*

Pro buněčnou nebo tkáňovou část kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii se použijí zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství uvedené v oddíle 3.3 a v případě geneticky modifikovaných buněk se použijí zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii uvedené v oddíle 3.2.

Zdravotnický prostředek nebo aktivní implantabilní zdravotnický prostředek může být integrální součástí účinné látky. V případě, že je zdravotnický prostředek nebo aktivní implantabilní zdravotnický prostředek v okamžiku výroby, aplikace nebo podání konečného přípravku kombinován s příslušnými buňkami, považuje se za integrální součást konečného přípravku.

Uvedou se informace týkající se zdravotnického prostředku nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku (který je integrální součástí účinné látky nebo konečného přípravku), jež jsou podstatné pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii. Tyto informace zahrnují:

a) Informace o volbě a zamýšlené funkci zdravotnického prostředku nebo implantabilního zdravotnického prostředku a o prokázání kompatibility daného zdravotnického prostředku s jinými složkami přípravku.

b) Prokázání shody zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, se základními požadavky stanovenými v příloze I směrnice Rady 93/42/EHS ([1]) nebo shody aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, se základními požadavky stanovenými v příloze 1 směrnice Rady 90/385/EHS ([2]).

c) Případně prokázání souladu zdravotnického prostředku nebo implantabilního zdravotnického prostředku s požadavky týkajícími se BSE/TSE stanovenými ve směrnici Komise 2003/32/ES ([3]).

d) Jsou-li k dispozici, výsledky případného posouzení zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, které provedl oznámený subjekt v souladu se směrnicí 93/42/EHS nebo 90/385/EHS.

Oznámený subjekt, který provedl posouzení podle písmene d) tohoto oddílu, poskytne na vyzvání příslušného orgánu, který danou žádost posuzuje, veškeré informace související s výsledky posouzení v souladu se směrnicí 93/42/EHS nebo 90/385/EHS. Může se jednat o informace a dokumenty obsažené v dotčené žádosti o posouzení shody, podstatné pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii jako celku.

([1]) Úř. věst. L 169, 12.7.1993, s. 1.
([2]) Úř. věst. L 189, 20.7.1990, s. 17.
([3]) Úř. věst. L 105, 26.4.2003, s. 18.

▼M9

4. ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY TÝKAJÍCÍ SE MODULU 4

4.1 **Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii**

Z důvodu jedinečných a rozmanitých strukturálních a biologických vlastností léčivých přípravků pro moderní terapii nemusí být požadavky části I modulu 4 této přílohy ohledně farmakologických a toxikologických zkoušek léčivých přípravků vždy vhodné. Technické požadavky v oddílech 4.1, 4.2 a 4.3 níže vysvětlují, jak se požadavky uvedené v části I této přílohy vztahují na léčivé přípravky pro moderní terapii. Ve vhodných případech a s přihlédnutím ke specifickým vlastnostem léčivých přípravků pro moderní terapii byly stanoveny doplňkové požadavky.

V neklinickém přehledu musí být vysvětleno a opodstatněno odůvodnění neklinického vývoje a kritéria použitá pro výběr příslušných druhů a modelů (*in vitro* a *in vivo*). Zvolený zvířecí model/modely může zahrnovat zvířata se sníženou imunitou, zvířata s cíleně inaktivovaným (*knock-out*) genem, či zvířata humanizovaná nebo transgenní. Zváží se použití homologních modelů (např. buňky myši analyzované u myší) nebo modely napodobující onemocnění, zejména pro studie imunogenity a imunotoxicity.

Kromě požadavků uvedených v části I se musí prokázat bezpečnost, vhodnost a biokompatibilita všech strukturálních složek (jako jsou matrice, nosné struktury a zdravotnické prostředky) a případných dalších látek (jako jsou buněčné přípravky, biomolekuly, biomateriály a chemické látky), které jsou přítomny v konečném přípravku. Zohlední se jejich fyzikální, mechanické, chemické a biologické vlastnosti.

4.2 **Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii**

Za účelem určení rozsahu a typu neklinických studií nezbytných ke stanovení vhodné úrovně neklinických údajů o bezpečnosti musí být přihlédnuto k charakteru a typu léčivého přípravku pro genovou terapii.

