EURÓPSKA
KOMISIA

V Bruseli 26. 4. 2023
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

PRÍLOHY

k

návrhu SMERNICE EURÓPSKEHO PARLAMENTU A RADY

o kódexe Únie o liekoch na humánne použitie a o zrušení smernice 2001/83/ES a smernice 2009/35/ES

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} - {SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

PRÍLOHA I

INFORMÁCIE UVEDENÉ V ŽIADOSTI

(1) meno alebo názov právnickej osoby a trvalé bydlisko žiadateľa a prípadne adresa výrobcu;

(2) názov lieku;

(3) kvalitatívne a kvantitatívne údaje o všetkých zložkách lieku vrátane odkazu na jeho medzinárodný nechránený názov (INN) odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou, ak INN pre liek existuje, alebo odkazu na príslušný chemický názov;

(4) posúdenie rizík pre životné prostredie v súlade s požiadavkami stanovenými v článkoch 22 a 23;

(5) v prípade lieku na humánne použitie, ktorý obsahuje geneticky modifikované organizmy alebo z nich pozostáva, posúdenie rizika pre životné prostredie, v rámci ktorého sa identifikujú a opisujú možné nebezpečenstvá pre ľudské zdravie, zvieratá a životné prostredie. Toto posúdenie sa vykoná v súlade s prvkami opísanými v článku 8 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004] a požiadavkami uvedenými v prílohe II k tejto smernici na základe zásad stanovených v prílohe II k smernici Európskeho parlamentu a Rady 2001/18/ES[1] s prihliadnutím na osobitosti liekov;

(6) opis výrobného procesu;

(7) terapeutické indikácie, kontraindikácie a nežiaduce účinky;

(8) dávkovanie, lieková forma, spôsob a cesta podania a predpokladaný čas použiteľnosti;

(9) dôvody preventívnych a bezpečnostných opatrení, ktoré sa majú prijať v súvislosti so skladovaním lieku, s jeho podaním pacientom a so zneškodňovaním odpadu, spolu s uvedením potenciálnych rizík lieku pre životné prostredie;

(10) opis kontrolných metód používaných výrobcom;

(11) písomné potvrdenie, že výrobca lieku vykonaním auditov v súlade s článkom 160 overil, že výrobca účinnej látky dodržiava zásady správnej výrobnej praxe. Toto písomné potvrdenie obsahuje odkaz na dátum auditu a vyhlásenie, že výsledok auditu potvrdzuje, že výroba je v súlade so zásadami správnej výrobnej praxe;

(12) výsledky:

- (a) farmaceutických (fyzikálno-chemických, biologických alebo mikrobiologických) testov;
- (b) predklinických (toxikologických a farmakologických) testov;
- (c) klinických skúšok;

(13) v prípade potreby dôkazy z iných zdrojov klinických údajov (neintervenčné klinické štúdie, registre);

(14) súhrnný opis systému farmakovigilancie žiadateľa, ktorý obsahuje tieto údaje:

---

[1] Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/18/ES z 12. marca 2001 o zámernom uvoľnení geneticky modifikovaných organizmov do životného prostredia a o zrušení smernice Rady 90/220/EHS – vyhlásenie Komisie (Ú. v. ES L 106, 17.4.2001, s. 1).

(a) dôkaz, že žiadateľ má k dispozícii kvalifikovanú osobu zodpovednú za farmakovigilanciu;

(b) členské štáty, v ktorých má kvalifikovaná osoba pobyt a vykonáva svoje úlohy;

(c) kontaktné údaje kvalifikovanej osoby;

(d) žiadateľom podpísané vyhlásenie, že žiadateľ má prostriedky potrebné na plnenie úloh a povinností uvedených v kapitole VI;

(e) odkaz na miesto, kde sa nachádza hlavný súbor systému farmakovigilancie pre daný liek;

(15) plán riadenia rizík opisujúci systém riadenia rizík, ktorý žiadateľ zavedie v prípade dotknutého lieku, spoločne s jeho zhrnutím;

(16) vyhlásenie v tom zmysle, že klinické skúšky vykonané mimo Európskej únie spĺňajú etické požiadavky nariadenia (EÚ) č. 536/2014;

(17) súhrn charakteristických vlastností lieku v súlade s článkom 62, maketa vonkajšieho obalu obsahujúca podrobné informácie stanovené v prílohe IV a vnútorného obalu lieku obsahujúca podrobné informácie stanovené v článku 66, spolu s písomnou informáciou pre používateľov v súlade s článkom 64;

(18) dokument preukazujúci, že výrobca má vo svojej vlastnej krajine povolenie vyrábať lieky;

(19) kópie týchto dokumentov:

(a) všetkých povolení na uvedenie lieku na trh získaných v inom členskom štáte alebo tretej krajine, zhrnutie údajov o bezpečnosti vrátane údajov uvedených v pravidelne aktualizovaných správach o bezpečnosti, ak existujú, a v hláseniach podozrení na nežiaduce účinky, spolu so zoznamom tých členských štátov, v ktorých sa posudzuje žiadosť o povolenie na uvedenie na trh predložená v súlade s touto smernicou;

(b) súhrnu charakteristických vlastností lieku navrhnutého žiadateľom v súlade s článkom 62 alebo schváleného príslušnými orgánmi členského štátu v súlade s článkom 43 a písomnej informácie pre používateľov navrhnutej v súlade s článkom 64 alebo schválenej príslušnými orgánmi členského štátu v súlade s článkom 76;

(c) podrobností o každom rozhodnutí o zamietnutí povolenia na uvedenie na trh v Únii alebo tretej krajine a dôvody takéhoto rozhodnutia;

(20) kópia každého označenia lieku ako lieku na zriedkavú chorobu, ako sa vymedzuje v článku 63 [revidovaného nariadenia (ES) č. 726/2004], doplnená kópiou stanoviska príslušnej agentúry;

(21) ak sa žiadosť týka antimikrobika, žiadosť musí obsahovať aj:

a) plán uvážlivého používania antimikrobiálnych látok, v ktorom sa uvádzajú/uvádza najmä:

(i) informácie o opatreniach na zmierňovanie rizika vzniku antimikrobiálnej rezistencie v súvislosti s používaním, predpisovaní a podávaním lieku;

(ii) ako držiteľ povolenia na uvedenie na trh plánuje monitorovať rezistenciu na antimikrobikum a podávať o nej správy príslušnému orgánu;

b) opis osobitných požiadaviek na informácie uvedených v článku 58;

c) podrobnosti o veľkosti balenia, ktoré zodpovedajú obvyklému dávkovaniu a trvaniu liečby;

(22) ak sa žiadosť týka povolenia na uvedenie rádionuklidového generátora na trh, popri požiadavkách stanovených v článkoch 6 a 9 musí obsahovať aj:

(a) všeobecný opis systému spolu s podrobným opisom zložiek systému, ktoré môžu ovplyvniť zloženie alebo kvalitu dcérskeho nukleidového prípravku, a

(b) kvalitatívne a kvantitatívne údaje o eluáte alebo sublimáte;

(23) osvedčenia o správnej výrobnej praxi.

PRÍLOHA II

ANALYTICKÉ, TOXIKOLOGICKO-FARMAKOLOGICKÉ A KLINICKÉ NORMY A PROTOKOLY VZŤAHUJÚCE SA NA SKÚŠANIE LIEKOV

OBSAH

Úvod a všeobecné zásady

Časť I: Štandardizované požiadavky na spisovú dokumentáciu k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh

1. Modul 1: Administratívne údaje

1.1. Obsah

1.2. Tlačivo žiadosti

1.3. Súhrnné vlastnosti výrobku, označovanie a príbalový leták

1.3.1. Súhrnné vlastnosti výrobku

1.3.2. Označovanie a príbalový leták

1.3.3. Modely a vzorky

1.3.4. Súhrnné vlastnosti výrobkov už schválených v členských štátoch

1.4. Správy odborníkov

1.5. Špecifické požiadavky pre jednotlivé druhy žiadostí

1.6. Posúdenie environmentálneho rizika

2. Modul 2: Súhrny

2.1. Celkový obsah

2.2. Úvod

2.3. Celkový súhrn o kvalite

2.4. Neklinický (toxikologicko–farmakologický) súhrn

2.5. Klinický súhrn

2.6. Podrobný toxikologicko–farmakologický súhrn

2.7. Podrobný klinický súhrn

3. Modul 3: Chemické, farmaceutické a biologické informácie o liekoch obsahujúcich chemické a/alebo biologické účinné látky

3.1. Formát a prezentácia

3.2. Obsah: základné zásady a požiadavky

3.2.1. Účinné látky

3.2.1.1. Všeobecné informácie a informácie vzťahujúce sa na vstupné suroviny a ostatné suroviny

3.2.1.2. Výrobný postup pre účinnú látku (látky)

3.2.1.3. Vlastnosti účinnej látky (látok)

3.2.1.4. Kontrola účinnej látky (účinných látok)

3.2.1.5. Normy alebo referenčné látky

3.2.1.6. Balenie a systém uzatvorenia účinnej látky

3.2.1.7. Stálosť účinnej látky (látok)

3.2.2. Hotový liek

3.2.2.1. Opis a zloženie hotového lieku

3.2.2.2. Farmaceutický vývoj

3.2.2.3. Výrobný postup hotového lieku

3.2.2.4. Kontrola pomocných látok

3.2.2.5. Kontrola hotového lieku

3.2.2.6. Normy alebo referenčné materiály

3.2.2.7. Balenie a uzáver hotového lieku

3.2.2.8. Stálosť hotového lieku

4. Modul 4: Neklinické (toxikologicko–farmakologické) správy

4.1. Formát a prezentácia

4.2. Obsah: základné zásady a požiadavky

4.2.1. Farmakológia

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toxicita

5. Modul 5: Správy z klinických štúdií

5.1. Formát a prezentácia

5.2. Obsah: základné zásady a požiadavky

5.2.1. Správy z biofarmaceutických štúdií

5.2.2. Správy zo štúdií vzťahujúcich sa na farmakokinetiku pri použití na ľudských biomateriáloch

5.2.3. Správy z farmakokinetických štúdií na človeku

5.2.4. Správy z farmakodynamických štúdií na človeku

5.2.5. Správy o štúdiách účinnosti a bezpečnosti

5.2.5.1. Správy o kontrolovaných klinických štúdiách týkajúcich sa overovanej indikácie

5.2.5.2. Správy o nekontrolovaných klinických štúdiách, správy o analýze údajov získaných z viac než jednej štúdie a ostatné správy o klinických štúdiách

5.2.6. Správy o skúsenostiach po umiestnení na trh

5.2.7. Formuláre správ z prípadov a zoznam jednotlivých pacientov

Časť II: Osobitná spisová dokumentácia povolenia na umiestnenie na trh a požiadavky

1. Osvedčené lekárske použitie

2. Podstatou podobné lieky

3. Doplňujúce údaje vyžadované za špecifických okolností

4. Podobné biologické lieky
5. Viazané kombinácie liekov
6. Dokumentácia k žiadosti o povolenie za výnimočných podmienok
7. Kombinované žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh

Časť III: Osobitné druhy liekov
1. Biologické lieky
1.1. Lieky vyrobené z plazmy
1.2. Vakcíny
2. Rádioaktívne lieky a ich prekurzory
2.1. Rádioaktívne lieky
2.2. Prekurzory rádioaktívnych liekov určené na rádioaktívne značenie
3. Homeopatické lieky
4. Rastlinné lieky
5. Lieky na ojedinelé ochorenia

Časť IV: Lieky na inovatívnu liečbu
1. Úvod
2. Vymedzenie pojmov
2.1. Liek na génovú terapiu
2.2. Liek na somatickú bunkovú terapiu
3. Osobitné požiadavky týkajúce sa modulu 3
3.1. Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu
3.2. Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu
3.2.1. Úvod: hotový výrobok, účinná látka a východiskové materiály
3.2.1.1. Liek na génovú terapiu obsahujúci sekvenciu(-ie) rekombinantnej nukleovej kyseliny alebo geneticky modifikovaný(-é) mikroorganizmus(-y) alebo vírus(-y)
3.2.1.2. Liek na génovú terapiu obsahujúci geneticky modifikované bunky
3.2.2. Osobitné požiadavky
3.3. Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva
3.3.1. Úvod: hotový výrobok, účinná látka a východiskové materiály
3.3.2. Osobitné požiadavky
3.3.2.1. Východiskové materiály
3.3.2.2. Výrobný proces
3.3.2.3. Charakterizácia a stratégia kontroly
3.3.2.4. Pomocné látky
3.3.2.5. Vývojové štúdie

3.3.2.6. Referenčné materiály

3.4. Osobitné požiadavky na lieky na inovatívnu liečbu obsahujúce pomôcky

3.4.1. Liek na inovatívnu liečbu obsahujúci pomôcky uvedené v článku 7 nariadenia (ES) č. 1394/2007

3.4.2. Kombinované lieky na inovatívnu liečbu vymedzené v článku 2 ods. 1 písm. d) nariadenia (ES) č. 1394/2007

4. Osobitné požiadavky týkajúce sa modulu 4

4.1. Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu

4.2. Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu

4.2.1. Farmakológia

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toxikológia

4.3. Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva

4.3.1. Farmakológia

4.3.2. Farmakokinetika

4.3.3. Toxikológia

5. Osobitné požiadavky týkajúce sa modulu 5

5.1. Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu

5.2. Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu

5.2.1. Farmakokinetické štúdie u ľudí

5.2.2. Farmakodynamické štúdie u ľudí

5.2.3. Štúdie bezpečnosti

5.3. Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu

5.3.1. Lieky na somatickú bunkovú terapiu, pri ktorých je spôsob účinku založený na produkcii určitej(-ých) aktívnej(-ych) biomolekuly(-úl)

5.3.2. Biodistribúcia, perzistencia a dlhodobý engraftment (uchytenie) zložiek lieku na somatickú bunkovú terapiu

5.3.3. Štúdie bezpečnosti

5.4. Osobitné požiadavky na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva

5.4.1. Farmakokinetické štúdie

5.4.2. Farmakodynamické štúdie

5.4.3. Štúdie bezpečnosti

Úvod a všeobecné zásady

(1) Údaje a dokumenty pripojené k žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie na trh podľa článku 8 a 10 ods. 1 sa uvedú v súlade s požiadavkami ustanovenými v tejto prílohe a riadia sa metodickými pokynmi uverejnenými Komisiou v Nariadení o liekoch v Európskom spoločenstve, zväzok 2 B, Pokyny pre žiadateľov, Humánne lieky, Forma a obsah spisovej dokumentácie, spoločný technický dokument (STD).

(2) Údaje a dokumenty sa predkladajú v piatich moduloch: modul 1 poskytuje komunitárne špecifické administratívne údaje; modul 2 poskytuje súhrny o kvalite, o neklinických (toxikologicko–farmakologických) a klinických skúškach; modul 3 poskytuje chemické, farmaceutické a biologické informácie; modul 4 poskytuje správy o toxikologicko–farmakologických štúdiách a modul 5 poskytuje správy o klinických štúdiách. Na prezentáciu údajov a dokumentov sa zavádza spoločný formát pre všetky krajiny ICH[2] (Európske spoločenstvo, Spojené štáty americké a Japonsko). Týchto päť modulov je presne v súlade s formátom, obsahom a systémom číslovania, podrobne vymedzeným vo vyššie uvedenom zväzku 2 B, Pokyny pre žiadateľov.

(3) Prezentácia STD Európskeho spoločenstva je uplatniteľná pre všetky druhy žiadostí o povolenie na umiestnenie na trh bez ohľadu na uplatňovaný postup (t. j. centralizovaný, vzájomného uznávania alebo vnútroštátny) a či sú založené na úplnej alebo skrátenej forme žiadosti. Je tiež uplatniteľná na všetky druhy výrobkov, vrátane nových chemických látok (NCHL), rádioaktívnych liekov, derivátov z plazmy, vakcín, rastlinných liekov atď.

(4) Pri zostavovaní spisovej dokumentácie k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh, žiadatelia zohľadnia tiež metodické pokyny vzťahujúce sa na kvalitu, bezpečnosť a účinnosť humánneho lieku prijaté Výborom pre lieky (CPMP) a uverejnené Európskou agentúrou na hodnotenie liekov (EMEA) a ďalšie metodické pokyny spoločenstva uverejnené Komisiou v jednotlivých zväzkoch Nariadenia o liekoch v Európskom spoločenstve.

(5) Pokiaľ ide o spisovú dokumentáciu, ktorá sa týka kvality (chemickej, farmaceutickej a biologickej), vzťahujú sa na ňu všetky monografie, vrátane všeobecných monografií a všeobecných kapitol Európskeho liekopisu.

(6) Výrobcovia musia spĺňať všetky požiadavky smernice Komisie 91/356/EHS ustanovujúcej zásady a usmernenia správnej výrobnej praxe (SVP) pre humánne lieky[3] a zásady a usmernenia k SVP, uverejnené Komisiou v Nariadení o liekoch v Európskom spoločenstve, zväzok 4.

(7) Do žiadosti sa zahrnú všetky informácie podstatné pre posudzovanie príslušného lieku bez ohľadu na to, či sú pre tento liek pozitívne alebo negatívne. Uvedú sa najmä všetky podstatné údaje o všetkých neúplných alebo pozastavených

---

[2] Medzinárodná konferencia o zosúladení technických požiadaviek na registráciu farmaceutík na humánne použitie.

[3] Ú. v. ES L 193, 17.7.1991, s. 30.

neklinických alebo klinických skúškach alebo o skúšaniach týkajúcich sa tohto lieku a/alebo o úplných skúškach týkajúcich sa terapeutických indikácií nezhrnutých v žiadosti.

(8) Všetky klinické skúšky, uskutočňované v rámci Európskeho spoločenstva, musia byť v súlade s požiadavkami smernice 2001/20/ES Európskeho parlamentu a Rady o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa uplatňovania dobrej klinickej praxe počas klinických pokusov s humánnymi liekmi[4]. Pri posudzovaní žiadosti sa prihliadne na výsledky klinických skúšok, uskutočnených mimo Európskeho spoločenstva, ktoré sa týkajú liekov určených na použitie v Európskom spoločenstve, ak sú navrhnuté, uskutočnené a zdokumentované podľa zásad správnej klinickej praxe a etických zásad, ktoré sú rovnocenné s ustanoveniami smernice 2001/20/ES. Tieto sa uskutočnia v súlade s etickými zásadami, ktoré sú vyjadrené napríklad v Helsinskej deklarácii.

(9) Neklinické (toxikologicko-farmakologické) štúdie sa uskutočnia v súlade s ustanoveniami týkajúcimi sa správnej laboratórnej praxe uvedenými v smerniciach Rady 87/18/EHS o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení, ktorými sa upravuje uplatňovanie zásad správnej laboratórnej praxe a jej overovania pri testovaní chemických látok[5] a 88/320/EHS o overovaní a kontrole správnej laboratórnej praxe (SLP)[6].

(10) Členské štáty tiež zabezpečia, aby sa všetky skúšky na zvieratách uskutočňovali v súlade so smernicou Rady 86/609/EHS z 24. novembra 1986 o aproximácií zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa ochrany zvierat používaných na pokusné a iné vedecké účely.

(11) Na účely posudzovania pomeru výhody/riziká sa má každá nová informácia, ktorá nie je v pôvodnej žiadosti a všetky informácie týkajúce sa dohľadu nad liekmi (farmakobdelosti) predložiť príslušnému orgánu. Po vydaní povolenia na umiestnenie na trh sa každá zmena údajov v spisovej dokumentácii predkladá príslušným orgánom v súlade s požiadavkami nariadení Komisie (ES) č. 1084/2003[7] a (ES) č. 1085/2003[8] alebo, ak je to vhodné, v súlade s vnútroštátnymi opatreniami, ako aj s požiadavkami zväzku 9 publikácie Komisie Nariadenia o liekoch v Európskom spoločenstve.

Táto príloha je rozdelená do štyroch častí:

— Časť I opisuje formát žiadosti, súhrn charakteristických vlastností výrobku, označovanie obalov, príbalový leták a požiadavky na formu štandardnej žiadosti (moduly 1 až 5).

4 Ú. v. ES L 121, 1.5.2001, s. 34.
5 Ú. v. ES L 15, 17.1.1987, s. 29.
6 Ú. v. ES L 145, 11.6.1988, s. 35.
7 Pozri stranu 1 tohto úradného vestníka.
8 Pozri stranu 1 tohto úradného vestníka.

— Časť II ustanovuje výnimky pre „špecifické žiadosti“, t. j. osvedčené lekárske použitie, v podstate podobné výrobky, viazané kombinácie, výrobky biologicky podobné, výnimočné okolnosti a kombinované žiadosti (založené z časti na bibliografických a z časti na vlastných štúdiách).

— Časť III sa zaoberá „Požiadavkami na osobitnú žiadosť“ pre biologické lieky (základná spisová dokumentácia o plazme, základná spisová dokumentácia vakcínového antigénu), pre rádioaktívne lieky, homeopatické lieky, rastlinné lieky a špecifické lieky.

— Časť IV sa zaoberá „Liekmi na inovatívnu liečbu“ a pojednáva o špecifických požiadavkách na lieky na génovú terapiu (využívajúce humánny autológový alebo alogénový systém alebo xenogénový systém), na lieky na bunkovú terapiu ľudského, ako aj živočíšneho pôvodu a na lieky na xenogénovú transplantáciu.

ČASŤ I

NORMALIZOVANÉ POŽIADAVKY NA SPISOVÚ DOKUMENTÁCIU K ŽIADOSTI O POVOLENIE NA UMIESTNENIE NA TRH

1. MODUL 1: ADMINISTRATÍVNE ÚDAJE

1.1. Obsah

Uvedie sa obsah modulov 1 až 5 spisovej dokumentácie k predkladanej žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh.

1.2. Tlačivo žiadosti

Liek, ktorý je predmetom žiadosti, sa identifikuje pomocou jeho názvu a názvu účinnej látky (látok), liekovou formou, spôsobom podávania, koncentráciou účinnej látky a konečnou prezentáciou, vrátane balenia.

Meno a adresa žiadateľa sa uvedie spolu s názvami a adresami výrobcov a miest zapojených do jednotlivých stupňov výroby [vrátane výrobcu hotového výrobku a výrobcu (výrobcov) účinnej látky (látok)] a v prípade potreby aj meno a adresa dovozcu.

Žiadateľ označí druh žiadosti a v prípade poskytnutia vzoriek uvedie, o aké vzorky ide.

K administratívnym údajom sa priložia kópie povolenia na výrobu, ako sú definované v článku 40, spolu so zoznamom krajín, v ktorých bolo vydané povolenie, kópie všetkých súhrnných charakteristík výrobku v súlade s článkom 11, ako boli schválené členskými štátmi a zoznamom krajín, v ktorých bola žiadosť podaná.

Žiadateľ poskytne, okrem iného, tak ako je určené v tlačive žiadosti, údaje o lieku, ktoré je predmetom žiadosti, právny základ pre žiadosť, navrhovaného držiteľa povolenia na umiestnenie na trh a výrobcu (výrobcov), informácie o štatúte lieku na ojedinelé ochorenia, vedecké stanoviská a pediatrický vývojový program.

1.3. Súhrnná charakteristika výrobku, označovanie a príbalový leták

1.3.1. *Súhrnná charakteristika výrobku*

Žiadateľ navrhne súhrnnú charakteristiku výrobku v súlade s článkom 11.

1.3.2. *Označovanie a príbalový leták*

Poskytne sa návrh textu na označenie vnútorného a vonkajšieho obalu, ako aj pre príbalový leták. Tieto majú byť v súlade s povinnými bodmi uvedenými v hlave V o označovaní liekov na humánne použitie (článok 63) a o príbalovom letáku (článok 59).

1.3.3. *Modely a vzorky*

Žiadateľ poskytne vzorky a/alebo modely vnútorného a vonkajšieho obalu, etikiet a príbalových letákov pre príslušný liek.