4.2.1 *Farmakologie*

a) Poskytnou se studie o působení *in vitro* a *in vivo* týkající se navrženého léčebného použití (tj. farmakodynamické studie pro „průkaz koncepce“), s použitím modelů u příslušných druhů zvířat, které mají prokázat, že sekvence nukleové kyseliny dosáhne svého zamýšleného cíle (cílového orgánu nebo buněk) a uskuteční svou zamýšlenou funkci (úroveň exprese a funkční působení). Poskytnou se údaje o trvání účinku sekvence nukleové kyseliny a o navržených schématech dávkování v klinických studiích.

b) Cílená selektivita: Pokud má léčivý přípravek pro genovou terapii působit selektivně nebo cíleně, poskytnou se studie k potvrzení specificity a trvání působení a účinnosti v cílových buňkách a tkáních.

4.2.2 *Farmakokinetika*

a) Studie biodistribuce musí zahrnovat hodnocení persistence, clearance a mobilizace. Dále se studie biodistribuce musí zabývat rizikem přenosu přes zárodečnou linii.

b) Společně s posouzením rizika pro životní prostředí se poskytnou údaje o hodnocení vylučování a rizika přenosu na třetí strany, není-li jejich neposkytnutí řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.

▼M9

4.2.3 *Toxikologie*

a) Posoudí se toxicita konečného léčivého přípravku pro genovou terapii. Kromě toho se v závislosti na typu přípravku zohlední jednotlivá zkoušení účinné látky a pomocných látek a zhodnotí se účinek *in vivo* u látek odvozených od exprimované sekvence nukleové kyseliny, které nejsou určeny pro fyziologickou funkci.

b) Studie toxicity po jedné dávce mohou být kombinovány s farmakologickými a farmakokinetickými studiemi bezpečnosti, např. k hodnocení persistence.

c) Studie toxicity po opakovaných dávkách se poskytnou v případech, že je zamýšleno opakované dávkování u lidí. Způsob a schéma podávání musí přesně odpovídat plánovanému klinickému dávkování. V případech, kdy jednorázové dávkování může u lidí způsobit prodloužené působení sekvence nukleové kyseliny, se zváží studie toxicity po opakovaných dávkách. Trvání studií může být delší než v případě standardních studií toxicity v závislosti na persistenci léčivého přípravku pro genovou terapii a očekávaných potenciálních rizicích. Poskytne se odůvodnění doby trvání.

d) Musí být prozkoumána genotoxicita. Nicméně standardní studie genotoxicity se provádějí pouze v případech, kdy jsou nezbytné pro zkoušky určité nečistoty nebo složky přenašeče.

e) Musí být prozkoumána karcinogenita. Standardní celoživotní studie karcinogenity u hlodavců se nepožadují. Nicméně musí být v závislosti na typu přípravku zhodnocen v příslušných modelech *in vivo* / *in vitro* tumorogenní potenciál.

f) Reprodukční a vývojová toxicita: Poskytnou se studie účinků na fertilitu a reprodukční funkci. Poskytnou se studie embryonální/fetální a perinatální toxicity a studie přenosu přes zárodečnou linii, není-li jejich neposkytnutí řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.

g) Doplňkové studie toxicity

— Studie integrace: Pro každý léčivý přípravek pro genovou terapii se poskytnou studie integrace, pokud není neposkytnutí těchto studií vědecky odůvodněno, např. protože sekvence nukleových kyselin neproniknou do buněčného jádra. Studie integrace se provedou v případě léčivých přípravků pro genovou terapii, u nichž se sice neočekává schopnost integrace, avšak údaje o biodistribuci naznačují riziko přenosu přes zárodečnou linii.

— Imunogenita a imunotoxicita: Prozkoumají se potenciální imunogenní a imunotoxické účinky.

4.3 **Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství**

4.3.1 *Farmakologie*

a) Primární farmakologické studie musí být schopny doložit průkaz koncepce. Prozkoumá se interakce přípravků pocházejících z buněk s okolní tkání.

b) Stanoví se množství přípravku potřebné k dosažení předpokládaného účinku/efektivní dávka a v závislosti na typu přípravku frekvence podávání.