1.3.4. *Súhrnné vlastnosti výrobkov už schválených v členských štátoch*

K administratívnym údajom sa priložia kópie všetkých súhrnných charakteristík výrobku v súlade s článkami 11 a 21, ako už boli prípadne schválené niektorými členskými štátmi a zoznam krajín, v ktorých bola žiadosť podaná.

1.4. Správy odborníkov

V súlade s článkom 12 ods. 2 sa musia poskytnúť podrobné správy odborníkov o ich poznámkach k dokumentácii a údajom, ktoré sú súčasťou spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh, a najmä o moduloch 3, 4 a 5 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentácia, toxikologicko–farmakologická a klinická dokumentácia). Vyžaduje sa, aby sa odborníci kriticky vyjadrili k otázkam vo vzťahu ku kvalite lieku a výskumom uskutočneným na zvieratách a ľuďoch a uviedli všetky údaje podstatné pre posudzovanie.

Tieto požiadavky sa naplnia poskytnutím úplného súhrnu o kvalite, podrobného toxikologicko–farmakologického súhrnu (údaje o štúdiách uskutočnených na zvieratách) a klinického súhrnu, ktoré sú súčasťou modulu 2 spisovej dokumentácie k žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie na trh. V module 1 sa poskytne vyhlásenie podpísané odborníkmi, spolu so stručnou

informáciou o ich vzdelaní, odbornej príprave a profesionálnej praxi. Odborníci majú mať vhodnú odbornú alebo profesionálnu kvalifikáciu. Uvedie sa profesionálny vzťah odborníka k žiadateľovi.

1.5. **Špecifické požiadavky pre jednotlivé druhy žiadostí**

Špecifické požiadavky pre jednotlivé druhy žiadostí sú uvedené v časti II tejto prílohy.

1.6. **Posúdenie environmentálneho rizika**

Ak je to vhodné, žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie na trh majú obsahovať prehľad posúdenia rizika vyhodnocujúceho environmentálne riziko v dôsledku používania liekov a/alebo ich zneškodňovania a tiež návrh opatrení na príslušné označenie. Na riziko pre životné prostredie súvisiace s uvedením liekov obsahujúcich alebo pozostávajúcich z GMO (geneticky modifikované organizmy) sa odkazuje v súlade s článkom 2 smernice 2001/18/ES Európskeho parlamentu a Rady z 12. marca 2001 o zámernom uvoľnení geneticky modifikovaných organizmov do životného prostredia a o zrušení smernice Rady 90/220/EHS[9].

Informácie týkajúce sa rizika pre životné prostredie sa uvedú ako príloha k modulu 1.

Informácie sa uvádzajú v súlade s ustanoveniami smernice 2001/18/ES, berúc do úvahy všetky metodické pokyny uverejnené Komisiou v súvislosti so zavedením uvedenej smernice.

Informácia pozostáva z:

— úvodu;

— kópie každého písomného súhlasu alebo súhlasov s uváženým prepúšťaním GMO do životného prostredia pre výskumné a vývojové účely v súlade s časťou B smernice 2001/18/ES;

— informácií vyžadovaných v prílohách II až IV smernice 2001/18/ES, vrátane metód stanovenia a dôkazu, ako aj špecifický kód GMO, plus akúkoľvek doplňujúcu informáciu o GMO alebo o výrobku vo vzťahu k posúdeniu environmentálneho rizika;

[9] Ú. v. ES L 106, 17.4.2001, s. 1.

— správy o vyhodnotení environmentálneho rizika (SVRŽP), pripravenej na základe informácií špecifikovaných v prílohách III a IV smernice 2001/18/ES a v súlade s prílohou II smernice 2001/18/ES;

— berúc do úvahy vyššie uvedené informácie a správu o vyhodnotení environmentálneho rizika, záver s návrhom vhodnej stratégie na reguláciu rizika, ktorá zahŕňa, v súvislosti s predmetným GMO a výrobkom, plán monitoringu po zavedení do predaja a určenie všetkých špecifických údajov, ktoré sa majú objaviť v súhrnnej charakteristike výrobku, na etikete a v príbalovom letáku;

— príslušných opatrení na informovanie verejnosti.

Má obsahovať dátum a podpis autora, informáciu o autorovom vzdelaní, odbornej príprave a profesionálnej praxi a vyhlásenie o autorovom vzťahu k žiadateľovi.

2. MODUL 2: SÚHRNY

Cieľom tohto modulu je zhrnúť chemické, farmaceutické a biologické údaje, toxikologicko–farmakologické údaje a klinické údaje uvedené v moduloch 3, 4 a 5 spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh a poskytnúť správy/prehľady opísané v článku 12 tejto smernice.

Uvedú a analyzujú sa problémové body. Poskytnú sa súhrny faktov vrátane tabuliek. Tieto správy majú poskytovať odkazy na tabuľky alebo na informácie obsiahnuté v hlavnej dokumentácii v module 3 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentácia), module 4 (toxikologicko–farmakologická dokumentácia) a module 5 (klinická dokumentácia).

Informácie obsiahnuté v module 2 sa uvedú v súlade s formátom, obsahom a systémom číslovania určeným vo zväzku 2 v Pokynoch pre žiadateľov. Prehľady a súhrny majú byť v súlade so základnými zásadami a požiadavkami, ako sú tu ďalej stanovené:

2.1. **Celkový obsah**

Modul 2 má obsahovať obsah vedeckej dokumentácie predkladanej v moduloch 2 až 5.

2.2. **Úvod**

Dodajú sa informácie o farmakologickej skupine, type účinku a navrhovanom klinickom použití lieku, pre ktorý sa žiada povolenie na umiestnenie na trh.

2.3. Celkový súhrn o kvalite

V celkovom súhrne kvalitatívnych údajov sa poskytne prehľad informácií týkajúcich sa chemických, farmaceutických a biologických údajov.

Dôraz sa kladie na kľúčové problémové parametre a body týkajúce sa hľadiska kvality, ako aj zdôvodnenie, ak sa nepostupuje podľa príslušných smerníc. Po tomto dokumente nasleduje vymedzenie rozsahu a obmedzenia pre príslušné podrobné údaje uvedené v module 3.

2.4. Celkový neklinický (toxikologicko-farmakologický) súhrn

Vyžaduje sa komplexné a kritické zhodnotenie toxikologicko-farmakologického vyhodnotenia lieku na zvieratách/*in vitro*. Má obsahovať diskusiu a zdôvodnenie stratégie skúšok a odchýlky od príslušných metodických pokynov.

S výnimkou biologických liekov má obsahovať vyhodnotenie nečistôt a rozkladných produktov a ich potenciálnych farmakologických a toxikologických účinkov. Diskutované majú byť dôsledky všetkých odchýlok stereoizomérnej a chemickej čistoty a druhu a obsahu nečistôt jednotlivých zlúčenín použitých v toxikologicko–farmakologických štúdiách a výrobku určeného na trh.

Pri biologických liekoch sa hodnotí porovnateľnosť materiálu použitého v neklinických štúdiách, klinických štúdiách a v lieku určenom na trh.

Každá nová pomocná látka má byť predmetom špecifického hodnotenia na bezpečnosť.

Na základe toxikologicko-farmakologických štúdií sa určia vlastnosti lieku a majú byť diskutované závery o bezpečnosti lieku pre zamýšľané klinické použitie u ľudí.

2.5. Celkový klinický súhrn

Cieľom celkového klinického súhrnu je poskytnúť kritickú analýzu klinických údajov obsiahnutých v klinickom súhrne a module 5. Poskytne sa prístup od klinického vývoja lieku, vrátane konceptu kritickej štúdie, prijaté rozhodnutia a prevedenie štúdií.

Poskytne sa stručný prehľad klinických zistení, vrátane dôležitých obmedzení, ako aj vyhodnotenie výhod a rizík založené na záveroch klinických štúdií. Vyžaduje sa interpretácia takým spôsobom, pri ktorom pozorovania (zistenia) vzťahujúce sa na účinnosť a bezpečnosť odôvodnia navrhované dávkovanie

výrobku a navrhované indikácie, ako aj hodnotenie spôsobu, ktorým súhrnná charakteristika výrobku a iné postupy prispievajú k optimalizácii ziskov (výhod) a k zvládnutiu rizík.

Vysvetlia sa sporné otázky účinnosti alebo bezpečnosti, ku ktorým sa došlo pri vývoji a sporné nevyriešené otázky.

2.6. Podrobný neklinický (toxikologicko-farmakologický) súhrn

Výsledky farmakologických, farmakokinetických a toxikologických štúdií uskutočnených na zvieratách/*in vitro* sa poskytnú ako faktové textové a tabuľkové súhrny, ktoré sa uvedú v tomto poradí:

— Úvod

— Textový farmakologický súhrn

— Tabuľkový farmakologický súhrn

— Textový farmakokinetický súhrn

— Tabuľkový farmakokinetický súhrn

— Textový toxikologický súhrn

— Tabuľkový toxikologický súhrn

2.7. Podrobný klinický súhrn

Poskytne sa podrobný súhrn faktov klinických informácií o lieku, ktorý je uvedený v module 5. Tento má obsahovať výsledky všetkých biofarmaceutických štúdií, klinických farmakologických štúdií a štúdií klinickej účinnosti a bezpečnosti. Vyžaduje sa zhrnutie jednotlivých štúdií.

Súhrnné klinické informácie sa uvedú v tomto poradí:

— Biofarmaceutický súhrn a priradené analytické metódy

— Súhrn klinických farmakologických štúdií

— Súhrn klinickej účinnosti

— Súhrn klinickej bezpečnosti

— Zhrnutie jednotlivých štúdií

3. MODUL 3: CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ INFORMÁCIE O LIEKOCH OBSAHUJÚCICH CHEMICKÉ A/ALEBO BIOLOGICKÉ ÚČINNÉ LÁTKY

3.1. **Formát a prezentácia**

Všeobecný charakter modulu 3 je takýto:

— Obsah

— Modul údajov

— *Účinná látka*

Všeobecné informácie

— Názov

— Štruktúra

— Všeobecné vlastnosti

Výroba

— Výrobca (výrobcovia)

— Opis výrobného postupu a kontrolného postupu

— Kontrola surovín

— Kontrola kľúčových stupňov a medziproduktov

— Postup validácie a/alebo hodnotenie procesov

— Vývoj výrobného postupu

Charakterizácia

— Určenie štruktúry a iných charakteristík

— Nečistoty

Kontrola účinnej látky

— Špecifikácia

— Analytické postupy

— Validácia analytických postupov

— Analýzy šarží

— Zdôvodnenie špecifikácie

Normy alebo referenčné materiály

Systém uzatvorenia balenia

Stálosť

— Súhrn o stálosti a závery

— Poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie

— Údaje o stálosti

— *Hotový liek*

Opis a zloženie lieku

Farmaceutický vývoj

— Zložky lieku

— Účinná látka

— Pomocné látky

— Liek

— Vývoj zloženia

— Prekročenie dávkovania

— Fyzikálno-chemické a biologické vlastnosti

— Vývoj výrobného postupu

— Systém uzatvorenia balenia

— Mikrobiologické vlastnosti

— Kompatibilita

Výroba

— Výrobca (výrobcovia)

— Zloženie šarže

— Opis výrobného postupu a kontrolného postupu

— Kontrola kľúčových stupňov a medziproduktov

— Postup validácie a/alebo hodnotenie procesov

Kontrola pomocných látok

— Špecifikácie

— Analytické postupy

— Validácia analytických postupov

— Zdôvodnenie špecifikácií

— Pomocné látky humánneho a živočíšneho pôvodu

— Nové pomocné látky

Kontrola hotového liečiva

— Špecifikácia

— Analytické postupy

— Validácia analytických postupov

— Analýzy šarží

— Charakterizácia nečistôt

— Odôvodnenie špecifikácie (-í)

Normy alebo referenčné materiály

Systém uzatvorenia balenia

Stálosť

— Súhrn o stálosti a závery

— Poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie

— Údaje o stálosti

— *Prílohy*

— Zariadenia a vybavenie (iba pre biologické lieky)

— Zhodnotenie bezpečnosti cudzorodých látok

— Pomocné látky

— *Komunitárne doplňujúce informácie*

— Schéma validácie postupu hodnotenia lieku

— Zdravotnícke pomôcky

— Osvedčenia o vhodnosti

— Lieky obsahujúce alebo pri výrobe, ktorých sa používajú vo výrobnom postupe suroviny živočíšneho a/alebo ľudského pôvodu (postup prenosnej špongiformnej encefalitídy)

— Odkazy na literatúru

3.2. **Obsah: základné zásady a požiadavky**

1. Poskytnú sa chemické, farmaceutické a biologické údaje, ktoré majú zahŕňať všetky podstatné informácie o účinnej látke (látkach) a hotovom lieku o vývoji, výrobnom postupe, charakteristikách a vlastnostiach, o operáciách a požiadavkách na kontrolu kvality, ako aj opis zloženia a prezentácie lieku.

2. Poskytnú sa dva hlavné moduly informácií týkajúce sa účinnej látky (látok) a hotového lieku.

3. Tento modul má navyše poskytnúť podrobné informácie o vstupných surovinách použitých počas výrobných operácií účinnej látky (látok) a pomocných látok hotového lieku.

4. Všetky postupy a metódy použité pri výrobe a kontrole účinnej látky a hotového lieku majú byť opísané dostatočne podrobne, aby umožnili reprodukovateľnosť kontrolných skúšok, uskutočnených na požiadanie kompetentného orgánu. Všetky postupy skúšok majú zodpovedať súčasnému stavu vedeckého pokroku a majú byť validované. Poskytnú sa výsledky validačných štúdií. V prípade skúšobných postupov obsiahnutých

v Európskom liekopise sa tento opis nahradí vhodným podrobným odkazom na monografiu (monografie) a všeobecnú kapitolu (kapitoly).

5. Monografie Európskeho liekopisu sa uplatnia na všetky látky, prípravky a liekové formy, ktoré obsahuje. Čo sa týka ostatných látok, každý členský štát môže vyžadovať dodržiavanie svojho vlastného národného liekopisu.

   Ak sa však látka zaradená do Európskeho liekopisu alebo do liekopisu členského štátu pripravila metódou vedúcou k vzniku nečistôt nekontrolovaných v monografii liekopisu, musia byť uvedené tieto prímesi a ich maximálna prípustná medza obsahu a musí byť pre ne opísaný vhodný skúšobný postup. V prípadoch, keď špecifikácia obsiahnutá v Európskom liekopise alebo v národnom liekopise členského štátu môže byť nedostatočná na zabezpečenie kvality látky, príslušné orgány môžu od držiteľa povolenia na umiestnenie na trh požadovať viac vhodných špecifikácií. Príslušné orgány budú o tom informovať zodpovedné orgány pre predmetný liekopis. Držiteľ povolenia na umiestnenie na trh poskytne orgánom zodpovedným pre daný liekopis údaje o potvrdených nedostatkoch monografie a použité doplňujúce špecifikácie.

   V prípade analytických postupov obsiahnutých v Európskom liekopise sa opis nahradí v každom príslušnom odseku vhodným podrobným odkazom na monografiu (monografie) a všeobecnú kapitolu (kapitoly).

6. V prípade vstupných surovín pre účinnú látku (látky) alebo pomocnú látku (látky) neopísaných ani v Európskom liekopise ani v liekopise členského štátu, môže byť akceptovaný súlad s monografiou liekopisu tretej krajiny. V týchto prípadoch žiadateľ predloží kópiu monografie doplnenú zhodnotením analytických postupov obsiahnutých v monografii a v prípade potreby preklady.

7. Ak je účinná látka a/alebo vstupná surovina predmetom monografie Európskeho liekopisu, žiadateľ môže požiadať o osvedčenie zhody, ak je vydávaný Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liekov a uviesť ho v príslušnej časti tohto modulu. Tieto osvedčenia o zhode s monografiou Európskeho liekopisu sa považujú za náhradu príslušných údajov zodpovedajúcich častí opísaných v tomto module. Výrobca vydá žiadateľovi písomnú záruku, že výrobný postup nebol pozmenený od vydania osvedčenia o zhode Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liekov.

8. Pre presne definované účinné látky môže výrobca účinnej látky alebo žiadateľ zostaviť podrobný opis:

   i) výrobného postupu;

ii) kontroly kvality počas výroby a

iii) procesu validácie,

aby ich výrobca účinnej látky predložil ako samostatný dokument priamo príslušným orgánom ako základná spisová dokumentácia účinnej látky.

V takomto prípade však výrobca môže poskytnúť žiadateľovi všetky údaje, ktoré môžu byť potrebné pri neskoršom prevzatí zodpovednosti za liek. Výrobca písomne potvrdí žiadateľovi, že zabezpečí reprodukovateľnosť jednotlivých šarží a nepozmení výrobný postup alebo špecifikácie bez toho, aby o tom informoval žiadateľa. Dokumenty a údaje dokladané k žiadosti pri takejto zmene sa poskytnú príslušným orgánom; tieto dokumenty a údaje budú tiež doložené žiadateľovi, ak sa týkajú zmenenej časti základnej spisovej dokumentácie účinnej látky.

9. Žiadateľ musí preukázať, že osobitné opatrenia týkajúce sa prevencie prenosu zvieracích špongiformných encefalopatií (materiály pochádzajúce z prežúvavcov) v každom stupni výrobného postupu sú v súlade s materiálmi použitými v Metodických pokynoch pre minimalizovanie rizika prenosu nositeľa (agensu) zvieracej špongiformnej encefalopatie prostredníctvom liekov a v ich aktualizovaných dodatkoch, uverejnených Komisiou v Úradnom vestníku Európskej únie. Súlad s uvedenými metodickými pokynmi sa môže preukázať buď, prednostne, osvedčením o zhode s príslušnou monografiou Európskeho liekopisu, ktorý vydáva Európske riaditeľstvo pre kvalitu liekov alebo predložením vedeckých údajov dokazujúcich túto zhodu.

10. Pre cudzorodé látky sa poskytnú informácie vyhodnocujúce riziko so zreteľom na potenciálne znečistenie cudzorodými látkami, či už vírusového alebo iného charakteru, v súlade s príslušnými metodickými pokynmi a príslušnými všeobecnými monografiami a všeobecnými kapitolami Európskeho liekopisu.

11. Opíšu sa primerané podrobnosti o každom špeciálnom zariadení a vybavení, ktoré môže byť použité v ktoromkoľvek stupni výrobného postupu a pri kontrolných operáciách.

12. Ak sa výrobok v súlade s článkom 1 ods. 8 druhým pododsekom alebo s článkom 1 ods. 9 druhým pododsekom nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2017/745[10] riadi touto smernicou, v spise

[10] Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2017/745 z 5. apríla 2017 o zdravotníckych pomôckach, zmene smernice 2001/83/ES, nariadenia (ES) č. 178/2002 a nariadenia (ES) č. 1223/2009 a o zrušení smerníc Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS (Ú. v. EÚ L 117, 5.5.2017, s. 1).

o udelení povolenia na uvedenie na trh sa v prípade, že sú k dispozícii, uvedú výsledky posúdenia zhody časti pomôcky s príslušnými všeobecnými požiadavkami na bezpečnosť a výkon pomôcky stanovenými v prílohe I k uvedenému nariadeniu, ktoré sú súčasťou výrobcovho EÚ vyhlásenia o zhode alebo príslušného certifikátu vydaného notifikovanou osobou, ktorým sa výrobcovi povoľuje označiť zdravotnícku pomôcku označením CE.

Ak spis neobsahuje výsledky posúdenia zhody uvedené v prvom odseku a v prípade, že sa na posúdení zhody pomôcky, ak sa používa osobitne, vyžaduje v súlade s nariadením (EÚ) 2017/745 účasť notifikovanej osoby, príslušný orgán požiada žiadateľa o predloženie stanoviska k zhode časti pomôcky s príslušnými všeobecnými požiadavkami na bezpečnosť a výkon pomôcky stanovenými v prílohe I k uvedenému nariadeniu vydaného notifikovanou osobou autorizovanou pre typ dotknutej pomôcky v súlade s uvedeným nariadením.

3.2.1 *Účinná látka (látky)*

3.2.1.1. Všeobecné informácie a informácie vzťahujúce sa na

vstupné suroviny a ostatné suroviny

a) Poskytne sa informácia o názve účinnej látky, vrátane odporučeného medzinárodného nechráneného názvu (INN), prípadne názvu podľa Európskeho liekopisu, v prípade potreby, chemický názov (názvy).

Poskytne sa štruktúrny vzorec, vrátane relatívnej a absolútnej stereochémie, molekulový vzorec a relatívna molekulová hmotnosť. Pre biotechnologické lieky sa prípadne uvedie schematická sekvencia aminokyselín a relatívna molekulová hmotnosť.

Poskytne sa zoznam fyzikálno-chemických a iných podstatných vlastností účinnej látky, vrátane biologickej účinnosti biologických liekov.

b) Na účely tejto prílohy sa „vstupnými surovinami“ rozumejú všetky suroviny, z ktorých sa účinná látka vyrába alebo extrahuje.

Pri biologických liekoch sa „vstupnými surovinami“ rozumie akákoľvek látka biologického pôvodu ako sú mikroorganizmy, orgány a tkanivá, či už rastlinného alebo živočíšneho pôvodu, bunky alebo tekutiny (vrátane krvi alebo plazmy) humánneho alebo živočíšneho pôvodu a biotechnologické bunkové konštrukcie (bunkové substráty, ako aj rekombinantné, vrátane primárnych buniek).

Biologický liek je liek, ktorého účinná látka je biologická látka. Biologická látka je látka, ktorá je vyrobená alebo extrahovaná z biologického zdroja

a na ktorej charakterizáciu a stanovenie kvality je potrebná kombinácia fyzikálnych, chemických a biologických skúšok, ako aj znalosť výrobného postupu a jeho kontroly. Za biologické lieky sa považujú: imunologické lieky a lieky získané z ľudskej krvi a plazmy, definované v odsekoch 4 a 10 článku 1, lieky v pôsobnosti časti A prílohy nariadenia (EHS) č. 2309/93 a lieky na inovatívnu terapiu definované v časti IV tejto prílohy.

Akékoľvek iné látky použité pri výrobe alebo extrakcii účinnej látky (látok), ale z ktorých nie je priamo odvodená účinná látka, ako sú činidlá, kultivačné média, plodové teľacie sérum, prísady a tlmivé roztoky použité pri chromatografii atď. sa považujú za zostatkové suroviny.

3.2.1.2. Výrobný postup účinnej látky (látok)

a) Opis výrobného postupu účinnej látky predstavuje žiadateľov záväzok k výrobe účinnej látky. Primerane sa opíše výrobný postup a postup kontroly, poskytnú sa požadované informácie ustanovené v metodických pokynoch uverejnených agentúrou EMEA.

b) Uvedú sa všetky suroviny potrebné na výrobu účinnej látky (látok), s určením, v ktorom stupni výroby sa každá surovina použije. Poskytnú sa informácie o kvalite a kontrole týchto surovín. Poskytnú sa informácie preukazujúce, že tieto suroviny zodpovedajú normám primeraným k ich určenému použitiu.

Uvedú sa zostatkové suroviny a tiež sa preukáže ich kvalita a kontrola.

Poskytne sa názov, adresa a zodpovednosť každého výrobcu, vrátane dodávateľov a každé navrhované miesto alebo zariadenie zahrnuté vo výrobe a skúškach.

c) Biologických liekov sa týkajú tieto doplňujúce požiadavky.

Opíše sa a preukáže pôvod a história vstupných surovín.

Vo vzťahu k osobitným opatreniam na prevenciu prenosu zvieracích špongiformných encefalopatií musí žiadateľ preukázať, že účinné látky sú v súlade s Metodickými pokynmi pre minimalizovanie rizika prenosu nositeľa (agensu) zvieracej špongiformnej encefalopatie prostredníctvom liekov a s ich aktualizovanými dodatkami, uverejnenými Komisiou v Úradnom vestníku Európskej únie.

Ak sa používajú bunkové kultúry, preukáže sa, že vlastnosti buniek ostávajú nezmenené pri výrobe a po nej.