▼M9

c) Zohlední se sekundární farmakologické studie ke zhodnocení potenciálních fyziologických účinků, které nesouvisí s předpokládaným léčebným účinkem léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii a přípravku tkáňového inženýrství nebo dalších látek, neboť kromě sledované bílkoviny/bílkovin může dojít k vyloučení biologicky aktivních molekul, nebo sledovaná bílkovina/bílkoviny může mít nežádoucí cílová místa.

4.3.2 *Farmakokinetika*

a) Nepožadují se konvenční farmakokinetické studie k hodnocení absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování. Nicméně se zhodnotí parametry jako životaschopnost, délka života, distribuce, růst, diferenciace a migrace, není-li jejich nezhodnocení řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.

b) V případě léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii a přípravků tkáňového inženýrství, které produkují systémově aktivní biomolekuly, se prozkoumá distribuce, trvání a úroveň exprese těchto molekul.

4.3.3 *Toxikologie*

a) Posoudí se toxicita konečného přípravku. Zohlední se jednotlivá zkoušení účinné látky/účinných látek, pomocných látek, dalších látek a případných nečistot z výrobního procesu.

b) Trvání pozorování může být delší než v případě standardních studií toxicity a zohlední se rovněž očekávaná životnost léčivého přípravku, společně s jeho farmakodynamickým a farmakokinetickým profilem. Poskytne se odůvodnění doby trvání.

c) Konvenční studie karcinogenity a genotoxicity se nepožadují, pouze v souvislosti s tumorogenním potenciálem přípravku.

d) Prozkoumají se potenciální imunogenní a imunotoxické účinky.

e) V případě přípravků pocházejících z buněk a obsahujících zvířecí buňky se musí vyřešit související specifické otázky týkající se bezpečnosti, jako je přenos xenogenních patogenů na člověka.

5. ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY TÝKAJÍCÍ SE MODULU 5

5.1 **Zvláštní požadavky na všechny léčivé přípravky pro moderní terapii**

5.1.1 Zvláštní požadavky v tomto oddíle části IV jsou doplňkovými požadavky k požadavkům stanoveným v modulu 5 v části I této přílohy.

5.1.2 Pokud klinická aplikace léčivých přípravků pro moderní terapii vyžaduje zvláštní souběžnou léčbu a zahrnuje chirurgické zákroky, léčebný postup se zhodnotí a popíše jako celek. Poskytnou se informace o standardizaci a optimalizaci těchto postupů během klinického vývoje.

Pokud mohou mít zdravotnické prostředky použité během chirurgických zákroků k aplikaci, implantaci nebo podání léčivého přípravku pro moderní terapii dopad na účinnost nebo bezpečnost léčivého přípravku pro moderní terapii, poskytnou se informace o těchto zdravotnických prostředcích.

Stanoví se specifická odborná způsobilost nutná k provedení aplikace, implantace, podání nebo navazujících opatření. Podle potřeby se poskytne plán proškolení zdravotnických pracovníků ohledně postupů použití, aplikace, implantace nebo podání těchto přípravků.

▼M9

5.1.3 Vzhledem k tomu, že se s ohledem na povahu léčivých přípravků pro moderní terapii může jejich výrobní proces v průběhu klinického vývoje změnit, mohou být požadovány doplňkové studie k prokázání srovnatelnosti.

5.1.4 V průběhu klinického vývoje musí být vyřešena rizika vyplývající z potenciálních infekčních agens nebo použití materiálu živočišného původu a opatření přijatá ke snížení takových rizik.

5.1.5 Volba dávek a rozvrh použití jsou stanoveny na základě studií dávkování.

5.1.6 Účinnost navržených indikací musí být podložena příslušnými výsledky z klinických studií s využitím klinicky významných parametrů pro zamýšlené použití. V určitých klinických podmínkách může být požadován důkaz dlouhodobé účinnosti. Poskytne se strategie hodnocení dlouhodobé účinnosti.