Semená, bunkové kultúry, zdroje séra a plazmy a iné materiály biologického pôvodu a vždy, keď je to možné, východiskové suroviny, z ktorých sú vyrobené, sa skúšajú na cudzorodé látky.

Ak sa nedá vyhnúť prítomnosti patogénnych cudzorodých látok, príslušný materiál sa použije, iba ak sa preukáže, že ďalším spracovaním sa zabezpečí ich eliminácia a/alebo inaktivácia; tento postup sa má validovať.

Vždy, keď je to možné, výroba vakcín vychádza zo systému šarží zárodkov a z potvrdených bunkových kultúr. Pri bakteriálnych a vírusových vakcínach sa charakteristika infekčnej látky preukáže na zárodkoch. Okrem toho, pri živých vakcínach sa na zárodkoch preukáže stálosť charakteristík; ak je tento dôkaz nedostatočný, stálosť charakteristík sa preukáže aj vo výrobnom štádiu.

Pri liekoch vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy sa v súlade s opatreniami ustanovenými v časti III tejto prílohy opíše a preukáže pôvod a kritéria a postupy odberov, dopravy a skladovania vstupných materiálov.

Opíšu sa výrobné zariadenia a vybavenie.

d) Primerane sa opíšu skúšky a vstupné kritéria uskutočňované v každom kľúčovom stupni, informácie o kvalite a kontrole medziproduktov a validáciou procesov a/alebo hodnotiacich štúdií.

e) Ak sa nedá vyhnúť prítomnosti patogénnych cudzorodých látok, príslušný materiál sa použije, iba ak sa ďalším spracovaním zabezpečí ich eliminácia a/alebo inaktivácia a v odseku zaoberajúcim sa vyhodnotením bezpečnosti voči vírusom sa preukáže validácia postupu.

f) Poskytne sa opis a diskusia podstatných zmien vo výrobnom postupe pri vývoji a/alebo pri výrobe v mieste výroby účinnej látky.

3.2.1.3. Charakterizácia účinnej látky (látok)

Poskytnú sa údaje objasňujúce štruktúru a ostatné vlastnosti účinnej látky (látok).

Poskytne sa potvrdenie štruktúry účinnej látky (látok) založené na akýchkoľvek fyzikálno-chemických a/alebo chemických a/alebo biologických metódach, ako aj informácie o nečistotách.

3.2.1.4. Kontrola účinnej látky (látok)

Poskytnú sa podrobné informácie o špecifikáciách použitých na rutinnú kontrolu účinnej látky (látok), zdôvodnenie výberu týchto špecifikácií, o analytických metódach a ich validácii.

Uvedú sa výsledky kontrol uskutočnených na jednotlivých šaržiach vyrobených počas vývoja.

3.2.1.5. Normy alebo referenčné látky

Určia sa a podrobne sa opíšu normy a referenčné prípravky. Prípadne sa použije chemický a biologický referenčný materiál z Európskeho liekopisu.

3.2.1.6. Balenie a systém uzatvorenia účinnej látky

Poskytne sa opis balenia a systému (systémov) uzatvorenia a ich špecifikácie.

3.2.1.7. Stálosť účinnej látky (látok)

a) Zhrnú sa typy uskutočnených štúdií, použité protokoly a výsledky týchto štúdií.

b) Vo vhodnom formáte sa uvedú podrobné výsledky štúdii stálosti, vrátane informácií o analytických postupoch použitých na získavanie údajov a validácie týchto postupov.

c) Poskytne sa poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie.

3.2.2. *Hotový liek*

3.2.2.1. Opis a zloženie hotového lieku

Poskytne sa opis hotového lieku a jeho zloženia. Táto informácia má zahrňovať opis liekovej formy a zloženie s uvedením všetkých zložiek hotového lieku, ich množstva v jednotke balenia, funkcie zložiek:

— aktívnej látky (látok),

— pomocnej látky (látok), bez ohľadu na ich charakter alebo použité množstvo, vrátane farbív, konzervačných látok, pomocných látok,

stabilizátorov, zahusťujúcich látok, emulgátorov, látok upravujúcich chuť a vôňu atď.,

— konštitučných látok na prípravu liekových foriem (tvrdé tobolky, mäkké tobolky, rektálne čapíky, obaľované tablety, filmovou vrstvou poťahované tablety) určených na perorálne použitie,

— tieto údaje sa doplnia všetkými podstatnými údajmi týkajúcimi sa typu obalu a prípadne spôsobu uzatvorenia, spolu s podrobnými pokynmi na použitie a zaobchádzanie s liekom a ktoré sa budú dodávať spolu s liekom.

„Zvyčajnou terminológiou“ používanou pri opise zložiek lieku sa bez ohľadu na uplatňovanie ostatných ustanovení článku 8 ods. 3 písm. c) rozumie:

— pri výrobkoch uvedených v Európskom liekopise alebo, ak nie sú v ňom, tak v národnom liekopise niektorého z členských štátov, hlavný názov, podľa príslušnej monografie s odkazom na príslušný liekopis,

— pri iných látkach medzinárodný nechránený názov (INN) odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou alebo, ak takýto názov nemá presné vedecké označenie (názov); látky, ktoré nemajú medzinárodný nechránený názov ani presné vedecké označenie, opíšu sa vo vyhlásení o tom, ako a z čoho sa pripravili a prípadne sa doplnia všetky iné dôležité podrobnosti,

— pri farbivách označenie kódom „E“, ktorým im bol priradený v smernici Rady 78/25/EHS z 12. decembra 1977 o aproximácii právnych predpisov členských štátov týkajúcich sa farbív, ktoré sa môžu pridávať do liekov[11] a/alebo smernice Európskeho parlamentu a Rady 94/36/ES z 30. júna 1994 o farbivách na použitie v potravinách[12].

Aby sa dalo uviesť „kvantitatívne zloženie“ účinnej látky (látok) hotových liekov, je potrebné, v závislosti od príslušnej liekovej formy, určiť množstvo alebo počet jednotiek biologickej aktivity buď na jednotku dávky, alebo jednotku hmotnosti alebo objemu každej účinnej látky.

Účinné látky prítomné vo forme zlúčenín alebo ich derivátov sa kvantitatívne stanovia celkovou hmotnosťou a ak je to potrebné alebo významnejšie, hmotnosťou účinnej frakcie molekuly.

11 Ú. v. ES L 11, 14.1.1978, s. 18.
12 Ú. v. ES L 237, 10.9.1994, s. 13.

Pri liekoch obsahujúcich účinnú látku, ktorá je po prvýkrát predmetom žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh v ktoromkoľvek členskom štáte, kvantitatívne zloženie účinnej látky, ktorá je soľou alebo hydrátom, sa systematicky vyjadruje celkovou hmotnosťou účinnej frakcie molekuly. Všetky následne povolené lieky v členských štátoch majú mať kvantitatívne zloženie uvedené pre tú istú účinnú látku rovnakým spôsobom.

Jednotky biologickej aktivity sa použijú pri látkach, ktoré sa nemôžu definovať chemicky. V prípadoch, keď bola Svetovou zdravotníckou organizáciou definovaná jednotka biologickej aktivity, použije sa táto jednotka. Keď medzinárodná jednotka nebola definovaná, jednotky biologickej aktivity sa vyjadria takým spôsobom, aby sa poskytli jednoznačné informácie o aktivite použitej látky, v prípade potreby sa použijú jednotky Európskeho liekopisu.

3.2.2.2. Farmaceutický vývoj

Táto kapitola má byť venovaná informáciám o vývojových štúdiách uskutočnených tak, aby určenie zloženia, liekovej formy, výrobného postupu, systémov uzatvorenia balenia, mikrobiologických vlastností a návodu na použitie zodpovedali určenému účelu použitia uvedenému v spisovej dokumentácii k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh.

Štúdie opísané v tejto kapitole sa odlišujú od rutinných kontrolných skúšok realizovaných v závislosti od špecifikácií. Kritické parametre formulácie a výrobné vlastnosti ovplyvňujúce reprodukovateľnosť šarží, účinnosť lieku a kvalitu lieku sa majú identifikovať a opísať. Doplňujúce podporné údaje, v prípade potreby, sa majú uviesť s odkazom na príslušné kapitoly modulu 4 (správy o neklinických štúdiách) a modulu 5 (správy o klinických štúdiách) spisovej dokumentácie k žiadosti o umiestnenie na trh.

a) Preukáže sa znášanlivosť (kompatibilita) účinnej látky s pomocnými látkami a základné fyzikálno-chemické vlastnosti účinnej látky, ktoré môžu ovplyvniť účinnosť hotového výrobku alebo v prípade kombinovaných výrobkov vzájomnú znášanlivosť jednotlivých účinných látok.

b) Dokumentuje sa výber pomocných látok, najmä vo vzťahu k ich príslušným funkciám a koncentrácii.

c) Poskytne sa opis vývoja hotového výrobku s ohľadom na navrhovaný spôsob podávania a použitia.

d) Musí sa odôvodniť každé prekročenie dávkovania.

e) Čo sa týka fyzikálno-chemických a biologických vlastností, uvedie sa a zdokumentuje každý parameter podstatný pre účinnosť hotového výrobku.

f) Uvedie sa výber a optimalizácia výrobného postupu, ako aj rozdiely medzi výrobným postupom (postupmi) použitým na výrobu základných klinických šarží a postupom použitým na výrobu navrhovaného hotového lieku.

g) Preukáže sa vhodnosť obalu a systému uzatvorenia použitého na skladovanie, prepravu a použitie hotového výrobku. Môže byť potrebné posúdiť možnú interakcia lieku s obalom.

h) Mikrobiologické vlastnosti zloženia vo vzťahu k nesterilným a sterilným výrobkom majú byť v súlade s ustanoveniami Európskeho liekopisu a majú byť zdokumentované.

i) Aby sa poskytla primeraná a podporná informácia pri označovaní, doloží sa znášanlivosť (kompatibilita) hotového výrobku s roztokom na rekonštitúciu alebo dávkovacím zariadením.

3.2.2.3. Výrobný postup hotového liečiva

a) Opis spôsobu výroby priložený k žiadosti o povolenie umiestnenia na trh podľa článku 8 ods. 3 písm. d) sa vypracuje takým spôsobom, aby poskytoval primeraný prehľad o povahe použitých operácií.

Na tento účel má obsahovať aspoň:

— zmienku o rôznych štádiách výroby, vrátane kontrolných operácií a zodpovedajúcich kritériách akceptovateľnosti, aby bolo možné posúdiť, či by postupy použité pri výrobe liekovej formy mohli vyvolať negatívne zmeny zložiek,

— v prípade nepretržitej výroby všetky údaje týkajúce sa opatrení na zabezpečenie homogénnosti hotového výrobku,

— experimentálne štúdie vyhodnocujúce výrobný postup, ak sa použije neštandardný spôsob výroby alebo kde je kritický pre výrobok,

— pri sterilných liekoch podrobnosti o procese sterilizácie a/alebo použitých aseptických postupoch,

— podrobné zloženie šarže.

Poskytne sa názov, adresa a miera zodpovednosti každého výrobcu, vrátane zmluvných dodávateľov a každé navrhované miesto výroby alebo zariadenie zahrnuté do výroby a skúšok.

b) Zahrnú sa údaje týkajúce sa kontrolných skúšok výrobku, ktoré sa môžu uskutočniť v medzistupňoch výrobného postupu s cieľom zabezpečenia konzistentnosti výrobného postupu.

Keď žiadateľ výnimočne navrhuje analytickú metódu na skúšky hotového výrobku, ktorá nezahrňuje stanovenie všetkých účinných látok (alebo všetkých pomocných látok, ktoré sú predmetom rovnakých požiadaviek ako aktívne látky), tieto skúšky sú nevyhnutné pre kontrolu zhody výrobku s uvádzaným zložením.

To isté platí, keď kontrola kvality hotového lieku závisí od kontrolných skúšok v priebehu výroby, najmä ak kvalita lieku je závislá od spôsobu jeho výroby.

c) Poskytnú sa opis, dokumentácia a výsledky štúdií vyhodnocovania kritických stupňov alebo kritických skúšok použitých vo výrobe.

3.2.2.4. Kontrola pomocných látok

a) Uvedie sa zoznam všetkých surovín potrebných na výrobu pomocných látok s uvedením, v ktorom štádiu výroby sa každá z nich použije. Poskytnú sa informácie o kvalite a kontrole týchto surovín. Poskytnú sa informácie preukazujúce, že tieto suroviny zodpovedajú normám primeraným k ich určenému použitiu.

Všetky farbivá musia spĺňať požiadavky smerníc 78/25/EHS a/alebo 94/36/ES. Okrem toho musia farbivá spĺňať zmenené a doplnené kritéria čistoty, ustanovené smernicou 95/45/ES.

b) Pre každú pomocnú látku sa podrobne uvedú špecifikácie a ich zdôvodnenie. Opíšu sa analytické postupy a ich validácia.

c) Osobitná pozornosť sa venuje pomocným látkam humánneho alebo živočíšneho pôvodu.

Čo sa týka osobitných opatrení na prevenciu prenosu zvieracích špongiformných encefalopatií, žiadateľ musí, aj pre pomocné látky,

preukázať, z ktorých sa liek vyrába, že sú v zhode s Metodickými pokynmi pre minimalizovanie rizika prenosu nositeľa (agensu) zvieracej špongiformnej encefalopatie prostredníctvom liekov a s ich aktualizovanými dodatkami, uverejnenými Komisiou v Úradnom vestníku Európskej únie.

Zhoda s uvedenými metodickými pokynmi sa môže, najlepšie, preukázať predložením buď osvedčenia o zhode s príslušnou monografiou Európskeho liekopisu o prenosných špongiformných encefalopatiách alebo predložením vedeckých údajov dokazujúcich túto zhodu.

d) Nové pomocné látky:

Pre pomocné látky po prvýkrát použité v lieku alebo pri novom spôsobe jeho podávania, sa poskytnú úplné údaje o ich výrobe, charakterizácii a kontrolách, s odkazmi na podporné údaje o toxikologicko-farmakologickej a klinickej bezpečnosti, v súlade s vyššie opísaným formátom pre účinnú látku.

Poskytne sa dokument obsahujúci podrobné chemické, farmaceutické a biologické informácie. Tieto informácie sa uvedú usporiadané v rovnakom poradí ako v kapitole venovanej účinnej látke (látkam) v module 3.

Informácie o pomocnej látke alebo o novej pomocnej látke (látkach) môžu byť uvedené ako samostatný dokument vo forme opísanej v príslušných odsekoch. Ak žiadateľ nie je výrobcom novej pomocnej látky, uvedený samostatný dokument sa sprístupní žiadateľovi, aby ho mohol predložiť príslušnému orgánu.

Doplňujúce informácie o štúdiách toxicity novej pomocnej látky sa poskytnú v module 4 tejto spisovej dokumentácie.

Klinické štúdie sa poskytnú v module 5.

3.2.2.5. Kontrola hotového lieku

Pri kontrole hotového lieku je šarža lieku jednotka, ktorá zahŕňa modul jednotiek lieku, ktoré boli vyrobené z rovnakého počiatočného množstva suroviny a prešli rovnakou sériou výrobných a/alebo sterilizačných operácií, alebo v prípade nepretržitého procesu, modul jednotiek vyrobených v určitom časovom intervale.

Ak to nie je primerane preukázané, maximálna povolená odchýlka obsahu účinnej látky nemá v čase výroby presiahnuť ±5 %.

Poskytne sa podrobná informácia o špecifikáciách, (prepúšťanie a distribúcia, čas skladovania) zdôvodnenie ich výberu, analytické metódy a ich validácia.

3.2.2.6. Normy alebo referenčné materiály

Určia sa a podrobne sa opíšu normy a referenčné prípravky použité na skúšky hotového lieku v prípade, že neboli poskytnuté v časti týkajúcej sa účinnej látky.

3.2.2.7. Balenie a uzáver hotového lieku

Poskytne sa opis obalu a systému (systémov) uzatvorenia, vrátane identifikácie každého materiálu na vnútorný obal a jeho špecifikácie. Špecifikácie majú obsahovať opis a určenie typu. Prípadne sa zahrnú neliekopisné metódy (aj s ich validáciou).

Pre vonkajší obalový materiál bez priamej funkcie sa poskytne iba stručný opis. Pre funkčné obalové materiály sa poskytne doplňujúca informácia.

3.2.2.8. Stálosť hotového lieku

a) Zhrnú sa druhy uskutočnených skúšok, protokoly postupov a výsledky štúdií.

b) Vo vhodnej forme sa uvedú podrobné výsledky štúdií stálosti, vrátane informácií o analytických metódach použitých na získanie údajov a o validácii týchto metód; v prípade vakcín, ak je to potrebné, sa uvedie informácia o kumulatívnej stálosti.

c) Poskytne sa poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie.

4. MODUL 4: TOXIKOLOGICKO-FARMAKOLOGICKÉ SPRÁVY

4.1. **Formát a prezentácia údajov a dokumentov**

Všeobecný charakter modulu 4 je takýto:

— Obsah

— Správy o štúdiách

— *Farmakológia*

— Primárna farmakodynamika

— Sekundárna farmakodynamika

— Farmakológia bezpečnosti

— Farmakodynamické interakcie

— *Farmakokinetika*

— Analytické metódy a správy o ich validácii

— Absorpcia

— Distribúcia

— Metabolizmus

— Vylučovanie

— Farmakokinetické interakcie (toxikologicko-farmakologické)

— Iné farmakokinetické štúdie

— *Toxicita*

— Toxicita po jednorazovom podaní

— Toxicita po opakovanom podaní

— Genotoxicita

— *In vitro*

— *In vivo* (vrátane podporných toxikologicko-kinetických hodnotení)

— Karcinogenita

— Dlhodobé štúdie

— Krátko- a strednodobé štúdie

— Iné štúdie

— Reprodukčná a vývojová toxicita

— Plodnosť a predčasný zárodkový (embryonálny) vývoj

— Zárodkový a plodový vývoj

— Vývoj pred narodením a po narodení (prenatálny a postnatálny vývoj)

— Štúdie, pri ktorých predchodcovia (mladé zvieratá) sú liečení a/alebo budú neskoršie hodnotení

— Lokálna tolerancia

— *Ostatné toxikologické štúdie*

— Antigenicita

— Imunotoxicita

— Mechanistické štúdie

— Závislosť

— Metabolity

— Nečistoty

— Iné

— Odkazy na literatúru

4.2. **Obsah: základné zásady a požiadavky**

Osobitná pozornosť sa má venovať týmto vybraným bodom.

1. Farmakologické a toxikologické skúšky musia preukázať:

a) potenciálnu toxicitu výrobku a jeho všetky nebezpečné alebo nežiaduce toxické účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u ľudí pri navrhovaných podmienkach použitia; tieto účinky sa musia posúdiť vo vzťahu k patologickým podmienkam;

b) farmakologické vlastnosti výrobku, v kvalitatívnom aj kvantitatívnom vzťahu k navrhnutému použitiu u ľudí. Všetky výsledky musia byť spoľahlivé a všeobecne použiteľné. Vždy, keď je to možné, pri navrhovaní experimentálnych metód a pri vyhodnocovaní výsledkov sa použijú matematické a štatistické postupy.

Okrem toho je pre klinických lekárov potrebné uviesť informáciu o terapeutickom a toxikologickom potenciáli výrobku.

2. Pri biologických liekoch ako sú imunologické lieky a lieky vyrobené z ľudskej krvi a plazmy môže byť nevyhnutné prispôsobiť požiadavky tohto modulu jednotlivým výrobkom; preto žiadateľ odôvodní uskutočnený program skúšok.

Pri stanovovaní programu skúšok sa do úvahy vezme toto:

všetky skúšky vyžadujúce opakované podanie produktu sa navrhnú tak, aby zohľadnili možnú indukciu protilátok a ich vzájomné pôsobenie;

zohľadní sa hodnotenie reprodukčnej funkcie, zárodkovej/plodovej a perinatálnej toxicity, mutagénneho potenciálu a karcinogénneho potenciálu. Ak sú okrem účinných látok podozrivé aj iné zložky, môže zhodnotenie ich odstránenia nahradiť štúdiu.

3. Preskúma sa toxicita a farmakokinetika pomocnej látky po prvýkrát použitej vo farmaceutickej oblasti.

4. Keď je možný značný rozklad počas skladovania lieku, posúdi sa toxicita rozkladných produktov.

4.2.1. *Farmakológia*

Farmakologické štúdie sa uberajú v dvoch líniách prístupu:

— Po prvé, primerane sa preskúmajú a opíšu účinky, na ktorých je založené navrhované terapeutické použitie. Keď je to možné, uznávané a overené skúšky sa použijú nielen *in vitro* ale aj *in vivo*. Nové experimentálne techniky sa musia opísať tak podrobne, aby ich bolo možné reprodukovať. Výsledky sa vyjadria kvantitatívne, napríklad krivkami závislosti účinku od dávky účinku od času atď. Vždy, keď je to možné, porovnajú sa s údajmi týkajúcimi sa látky alebo látok s podobnými terapeutickými účinkami.

— Po druhé, žiadateľ má preskúmať potenciálne farmakodynamické účinky látky na fyziologické funkcie. Tento výskum sa uskutoční pri vystavení dávkam v predpokladanom intervale a pri vyšších dávkach. Experimentálne techniky, pokiaľ nie sú štandardnými postupmi, sa musia opísať tak podrobne, aby ich bolo možné reprodukovať a skúšajúci musí overiť ich právoplatnosť. Preskúmajú sa akékoľvek podozrivé modifikácie účinkov vyplývajúce z opakovaného podávania látky.

Pre farmakodynamické interakcie lieku sa skúšky kombinácií účinných látok môžu uskutočniť buď sledovaním farmakologických prejavov alebo prejavov terapeutických účinkov. V prvom prípade má farmakodynamická štúdia preukázať tie interakcie, ktoré môžu vytvoriť cennú kombináciu pre terapeutické použitie. V druhom prípade, keď sa vedecké overenie kombinácie hľadá cez terapeutické experimenty, výskum má preukázať, či účinky očakávané od kombinácie sa môžu preukázať na zvieratách a aspoň sa preskúma význam akýchkoľvek súbežných efektov.

4.2.2. *Farmakokinetika*

Farmakokinetika znamená štúdium správania sa účinnej látky a jej metabolitov v organizme a zahŕňa štúdium absorpcie, distribúcie, metabolizmu (biotransformácií) a vylučovania týchto látok.

Štúdium týchto rôznych fáz sa môže uskutočniť fyzikálnymi, chemickými alebo prípadne biologickými metódami a pozorovaním skutočnej farmakodynamickej aktivity samotnej látky.

Informácie o distribúcii a vylučovaní sú potrebné pri chemoterapeutických výrobkoch (antibiotiká atď.), pri výrobkoch, ktorých použitie spočíva na nefarmakodynamickom účinku (napr. početné diagnostické prostriedky atď.) a vo všetkých prípadoch, keď sú tieto získané údaje nepostrádateľné pre podanie človeku.

In vitro štúdie sa môžu pre porovnanie so živočíšnym materiálom tiež prednostne uskutočniť na materiáli humánneho pôvodu (napr. viazanie na proteíny, metabolizmus, vzájomná interakcia liekov).

Potrebný je farmakokinetický výskum všetkých farmakologicky účinných látok. V prípade nových kombinácií známych látok, ktoré boli preskúmané v súlade s ustanoveniami tejto smernice, sa nemusia vyžadovať farmakokinetické štúdie, ak je ich vynechanie odôvodnené skúškami toxicity a terapeutickým experimentovaním.

Farmakokinetický program má byť navrhnutý tak, aby umožnil porovnanie a extrapoláciu medzi zvieratami a ľuďmi.

4.2.3. *Toxicita*

a) Toxicita po jednorazovom podaní (akútna toxicita)

Skúškou akútnej toxicity sa rozumie kvalitatívne a kvantitatívne štúdium toxických reakcií, ktoré môžu vzniknúť po jednorazovom podaní účinnej látky alebo látok obsiahnutých v lieku v proporciách a fyzikálno-chemickom stave, v akom sú prítomné v skutočnom výrobku.