5.1.7 V plánu řízení rizika musí být uvedena strategie dlouhodobého sledování bezpečnosti a účinnosti.

5.1.8 V případě kombinovaných léčivých přípravků pro moderní terapii jsou studie bezpečnosti a účinnosti navrženy a prováděny pro kombinovaný přípravek jako celek.

5.2 **Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii**

5.2.1 *Farmakokinetické studie u lidí*

Farmakokinetické studie u lidí zahrnují následující aspekty:

a) studie vylučování k řešení otázky vylučování léčivých přípravků pro genovou terapii;

b) studie biodistribuce;

c) farmakokinetické studie léčivého přípravku a funkčních skupin odpovědných za expresi genů (např. exprimované bílkoviny nebo reprezentativní „podpisové“ genomové sekvence).

5.2.2 *Farmakodynamické studie u lidí*

Farmakodynamické studie u lidí se musí zabývat expresí a funkcí sekvence nukleové kyseliny po podání léčivého přípravku pro genovou terapii.

5.2.3 *Studie bezpečnosti*

Studie bezpečnosti se zabývají následujícími aspekty:

a) výskytem vektoru schopného replikace;

b) výskytem nových kmenů;

c) přeskupením stávajících genomových sekvencí;

d) neoplastickou proliferací způsobenou inzerční mutagenicitou.

5.3 **Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii**

5.3.1 *Léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii, u nichž je způsob účinku založen na produkci definované aktivní molekuly/molekul*

V případě léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii, u nichž je způsob účinku založen na produkci definované aktivní molekuly/molekul, je nutné se pokud možno zabývat farmakokinetickým profilem (zejména distribucí, trváním a úrovní exprese) těchto molekul.

▼M9

5.3.2 *Biodistribuce, persistence a dlouhodobé přihojení (engraftment) složek léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii*

V průběhu klinického vývoje je nutné se zabývat biodistribucí, persistencí a dlouhodobým přihojením složek léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii.

5.3.3 *Studie bezpečnosti*

Studie bezpečnosti se zabývají následujícími aspekty:

a) distribucí a přihojením po podání;

b) ektopickým přihojením;

c) onkogenní transformací a věrností buněk/tkání k příslušné linii.

5.4 **Zvláštní požadavky na přípravky tkáňového inženýrství**

5.4.1 *Farmakokinetické studie*

Pokud pro přípravky tkáňového inženýrství nejsou relevantní konvenční farmakokinetické studie, je nutné se v průběhu klinického vývoje zabývat biodistribucí, persistencí a rozkladem složek přípravků tkáňového inženýrství.

5.4.2 *Farmakodynamické studie*

Farmakodynamické studie musí být navrženy a uzpůsobeny s ohledem na specifické vlastnosti přípravků tkáňového inženýrství. Poskytne se doklad o průkazu koncepce a kinetice přípravku k dosažení zamýšlené regenerace, reparace nebo výměny. Zohlední se vhodné farmakodynamické markery související se zamýšlenou funkcí/funkcemi a strukturou.

5.4.3 *Studie bezpečnosti*

Použije se oddíl 5.3.3.

▼B

PŘÍLOHA II

ČÁST A

Zrušené směrnice s jejich následnými změnami (podle článku 128)

Směrnice Rady 65/65/EHS (Úř. věst. 22, 9.2.1965, s. 369/65)

Směrnice Rady 66/454/EHS (Úř. věst. 144, 5.8.1966, s. 2658/66)

Směrnice Rady 75/319/EHS (Úř. věst. L 147, 9.6.1975, s. 13)

Směrnice Rady 83/570/EHS (Úř. věst. L 332, 28.11.1983, s. 1)

Směrnice Rady 87/21/EHS (Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 36)

Směrnice Rady 89/341/EHS (Úř. věst. L 142, 25.5.1989, s. 11)

Směrnice Rady 92/27/EHS (Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 8)

Směrnice Rady 93/39/EHS (Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 22)

Směrnice Rady 75/318/EHS (Úř. věst. L 147, 9.6.1975, s. 1)

Směrnice Rady 83/570/EHS

Směrnice Rady 87/19/EHS (Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 31)

Směrnice Rady 89/341/EHS

Směrnice Komise 91/507/EHS (Úř. věst. L 270, 26.9.1991, s. 32)

Směrnice Rady 93/39/EHS

Směrnice Komise 1999/82/ES (Úř. věst. L 243, 15.9.1999, s. 7)

Směrnice Komise 1999/83/ES (Úř. věst. L 243, 15.9.1999, s. 9)

Směrnice Rady 75/319/EHS

Směrnice Rady 78/420/EHS (Úř. věst. L 123, 11.5.1978, s. 26)

Směrnice Rady 83/570/EHS

Směrnice Rady 89/341/EHS

Směrnice Rady 92/27/EHS

Směrnice Rady 93/39/EHS

Směrnice Komise 2000/38/ES (Úř. věst. L 139, 10.6.2000, s. 28)

Směrnice Rady 89/342/EHS (Úř. věst. L 142, 25.5.1989, s. 14)

Směrnice Rady 89/343/EHS (Úř. věst. L 142, 25.5.1989, s. 16)

Směrnice Rady 89/381/EHS (Úř. věst. L 181, 28.6.1989, s. 44)

Směrnice Rady 92/25/EHS (Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 1)

Směrnice Rady 92/26/EHS (Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 5)

Směrnice Rady 92/27/EHS

Směrnice Rady 92/28/EHS (Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 13)

Směrnice Rady 92/73/EHS (Úř. věst. L 297, 13.10.1992, s. 8)

▼B

ČÁST B

Lhůty pro provedení do vnitrostátního práva (podle článku 128)

Směrnice	Lhůta pro provedení
Směrnice 65/65/EHS	31. prosinec 1966
Směrnice 66/454/EHS	–
Směrnice 75/318/EHS	21. listopad 1976
Směrnice 75/319/EHS	21. listopad 1976
Směrnice 78/420/EHS	–
Směrnice 83/570/EHS	31. říjen 1985
Směrnice 87/19/EHS	1. červenec 1987
Směrnice 87/21/EHS	1. červenec 1987 1. leden 1992 ([1])
Směrnice 89/341/EHS	1. leden 1992
Směrnice 89/342/EHS	1. leden 1992
Směrnice 89/343/EHS	1. leden 1992
Směrnice 89/381/EHS	1. leden 1992
Směrnice 91/507/EHS	1. leden 1992 ([2]) 1. leden 1995 ([3])
Směrnice 92/25/EHS	1. leden 1993
Směrnice 92/26/EHS	1. leden 1993
Směrnice 92/27/EHS	1. leden 1993
Směrnice 92/28/EHS	1. leden 1993
Směrnice 92/73/EHS	31. prosinec 1993
Směrnice 93/39/EHS	1. leden 1995 ([4]) 1. leden 1998 ([5])
Směrnice 1999/82/ES	1. leden 2000
Směrnice 1999/83/ES	1. březen 2000
Směrnice 2000/38/ES	5. prosinec 2001

([1]) Lhůta pro provedení platná pro Řecko, Španělsko a Portugalsko.
([2]) Kromě oddílu A bodu 3.3 v části II přílohy.
([3]) Lhůta pro provedení platná pro oddíl A bod 3.3 v části II přílohy.
([4]) Kromě čl. 1 odst. 6.
([5]) Lhůta pro provedení platná pro čl. 1 odst. 7.

▼B

PŘÍLOHA III

SROVNÁVACÍ TABULKA

Tato směrnice	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 odst. 1 až 3	Čl. 1 odst. 1 až 3										
Čl. 1 odst. 4			Příloha	Čl. 1 odst. 1 a 2							
Čl. 1 odst. 5											Článek 1
Čl. 1 odst. 6 až 9					Čl. 1 odst. 2						
Čl. 1 odst. 10						Čl. 1 odst. 1					
Čl. 1 odst. 11 až 16			Čl. 29b odst. 1								
Čl. 1 odst. 17 a 18							Čl. 1 odst. 2				
Čl. 1 odst. 19								Čl. 1 odst 2 2. věta			
Čl. 1 odst. 20 až 26									Čl. 1 odst. 2		
Čl. 1 odst. 27			Čl. 8 odst. 1								
Čl. 1 odst. 28			Čl. 10 odst. 1								