Skúšky akútnej toxicity sa musia uskutočniť v súlade s príslušnými smernicami uverejnenými Európskou agentúrou pre hodnotenie liekov.

b) Toxicita po opakovanom podaní (subakútna alebo chronická toxicita)

Cieľom skúšok toxicity po opakovanom podaní je odhaliť akékoľvek fyziologické a/alebo anatomicko-patologické zmeny vyvolané opakovaným podávaním účinnej látky alebo kombinácie účinných látok, ktoré sa skúmajú a stanoviť, ako tieto zmeny súvisia s dávkovaním.

Vo všeobecnosti je žiaduce, aby sa vykonali dve skúšky: jedna krátkodobá, trvajúca od dvoch do štyroch týždňov, druhá dlhodobá. Trvanie druhej skúšky závisí od podmienok klinického použitia. Jej cieľom je experimentálne opísať potenciálne nežiaduce účinky, na ktoré by sa mala klásť pozornosť pri klinických štúdiách. Dĺžka je stanovená v príslušných smerniciach uverejnených agentúrou EMEA.

c) Genotoxicita

Účelom štúdia mutagénneho a klastogénneho potenciálu je odhaliť zmeny, ktoré môže látka spôsobiť na genetickom materiáli jednotlivcov alebo buniek. Mutagénne látky môžu predstavovať riziko pre zdravie, keďže vystavenie mutagénnym látkam prináša riziko vyvolania mutácie plodov s možnosťou dedičných porúch a riziko somatických mutácií vrátane tých, ktoré vedú k rakovine. Tieto štúdie sú povinné pre každú novú látku.

d) Karcinogenita

Bežne sa vyžadujú skúšky zamerané na odhalenie karcinogénnych účinkov:

1. Tieto štúdie sa uskutočnia pri akomkoľvek lieku, pri ktorom sa predpokladá klinické použitie počas dlhšej časti života pacienta, neprerušene alebo opakovane prerušovaným spôsobom.

2. Tieto štúdie sa odporúčajú pre niektoré lieky, ak je podozrenie o ich karcinogénnom potenciáli, napr. pri výrobku tej istej triedy alebo podobnej štruktúry alebo na základe štúdie toxicity po opakovanom podaní.

3. Nie sú potrebné štúdie s jednoznačne genotoxickými látkami, o ktorých sa predpokladá, že sú karcinogénne na viac druhov, vyvodzujúc z toho riziko pre ľudí. Ak takýto liek je určený na chronické podávanie ľuďom, môže byť potrebná chronická štúdia na včasnú detekciu tumorigénnych účinkov.

e) Reprodukčná a vývojová toxicita

Preskúmanie možnosti poškodenia samčej alebo samičej reprodukčnej funkcie, ako aj škodlivých účinkov na potomstvo sa uskutoční pomocou vhodných skúšok.

Tieto skúšky zahŕňajú štúdie účinku na reprodukčnú funkciu dospelých samcov a samíc, štúdie toxických a teratogénnych (plod poškodzujúcich) účinkov vo všetkých štádiách vývojových štádiách od počatia po pohlavnú dospelosť, ako aj skrytých účinkov, keď skúmaný liek bolo podávané samici počas gravidity.

Vynechanie týchto skúšok sa musí primerane zdôvodniť.

V závislosti od určeného použitia lieku, môžu byť zárukou doplňujúce štúdie sledujúce vývoj pri podávaní lieku potomstvu.

Štúdie zárodkovej/plodovej toxicity sa majú bežne uskutočniť na dvoch druhoch cicavcov, jeden má byť iný ako hlodavec. Perinatálne a postnatálne štúdie sa uskutočnia aspoň na jednom druhu. Ak je známe, že metabolizmus lieku u niektorého druhu je podobný ako u človeka, je žiaduce zaradiť tento druh. Tiež je žiaduce, aby to bol tento istý druh ako pri štúdiách toxicity pri opakovanom podaní.

Pri stanovení stratégie štúdií sa vezme do úvahy stav vedeckého poznania v čase podávania žiadosti.

f) Lokálna znášanlivosť

Účelom štúdia lokálnej znášanlivosti je zistiť, či sa liek (účinné látky aj pomocné látky) znáša s tými miestami na tele, ktoré môžu prísť do kontaktu s liekom v dôsledku jeho podávania pri klinickom použití. Stratégia skúšok má byť taká, aby sa mohli rozlíšiť akékoľvek mechanické účinky podávania alebo čisto fyzikálno-chemické pôsobenie výrobku od toxikologických alebo farmakodynamických účinkov.

Skúšky lokálnej znášanlivosti sa majú uskutočniť s prípravkami vyvinutými na humánne použitie, s použitím nosiča a/alebo pomocných látok pri podávaní kontrolnej skupine (skupinám). Podľa potreby sa zahrnú pozitívne kontroly/referenčné látky.

Stratégia skúšok lokálnej znášanlivosti (výber druhov, trvanie, početnosť a spôsob podávania) bude závisieť od skúmaného problému a navrhovaných podmienok podávania pri klinickom použití. V prípade potreby sa uskutoční skúška vratnosti (reverzibility) lokálnych poškodení.

Štúdie na zvieratách sa môžu nahradiť overenými *in vitro* skúškami za predpokladu, že výsledky skúšok porovnateľnej kvality a užitočnosti pre účel overenia bezpečnosti.

Scitlivujúci potenciál chemikálií nanášaných na pokožku (napr. dermálnu, rektálnu, vaginálnu) má byť overený aspoň na jednom v súčasnosti dostupnom skúšobnom systéme (skúška na morčatách alebo lokálna skúška na lymfatických uzlinách).

5. MODUL 5: SPRÁVY O KLINICKÝCH ŠTÚDIÁCH

5.1. Formát a prezentácia údajov a dokumentov

Všeobecný charakter modulu 5 je takýto:

— Obsah správ o klinických štúdiách

— Tabuľkový zoznam všetkých klinických štúdií

— Správy o klinických štúdiách

  — *Správy o biofarmaceutických štúdiách*

    — Správy o štúdiu biologickej dostupnosti

    — Správy o porovnávacej štúdii biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti

    — Správa o štúdiu korelácie *in vitro – in vivo*

    — Správy o bioanalytických a analytických metódach

  — *Správy o štúdiách týkajúcich sa farmakokinetiky na humánnych biomateriáloch*

    — Správy o štúdiu viazania na proteíny plazmy

    — Správy o štúdiách metabolizmu a interakciách v pečeni

    — Správy o štúdiách na iných humánnych biomateriáloch

  — *Správy o farmakokinetických štúdiách na človeku*

    — Správy o štúdiu farmakokinetiky a počiatočnej tolerantnosti zdravých jedincov

    — Správy o štúdiu farmakokinetiky a počiatočnej tolerantnosti pacientov

    — Správa o štúdiu vnútorných faktorov farmakokinetiky

    — Správy o štúdiu vonkajších faktorov farmakokinetiky

    — Správy o štúdiu populačnej farmakokinetiky

  — *Správy o farmakodynamických štúdiách na človeku*

    — Správy o štúdiu farmakodynamiky a farmakokynetiky/farmakodynamiky zdravých jedincov

    — Správy o štúdiu farmakodynamiky a farmakokynetiky/farmakodynamiky pacientov

  — *Správy o štúdiách účinnosti a bezpečnosti*

    — Správy o kontrolovaných klinických štúdiách vo vzťahu k uvádzanej indikácií

    — Správy o neriadených klinických štúdiách

    — Správy o analýze údajov získaných z viac ako jednej štúdie vrátane všetkých formálne začlenených analýz, meta-analýz a krížových analýz.

    — Ostatné správy o štúdiách

— *Správy o skúsenostiach po umiestnení na trh*

— Odkazy na literatúru

5.2. **Obsah: základné zásady a požiadavky**

Osobitná pozornosť sa má venovať týmto vybraným častiam.

a) Klinické údaje, ktoré sa majú poskytnúť podľa článkov 8 ods. 3 bod i) a 10 ods. 1, musia umožniť zaujať dostatočne dobre podložené a vedecky platné stanovisko k tomu, či liek spĺňa určené kritéria pre udelenie povolenia na umiestnenie na trh. V dôsledku toho je základnou požiadavkou, aby sa uviedli výsledky všetkých klinických skúšok, bez ohľadu na to, či sú priaznivé alebo nie.

b) Klinickým skúškam musia vždy predchádzať príslušné farmakologické a toxikologické skúšky vykonané na zvieratách v súlade s požiadavkami modulu 4 tejto prílohy. Skúšajúci sa musí oboznámiť so závermi vyvodenými z farmakologických a toxikologických štúdií a z toho dôvodu mu musí žiadateľ poskytnúť aspoň brožúru pre skúšajúceho, pozostávajúcu zo všetkých dôležitých informácií, ktoré sú známe pred začatím klinických skúšok, vrátane chemických, farmaceutických a biologických údajov, toxikologických, farmakokinetických a farmakodynamických údajov u zvierat a výsledkov predchádzajúcich klinických skúšok, s príslušnými údajmi zdôvodňujúcimi podstatu, rozsah a trvanie navrhnutej skúšky; na požiadanie sa poskytnú kompletné farmakologické a toxikologické správy. Pri materiáloch ľudského alebo živočíšneho pôvodu sa použijú všetky dostupné prostriedky, aby sa zabezpečila bezpečnosť pred prenosom infekčných činiteľov pred začatím pokusu.

c) Držiteľ povolenia na umiestnenie na trh musí pre základné dokumenty klinických skúšok (vrátane prípadných formulárov správ), iných ako je zdravotná dokumentácia pacienta dohodnúť, že budú uchované vlastníkmi týchto údajov:

— najmenej 15 rokov po skončení alebo prerušení pokusu,

— alebo najmenej dva roky po udelení posledného povolenia na umiestnenie na trh Európskeho spoločenstva a keď v Európskom spoločenstve nie sú schvaľované alebo plánované žiadosti o povolenie umiestnenia na trh,

— alebo najmenej na dva roky po formálnom prerušení klinického vývoja skúmaného výrobku.

Zdravotná dokumentácia pacientov by mala byť uchovaná v súlade na maximálnu dobu povolenú nemocnicou, inštitúciou alebo súkromnou praxou.

Dokumenty môžu byť uchované na dlhšiu dobu, ak je to vyžadované platnými regulačnými požiadavkami alebo so súhlasom zadávateľa. Povinnosťou zadávateľa je informovať nemocnicu, inštitúciu alebo súkromnú prax, že tieto dokumenty už nie je potrebné ďalej uchovávať.

Zadávateľ alebo iný vlastník údajov uchová všetku ostatnú dokumentáciu týkajúcu sa skúšok tak dlho, kým je výrobok povolený. Táto dokumentácia má zahŕňať: protokol obsahujúci odôvodnenie, ciele a štatistickú stratégiu a metodológiu pokusu s podmienkami, za ktorých boli uskutočnené a organizované a podrobné údaje o skúšanom výrobku, referenčnom lieku a/alebo použitom placebe; štandardné pracovné postupy; brožúru pre skúšajúceho; všetky písomné stanoviská k protokolu a postupom; záznamy o pozorovaní každého jednotlivca, zúčastneného na pokusoch; záverečnú správu; osvedčenie (osvedčenia) o audite, ak je k dispozícii. Záverečnú správu uchová zadávateľ alebo následný vlastník päť rokov po uplynutí doby platnosti povolenia pre liek.

Okrem toho držiteľ povolenia na umiestnenie na trh môže pre skúšky vykonané v rámci Európskeho spoločenstva urobiť akékoľvek doplňujúce úpravy archivácie dokumentácie, ktoré sú v súlade s ustanoveniami smernice 2001/20/ES a podrobnými vykonávacími predpismi.

Zdokumentuje sa akákoľvek zmena vlastníctva údajov.

Všetky údaje a dokumenty sa na požiadanie sprístupnia príslušným orgánom.

d) Údaje z každej klinickej skúšky musia obsahovať dostatok podrobností, aby bolo možné objektívne posúdiť:

— protokol obsahujúci odôvodnenie, ciele a štatistickú stratégiu a metodológiu skúšky s podmienkami, za ktorých boli uskutočnené a organizované a podrobné údaje o použitom skúšanom lieku;

— osvedčenie (osvedčenia) o audite, ak je k dispozícii;

— zoznam skúšajúcich a každý skúšajúci uvedie svoje meno, adresu, funkcie, kvalifikáciu a klinické povinnosti, miesto, kde bola skúška uskutočnená a modul informácií jednotlivo o každom pacientovi, vrátane záznamov o pozorovaní každého jednotlivca, zúčastneného na skúškach;

— záverečná správa podpísaná skúšajúcim a pri multicentrických skúškach všetkými skúšajúcimi alebo koordinujúcim (hlavným) skúšajúcim.

e) Vyššie uvedené údaje o klinických skúškach sa doručia príslušným orgánom. Po dohode s príslušnými orgánmi môže žiadateľ vynechať časť týchto informácií. Na požiadanie sa bezodkladne poskytne kompletná dokumentácia.

Skúšajúci vo svojich záveroch o experimentálnych poznatkoch vyjadrí záver o neškodnosti výrobku pri normálnych podmienkach použitia na jeho toleranciu, účinnosť a uvedie akékoľvek užitočné informácie týkajúce sa indikácií a kontraindikácií, dávkovania a priemernej dĺžky liečby, ako aj všetky osobitné opatrenia, ktoré je potrebné urobiť počas liečby ako aj klinické príznaky predávkovania. V správe o výsledkoch multricentrickej štúdie hlavný skúšajúci vyjadrí vo svojich záveroch názor na neškodnosť a účinnosť skúšaného lieku v mene všetkých centier.

f) Pre každú skúšku sa zhrnú klinické pozorovania a uvedie sa:

1. počet a pohlavie skúšaných jedincov;

2. výber a rozdelenie pacientov zaradených do výskumu podľa veku a porovnávacie skúšky;

3. počet pacientov predčasne stiahnutých zo skúšok a príčiny tohto stiahnutia;

4. keď sa kontrolované skúšky uskutočnili za vyššie uvedených podmienok, či kontrolná skupina:

— nedostávala žiadnu liečbu,

— dostávala placebo,

— dostávala iný liek so známym účinkom,

— dostávala inú liečbu, ako je liečba pomocou liekov;

5. početnosť výskytu pozorovaných nežiaducich účinkov;

6. podrobnosti týkajúce sa pacientov, ktorí môžu byť vystavení väčšiemu riziku, napr. starší ľudia, deti, ženy počas gravidity alebo menštruácie alebo takých, ktorých fyziologické alebo patologické podmienky vyžadujú osobitnú pozornosť;

7. parametre alebo kritériá hodnotenia účinnosti a výsledky podľa týchto parametrov;

8. štatistické vyhodnotenie výsledkov, keď si to vyžaduje stratégia skúšok a príslušné premenné činitele.

g) Okrem toho skúšajúci vždy zaznamená:

1. akýkoľvek náznak návyku, narkománie alebo problémov pacientov po vysadení lieku;

2. všetky pozorované interakcie s iným liekmi, ktoré boli podávané súčasne;

3. kritériá pre vyradenie určitých pacientov zo skúšok;

4. všetky úmrtia, ktoré sa vyskytli počas skúšok alebo v období po nich.

h) Údaje týkajúce sa nových kombinácií liekov musia byť identické s tými, ktoré sa požadujú pre nové lieky a musia dokazovať bezpečnosť a účinnosť kombinácie.

i) Musí byť zdôvodnené úplné alebo čiastočné vynechanie údajov. Ak by sa v priebehu skúšok vyskytli neočakávané výsledky, musia sa vykonať a prehľadne uviesť ďalšie predklinické toxikologické a farmakologické skúšky.

j) Ak je liek určený na dlhodobé podávanie, uvedú sa všetky modifikácie farmakologického účinku po opakovanom podávaní, ako aj stanovenie dávkovania pre dlhodobé podávanie.

5.2.1. *Správy o biofarmaceutických štúdiách*

Poskytnú sa správy o štúdiu biologickej dostupnosti, správy o porovnávacej štúdii biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti, správy o štúdiu korelácie *in vitro – in vivo* a správy o bioanalytických a analytických metódach.

Okrem toho sa urobí zhodnotenie biologickej dostupnosti, keď je potrebné preukázať biologickú dostupnosť liekov uvedených v článku 10 ods. 1 písm. a).

5.2.2. *Správy o štúdiách vo vzťahu k farmakokinetike na ľudských biomateriáloch*

Na účely tejto smernice sa pod ľudskými biomateriálmi rozumejú akékoľvek proteíny, bunky, tkanivá a príbuzné materiály pochádzajúce z ľudských zdrojov, ktoré sa použijú *in vitro* alebo *ex vivo* na hodnotenie farmakokinetických vlastností liekov.

V tomto ohľade sa poskytnú správy o štúdiu viazania na proteíny plazmy, o štúdiu metabolizmu a interakciách v pečeni a štúdií na iných humánnych biomateriáloch.

5.2.3. *Správy o farmakokinetických štúdiách na človeku*

a) Opíšu sa tieto farmakokinetické vlastnosti:

— absorpcia (rýchlosť a rozsah),

— distribúcia,

— metabolizmus,

— vylučovanie.

Opíšu sa klinicky významné vlastnosti obsahujúce dosah kinetických údajov na režim dávkovania, najmä pre rizikových pacientov a rozdiely medzi človekom a zvieracími druhmi, ktoré sa použili pri predklinických skúškach.

Okrem štandardnej multivzorkovej farmakokinetickej štúdie, aj populačná farmakokinetická analýza založená na rozptyle vzoriek počas klinických štúdií môže prispieť k vyjasneniu otázok o príspevku vnútorných a vonkajších činiteľov na premenlivosť závislosti farmakokinetickej odozvy od dávkovania. Poskytnú sa správy o štúdiu farmakokinetiky a počiatočnej tolerantnosti zdravých jedincov a pacientov, správy o farmakokinetických štúdiách na stanovenie vplyvu vnútorných a vonkajších činiteľov a správy o štúdiu populačnej farmakokinetiky.

b) Ak sa má liek podávať súbežne s inými liekmi, uvedú sa údaje o skúškach spoločného podávania, uskutočnených na preukázanie možnosti modifikácie farmakologického účinku.

Preskúmajú sa farmakokinetické interakcie medzi účinnou látkou a inými liekmi alebo látkami.

5.2.4. *Správy o farmakodynamických štúdiách na človeku*

a) Preukáže sa vzájomný vzťah farmakodynamického účinku a účinnosti, vrátane:

— vzťahu medzi dávkou a účinkom a jeho vývoji s časom,

— odôvodnením dávky a podmienok podávania,

— ak je to možné, spôsobom účinku.

Opíšu sa farmakodynamické účinky, ktoré nesúvisia s účinnosťou.

Preukázanie farmakodynamických účinkov u ľudí samo o sebe nie je postačujúce na odôvodnenie záverov týkajúcich sa akéhokoľvek terapeutického účinku.

b) Ak sa má liek podávať súbežne s inými liekmi, uvedú sa údaje o skúškach spoločného podávania, uskutočnených na preukázanie možnosti modifikácie farmakologického účinku.

Preskúmajú sa farmakodynamické interakcie medzi účinnou látkou a inými liekmi alebo látkami.

5.2.5. *Správy o štúdiách účinnosti a bezpečnosti*

5.2.5.1. Študijné správy o kontrolovaných klinických štúdiách týkajúcich sa overovanej indikácie

Vo všeobecnosti sa klinické skúšky uskutočňujú ako „kontrolované/riadené klinické skúšky“ a ak je to možné, metódou náhodnosti (randomizácie) a primerane voči placebu alebo voči uznávanému lieku s overenou terapeutickou hodnotou; akákoľvek iná stratégia sa musí zdôvodniť. Liečba kontrolných skupín sa mení od prípadu k prípadu a tiež závisí od etických úvah

a terapeutickej oblasti; teda môže byť v niektorých prípadoch viac zameraná na porovnanie účinnosti nového lieku s účinnosťou už zavedeného lieku s overenou terapeutickou hodnotou, než na porovnanie s účinkom placeba.

1. Pokiaľ to je možné, a najmä pri skúškach, kde nie je možné objektívne merať účinok výrobku, je potrebné podniknúť kroky, aby nedošlo k skresleniu, vrátane použitia metód náhodnosti (randomizácie) a metód dvojitej porovnávacej skúšky.

2. Protokol o skúške musí obsahovať podrobný opis štatistických metód, ktoré sa majú použiť, počet pacientov a dôvody pre ich zaradenie do skúšky (vrátane výpočtov štatistickej významnosti skúšky), použitú úroveň významnosti a opis jednotky štatistického výpočtu. Zdokumentujú sa opatrenia na predídenie skreslenia výsledkov, najmä metódy náhodnosti. Zaradenie veľkého počtu pacientov do skúšky sa nesmie považovať za primeranú náhradu pre správne vykonanú kontrolovanú skúšku.

Poskytne sa prehľad údajov o bezpečnosti, berúc do úvahy metodické pokyny uverejnené Komisiou, s osobitným dôrazom na prípady, keď bola zmenená dávka alebo bola potrebná súbežná liečba, prípady vedúce k vyradeniu alebo smrti. Určia sa všetci rizikoví pacienti alebo skupina rizikových pacientov a osobitná pozornosť sa venuje potenciálne citlivejším pacientom, ktorí môžu byť zastúpení malým počtom, napr. deti, gravidné ženy, slabší starší ľudia, ľudia s anomáliami v metabolizme alebo vylučovaní, atď. Opíšu sa dôsledky štúdie posudzovania bezpečnosti pre možné použitie lieku.

5.2.5.2. Správy o nekontrolovaných klinických štúdiách, správy o analýze údajov získaných z viac než jednej štúdie a ostatné správy o klinických štúdiách

Poskytnú sa tieto správy.

5.2.6. *Správy o skúsenostiach po umiestnení na trh*

Ak je liek už povolený v iných krajinách, uvedú sa informácie týkajúce sa nežiaducich účinkov daného lieku a liekov, ktoré obsahujú tú istú účinnú látku (látky), ak je to možné, vo vzťahu k spotrebe.

5.2.7. *Formuláre správ z prípadov a zoznam jednotlivých pacientov*

Pri predkladaní v súlade s príslušnými metodickými pokynmi uverejnenými agentúrou EMEA, sa poskytnú formuláre správ z prípadových štúdií a zoznam jednotlivých pacientov a uvedú sa v rovnakom poradí ako správy o klinických štúdiách a označia sa podľa druhu štúdie.

Časť II

OSOBITNÁ SPISOVÁ DOKUMENTÁCIA POVOLENIA NA UMIESTNENIE NA TRH A POŽIADAVKY

Niektoré lieky majú také špecifické vlastnosti, že je potrebné upraviť všetky požiadavky kladené na spisovú dokumentácia k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh, stanovené v časti I tejto prílohy. S cieľom zohľadniť tieto osobitné situácie dodržiavajú žiadatelia vhodnú a prispôsobenú spisovú dokumentáciu.

1. OSVEDČENÉ LEKÁRSKE POUŽITIE

Pre lieky, ktorých účinná látka (látky) majú „osvedčené lekárske použitie“ podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod ii) s uznanou účinnosťou a prijateľnou úrovňou bezpečnosti, sa uplatňujú tieto osobitné pravidlá.

Žiadateľ predloží moduly 1, 2 a 3 opísané v časti I tejto prílohy.

V moduloch 4 a 5 sa uvedie podrobná vedecká bibliografia týkajúca sa neklinických a klinických charakteristík.

Na preukázanie osvedčeného lekárskeho použitia sa uplatnia tieto osobitné pravidlá:

a) Činitele, ktoré musia byť vzaté do úvahy na preukázanie osvedčeného lekárskeho použitia zložiek lieku, sú:

— čas používania látky,

— kvantitatívne hľadiská použitia látky,

— miera vedeckého záujmu o použitie látky (preukázaná v publikovanej vedeckej literatúre) a

— súlad vedeckých hodnotení.

Pre rôzne látky môžu byť na stanovenie osvedčeného použitia preto potrebné rôzne dlhé časové obdobia, avšak časové obdobie vyžadované na stanovenie osvedčeného lekárskeho použitia zložky lieku nesmie byť kratšie ako jedno desaťročie od prvého a zdokumentovaného použitia tejto látky ako lieku v spoločenstve.

b) Dokumentácia predložená žiadateľom by mala zahrňovať všetky hľadiská bezpečnosti a/alebo posudzovania účinnosti a musí obsahovať alebo poskytnúť odkazy na prehľad príslušnej literatúry, berúc do úvahy štúdie pred a po umiestnení na trh a najmä porovnávacie epidemiologické štúdie. Musí byť poskytnutá kompletná dokumentácia, priaznivá aj nepriaznivá. So zreteľom na opatrenia pre „osvedčené lekárske použitie“ je hlavne potrebné objasniť, že „bibliografický odkaz“ na iné zdroje dôkazu (štúdie po umiestnení na trh, epidemiologické štúdie, atď.) a zjednodušene všetky skúšky sa môžu považovať ako platné overenie bezpečnosti a účinnosti výrobku, ak žiadosť uspokojivo vysvetľuje a potvrdzuje použitie týchto zdrojov informácií.

c) Osobitná pozornosť musí byť venovaná každej chýbajúcej informácii a musí byť uvedené zdôvodnenie, prečo môže byť podporené preukázanie prijateľnej úrovne bezpečnosti a/alebo účinnosti aj keď chýbajú niektoré štúdie.

d) Neklinické a/alebo klinické prehľady musia vysvetliť platnosť akýchkoľvek preložených údajov, ktoré sa týkajú iného výrobku, než ako je výrobok určený na umiestnenie na trh. Musí byť poskytnuté posúdenie, či sa môže študovaný výrobok napriek existujúcim rozdielom považovať za podobný k výrobku, pre ktorý sa podáva žiadosť o povolenie na umiestnenie na trh.

e) Význam majú najmä skúsenosti po umiestnení na trh u iných výrobkov obsahujúcich tie isté zložky a žiadatelia by mali osobitne zdôrazniť tento bod.

2. PODSTATOU PODOBNÉ LIEKY

a) Žiadosti predkladané podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod i) (podstatou podobné výrobky) majú obsahovať údaje opísané v moduloch 1, 2 a 3 časti I tejto prílohy za predpokladu, že držiteľ pôvodného povolenia na umiestnenie na trh udelil žiadateľovi súhlas s odkazovaním na obsah jeho modulov 4 a 5.

b) Žiadosti predkladané podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod iii) (podstatou podobné výrobky, t. j. generiká) majú obsahovať údaje opísané v moduloch 1, 2 a 3 časti I tejto prílohy spolu s údajmi preukazujúcimi biologickú dostupnosť a biologickú rovnocennosť s pôvodným liekom za predpokladu, že pôvodný liek nie je biologickým liekom (pozri časť II, 4 Podobné biologické lieky).

Pri týchto výrobkoch sa neklinické/klinické prehľady/súhrny majú sústrediť najmä na tieto prvky:

— dôvody na uplatňovanie podobnosti podstaty;

— súhrn nečistôt v šaržiach účinnej látky (látok), ako aj nečistoty v hotovom výrobku (a keď počas skladovania vznikajú príslušné rozkladné produkty) tak, ako je navrhovaný na použitie v prípade, že výrobok má byť umiestnený na trh s vyhodnotením týchto nečistôt;

— vyhodnotenie štúdií biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, prečo neboli štúdie uskutočnené podľa metodického postupu o „výskume biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti“;

— aktualizáciu publikovanej literatúry týkajúcej sa látky v podávanej žiadosti. „Súhrn aktualizácie“ na tento účel môžu byť prijateľné časopisy uverejňujúce prehľadné články;

— každé tvrdenie v súhrne charakteristických vlastností lieku o neznámych alebo usudzovaných vlastnostiach lieku a/alebo jeho terapeutickej skupiny by malo byť diskutované v neklinických/klinických prehľadoch/súhrnoch a podložené publikovanou literatúrou a/alebo doplňujúcimi štúdiami;

— ak žiadateľ preukazuje podobnosť podstaty, tak by mal, ak je to uplatniteľné, poskytnúť doplňujúce údaje na preukázanie rovnocennej bezpečnosti a účinnosti rôznych solí, esterov alebo iných derivátov povolenej účinnej látky.

3. DOPLŇUJÚCE ÚDAJE VYŽADOVANÉ ZA ŠPECIFICKÝCH OKOLNOSTÍ

Ak účinná látka podstatou podobného lieku obsahuje rovnakú terapeuticky účinnú časť molekuly ako pôvodne povolený výrobok, ale je vo forme inej soli, esteru, komplexu alebo iného derivátu tak sa preukazuje, že sa nezmenení farmakokinetika tejto účinnej časti molekuly, farmakodynamika a/alebo toxicita, ktoré by mohli mať vplyv na vzťah bezpečnosti a účinnosti. Ak to tak nie je, táto kombinácia (derivát) sa posudzuje ako nová účinná látka.

Ak je liek určený na rozdielne terapeutické použitie alebo je v inej liekovej forme alebo má byť podávaný rozdielnymi cestami podania alebo v iných dávkach alebo iným spôsobom dávkovania, poskytnú sa výsledky príslušných toxikologických a farmakologických skúšok a/alebo klinických skúšok.

4. PODOBNÉ BIOLOGICKÉ LIEKY

Ustanovenia článku 10 ods. 1 písm. a) bod iii) môžu byť nepostačujúce v prípade biologických liekov. Ak informácie požadované v prípade podstatou podobných výrobkov (generík) neumožňuje preukázanie podobnosti podstaty

dvoch biologických liekov, poskytnú sa doplňujúce údaje, najmä toxikologické a klinické vlastnosti.

Ak je biologický liek, definovaný v časti I, článku 3.2 tejto prílohy, predmetom povolenia na umiestnenie na trh iným žiadateľom a po uplynutí lehoty na ochranu údajov pôvodného lieku, na ktorý tento liek odkazuje a ktorému bolo udelené povolenie na umiestnenie na trh v spoločenstve, uplatňuje sa tento postup.

— Informácie sa nemajú obmedziť na moduly 1, 2 a 3 (farmaceutické, chemické a biologické údaje), doplnené údajmi o biologickej rovnocennosti a biologickej dostupnosti. Druh a rozsah doplňujúcich údajov (napr. toxikologické alebo iné neklinické a vhodné klinické údaje) sa určia od prípadu k prípadu na základe súladu s príslušnými vedeckými usmerneniami.

— Kvôli rôznorodosti biologických liekov príslušné orgány, berúc do úvahy špecifické vlastnosti každého jednotlivého lieku, určia potrebu určitých štúdií na umiestnenie v module 4 a 5.

Všeobecné zásady, ktoré sa majú uplatniť, sú uvedené v metodických pokynoch zohľadňujúcich vlastnosti daného biologického lieku uverejneného agentúrou EMEA. V prípade, že pôvodne povolený liek má viac než jednu indikáciu, musí byť preukázaná účinnosť a bezpečnosť lieku, o ktorom je tvrdené, že je podobný alebo, ak je to potrebné, preukáže sa každá jednotlivá uvádzaná indikácia.

5. VIAZANÉ KOMBINÁCIE LIEČIV

Žiadosti na základe článku 10 ods. 1 písm. b) sa týkajú nových liekov vyrobených aspoň z dvoch účinných látok, ktoré neboli doteraz povolené ako liek s viazanou kombináciou.

Pri týchto žiadostiach sa poskytne úplná spisová dokumentácia (moduly 1 až 5) pre liek s viazanou kombináciou. Ak je to možné, poskytnú sa informácie týkajúce sa miest výroby, vedľajších činidiel a zhodnotenia bezpečnosti.

6. DOKUMENTÁCIA K ŽIADOSTIAM O POVOLENIE ZA VÝNIMOČNÝCH PODMIENOK

Keď žiadateľ môže preukázať, ako je stanovené v článku 22, že nie je schopný poskytnúť komplexné údaje o účinnosti a bezpečnosti za normálnych podmienok používania, pretože:

— indikácie, pre ktoré je predmetný výrobok určený, sa vyskytujú tak zriedka, že od žiadateľa sa logicky nemôže očakávať, že poskytne úplné dôkazy, alebo

— pri súčasnom stave vedeckého poznania nie je možné poskytnúť úplné informácie, alebo

— zhromažďovanie takýchto údajov je v rozpore so všeobecne uznanými zásadami lekárskej etiky,

povolenie na umiestnenie na trh sa môže udeliť za určitých špecifických podmienok.

Tieto podmienky môžu zahŕňať toto:

— žiadateľ dokončí určitý program štúdií v priebehu časového obdobia stanoveného príslušným orgánom a výsledky tohto výskumu budú podkladom na prehodnotenie profilu prospešnosti a rizika,

— predmetný liek sa môže vydávať len na lekársky predpis a môže sa podávať len pod prísnym lekárskym dohľadom, podľa možnosti v nemocnici a v prípade rádioaktívnych liekov len oprávnenou osobou,

— príbalový leták a akákoľvek lekárska informácia upozorní praktického lekára na skutočnosť, že dostupné údaje o predmetnom lieku ešte nie sú v niektorých špecifických aspektoch postačujúce.

7. KOMBINOVANÉ ŽIADOSTI O POVOLENIE NA UMIESTNENIE NA TRH

Pod kombinovanými žiadosťami o povolenie na umiestnenie na trh sa rozumie spisová dokumentácia žiadostí o povolenie na umiestnenie na trh, v ktorých modul 4 a/alebo 5 pozostávajú z kombinácie správ o obmedzených neklinických a/alebo klinických štúdiách uskutočnených žiadateľom a z bibliografických odkazov. Všetky ostatné moduly majú mať štruktúru v súlade s jej opisom v časti I tejto prílohy. Príslušné orgány postupujú pri prijímaní navrhnutého formátu odovzdaného žiadateľom od prípadu k prípadu.

Časť III

OSOBITNÉ DRUHY LIEKOV

Táto časť stanovuje špecifické požiadavky týkajúce sa osobitnej povahy niektorých liekov.

1. BIOLOGICKÉ LIEKY

1.1. **Lieky vyrobené z plazmy**

Pre lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy sa obmedzuje platnosť opatrení pre modul 3 spisovej dokumentácie k žiadosti uvedených v „Informácii týkajúcej sa vstupných surovín“; pre vstupné a zostatkové suroviny vyrobené z ľudskej krvi/plazmy sa nahrádza základnou spisovou dokumentáciou o plazme, ktorá je osvedčená v súlade s touto časťou.

a) Zásady

Na účely tejto prílohy:

— sa základnou spisovou dokumentáciou o plazme rozumie samostatná dokumentácia oddelená od spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh, ktorá poskytuje všetky podstatné podrobné informácie o charakteristikách celej ľudskej plazmy používanej ako vstupná surovina a/alebo zostatková surovina na výrobu čiastkových/medzistupňových frakcií, zložka pomocnej látky (látok) a účinnej látky (látok), ktoré sú súčasťou lieku alebo zdravotníckej pomôcky vo vzťahu k smernici 2000/70/ES Európskeho parlamentu a Rady zo 16. novembra 2000, ktorou sa mení a dopĺňa smernica Rady 93/42/EHS, pokiaľ ide o zdravotnícke pomôcky, ku ktorým patria stabilizované deriváty ľudskej krvi alebo plazmy[13];

— každé stredisko alebo zariadenie na výrobu frakcií/spracovanie ľudskej plazmy spracuje a aktualizuje modul podrobných podstatných informácií týkajúcich sa základnej spisovej dokumentácie o plazme;

— žiadateľ o povolenie na umiestnenie na trh alebo držiteľ povolenia na umiestnenie na trh predloží agentúre EMEA základnú spisovú dokumentáciu o plazme. Ak je žiadateľ o povolenie na umiestnenie na trh alebo držiteľ povolenia na umiestnenie na trh iný ako držiteľ základnej spisovej dokumentácie o plazme, základná spisová dokumentácia o plazme sa sprístupní žiadateľovi alebo držiteľovi povolenia na umiestnenie na trh na jeho predloženie príslušnému orgánu. V každom prípade žiadateľ alebo držiteľ povolenia na umiestnenie na trh nesú zodpovednosť za liek;

— príslušný orgán, ktorý vyhodnocuje povolenie na umiestnenie na trh, počká na vydanie osvedčenia agentúrou EMEA pred rozhodnutím o žiadosti;

— každá spisová dokumentácia povolenia na umiestnenie na trh, ktorá obsahuje zložku vyrobenú z ľudskej plazmy, má obsahovať odkaz na základnú spisovú dokumentáciu o plazme, ktorá zodpovedá plazme použitej ako vstupná/zostatková surovina.

[13] Ú. v. ES L 313, 13.12.2000, s. 22.

b) Obsah

V súlade s ustanoveniami článku 109 zmenenými a doplnenými smernicou 2002/98/ES, ktorá sa týka požiadaviek na darcov a skúškach darov, má základná spisová dokumentácia o plazme obsahovať informácie o plazme použitej ako vstupná/zostatková surovina, predovšetkým:

1. Pôvod plazmy

i) informácie o strediskách alebo zariadeniach, v ktorých sa uskutočňuje odber krvi/plazmy, vrátane dozoru a overenia a epidemiologické údaje o krvou prenosných infekciách;

ii) informácie o strediskách alebo zariadeniach, v ktorých sa uskutočňujú skúšky darov a zdrojov plazmy, vrátane dozoru a potvrdenia o štatúte;

iii) kritéria pre výber/vyradenie darcov krvi/plazmy;

iv) miestny systém organizácie, ktorý umožňuje nastúpiť cestu akéhokoľvek daru od zariadenia na odber krvi/plazmy až po hotové výrobky a naopak.

2. Kvalita plazmy a bezpečnosť

i) súlad s monografiami Európskeho liekopisu;

ii) skúšky darov a zdrojov krvi/plazmy na prítomnosť nositeľov infekcií, vrátane informácií o metódach skúšok a v prípade zdrojov plazmy overenie údajov o použitých skúškach;

iii) technické vlastnosti vakov na odber krvi a plazmy, vrátane informácie o použitých antikoagulačných roztokoch;

iv) podmienky pri skladovaní a preprave plazmy;

v) postupy pre stiahnutie z trhu a/alebo prípadné karantény;

vi) charakterizácia zdroja plazmy.

3. Miestny systém, na jednej strane medzi výrobcom lieku z plazmy a/alebo výrobcom frakcií/spracovateľom plazmy a na druhej strane medzi odberom krvi/plazmy a skúšobnými strediskami alebo zariadeniami, ktorý určuje podmienky ich spolupráce a uzatvárania vzájomných dohôd.

Okrem toho má základná spisová dokumentácia o plazme poskytovať zoznam liekov, pre ktoré je táto základná spisová dokumentácia o plazme platný, či už bolo pre tieto lieky vydané povolenie na umiestnenie na trh alebo je tento liek v povoľovacom konaní, vrátane liekov uvedených v článku 2 smernice 2001/20/ES Európskeho parlamentu a Rady týkajúcej sa uplatňovania dobrej klinickej praxe počas klinických pokusov s humánnymi liekmi.

c) Posudzovanie a certifikácia

— Pri liekoch, ktorým doteraz nebolo vydané povolenie na umiestnenie na trh, žiadateľ predloží príslušnému orgánu úplnú spisovú dokumentáciu doplnenú samostatnou základnou spisovou dokumentáciou o plazme, ak taká ešte nebola vystavená.

— Základná spisová dokumentácia o plazme je predmetom vedeckého a odborného posudzovania vykonaného agentúrou EMEA. Pozitívne vyhodnotenie je podkladom pre vystavenie osvedčenia o zhode základnej spisovej dokumentácie o plazme s právnymi predpismi spoločenstva, ktorá sa má doplniť hodnotiacou správou. Vydané osvedčenie je platné v celom spoločenstve.

— Základná spisová dokumentácia o plazme sa má aktualizovať a každoročne opätovne osvedčiť.

— Zmeny údajov základnej spisovej dokumentácie o plazme sa musia vykonať postupom ustanoveným nariadením Komisie (ES) č. 542/95[14], ktorá sa týka preskúmania zmien podmienok platných pre povolenie na uvedenie na trh spadajúce pod pôsobnosť nariadenia Rady (EHS) č. 2309/93 z 22. júla 1993 na základe ktorého sa stanovujú postupy spoločenstva v oblasti povoľovania a kontroly liekov pre použitie v humánnej a veterinárnej medicíne a zriaďuje sa Európska agentúra na hodnotenie liekov[15]. Podmienky posudzovania týchto zmien sú ustanovené nariadením (ES) č. 1085/2003.

— Ako druhý stupeň opatrení v prvom, druhom, treťom a štvrtom odseku, príslušný orgán, ktorý udelí alebo udelil povolenie na umiestnenie na trh,

14 Ú. v. ES L 55, 11.3.1995, s. 15.
15 Ú. v. ES L 214, 24.8.1993, s. 1.

vezme do úvahy certifikáciu, opätovnú certifikáciu alebo zmeny základnej spisovej dokumentácie o plazme príslušného/-ých lieku (liekov).

— Odlišne od ustanovení druhej zarážky tohto bodu (vyhodnotenie a certifikácia) je, keď základná spisová dokumentácia o plazme sa vzťahuje len na liek vyrobený z krvi/plazmy, ktorého povolenie na umiestnenie na trh je platné len v jednom členskom štáte; vedecké a odborné vyhodnotenie takejto základnej spisovej dokumentácie o plazme uskutoční príslušný vnútroštátny orgán tohto členského štátu.

1.2. **Vakcíny**

Pre vakcíny na humánne použitie, s výnimkou ustanovení modulu 3 o „účinnej látke (látkach)“ sa použijú tieto požiadavky, ak sú založené na systéme použitia základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu.

Vyžaduje sa, aby spisová dokumentácia k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh vakcíny inej ako ľudskej chrípkovej vakcíny obsahovala základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu pre každý vakcínový antigén, ktorý je účinnou látkou tejto vakcíny.

a) Zásady

Na účely tejto prílohy:

— sa pod základnou spisovou dokumentáciou vakcínového antigénu rozumie samostatná časť spisovej dokumentácie k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh, ktorá poskytuje všetky podstatné podrobné informácie o biologickej, farmaceutickej a chemickej povahe týkajúcej sa každej účinnej látky, ktorá je súčasťou lieku. Táto samostatná časť môže byť spoločná pre jednu alebo viac jednozložkových (monovalentných) a/alebo zložených (polyvalentných) vakcín uvádzaných tým istým žiadateľom alebo držiteľom rozhodnutia o registráciu.

— vakcína môže obsahovať jeden alebo niekoľko rôznych vakcínových antigénov. Vo vakcíne je toľko účinných látok, koľko vakcínových antigénov;

— zložená vakcína obsahuje aspoň dva rôzne vakcínové antigény, účelom ktorých je prevencia proti jednej alebo niekoľkým infekčným chorobám;

— jednozložková (monovalentná) vakcína je vakcína, ktoré obsahuje jeden vakcínový antigén, účelom ktorého je prevencia proti jednej infekčnej chorobe.

b) Obsah

Základná spisová dokumentácia vakcínového antigénu má obsahovať tieto informácie vybrané z príslušnej časti (účinná látka) modulu 3 o „kvalitatívnych údajoch“ uvedené v časti I tejto prílohy:

Účinná látka

1. Všeobecná informácia, vrátane zhody s príslušnou monografiou (monografiami) Európskeho liekopisu.

2. Informácie o výrobe účinnej látky; pod týmto nadpisom musí byť pokrytý výrobný postup, informácie o vstupných a zostatkových surovinách, špecifických opatreniach pre TSE, ohodnotení bezpečnosti pred cudzorodými látkami a o zariadeniach a vybavení.

3. Charakteristika účinnej látky.

4. Kontrola kvality účinnej látky.

5. Normy alebo referenčné látky.

6. Balenie a systém uzatvorenia účinnej látky.

7. Stálosť účinnej látky.

c) Posudzovanie a certifikácia

— Pri nových vakcínach, ktoré obsahujú nový vakcínový antigén, žiadateľ predloží príslušnému orgánu úplnú spisovú dokumentáciu k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh obsahujúci základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu pre každý jeden vakcínový antigén, ktorý je súčasťou novej vakcíny, ak taká základná spisová dokumentácia ešte nebola vystavená. Vedecké a odborné posudzovanie základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu vykoná agentúra EMEA. Pozitívne vyhodnotenie je podkladom pre vystavenie osvedčenia o zhode s právnymi predpismi spoločenstva pre každú základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu, ktorý sa má doplniť hodnotiacou správou. Osvedčenie je platné v celom spoločenstve.

— Ustanovenia v prvej zarážke platia pre každú vakcínu, ktorá je zložená z novej kombinácie vakcínových antigénov, bez ohľadu na to, či už bol jeden alebo viac týchto vakcínových antigénov súčasťou povolených vakcín v spoločenstve.

— Zmeny v obsahu základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu pre vakcínu povolenú v spoločenstve sú predmetom vedeckého a odborného posudzovania, ktoré v súlade s postupom ustanoveným v nariadení Komisie (ES) č. 1085/2003 vykonáva agentúra EMEA. V prípade pozitívneho stanoviska agentúra vydá osvedčenie o zhode s právnymi predpismi spoločenstva pre základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu. Vydané osvedčenie je platné v celom spoločenstve.

— Odlišne od ustanovení prvej, druhej a tretej zarážky tohto bodu (posudzovanie a certifikácia) je, keď základná spisová dokumentácia vakcínového antigénu prislúcha len vakcíne, na ktorú povolenie na umiestnenie na trh nebolo/nebude vydané podľa postupu spoločenstva a povoľovaná vakcína obsahuje vakcínové antigény, ktoré neboli posudzované postupom spoločenstva. To za predpokladu, že vedecké a odborné posúdenie vyššie uvedenej základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu a jeho následných zmien vykoná príslušný vnútroštátny orgán, ktorý vydal povolenie na umiestnenie na trh.

— Ako druhý stupeň ustanovení v prvej, druhej, tretej a štvrtej zarážke, príslušný orgán, ktorý udelí alebo udelil povolenie na umiestnenie na trh, vezme do úvahy certifikáciu, opätovnú certifikáciu alebo zmeny základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu príslušného/-ých lieku (liekov).

2. RÁDIOAKTÍVNE LIEKY A ICH PREKURZORY

2.1. **Rádioaktívne lieky**

Na účely tejto kapitoly má žiadosť založená na článkoch 6 ods. 2 a 9 poskytnúť úplnú spisovú dokumentáciu, ktorá obsahuje tieto špecifické podrobnosti:

Modul 3

a) V kontexte súprav rádioaktívnych liekov, ktoré majú byť rádioaktívne označené po dodaní od výrobcu, je za účinnú látku považovaná tá zložka lieku, ktorého úlohou je niesť alebo viazať rádionuklid. Opis metód výroby súprav rádioaktívnych liekov má zahŕňať podrobnosti o výrobe súpravy a podrobnosti o jej odporučenom záverečnom spracovaní na vytvorenie rádioaktívneho lieku. Potrebné špecifikácie rádionuklidu sa opíšu v súlade, ak je taká, so všeobecnou monografiou alebo špecifickými monografiami Európskeho liekopisu. Okrem toho sa opíšu všetky zlúčeniny rozhodujúce pre rádioaktívne označenie. Tiež sa opíše štruktúra rádioaktívne označenej účinnej látky.

Pri rádionuklidoch sa diskutujú prebiehajúce jadrové reakcie.