▼B

Tato směrnice	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
Článek 2	Čl. 2 odst. 1										
Čl. 3 odst. 1 a 2	Čl. 1 odst. 4 a 5 Čl. 2 odst. 3 1. odrážka										
Čl. 3 odst. 3 a 4	Čl. 2 odst 3 2. a 3. odrážka										
Čl. 3 odst. 5					Čl. 1 odst. 1						
Čl. 3 odst. 6						Čl. 1 odst. 2					
Čl. 4 odst. 1					Čl. 1 odst. 3						
Čl. 4 odst. 2						Čl. 1 odst. 3					
Čl. 4 odst. 3	Čl. 3, 2. pododst.										
Čl. 4 odst. 4	Článek 6										
Článek 5	Čl. 2 odst. 4										
Čl. 6 odst. 1	Čl. 3 odst. 1										
Čl. 6 odst. 2					Čl. 2, 1. věta						

▼B

Tato směrnice	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
Článek 7					Čl. 2, 2. věta						
Čl. 8 odst. 1 a 2	Čl. 4 odst. 1 a 2										
Čl. 8 odst. 3 písm. a) až e)	Čl. 4 odst. 3 bod 1 až 5	Čl. 1 odst. 1									
Čl. 8 odst. 3 písm. f) až i)	Čl. 4 odst. 3 bod 6 až 8.1										
Čl. 8 odst. 3 písm. j) až l)	Čl. 4 odst. 3 bod 9 až 11										
Článek 9					Článek 3						
Čl. 10 odst. 1	Čl. 4 odst. 3 bod 8.2										
Čl. 10 odst. 2		Čl. 1 odst. 2									
Čl. 11 bod 1 až 5.3	Čl. 4a bod 1 až 5.3										
Čl. 11 bod 5.4	Čl. 4a bod 5.4			Článek 3							

▼B

Tato směrnice	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 bod 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 bod 8 až 9					Článek 4						
Čl. 12 odst. 1			Článek 1								
Čl. 12 odst. 2 a 3			Článek 2								
Článek 13											Čl. 6 odst. 1 a 2
Čl. 14 odst. 1 a 2											Čl. 7 odst 1 a 4
Čl. 14 odst. 3											Čl. 4 odst. 2
Článek 15											Článek 8
Článek 16											Článek 9
Článek 17	Článek 7										
Článek 18	Článek 7a										
Článek 19			Článek 4								
Článek 20			Článek 5								

▼B

Tato směrnice	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
Článek 21	Článek 4b										
Článek 22	Čl. 10 odst. 2										
Článek 23	Článek 9a										
Článek 24	Čl. 10 odst. 1										
Článek 25	Článek 9										
Článek 26	Článek 5										
Článek 27			Článek 8								
Čl. 28 odst. 1			Čl. 9 odst. 3								
Čl. 28 odst. 2			Čl. 9 odst. 1								
Čl. 28 odst. 3			Čl. 9 odst. 2								
Čl. 28 odst. 4			Čl. 9 odst. 4								
Článek 29			Článek 10								
Článek 30			Článek 11								
Článek 31			Článek 12								
Článek 32			Článek 13								
Článek 33			Čl. 14 odst. 1								
Článek 34			Čl. 14 odst. 2 až 4								
Článek 35			Článek 15								

▼B

Tato směrnice	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
Článek 36			Článek 15a								
Článek 37			Článek 15b								
Článek 38			Článek 15c								
Článek 39			Čl. 14 odst. 5								
Článek 40			Článek 16								
Článek 41			Článek 17								
Článek 42			Článek 18								
Článek 43			Čl. 20 odst. 1								
Článek 44			Čl. 20 odst. 2								
Článek 45			Čl. 20 odst. 3								
Článek 46			Článek 19								
Článek 47			Článek 19a								
Článek 48			Článek 21								
Článek 49			Článek 23								
Článek 50			Článek 24								
Čl. 51 odst. 1 a 2			Čl. 22 odst. 1								
Čl. 51 odst. 3			Čl. 22 odst. 2								
Článek 52			Článek 25								
Článek 53											Článek 3