V generátore sa materské aj dcérske rádionuklidy považujú za účinné látky.

b) Poskytnú sa podrobnosti o povahe rádionuklidu, identita izotopu, predpokladané nečistoty, nosič, použitie a špecifická aktivita.

c) Vstupné materiály, vrátane materiálov, ktoré majú byť ožarované.

d) Poskytne sa posúdenie chemickej/rádiochemickej čistoty a jej vzťah k biologickej distribúcii.

e) Opíše sa rádionuklidová čistota, rádiochemická čistota a špecifická aktivita.

f) Pri generátoroch sa vyžadujú podrobnosti o skúškach materských a dcérskych rádionuklidov. Pri eluátoch z generátora sa poskytnú podrobnosti o skúškach materských rádionuklidov a iných zložiek systému generátora.

g) Požiadavka na vyjadrenie obsahu účinných látok prostredníctvom hmotnosti účinných zložiek sa uplatní len pri súpravách rádioaktívnych liekov. Pri rádionuklidoch sa rádioaktivita vyjadrí v becquereloch v daný dátum a v prípade potreby o danom čase s odkazom na časové pásmo. Určí sa druh žiarenia.

h) Pri súpravách špecifikácie hotového lieku majú zahrňovať skúšky charakteristík výrobku po rádioaktívnom označení. Zahrnú sa primerané kontroly rádiochemickej a rádionuklidovej čistoty rádioaktívne označenej zlúčeniny. Identifikuje sa a ohodnotí akýkoľvek materiál podstatný pre rádioaktívne označenie.

i) Pri rádionuklidových generátoroch, rádionuklidových súpravách a rádioaktívne označených produktoch sa uvedú údaje o stálosti. Zdokumentuje sa stálosť rádioaktívnych liekov vo viacdávkových liekovkách počas použitia.

Modul 4

Pri rádioaktívnych liekoch sa uznáva, že toxicita môže byť spojená s dávkou žiarenia. Pri diagnóze je to dôsledkom použitia rádioaktívnych liekov; pri terapii je to žiaduca vlastnosť. Hodnotenie bezpečnosti a účinnosti rádioaktívnych liekov sa preto zameria na požiadavky na lieky a na aspekty dozimetrie žiarenia. Zdokumentuje sa vystavenie orgánov/tkanív žiareniu.

Podľa špecifikovaného, medzinárodne uznávaného systému sa pre konkrétny spôsob podávania vypočíta odhadovaná absorbovaná dávka žiarenia.

Modul 5

Ak je to uplatniteľné, poskytnú sa výsledky klinických skúšok; inak sa poskytnú zdôvodnené klinické prehľady.

2.2. **Prekurzory rádioaktívnych liekov určené na rádioaktívne označovanie**

V špecifickom prípade prekurzora rádioaktívneho lieku určeného výhradne na rádioaktívne označovanie je primárnym cieľom uviesť informácie, ktoré sa týkajú možných dôsledkov nízkej účinnosti rádioaktívneho označovania alebo disociácie rádioaktívne označeného konjugátu *in vivo*, t. j. otázky týkajúce sa účinkov vyvolaných voľným nuklidom u pacienta. Okrem toho je tiež potrebné uviesť podstatné informácie týkajúce sa rizík spojených s výkonom povolania, t. j. vystavenie nemocničného personálu žiareniu a environmentálnych rizík.

Ak je to uplatniteľné, poskytnú sa predovšetkým tieto informácie:

Modul 3

Ustanovenia modulu 3 sa uplatňujú, ak je to možné, pri registrácii prekurzorov rádioaktívnych liekov, ako je vyššie určené (zarážky a) až i)).

Modul 4

Čo sa týka toxicity pri jednorazovej a opakovanej dávke, poskytnú sa výsledky štúdií uskutočnené v súlade s ustanoveniami týkajúcimi sa správnej laboratórnej praxe ustanovenými smernicami Rady 87/18/EHS a 88/320/EHS, iba ak by boli inak zdôvodnené.

Štúdie mutagenity rádionuklidov sa v tomto prípade nepovažujú za potrebné.

Uvedú sa informácie týkajúce sa chemickej toxicity a vystavenia príslušnému „vyhasnutému“ nuklidu.

Modul 5

Klinické informácie o klinických štúdiách s použitím samotného prekurzora sa nepovažujú za podstatné v prípade prekurzora rádioaktívnych liekov určených výhradne na rádioaktívne označovanie.

Avšak uvedú sa informácie preukazujúce klinickú užitočnosť prekurzora rádioaktívneho lieku pri naviazaní na molekuly príslušného nosiča.

3. HOMEOPATICKÉ LIEKY

Tento oddiel ustanovuje špecifické ustanovenia pre moduly 3 a 4 žiadosti pre homeopatické lieky, ako sú definované v článku 1 ods. 5.

Modul 3

Ustanovenia modulu 3 sú s týmito úpravami platné pre dokumenty predložené v súlade s článkom 15 pri zjednodušenej registrácii homeopatických liekov uvedených v článku 14 ods. 1, ako aj pre dokumenty na povolenie ostatných homeopatických liekov uvedených v článku 16 ods. 1.

a) Názvoslovie

Latinský názov homeopatického materiálu opísaného v základnej dokumentácii k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh musí byť v súlade s latinským názvom Európskeho liekopisu alebo, ak tam názov pre neho nie je, v súlade s platným liekopisom členského štátu. Poskytne sa príslušný tradičný názov (názvy) používaný v každom členskom štáte.

b) Kontrola vstupných surovín

Údaje a dokumenty o vstupných surovinách, t. j. o všetkých použitých surovinách vrátane zostatkových surovín, ako aj medziproduktoch až po finálne zriedenie, ktoré musia byť obsiahnuté v hotovom lieku, sprevádzajúce žiadosť, sa doplnia o údaje o homeopatickom základe.

Všeobecné požiadavky na kvalitu platia pre všetky vstupné a zostatkové suroviny, ako aj pre medziprodukty až po finálne zriedenie, ktoré sú obsiahnuté v hotovom lieku. Ak je to možné, vyžaduje sa stanovenie, ak sú prítomné, toxických zložiek, ak ich kvalita nemôže byť kontrolovaná po finálnom zriedení pre vysoký stupeň zriedenia. Úplne sa musí popísať každý stupeň výrobného postupu od vstupných surovín až po finálne zriedenie hotového lieku.

V prípade uplatnenia zriedení, tieto stupne zriedenia by mali byť urobené v súlade s homeopatickými výrobnými metódami ustanovenými v príslušnej monografii Európskeho liekopisu alebo, ak také nie sú opísané, v súlade s platným liekopisom členského štátu.

c) Kontrolné skúšky hotového lieku

Pre hotové homeopatické lieky platia všeobecné požiadavky na kvalitu; akékoľvek výnimky musia byť žiadateľom náležite zdôvodnené.

Uskutoční sa identifikácia a stanovenie všetkých toxikologicky významných zložiek. Ak môže byť potvrdené, že identifikácia a/alebo stanovenie všetkých toxikologicky významných zložiek nie je možné, napr. pre ich zriedenie v hotovom lieku, kvalita sa preukáže celkovým posúdením postupu výroby a zriedenia.

d) Skúšky stálosti

Musí sa preukázať stálosť hotového lieku. Údaje o stabilite homeopatického materiálu sú vo všeobecnosti platné aj pre produkty z neho získané zriedením/rozotrením. Ak identifikácia alebo stanovenie účinnej látky nie sú možné pre vysoký stupeň zriedenia, môžu byť posudzované údaje o stálosti liekovej formy.

Modul 4

Ustanovenia modulu 4 sa pri zjednodušenej registrácii homeopatického lieku uvedeného v článku 14 ods. 1 uplatňujú s týmito špecifikáciami.

Akákoľvek chýbajúca informácia musí byť zdôvodnená, t. j. musí zdôvodniť, prečo môže byť prijaté preukázanie prijateľnej miery bezpečnosti, hoci niektoré štúdie chýbajú.

4. RASTLINNÉ LIEKY

Pri rastlinných liekoch majú žiadosti poskytnúť úplnú spisovú dokumentáciu, v ktorej sú zahrnuté tieto špecifické podrobnosti.

Modul 3

Pri povoľovaní rastlinného lieku sa uplatňujú ustanovenia modulu 3, vrátane zhody s monografiou (monografiami) Európskeho liekopisu. Zohľadní sa pritom stupeň vedeckého poznania v čase podania žiadosti.

Posudzujú sa tieto špecifické aspekty pre rastlinné lieky:

1. Rastlinné látky a rastlinné prípravky

Na účely tejto prílohy sa pojem „rastlinné látky a prípravky“ považuje za rovnocenné s pojmom „rastlinné lieky a rastlinné liečivé prípravky“, ako sú definované v Európskom liekopise.

Vo vzťahu k názvosloviu rastlinných látok sa poskytne dvojslovný vedecký názov rastliny (rod, druh, odroda a autor) a chemotyp (ak sa dá uviesť), časti rastlín, definícia rastlinnej látky, iné názvy (synonymá uvedené v iných liekopisoch) a laboratórny kód.

Vo vzťahu k názvosloviu rastlinných prípravkov sa poskytne dvojzložkový vedecký názov rastliny (rod, druh, odroda a autor) a chemotyp (ak sa dá uviesť), časti rastlín, definícia rastlinného prípravku, podiel rastlinnej látky v rastlinnom prípravku, extrakčné rozpúšťadlo (rozpúšťadlá), iné názvy (synonymá uvedené v iných liekopisoch) a laboratórny kód.

Na zdokumentovanie časti štruktúry rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) sa poskytnú, ak je to uplatniteľné, údaje o fyzikálnej forme, opis zložiek so známou terapeutickou účinnosťou alebo markery (molekulový vzorec, relatívna molekulová hmotnosť, štruktúrny vzorec vrátane relatívnej a absolútnej stereochémie), ako aj ostatných zložiek.

Na zdokumentovanie časti o výrobcovi rastlinnej látky sa v prípade potreby uvedie názov, adresa a zodpovednosť každého dodávateľa, vrátane subdodávateľov a každé navrhované miesto alebo zariadenie zapojené do výroby/zberu a skúšok rastlinnej látky.

Na zdokumentovanie časti o výrobcovi rastlinného prípravku sa v prípade potreby uvedie názov, adresa a zodpovednosť každého výrobcu, vrátane subdodávateľov a každé navrhované miesto výroby alebo zariadenie zapojené do výroby a skúšok rastlinného prípravku.

Čo sa týka opisu výrobného postupu a procesu kontroly rastlinnej látky, poskytnú sa informácie, ktoré primerane opíšu pestovanie a zber rastliny vrátane geografického zdroja liečivej rastliny a podmienky pestovania, zberu, sušenia a skladovania.

Čo sa týka opisu výrobného postupu a procesu kontroly rastlinného prípravku, poskytnú sa informácie, ktoré primerane opíšu výrobný postup rastlinného prípravku vrátane opisu spracovania, rozpúšťadiel a činidiel, čistiacich operácií a štandardizácie.

Vo vzťahu k vývoju výrobného postupu sa v prípade potreby poskytne stručný súhrn opisujúci vývoj rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov), berúc do úvahy navrhovaný spôsob podávania a použitia. V prípade potreby sa vyhodnotia výsledky porovnávajúce fytochemické zloženie rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) použitých v podporných bibliografických údajoch a rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) obsiahnutých ako účinná látka v rastlinnom lieku, ktorý je predmetom žiadosti.

Čo sa týka objasnenia štruktúry a iných charakteristík rastlinnej látky, poskytnú sa informácie o botanickej, makroskopickej, mikroskopickej a fytochemickej charakterizácii a ak je to potrebné, o biologickej aktivite.

Čo sa týka objasnenia štruktúry a iných charakteristík rastlinného prípravku, poskytnú sa informácie o fyto- a fyzikálno-chemickej charakterizácii a ak je to potrebné, o biologickej aktivite.

V prípade potreby sa uvedú špecifikácie rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Ak je to možné, uvedú sa analytické postupy použité na skúšky rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Vo vzťahu k vyhodnoteniu analytických postupov, sa poskytnú, pokiaľ je to možné, informácie o analytickom hodnotení vrátane experimentálnych údajov z analytických postupov použitých na skúšky rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Čo sa týka analýz šarží, poskytne sa, ak je to možné, opis šarží a výsledky analýzy šarží rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) vrátane sa šarží lieku.

Ak je to možné, poskytne sa zdôvodnenie špecifikácií rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Ak je to možné, poskytnú sa informácie o normách alebo referenčných materiáloch použitých pri skúškach rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Ak je rastlinná látka alebo rastlinný prípravok predmetom monografie, žiadateľ môže požiadať o osvedčenie vhodnosti, ktorý vydáva Európske riaditeľstvo pre kvalitu liekov.

2. Rastlinné lieky

Vo vzťahu k vývoju liekovej formy by sa mal poskytnúť stručný súhrn opisujúci vývoj rastlinného lieku, berúc do úvahy navrhovaný spôsob podávania a použitia. V prípade potreby sa vyhodnotia výsledky porovnávajúce fytochemické zloženie výrobkov použitých v podporných bibliografických údajoch a rastlinného lieku, ktorý je predmetom žiadosti.

5. LIEKY NA OJEDINELÉ OCHORENIA

— V prípade lieku na ojedinelé ochorenie sa v zmysle nariadenia (ES) č. 141/2000 môžu uplatniť všeobecné ustanovenia časti II-6 (výnimočné okolnosti). Žiadateľ musí potom v neklinických a klinických súhrnoch preukázať dôvody, pre ktoré nie je možné poskytnúť úplné informácie a poskytnúť preukázanie rovnováhy medzi výhodami a rizikom daného špecifického lieku.

— Ak sa žiadateľ o povolenie na umiestnenie špecifického lieku na trh odvoláva na ustanovenia článku 10 ods. 1 písm. a) bod ii) a časti II–1 tejto prílohy (osvedčené lekárske použitie), systematické a zdokumentované použitie danej látky sa môže odkázať, ako výnimka, na použitie tejto látky v súlade s ustanoveniami článku 5 tejto smernice.

ČASŤ IV

LIEKY NA INOVATÍVNU LIEČBU

1. Úvod

Žiadosti o registráciu liekov na inovatívnu liečbu vymedzených v článku 2 ods. 1 písm. a) nariadenia (ES) č. 1394/2007 musia byť v súlade s požiadavkami na formát (moduly 1, 2, 3, 4 a 5) opísanými v časti I tejto prílohy.

Uplatňujú sa technické požiadavky na biologické lieky stanovené v moduloch 3, 4 a 5 v časti I tejto prílohy. Osobitné požiadavky na lieky na inovatívnu liečbu opísané v oddieloch 3, 4 a 5 tejto časti vysvetľujú, ako sa požiadavky uvedené v časti I uplatňujú na lieky na inovatívnu liečbu. Okrem toho boli v prípade potreby a so zohľadnením osobitných aspektov liekov na inovatívnu liečbu stanovené dodatočné požiadavky.

Vzhľadom na osobitný charakter liekov na inovatívnu liečbu je možné na určenie rozsahu kvalitných predklinických a klinických údajov, ktoré sa majú uviesť v žiadosti o registráciu, v súlade s vedeckými usmerneniami týkajúcimi sa kvality, bezpečnosti a účinnosti liekov podľa bodu 4 kapitoly Úvod a všeobecné zásady, uplatniť prístup založený na hodnotení rizík.

Analýza rizík sa môže vzťahovať na celý vývoj. Medzi rizikové faktory, ktoré sa môžu zohľadniť, patria: pôvod buniek (autológový, alogénny, xenogénny), schopnosť proliferácie a (alebo) diferenciácie a vyvolania imunitnej odpovede, úroveň manipulácie buniek, kombinácia buniek s bioaktívnymi molekulami alebo štrukturálnymi materiálmi, charakter liekov na génovú terapiu, úroveň schopnosti replikácie vírusov alebo mikroorganizmov používaných *in vivo*, úroveň integrácie sekvencií nukleových kyselín alebo génov do genómu, dlhodobá funkčnosť, riziko onkogenity a spôsob podávania alebo užívania.

Pri analýze rizík sa môžu zohľadniť aj relevantné dostupné predklinické a klinické údaje alebo skúsenosti s inými príbuznými liekmi na inovatívnu liečbu.

Všetky odchýlky od požiadaviek tejto prílohy musia byť vedecky odôvodnené v module 2 dokumentácie k žiadosti. V module 2 musí byť v prípade použitia zahrnutá a opísaná aj uvedená analýza rizík. V tomto prípade je potrebné prediskutovať použitú metodiku, charakter zistených rizík a dôsledky vyplývajúce z prístupu založeného na hodnotení rizík pre program vývoja a hodnotenia a je potrebné opísať všetky odchýlky od požiadaviek tejto prílohy vyplývajúce z analýzy rizík.

2. VYMEDZENIE POJMOV

Na účely tejto prílohy sa okrem vymedzení pojmov uvedených v nariadení (ES) č. 1394/2007 uplatňujú vymedzenia pojmov uvedené v oddieloch 2.1 a 2.2.

2.1. **Liek na génovú terapiu**

Liek na génovú terapiu je biologický liek, ktorý má tieto vlastnosti:

a) obsahuje účinnú látku, ktorá obsahuje rekombinantnú nukleovú kyselinu používanú u ľudí alebo podávanú ľuďom na reguláciu, opravu, výmenu, doplnenie alebo odstránenie génovej sekvencie, alebo z takejto rekombinantnej nukleovej kyseliny pozostáva;

b) jeho terapeutický, profylaktický alebo diagnostický účinok sa vzťahuje priamo na sekvenciu rekombinantnej nukleovej kyseliny, ktorú obsahuje, alebo na produkt génovej expresie tejto sekvencie.

Lieky na génovú terapiu nezahŕňajú vakcíny proti infekčným ochoreniam.

2.2. **Liek na somatickú bunkovú terapiu**

Liek na somatickú bunkovú terapiu je biologický liek, ktorý má tieto vlastnosti:

a) obsahuje bunky alebo tkanivá, ktoré boli predmetom zásadnej manipulácie, v dôsledku ktorej sa zmenili biologické vlastnosti, fyziologické funkcie alebo štruktúrne vlastnosti relevantné pre zamýšľané klinické použitie, alebo z takýchto buniek alebo tkanív pozostáva, alebo z buniek alebo tkanív, ktoré nemajú plniť rovnakú(-é) základnú(-é) funkciu(-e) u príjemcu a darcu;

b) prezentuje sa tak, že má vlastnosti vhodné na liečbu, prevenciu alebo diagnostiku ochorení ľudí na základe farmakologického, imunologického alebo metabolického účinku ich buniek alebo tkanív, alebo sa na tento účel používa u ľudí alebo sa ľuďom podáva.

Na účely písmena a) sa za zásadné manipulácie nepovažujú najmä manipulácie uvedené v prílohe I k nariadeniu (ES) č. 1394/2007.

3. OSOBITNÉ POŽIADAVKY TÝKAJÚCE SA MODULU 3

3.1. **Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu**

Uvedie sa opis systému sledovateľnosti, ktorý chce držiteľ rozhodnutia o registrácii zriadiť a viesť, aby sa zabezpečilo, že každý výrobok a jeho vstupné materiály a suroviny vrátane všetkých látok, ktoré prichádzajú do kontaktu s bunkami alebo tkanivami, ktoré môže obsahovať, je možné vysledovať od zdroja cez výrobu, balenie, uskladňovanie, dopravu a dodávku do nemocnice, zariadenia alebo súkromnej ambulancie, kde sa výrobok používa.

Systém sledovateľnosti musí byť komplementárny a zlučiteľný s požiadavkami stanovenými v smernici Európskeho parlamentu a Rady 2004/23/ES[16], pokiaľ ide o ľudské bunky a tkanivá iné ako krvné bunky, a v smernici 2002/98/ES, pokiaľ ide o ľudské krvné bunky.

3.2. **Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu**

3.2.1. *Úvod: hotový výrobok, účinná látka a východiskové materiály*

3.2.1.1. Liek na génovú terapiu obsahujúci sekvenciu(-ie) rekombinantnej nukleovej kyseliny alebo geneticky modifikovaný(-é) mikroorganizmus(-y) alebo vírus(-y).

16 Ú. v. EÚ L 102, 7.4.2004, s. 48.

Hotový liek pozostáva zo sekvencie(-í) nukleovej kyseliny alebo geneticky modifikovaného(-ých) mikroorganizmu(-ov) alebo vírusu(-ov) v konečnom bezprostrednom obale v úprave na zamýšľané lekárske použitie. Hotový liek sa môže kombinovať so zdravotníckou pomôckou alebo aktívnou implantovateľnou zdravotníckou pomôckou.

Účinná látka pozostáva zo sekvencie(-í) nukleovej kyseliny alebo modifikovaného(-ých) mikroorganizmu(-ov) alebo vírusu(-ov).

3.2.1.2. Liek na génovú terapiu obsahujúci geneticky modifikované bunky

Hotový liek pozostáva z geneticky modifikovaných buniek v konečnom bezprostrednom obale v úprave na zamýšľané lekárske použitie. Hotový liek sa môže kombinovať so zdravotníckou pomôckou alebo aktívnou implantovateľnou zdravotníckou pomôckou.

Účinná látka pozostáva z buniek geneticky modifikovaných jedným z výrobkov uvedených v oddiele 3.2.1.1.

3.2.1.3. V prípade výrobkov pozostávajúcich z vírusov alebo vírusových vektorov sú východiskovými materiálmi zložky, z ktorých sa vírusový vektor získava, t. j. východisková kultúra vírusového vektoru alebo plazmidy použité na transfekciu obalových buniek a materská bunková banka obalovej bunkovej línie.

3.2.1.4. V prípade výrobkov pozostávajúcich z plazmidov, nevírusových vektorov a geneticky modifikovaného(-ých) mikroorganizmu(-ov) iných ako vírusy alebo vírusové vektory sú východiskovými materiálmi zložky používané na tvorbu produkčnej bunky, t. j. plazmid, hostiteľská baktéria a materská bunková banka rekombinantných mikrobiálnych buniek.

3.2.1.5. V prípade geneticky modifikovaných buniek sú východiskovými materiálmi zložky používané na získanie geneticky modifikovaných buniek, t. j. východiskové materiály na tvorbu vektora, vektorových a ľudských alebo zvieracích buniek. Uplatnia sa zásady správnej výrobnej praxe zo systému banky použitého na produkciu vektoru.

3.2.2. *Osobitné požiadavky*

Okrem požiadaviek stanovených v oddieloch 3.2.1 a 3.2.2 v časti I tejto prílohy sa uplatňujú tieto požiadavky:

a) Poskytnú sa informácie o všetkých východiskových materiáloch použitých na výrobu účinnej látky vrátane výrobkov potrebných na genetickú modifikáciu ľudských alebo zvieracích buniek a podľa potreby na následnú

kultiváciu a konzerváciu geneticky modifikovaných buniek, s ohľadom na prípadnú absenciu purifikačných krokov.

b) V prípade výrobkov obsahujúcich mikroorganizmus alebo vírus sa poskytnú údaje o genetickej modifikácii, sekvenčnej analýze, oslabení virulencie, tropizme v prípade osobitných tkanív a typov buniek, závislosti mikroorganizmu alebo vírusu od bunkového cyklu, o patogenite a vlastnostiach rodičovského kmeňa.

c) V príslušných oddieloch dokumentácie musia byť opísané nečistoty súvisiace s procesmi a výrobkami a najmä vírusové kontaminanty schopné replikácie, ak daný vektor nemá byť schopný replikácie.

d) V prípade plazmidov sa kvantifikujú rôzne formy plazmidov počas celého obdobia použiteľnosti výrobku.

e) V prípade geneticky modifikovaných buniek sa testujú vlastnosti buniek pred genetickou modifikáciou a po nej a pred prípadnými následnými postupmi zmrazenia/skladovania a po nich.

V prípade geneticky modifikovaných buniek sa okrem osobitných požiadaviek na lieky na génovú terapiu použijú požiadavky na kvalitu liekov na somatickú bunkovú terapiu a výrobkov pripravených metódou tkanivového inžinierstva (pozri oddiel 3.3).

3.3. Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva

3.3.1. *Úvod: hotový výrobok, účinná látka a východiskové materiály*

Hotový liek pozostáva z účinnej látky v bezprostrednom obale v úprave na zamýšľané lekárske použitie a v konečnej kombinácii v prípade kombinovaných liekov na inovatívnu liečbu.

Účinná látka sa skladá z upravených buniek a (alebo) tkanív.

Za východiskové materiály sa považujú ďalšie látky [napr. nosné skelety, matrice, zdravotnícke pomôcky, biomateriály, biomolekuly a (alebo) iné zložky] v kombinácii s manipulovanými bunkami, ktorých sú integrálnou súčasťou, aj keď nemusia mať biologický pôvod.

Materiály použité pri výrobe účinnej látky (napr. kultivačné médiá, rastové faktory), ktoré nemajú byť súčasťou účinnej látky, sa považujú za suroviny.

3.3.2. *Osobitné požiadavky*

Okrem požiadaviek stanovených v oddieloch 3.2.1 a 3.2.2 v časti I tejto prílohy sa uplatňujú tieto požiadavky:

3.3.2.1. Východiskové materiály

a) Poskytnú sa súhrnné informácie o darcovstve, odbere a testovaní ľudských tkanív a buniek použitých ako východiskové materiály a uskutočnených v súlade so smernicou 2004/23/ES. Ak sa ako východiskové materiály použijú nezdravé bunky alebo tkanivá (napr. rakovinové tkanivo), musí sa ich použitie zdôvodniť.

b) Ak sa vytvárajú zmesi alogénnych bunkových populácií, opíšu sa spôsoby vytvárania zmesí a opatrenia na zabezpečenie sledovateľnosti.

c) V rámci validácie výrobného procesu, charakterizácie účinnej látky a hotového výrobku, vývoja skúšok, stanovenia špecifikácií a stability je potrebné zohľadniť potenciálnu variabilitu spôsobenú ľudskými alebo zvieracími tkanivami a bunkami.

d) V prípade xenogénnych výrobkov na báze buniek sa poskytnú informácie o pôvode zvierat (ako napr. zemepisný pôvod, chov zvierat, vek), osobitných kritériách prijateľnosti, opatreniach na prevenciu a sledovanie infekcií v prípade zvieracích zdrojov/darcov, skúškach zvierat na prítomnosť infekčných agensov vrátane vertikálne prenášaných mikroorganizmov a vírusov, a dôkazy o vhodnosti chovných zariadení.

e) V prípade výrobkov na báze buniek pochádzajúcich z geneticky modifikovaných zvierat sa opíšu osobitné vlastnosti buniek súvisiace s genetickou modifikáciou. Uvedie sa podrobný opis spôsobu, akým bolo transgénne zviera vytvorené, a jeho charakterizácia.

f) V prípade genetickej modifikácie buniek sa uplatňujú technické požiadavky uvedené v oddiele 3.2.

g) V prípade skúšania akejkoľvek ďalšej látky (nosných skeletov, matríc, zdravotníckych pomôcok, biomateriálov, biomolekúl alebo iných zložiek) kombinovanej s upravenými bunkami, ktorých je integrálnou súčasťou, sa uvedie opis a odôvodnenie.

h) V prípade nosných skeletov, matríc a zdravotníckych pomôcok, na ktoré sa vzťahuje definícia zdravotníckej pomôcky alebo aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky, sa uvedú informácie požadované v rámci oddielu 3.4 na hodnotenie kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu.

3.3.2.2. Výrobný proces

a) Výrobný proces musí byť validovaný, aby sa zabezpečila zhoda medzi jednotlivými šaržami a procesmi, funkčná integrita buniek počas celej výroby a prepravy až do okamihu aplikácie alebo podania a správna úroveň diferenciácie.

b) Ak sa bunky kultivujú priamo vnútri matrice, nosného skeletu alebo zdravotníckej pomôcky, alebo na matrici, nosnom skelete alebo zdravotníckej pomôcke, uvedú sa informácie o validácii procesu kultivácie buniek, pokiaľ ide o rast buniek, funkciu a integritu kombinácie.

3.3.2.3. Charakterizácia a stratégia kontroly

a) Uvedú sa podstatné informácie o charakterizácii bunkovej populácie alebo zmesi buniek, pokiaľ ide o identitu, čistotu (napr. cudzí mikrobiálny agens a bunkové kontaminanty), životaschopnosť, účinnosť, karyológiu a tumorogenitu a vhodnosť na zamýšľané liečebné použitie. Je potrebné preukázať genetickú stabilitu buniek.

b) Uvedú sa kvalitatívne a podľa možnosti kvantitatívne údaje o nečistotách súvisiacich s výrobkami a procesmi a o všetkých materiáloch, ktoré by mohli počas výroby spôsobiť vznik rozkladných produktov. Je potrebné odôvodniť rozsah stanovenia nečistôt.

c) Ak určité skúšky uvoľňovania nie je možné realizovať na účinnej látke alebo na hotovom výrobku, ale len na hlavných medziproduktoch a (alebo) ako skúšky v priebehu výrobného procesu, je potrebné uviesť odôvodnenie.

d) Ak sú ako zložky výrobku na báze buniek prítomné biologicky aktívne molekuly (ako napr. rastové faktory, cytokíny), je potrebné charakterizovať ich vplyv a interakciu s inými zložkami účinnej látky.

e) Ak je súčasťou zamýšľanej funkcie trojrozmerná štruktúra, musí charakterizácia týchto výrobkov na báze buniek obsahovať úroveň diferenciácie, štruktúrne a funkčné usporiadanie buniek a prípadne vytvorenú extracelulárnu matricu. Podľa potreby sa fyzikálno-chemická charakterizácia doplní o predklinické hodnotenia.

3.3.2.4. Pomocné látky

V prípade pomocnej(ých) látky(-ok) používanej(-ých) v bunkových alebo tkanivových liekoch (napr. zložky transportného média) sa uplatňujú požiadavky na nové pomocné látky stanovené v časti I tejto prílohy, ak neexistujú údaje o interakciách medzi bunkami alebo tkanivami a pomocnými látkami.

3.3.2.5. Vývojové štúdie

Opis vývojového programu sa týka výberu materiálov a procesov. Prediskutuje sa najmä integrita bunkovej populácie v konečnom zložení.

3.3.2.6. Referenčné materiály

Musí byť doložený a charakterizovaný referenčný štandard, relevantný a špecifický pre danú účinnú látku a (alebo) hotový výrobok.

3.4. Osobitné požiadavky na lieky na inovatívnu liečbu obsahujúce pomôcky

3.4.1. *Liek na inovatívnu liečbu obsahujúci pomôcky uvedené v článku 7 nariadenia (ES) č. 1394/2007*

Uvedie sa opis fyzikálnych vlastností a účinku výrobku a opis metód vývoja výrobku.

Opíše sa interakcia a kompatibilita medzi génmi, bunkami a (alebo) tkanivami a štruktúrnymi zložkami.

3.4.2. *Kombinované lieky na inovatívnu liečbu vymedzené v článku 2 ods. 1 písm. d) nariadenia (ES) č. 1394/2007*

V prípade bunkovej alebo tkanivovej časti kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu sa uplatňujú osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva uvedené v oddiele 3.3 a v prípade geneticky modifikovaných buniek sa uplatňujú osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu uvedené v oddiele 3.2.

Zdravotnícka pomôcka alebo aktívna implantovateľná zdravotnícka pomôcka môže byť integrálnou súčasťou účinnej látky. V prípade, že je zdravotnícka pomôcka alebo aktívna implantovateľná zdravotnícka pomôcka počas výroby, aplikácie alebo podania hotového výrobku kombinovaná s bunkami, považuje sa za integrálnu súčasť hotového výrobku.

Uvedú sa informácie týkajúce sa zdravotníckej pomôcky alebo aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky (ktorá je integrálnou súčasťou účinnej látky alebo hotového výrobku), ktoré sú relevantné na hodnotenie kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu. Tieto informácie zahŕňajú:

a) Informácie o výbere a zamýšľanej funkcii zdravotníckej pomôcky alebo aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky a o preukázaní kompatibility pomôcky s inými zložkami výrobku.

b) Preukázanie zhody časti pozostávajúcej zo zdravotníckej pomôcky so základnými požiadavkami stanovenými v prílohe I k smernici 93/42/EHS[17] alebo zhody časti pozostávajúcej z aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky so základnými požiadavkami stanovenými v prílohe I k smernici 90/385/EHS[18].

c) Prípadné preukázanie súladu zdravotníckej pomôcky alebo implantovateľnej zdravotníckej pomôcky s požiadavkami týkajúcimi sa BSE/TSE stanovenými v smernici Komisie 2003/32/ES[19].

d) Ak sú dispozícii, výsledky akéhokoľvek posúdenia časti pozostávajúcej zo zdravotníckej pomôcky alebo časti pozostávajúcej z aktívnej implantovateľnej zdravotníckej pomôcky, ktoré vykonal notifikovaný orgán v súlade so smernicou 93/42/EHS alebo smernicou 90/385/EHS.

Notifikovaný orgán, ktorý vykonal posúdenie uvedené v písm. d) tohto oddielu, poskytne na požiadanie príslušného orgánu, ktorý danú žiadosť posudzuje, všetky informácie týkajúce sa výsledkov tohto posúdenia v súlade so smernicou 93/42/EHS alebo so smernicou 90/385/EHS. Môžu sem patriť informácie a dokumenty zahrnuté v príslušnej žiadosti o posúdenie zhody, ak je to potrebné na hodnotenie kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu ako celku.

4. OSOBITNÉ POŽIADAVKY TÝKAJÚCE SA MODULU 4

4.1. **Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu**

Z dôvodu jedinečných a rozmanitých štruktúrnych a biologických vlastností liekov na inovatívnu liečbu nemusia byť požiadavky časti I modulu 4 tejto prílohy o farmakologických a toxikologických skúškach liekov vždy vhodné. Technické požiadavky uvedené v oddieloch 4.1, 4.2 a 4.3 slúžia na vysvetlenie toho, ako sa požiadavky uvedené v časti I tejto prílohy uplatňujú na lieky na inovatívnu liečbu. V prípade potreby a so zohľadnením osobitných aspektov liekov na inovatívnu liečbu boli stanovené dodatočné požiadavky.

V predklinickom súhrne sa prediskutuje a odôvodní predklinický vývoj a kritériá výberu príslušných druhov a modelov (*in vitro* a *in vivo*). Zvolený(-é) zvierací(-ie) model(-y) môže(-u) zahŕňať zvieratá so zníženou imunitou, zvieratá s vyradeným (knock-out) génom, humanizované alebo transgénne zvieratá. Najmä v prípade štúdií imunogenity a imunotoxicity sa zváži použitie homologických modelov (napr. bunky myši analyzované u myší) alebo modelov imitujúcich ochorenia.

---

17 Ú. v. ES L 169, 12.7.1993, s. 1.
18 Ú. v. ES L 189, 20.7.1990, s. 17.
19 Ú. v. EÚ L 105, 26.4.2003, s. 18.

Okrem požiadaviek uvedených v časti I sa musia poskytnúť údaje o bezpečnosti, vhodnosti a biokompatibilite všetkých štruktúrnych zložiek (ako sú matrice, nosné skelety a zdravotnícke pomôcky) a prípadných ďalších látok (ako sú výrobky na báze buniek, biomolekuly, biomateriály a chemické látky), ktoré sú prítomné v hotovom výrobku. Zohľadnia sa ich fyzikálne, mechanické, chemické a biologické vlastnosti.

4.2. **Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu**

Aby sa určil rozsah a typ predklinických štúdií potrebných na stanovenie vhodnej úrovne predklinických údajov o bezpečnosti, musí sa zohľadniť koncepcia a typ lieku na génovú terapiu.

4.2.1. *Farmakológia*

a) Poskytnú sa štúdie pôsobenia *in vitro* a *in vivo* týkajúce sa navrhnutého terapeutického použitia (t. j. farmakodynamické štúdie na „overenie koncepcie“), s použitím modelov a príslušných druhov zvierat, s cieľom preukázať, že sekvencia nukleovej kyseliny dosiahne svoj zamýšľaný cieľ (cieľový orgán alebo bunky) a splní svoju zamýšľanú funkciu (úroveň expresie a funkčnú aktivitu). Poskytnú sa údaje o trvaní funkcie sekvencie nukleovej kyseliny a o navrhnutých schémach dávkovania v klinických štúdiách.

b) Cielená selektívnosť: ak má mať liek na génovú terapiu selektívnu funkčnosť alebo funkčnosť s obmedzeným zacielením, poskytnú sa štúdie na potvrdenie špecifickosti a trvania funkčnosti a účinnosti v cieľových bunkách a tkanivách.

4.2.2. *Farmakokinetika*

a) Štúdie biodistribúcie musia zahŕňať hodnotenie perzistencie, klírensu a mobilizácie. Štúdie biodistribúcie sa okrem toho musia zamerať na riziko prenosu v zárodočnej línii.

b) Spolu s posúdením rizika pre životné prostredie sa poskytnú údaje o hodnotení exkrécie a rizika prenosu na tretie strany, ak ich neposkytnutie nie je v žiadosti s ohľadom na typ príslušného výrobku náležite odôvodnené.

4.2.3. *Toxikológia*

a) Posúdi sa toxicita hotového lieku na génovú terapiu. Okrem toho sa v závislosti od typu výrobku zohľadnia jednotlivé skúšky účinnej látky a pomocných látok a zhodnotí sa *in vivo* účinok výrobkov odvodených od exprimovanej sekvencie nukleovej kyseliny, ktoré nemajú mať fyziologickú funkciu.

b) Štúdie toxicity po jednej dávke môžu byť kombinované s farmakologickými a farmakokinetickými štúdiami bezpečnosti, napr. na hodnotenie perzistencie.

c) Štúdie toxicity po opakovaných dávkach sa poskytnú v prípadoch, že sa plánuje viacnásobné dávkovanie u ľudí. Spôsob a schéma podávania musí presne zodpovedať plánovanému klinickému dávkovaniu. V prípadoch, že jednorazové dávkovanie môže u ľudí spôsobiť predĺženú funkčnosť sekvencie nukleovej kyseliny, sa zváži štúdia toxicity po opakovaných dávkach. Trvanie štúdií môže byť dlhšie ako v prípade štandardných štúdií toxicity v závislosti od perzistencie lieku na génovú terapiu a očakávaných potenciálnych rizík. Poskytne sa odôvodnenie trvania.

d) Preskúma sa genotoxicita. Štandardné štúdie genotoxicity sa však vykonajú iba v prípadoch, ak sú potrebné pre skúšky určitej nečistoty alebo zložky prenášača.

e) Preskúma sa karcinogenita. Nepožadujú sa štandardné celoživotné štúdie karcinogenity u hlodavcov. V závislosti od typu výrobku sa však v príslušných modeloch *in vivo*/*in vitro* musí zhodnotiť tumorogénny potenciál.

f) Reprodukčná a vývojová toxicita: poskytnú sa štúdie účinkov na fertilitu a všeobecnú reprodukčnú funkciu. Poskytnú sa štúdie embryonálnej/fetálnej a perinatálnej toxicity a štúdie prenosu v zárodočnej línii, ak ich neposkytnutie nie je v žiadosti s ohľadom na typ príslušného výrobku náležite odôvodnené.

g) *Doplnkové štúdie toxicity*

— Integračné štúdie: na každý liek na génovú terapiu sa poskytnú integračné štúdie, ak nie je neposkytnutie týchto štúdií vedecky odôvodnené, napr. pretože sekvencie nukleovej kyseliny nepreniknú do bunkového jadra. Integračné štúdie sa vykonajú v prípade liekov na génovú terapiu, pri ktorých sa neočakáva schopnosť integrácie, avšak údaje o biodistribúcii svedčia o riziku prenosu v zárodočnej línii.

— Imunogenita a imunotoxicita: preskúmajú sa potenciálne imunogénne a imunotoxické účinky.

4.3. **Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu a na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva**

4.3.1. *Farmakológia*

a) Primárne farmakologické štúdie musia byť vhodné na overenie koncepcie. Skúma sa interakcia výrobkov na báze buniek s okolitým tkanivom.

b) Stanoví sa množstvo výrobku potrebné na dosiahnutie požadovaného účinku/účinná dávka a v závislosti od typu výrobku frekvencia podávania.

c) Zohľadnia sa sekundárne farmakologické štúdie na zhodnotenie potenciálnych fyziologických účinkov, ktoré nesúvisia s očakávaným terapeutickým účinkom lieku na somatickú bunkovú terapiu, výrobku pripraveného metódou tkanivového inžinierstva alebo ďalších látok, keďže okrem sledovanej(-ých) bielkoviny(-ín) môže dôjsť k vylúčeniu biologicky aktívnych molekúl alebo sledovaná(-é) bielkovina(-y) by mohla(-li) pôsobiť na neželané cieľové miesta.

4.3.2. *Farmakokinetika*

a) Nepožadujú sa konvenčné farmakokinetické štúdie na hodnotenie absorpcie, distribúcie, metabolizmu a vylučovania. Preskúmajú sa však parametre ako životaschopnosť, dĺžka života, distribúcia, kultivácia, diferenciácia a migrácia, ak ich nepreskúmanie nie je v žiadosti s ohľadom na typ príslušného výrobku náležite odôvodnené.

b) V prípade liekov na somatickú bunkovú terapiu a výrobkov pripravených metódou tkanivového inžinierstva, ktoré systematicky produkujú aktívne biomolekuly, sa preskúma distribúcia, trvanie a úroveň expresie týchto molekúl.

4.3.3. *Toxikológia*

a) Posúdi sa toxicita hotového výrobku. Zohľadnia sa jednotlivé skúšky účinnej(-ých) látky(-ok), pomocných látok, ďalších látok a všetkých nečistôt súvisiacich s procesmi.

b) Trvanie pozorovania môže byť dlhšie ako v prípade štandardných štúdií toxicity a zohľadní sa aj očakávaná životnosť lieku spolu s jeho farmakodynamickým a farmakokinetickým profilom. Poskytne sa odôvodnenie trvania.

c) Nepožadujú sa konvenčné štúdie karcinogenity a genotoxicity okrem štúdií tumorogénneho potenciálu výrobku.

d) Preskúmajú sa potenciálne imunogénne a imunotoxické účinky.

e) V prípade výrobkov na báze buniek obsahujúcich zvieracie bunky sa treba zamerať na súvisiace špecifické obavy týkajúce sa bezpečnosti, ako je prenos xenogénnych patogénov na človeka.

5. OSOBITNÉ POŽIADAVKY TÝKAJÚCE SA MODULU 5

5.1. **Osobitné požiadavky na všetky lieky na inovatívnu liečbu**

5.1.1. Osobitné požiadavky uvedené v tomto oddiele časti IV sú doplnkovými požiadavkami k požiadavkám stanoveným v module 5 v časti I tejto prílohy.

5.1.2. Ak si klinická aplikácia liekov na inovatívnu liečbu vyžaduje osobitnú sprievodnú liečbu a sú s ňou spojené chirurgické zákroky, preskúma a opíše sa celý liečebný postup. Poskytnú sa informácie o štandardizácii a optimalizácii týchto zákrokov v priebehu klinického vývoja.

Ak môžu mať zdravotnícke pomôcky použité v priebehu chirurgických zákrokov na aplikáciu, implantáciu alebo podanie lieku na inovatívnu liečbu vplyv na účinnosť alebo bezpečnosť lieku na inovatívnu liečbu, poskytnú sa informácie o týchto pomôckach.

Stanoví sa, aká odborná spôsobilosť je potrebná na aplikáciu, implantáciu, podávanie alebo nadväzné činnosti. Podľa potreby sa poskytne plán odbornej prípravy zdravotníckeho personálu, pokiaľ ide o postupy užívania, aplikácie, implantácie alebo podávania týchto výrobkov.

5.1.3. Keďže vzhľadom na povahu liekov na inovatívnu liečbu sa môže ich výrobný proces v priebehu klinického vývoja zmeniť, môžu sa na preukázanie porovnateľnosti požadovať ďalšie štúdie.

5.1.4. V priebehu klinického vývoja sa treba zamerať na riziká vyplývajúce z potenciálnych infekčných agensov alebo použitia materiálu živočíšneho pôvodu a na opatrenia prijaté na zníženie takéhoto rizika.

5.1.5. Voľba dávok a rozvrh použitia sa určia na základe štúdií na stanovenie dávky.

5.1.6. Účinnosť navrhnutých indikácií musí byť podložená príslušnými výsledkami klinických štúdií s využitím klinicky významných parametrov na zamýšľané použitie. V určitých klinických podmienkach sa môže požadovať dôkaz o dlhodobej účinnosti. Poskytne sa stratégia hodnotenia dlhodobej účinnosti.

5.1.7. Plán riadenia rizík musí obsahovať stratégiu dlhodobého sledovania bezpečnosti a účinnosti.

5.1.8. V prípade kombinovaných liekov na inovatívnu liečbu sa štúdie bezpečnosti a účinnosti navrhujú a vykonávajú tak, aby sa vzťahovali na kombinovaný výrobok ako celok.

5.2. Osobitné požiadavky na lieky na génovú terapiu

5.2.1. *Farmakokinetické štúdie u ľudí*

Farmakokinetické štúdie u ľudí zahŕňajú tieto aspekty:

a) štúdie exkrécie na riešenie exkrécie liekov na génovú terapiu;

b) štúdie biodistribúcie;

c) farmakokinetické štúdie lieku a funkčných skupín zodpovedných za expresiu génov (napr. exprimované bielkoviny alebo genomické podpisy).

5.2.2. *Farmakodynamické štúdie u ľudí*

Farmakodynamické štúdie u ľudí sa musia zamerať na expresiu a funkciu sekvencie nukleovej kyseliny po podaní lieku na génovú terapiu.

5.2.3. *Štúdie bezpečnosti*

Štúdie bezpečnosti sa musia zamerať na tieto aspekty:

a) výskyt vektoru schopného replikácie;

b) výskyt nových kmeňov;

c) výmena existujúcich sekvencií genómu;

d) neoplastická proliferácia spôsobená mutagenitou po inzercii.

5.3. **Osobitné požiadavky na lieky na somatickú bunkovú terapiu**

5.3.1. *Lieky na somatickú bunkovú terapiu, pri ktorých je spôsob účinku založený na produkcii určitej(-ých) aktívnej(-ych) biomolekuly(-úl)*

V prípade liekov na somatickú bunkovú terapiu, pri ktorých je spôsob účinku založený na produkcii určitej(-ých) aktívnej(-ych) biomolekuly(-úl), je podľa možnosti potrebné zaoberať sa farmakokinetickým profilom (najmä distribúciou, trvaním a úrovňou expresie) týchto molekúl.

5.3.2. *Biodistribúcia, perzistencia a dlhodobý engraftment (uchytenie) zložiek lieku na somatickú bunkovú terapiu*

V priebehu klinického vývoja je potrebné zamerať sa na biodistribúciu, perzistenciu a dlhodobý engraftment zložiek lieku na somatickú bunkovú terapiu.

5.3.3. *Štúdie bezpečnosti*

Štúdie bezpečnosti sa musia zamerať na tieto aspekty:

a) distribúcia a engraftment po podaní;

b) ektopický engraftment;

c) onkogénna transformácia a stálosť buniek/tkanív.

5.4. **Osobitné požiadavky na výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva**

5.4.1. *Farmakokinetické štúdie*

Ak pre výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva nie sú relevantné konvenčné farmakokinetické štúdie, je potrebné sa v priebehu klinického vývoja zamerať na biodistribúciu, perzistenciu a odbúravanie zložiek výrobku pripraveného metódou tkanivového inžinierstva.

5.4.2. *Farmakodynamické štúdie*

Farmakodynamické štúdie musia byť navrhnuté a prispôsobené s ohľadom na osobitné aspekty výrobkov pripravených metódou tkanivového inžinierstva. Poskytne sa dôkaz o overení koncepcie a kinetike výrobku na dosiahnutie zamýšľanej regenerácie, opravy alebo výmeny. Zohľadnia sa vhodné farmakodynamické markery súvisiace so zamýšľanou(-ými) funkciou(-ami) a štruktúrou.

5.4.3. *Štúdie bezpečnosti*

Použije sa oddiel 5.3.3.