▼B

Tato směrnice	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
Článek 54									Čl. 2 odst. 1		
Článek 55									Článek 3		
Článek 56									Čl. 4 odst. 1		
Článek 57									Čl. 5 odst. 2		
Článek 58									Článek 6		
Článek 59									Čl. 7 odst. 1 a 2		
Článek 60									Čl. 5 odst. 1 a čl. 9		
Článek 61									Čl. 10 odst. 1 až 4		
Článek 62									Čl. 2 odst. 2 a čl. 7 odst. 3		
Čl. 63 odst. 1									Čl. 4 odst. 2		
Čl. 63 odst. 2									Článek 8		
Čl. 63 odst. 3									Čl. 10 odst. 5		

▼B

Tato směrnice	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
Článek 64									Čl. 11 odst. 1		
Článek 65									Článek 12		
Článek 66					Článek 5						
Článek 67					Čl. 6 odst. 1						
Článek 68											Čl. 2 odst. 2
Článek 69											Čl. 7 odst. 2 a 3
Článek 70								Článek 2			
Článek 71								Článek 3			
Článek 72								Článek 4			
Článek 73								Čl. 5 odst. 1			
Článek 74								Čl. 5 odst. 2			
Článek 75								Čl. 6 odst. 2			
Článek 76							Článek 2				
Článek 77							Článek 3				
Článek 78							Čl. 4 odst. 1				
Článek 79							Článek 5				

▼B

Tato směrnice	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
Článek 80							Článek 6				
Článek 81							Článek 7				
Článek 82							Článek 8				
Článek 83							Článek 9				
Článek 84							Článek 10				
Článek 85											Článek 9
Článek 86										Čl. 1 odst. 3 a 4	
Článek 87										Článek 2	
Článek 88										Čl. 3 odst. 1 až 6	
Článek 89										Článek 4	
Článek 90										Článek 5	
Článek 91										Článek 6	
Článek 92										Článek 7	
Článek 93										Článek 8	
Článek 94										Článek 9	
Článek 95										Článek 10	
Článek 96										Článek 11	
Čl. 97 odst. 1 až 4										Čl. 12 odst. 1 a 2	

▼B

Tato směrnice	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 odst. 5										Čl. 12 odst. 4	
Článek 98										Článek 13	
Článek 99										Článek 14	
Článek 100											Čl. 6 odst. 3
Článek 101			Článek 29e								
Článek 102			Článek 29a								
Článek 103			Článek 29c								
Článek 104			Článek 29d								
Článek 105			Článek 29f								
Čl. 106 odst. 1			Článek 29g								
Čl. 106 odst. 2			Čl. 29b odst. 2.								
Článek 107			Článek 29h								
Článek 108			Článek 29i								
Článek 109						Čl. 3 odst. 1 až 3					
Článek 110						Čl. 3 odst. 4					

▼B

Tato směrnice	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 odst. 1			Čl. 26, 1. a 2. odst.								
Čl. 111 odst. 2				Čl. 4 odst. 1							
Čl. 111 odst. 3			Čl. 26, 3 odst.								
Článek 112	Článek 8		Článek 27								
Článek 113				Čl. 4 odst. 2		Čl. 4 odst. 2					
Čl. 114 odst. 1				Čl. 4 odst. 3							
Čl. 114 odst. 2						Čl. 4 odst. 3					
Článek 115						Čl. 4 odst. 1					
Článek 116	Článek 11										
Článek 117			Článek 28								
Článek 118			Článek 29								
Článek 119											Čl. 4 odst. 1
Článek 120		Čl. 2, odst. 1									
Článek 121		Článek 2b	Článek 37a								

▼B

Tato směrnice	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
Článek 122			Článek 30								
Článek 123			Článek 33								
Článek 124											Článek 5
Článek 125	Článek 12		Článek 31				Čl. 4 odst. 2		Čl. 11 odst. 2	Čl. 12 odst. 3	
Čl. 126, 1. odst	Článek 21										
Čl. 126, 2. odst			Článek 32								
Článek 127			Článek 28a								
Článek 128	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Článek 129	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Článek 130	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Příloha I		Příloha									
Příloha II	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Příloha III	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–