PRÍLOHA III

PODMIENKY KVALIFIKÁCIE KVALIFIKOVANEJ OSOBY

1. Kvalifikovaná osoba musí mať ukončené vysokoškolské vzdelanie v jednej alebo vo viacerých týchto vedeckých disciplínach: farmácia, medicína, veterinárna medicína, chémia, farmaceutická chémia a farmaceutická technológia, biológia.

2. Kvalifikovaná osoba musí mať aspoň dva roky praktických skúseností na plný pracovný úväzok v jednom alebo vo viacerých podnikoch, ktoré sú oprávnenými výrobcami, v rámci ktorých získala dostatočné znalosti o výrobe, skúšaní, dodávateľských reťazcoch, správnej výrobnej praxi a systémoch farmaceutickej kvality, ako aj o regulačných procesoch a obsahu dokumentácie na zabezpečenie kvality liekov.

3. Kvalifikovaná osoba musí vlastniť diplom, osvedčenie alebo iný doklad o formálnej kvalifikácii udelený po absolvovaní univerzitného štúdia alebo štúdia, ktoré dotknutý členský štát považuje za rovnocenné a ktoré zahŕňa aspoň štyri roky teoretického a praktického štúdia v niektorej z týchto vedeckých disciplín: farmácia, medicína, veterinárna medicína, chémia, farmaceutická chémia a farmaceutická technológia, biológia.

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

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

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

(a) experimentálna fyzika;

(b) všeobecná a anorganická chémia;

(c) organická chémia;

(d) analytická chémia;

(e) farmaceutická chémia vrátane analýzy liekov;

(f) všeobecná a aplikovaná biochémia (lekárska);

(g) fyziológia;

(h) mikrobiológia;

(i) farmakológia;

(j) farmaceutická technológia;

(k) toxikológia;

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

Štúdium týchto predmetov má byť vyvážené tak, aby dotknutá osoba mohla splniť povinnosti stanovené v článku 153.

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

4. Kvalifikovaná osoba musí mať aspoň dvojročné praktické skúsenosti v jednom alebo viacerých podnikoch alebo neziskových subjektoch, ktoré majú povolenie vyrábať lieky, a to v oblasti kvalitatívnej analýzy liekov, kvantitatívnej analýzy účinných látok a skúšania a kontrole potrebnej na zabezpečenie kvality liekov.

5. Osoba vykonávajúca činnosti osoby uvedenej v článku 152 od začiatku uplatňovania druhej smernice Rady 75/319/EHS[20] v členskom štáte bez toho, aby spĺňala ustanovenia tejto prílohy, je spôsobilá pokračovať vo vykonávaní týchto činností v rámci Únie.

6. Držiteľ diplomu, osvedčenia alebo iného dokladu o formálnej kvalifikácii udeleného po ukončení univerzitného štúdia alebo štúdia, ktoré sa v dotknutom členskom štáte uznáva za rovnocenné, vo vedeckej disciplíne, ktorá mu umožňuje vykonávať činnosti osoby, ako sa uvádza v článku 48, v súlade so zákonmi daného členského štátu, sa môže – ak začal štúdium pred 21. májom 1975 – považovať za kvalifikovaného vykonávať v tomto členskom štáte povinnosti osoby uvedenej v článku 152 pod podmienkou, že sa aspoň dva roky pred 21. májom 1985 po oznámení tejto smernice zaoberal v jednom alebo vo viacerých podnikoch alebo neziskových subjektoch, ktoré majú povolenie na výrobu, týmito činnosťami: kontrola výroby alebo kvalitatívna a kvantitatívna analýza účinných látok, ako aj potrebné skúšanie a kontrola, aby sa zabezpečila kvalita liekov, a to pod priamym dohľadom osoby uvedenej v článku 152.

[20] Druhá smernica Rady 75/319/EHS z 20. mája 1975 o aproximácii ustanovení zákonov, iných právnych predpisov alebo správnych opatrení týkajúcich sa liekov na humánne použitie (Ú. v. ES L 147, 9.6.1975, s. 13). Smernica už nie je platná.

PRÍLOHA IV

ÚDAJE TÝKAJÚCE SA OZNAČENIA

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

(a) názov lieku vrátane názvu Braillovým písmom, po ktorom nasleduje jeho sila a lieková forma a prípadne informácia, či je určený pre dojčatá, deti alebo dospelých; ak liek obsahuje až tri účinné látky, uvedie sa medzinárodný nechránený názov (INN), alebo ak taký neexistuje, bežný názov;

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

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

(d) zoznam pomocných látok, o ktorých sa vie, že majú známy účinok alebo efekt a sú obsiahnuté v podrobných pokynoch uverejnených podľa článku 68;

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

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

(g) osobitné upozornenie, ak je to pre daný liek potrebné;

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

(i) osobitné preventívne opatrenia týkajúce sa uchovávania, ak existujú;

(j) osobitné preventívne opatrenia týkajúce sa zneškodňovania nepoužitých liekov alebo prípadne odpadu z liekov, ako aj odkaz na akýkoľvek vhodný zavedený systém ich zberu;

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

(l) číslo povolenia na uvedenie lieku na trh;

(m) číslo výrobnej šarže;

(n) v prípade liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, pokyny týkajúce sa užívania;

(o) v prípade liekov iných než rádioaktívne lieky uvedené v článku 67 ods. 1, bezpečnostné prvky, ktoré distribútorom a osobám, ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti umožňujú:

(i) overiť pravosť lieku a

(ii) identifikovať jednotlivé balenia,

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

PRÍLOHA V

OBSAH SÚHRNU CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Súhrn charakteristických vlastností lieku obsahuje tieto informácie v uvedenom poradí:

(1) názov lieku, po ktorom nasleduje jeho sila a lieková forma;

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

(3) lieková forma;

(4) klinické údaje:

- (a) terapeutické indikácie;
- (b) dávkovanie a spôsob podania dospelým a prípadne deťom;
- (c) kontraindikácie;
- (d) osobitné upozornenia a preventívne opatrenia týkajúce sa užívania, a v prípade imunologických liekov všetky osobitné preventívne opatrenia, ktoré majú dodržiavať osoby, ktoré manipulujú s takýmito liekmi a podávajú ich pacientom, spolu so všetkými preventívnymi opatreniami, ktoré má dodržiavať pacient;
- (e) interakcia s inými liekmi a iné formy interakcií;
- (f) užívanie počas tehotenstva a dojčenia;
- (g) účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje;
- (h) nežiaduce účinky;
- (i) predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá);

(5) farmakologické vlastnosti:

- (a) farmakodynamické vlastnosti;
- (b) farmakokinetické vlastnosti;
- (c) predklinické údaje o bezpečnosti;

(6) farmaceutické údaje:

- (a) zoznam pomocných látok;
- (b) hlavné nekompatibility;
- (c) čas použiteľnosti, ak je to potrebné po rekonštitúcii lieku alebo po prvom otvorení vnútorného obalu;
- (d) osobitné preventívne opatrenia týkajúce sa uchovávania;
- (e) charakter a obsah vnútorného obalu;
- (f) osobitné preventívne opatrenia týkajúce sa zneškodňovania použitého lieku alebo prípadne odpadového materiálu z takéhoto lieku. V prípade antimikrobík, okrem preventívnych opatrení aj upozornenie, že nevhodné zneškodnenie lieku prispieva k antimikrobiálnej rezistencii;

(7) držiteľ povolenia na uvedenie na trh;

(8) čísla povolení na uvedenie na trh;

(9) dátum prvého povolenia na uvedenie na trh alebo predĺženia povolenia na uvedenie na trh;

(10) dátum revízie textu;

(11) v prípade rádioaktívnych liekov, kompletné podrobné údaje o dozimetrii vnútorného žiarenia;

(12) v prípade rádioaktívnych liekov, dodatočné podrobné pokyny pre prípravu v čase potreby a kontrolu kvality takéhoto prípravku a v prípade potreby maximálny čas uchovávania, počas ktorého každý medziprodukt, napríklad eluát alebo liek pripravený na použitie, spĺňa svoje špecifikácie.

V prípade povolení na uvedenie na trh podľa článkov 9 až 12 a následných zmien sa nemusia uvádzať tie časti súhrnu charakteristických vlastností referenčného lieku, ktoré sa týkajú indikácií alebo foriem dávkovania, na ktoré sa stále vzťahuje patentové právo v čase, keď je generický alebo biologicky podobný liek uvedený na trh.

PRÍLOHA VI

OBSAH PÍSOMNEJ INFORMÁCIE PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľov obsahuje tieto informácie v uvedenom poradí:

(1) na účely identifikácie lieku:

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

(b) farmakoterapeutická skupina alebo typ aktivity vyjadrené pomocou výrazov, ktoré sú pre pacienta ľahko zrozumiteľné;

(2) terapeutické indikácie;

(3) zoznam informácií, ktoré je nevyhnutne potrebné vedieť pred užitím lieku:

(a) kontraindikácie;

(b) primerané preventívne opatrenia týkajúce sa používania;

(c) formy interakcie s inými liekmi a iné formy interakcie (napr. s alkoholom, tabakom, potravinami), ktoré môžu ovplyvniť účinok lieku;

(d) osobitné upozornenia;

(4) potrebné a bežné pokyny týkajúce sa správneho používania, najmä:

(a) dávkovanie;

(b) spôsob podania a v prípade potreby cestu podania;

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

- a prípadne v závislosti od charakteru lieku:

(d) dĺžka trvania liečby, ak by mala byť obmedzená;

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

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

(g) v prípade potreby uvedenie rizika abstinenčného syndrómu;

(h) osobitné odporúčanie konzultovať s lekárom alebo prípadne s lekárnikom v prípade nejasností o používaní lieku;

(5) opis nežiaducich účinkov, ktoré sa môžu vyskytnúť pri bežnom používaní lieku, a v prípade potreby pokyny pre takýto prípad;

(6) odkazy na:

(a) dátum exspirácie uvedený na etikete spolu s varovaním pred užívaním lieku po tomto dátume;

(b) osobitné preventívne opatrenia týkajúce sa uchovávania, ak je to potrebné;

(c) upozornenie týkajúce sa určitých viditeľných príznakov pokazeného lieku, ak je to potrebné;

(d) úplné kvalitatívne zloženie (účinných a pomocných látok) a kvantitatívne zloženie účinných látok s použitím bežných názvov pre každú obchodnú úpravu lieku;

(e) liekovú formu a obsah v hmotnostných alebo objemových jednotkách alebo v jednotkách dávky pre každú obchodnú úpravu lieku;

(f) informáciu o tom, kde je písomná informácia pre používateľov k dispozícii vo formátoch prístupných pre osoby so zdravotným postihnutím;

(g) meno a adresu držiteľa povolenia na uvedenie na trh a prípadne aj mená jeho vymenovaných zástupcov v členských štátoch;

(h) meno a adresu výrobcu;

(7) dátum poslednej revízie písomnej informácie pre používateľov;

(8) v prípade antimikrobiálnych látok upozornenie, že nevhodné používanie a zneškodnenie lieku prispieva k antimikrobiálnej rezistencii.

Zoznam uvedený v odseku 3 musí:

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

b) prípadne uvádzať možné vplyvy na schopnosť viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje;

c) zoznam tých pomocných látok, ktorých znalosť je dôležitá pre bezpečné a účinné používanie lieku a ktoré sú obsiahnuté v podrobných pokynoch uvedených v článku 77.

PRÍLOHA VII

OBLASTI V PRÍPADE PRISPÔSOBENÝCH RÁMCOV UVEDENÝCH V ČLÁNKU 28

Lieky obsahujúce fág v prípadoch, keď má liek variabilné zloženie v závislosti od konkrétneho klinického kontextu.

PRÍLOHA VIII

TABUĽKA ZHODY

Smernica 2001/83/ES	Nariadenie (ES) č. 1901/2006	Táto smernica
čl. 2 ods. 1		čl. 1 ods. 1 a 2
čl. 2 ods. 2		čl. 1 ods. 4
čl. 2 ods. 3		čl. 1 ods. 3 a čl. 142 ods. 1 druhá veta
čl. 3 ods. 1, 2 a 3		čl. 1 ods. 5 písm. a), b) a c)
čl. 3 ods. 7		čl. 2 ods. 1 a 2
čl. 4 ods. 4		čl. 1 ods. 10 písm. a)
čl. 110		čl. 1 ods. 7
čl. 4 ods. 3		čl. 1 ods. 9
čl. 4 ods. 5		čl. 1 ods. 8
čl. 5 ods. 1		čl. 3 ods. 1
čl. 5 ods. 2		čl. 3 ods. 2
čl. 5 ods. 3		čl. 3 ods. 3
čl. 5 ods. 4		čl. 3 ods. 4
čl. 6 ods. 1		čl. 5
čl. 6 ods. 2		čl. 16 ods. 1
čl. 7		čl. 16 ods. 2
čl. 6 ods. 1		čl. 5 ods. 1
čl. 8 ods. 3		čl. 6 ods. 2 a príloha I
čl. 8 ods. 3 druhý a tretí pododsek		čl. 6 ods. 3 a 4
	čl. 7 a 8	čl. 6 ods. 5

	čl. 9	čl. 6 ods. 6
čl. 12		čl. 7
čl. 10 ods. 1 prvý pododsek		čl. 9 ods. 1
čl. 10 ods. 2 písm. b) tretia veta		čl. 9 ods. 3 druhý pododsek
čl. 10 ods. 1 tretí pododsek		čl. 9 ods. 3
čl. 10 ods. 2 písm. b) druhá veta		čl. 9 ods. 4
čl. 10 ods. 3		čl. 10
čl. 10 ods. 4		čl. 11
čl. 10a		čl. 13
čl. 10c		čl. 14
čl. 17 ods. 1 prvý pododsek		čl. 30
čl. 17 ods. 1 druhý pododsek		čl. 33 ods. 1 a 2, čl. 35
čl. 17 ods. 2		čl. 33 ods. 3
čl. 18		čl. 33 ods. 4
čl. 19 ods. 1		čl. 29 ods. 1 písm. a), b) a c)
	čl. 23 ods. 1	čl. 48 ods. 1 a 2
	čl. 23 ods. 2 prvý pododsek úvodná veta a písm. a) a b)	čl. 48 ods. 3
	čl. 23 ods. 2 druhý pododsek	čl. 48 ods. 4
	čl. 23 ods. 3 druhý pododsek	čl. 48 ods. 5
	čl. 24	čl. 48 ods. 6
	čl. 28 ods. 1 druhý pododsek	čl. 49 ods. 1
	čl. 28 ods. 2	čl. 49 ods. 2
	čl. 28 ods. 3 prvá veta	čl. 49 ods. 3

	čl. 29 tretí pododsek	čl. 49 ods. 4
čl. 20 prvý pododsek		čl. 8
čl. 21		čl. 43
čl. 21a prvý pododsek		čl. 44 ods. 1) písm. a) až f)
čl. 21a druhý pododsek		čl. 44 ods. 2
čl. 22		čl. 45 ods. 1 a 2
čl. 26 ods. 1		čl. 47 ods. 1 písm. a), b) a c)
čl. 26 ods. 2 a 3		čl. 47 ods. 2 a 3
čl. 6 ods. 1a		čl. 56 ods. 1
čl. 23a prvý pododsek		čl. 56 ods. 2
čl. 8 ods. 2		čl. 56 ods. 6
čl. 23a tretí pododsek		čl. 56 ods. 9
čl. 25		čl. 61
čl. 70		čl. 50
čl. 71 ods. 1		čl. 51 ods. 1 písm. a) až d)
čl. 71 ods. 2		čl. 51 ods. 3
čl. 71 ods. 3		čl. 51 ods. 4
čl. 71 ods. 4 a 5		čl. 51 ods. 5 a 6
čl. 72		čl. 52
čl. 73		čl. 53
čl. 74		čl. 54
čl. 74a		čl. 55
čl. 11 prvý pododsek úvodná veta		čl. 62 ods. 1
čl. 11 druhý pododsek		čl. 62 ods. 2

čl. 11 štvrtý pododsek		čl. 62 ods. 3
čl. 58		čl. 63 ods. 1
čl. 63 ods. 2 prvý pododsek prvá veta		čl. 63 ods. 2
čl. 58		čl. 63 ods. 4
čl. 59 ods. 1 prvý pododsek úvodná veta		čl. 64 ods. 1
čl. 59 ods. 1 tretí pododsek		čl. 64 ods. 2
čl. 59 ods. 3		čl. 64 ods. 3
čl. 54 úvodná veta		čl. 65 ods. 1
čl. 54a		čl. 67
čl. 66		čl. 68 ods. 1, 2 a 3
čl. 67		čl. 68 ods. 4
čl. 56		čl. 70
čl. 56a		čl. 71
čl. 57		čl. 72
čl. 62		čl. 73
čl. 63 ods. 1 prvý a druhý pododsek		čl. 74 ods. 1 a 2
čl. 63 ods. 2 prvý pododsek druhá veta		čl. 74 ods. 3
čl. 63 ods. 3 druhá veta		čl. 74 ods. 4
čl. 63 ods. 3 prvá veta		čl. 75 úvodná veta a písm. a) a b)
čl. 61		čl. 76
čl. 60		čl. 78
čl. 64		čl. 79
čl. 65		čl. 77

čl. 10 ods. 5		čl. 81 ods. 2 písm. d)
čl. 10 ods. 6		čl. 85
čl. 27		čl. 37
čl. 28 ods. 1		čl. 34 ods. 1 a 2, čl. 36 ods. 1 a 2
čl. 28 ods. 2		čl. 36 ods. 5 a 6
čl. 28 ods. 3		čl. 34 ods. 5
čl. 28 ods. 4 a 5		čl. 34 ods. 6 a 7, čl. 36 ods. 6 a 8
čl. 29 ods. 1, 2 a 3		čl. 38 ods. 1, 2 a 3
čl. 29 ods. 4 prvá veta		čl. 38 ods. 4
čl. 29 ods. 6		čl. 38 ods. 5
čl. 30 ods. 1		čl. 39
čl. 30 ods. 2		čl. 40
čl. 32 ods. 1, 2 a 3		čl. 41 ods. 1, 2 a 3
čl. 32 ods. 4 prvý pododsek úvodná veta a písm. a) až d)		čl. 41 ods. 4 prvý pododsek úvodná veta a písm. a) až d)
čl. 32 ods. 4 druhý a tretí pododsek		čl. 41 ods. 4 druhý a tretí pododsek
čl. 32 ods. 5		čl. 41 ods. 5
čl. 33		čl. 42
čl. 81 tretí pododsek		čl. 56 ods. 3 druhý pododsek
	čl. 33	čl. 59
	čl. 35	čl. 60
čl. 34		čl. 42
	čl. 36 ods. 1	čl. 86 ods. 1
	čl. 36 ods. 2	čl. 86 ods. 2

	čl. 36 ods. 3	čl. 86 ods. 3
	čl. 36 ods. 5	čl. 86 ods. 4
čl. 22a prvý pododsek úvodná veta a písm. a) a b)		čl. 87 ods. 1 prvý pododsek úvodná veta a písm. a) a b)
čl. 22a druhý pododsek		čl. 87 ods. 1 druhý pododsek
čl. 22a ods. 2 a 3		čl. 87 ods. 2 a 3
čl. 22b		čl. 88
čl. 22c		čl. 89
čl. 23 ods. 1, 2 a 3		čl. 90 ods. 1, 2 a 3
čl. 23 ods. 4 prvý pododsek		čl. 90 ods. 4 prvá veta
čl. 23 ods. 4 druhý pododsek		čl. 90 ods. 5
čl. 23b ods. 1		čl. 92 ods. 2
čl. 23b ods. 2		čl. 92 ods. 3 prvá a druhá veta
čl. 23b ods. 2a		čl. 92 ods. 4 úvodná veta a písm. a) a b)
čl. 35		čl. 93
	čl. 45 ods. 1	čl. 94 ods. 1
	čl. 46 ods. 3	čl. 94 ods. 3
	čl. 46 ods. 4	čl. 94 ods. 4
	čl. 46 ods. 5	čl. 94 ods. 5
čl. 31 ods. 1 prvý pododsek		čl. 95 ods. 1 prvý pododsek prvá veta
		čl. 95 ods. 1 prvý pododsek druhá veta
čl. 31 ods. 1 druhý až piaty pododsek		čl. 95 ods. 1 druhý až piaty pododsek
čl. 31 ods. 2, 3 a 4		čl. 95 ods. 2, 3 a 4

čl. 101		čl. 96
čl. 102 prvý pododsek písm. a) až e)		čl. 97 ods. 1
čl. 102 druhý pododsek		čl. 97 ods. 2
čl. 103		čl. 98
čl. 104 ods. 1 a 2		čl. 99 ods. 1, 2 a 3
čl. 104 ods. 3 prvý pododsek		čl. 99 ods. 4
čl. 104 ods. 3 druhý pododsek		čl. 99 ods. 5
čl. 104 ods. 4		čl. 99 ods. 6
čl. 104a		čl. 100
čl. 105		čl. 101
čl. 106		čl. 102 ods. 1 úvodná veta a písm. a) až c) a e)
čl. 107l		čl. 103
čl. 106a		čl. 104
čl. 107		čl. 105 ods. 1 až 5
čl. 107a ods. 1 prvý pododsek prvá veta		čl. 106 ods. 1 prvý pododsek prvá veta
čl. 107a ods. 1 prvý pododsek druhá veta		čl. 106 ods. 1 prvý pododsek tretia veta
čl. 107a ods. 1 druhý pododsek		čl. 106 ods. 1 druhý pododsek
čl. 107a ods. 2 až 6		čl. 106 ods. 2 až 6
čl. 107b ods. 1 prvý pododsek		čl. 107 ods. 1 prvý pododsek
čl. 107b ods. 1 druhý a tretí pododsek		čl. 107 ods. 2
čl. 107b ods. 2 a 3		čl. 107 ods. 3 a 4
čl. 107c		čl. 108
čl. 107d		čl. 109

čl. 107e		čl. 110
čl. 107f		čl. 111
čl. 107g		čl. 112
čl. 107h		čl. 113
čl. 107i		čl. 114
čl. 107j		čl. 115
čl. 107k		čl. 116
čl. 107m		čl. 117
čl. 107n		čl. 118
čl. 107o		čl. 119
čl. 107p		čl. 120
čl. 107q		čl. 121
čl. 108		čl. 122
čl. 108a		čl. 123
čl. 108b		čl. 124
čl. 13		čl. 125
čl. 14		čl. 126
čl. 15		čl. 127
čl. 39		čl. 128
čl. 68		čl. 129
čl. 69		čl. 130
čl. 100		čl. 131
čl. 124		čl. 132
čl. 16 ods. 1 a 2		čl. 133
čl. 16 ods. 3, čl. 53, 85 a 119		čl. 133 ods. 3

čl. 16a		čl. 134
čl. 16b		čl. 135
čl. 16c		čl. 136
čl. 16d		čl. 137
čl. 16e		čl. 138
čl. 16f		čl. 139
čl. 16g		čl. 140
čl. 16h ods. 1		čl. 141 ods. 1
čl. 16h ods. 2		čl. 141 ods. 2 prvý a druhý pododsek
čl. 16h ods. 2 piaty pododsek		čl. 141 ods. 2 tretí pododsek
čl. 16h ods. 3 a 4		čl. 141 ods. 3 a 4
čl. 40 ods. 1		čl. 142 ods. 1
čl. 40 ods. 2 prvý pododsek		čl. 142 ods. 2
čl. 40 ods. 2 druhý pododsek		čl. 142 ods. 3 úvodná veta a písm. a)
čl. 40 ods. 3		čl. 142 ods. 4
čl. 40 ods. 4		čl. 142 ods. 5
čl. 41 prvý pododsek		čl. 143 ods. 1 úvodná veta a písm. a), b) a c)
čl. 41 druhý pododsek		čl. 143 ods. 2
čl. 42		čl. 144 ods. 1 prvý pododsek, čl. 144 ods. 2 a 3
čl. 43		čl. 144 ods. 1 druhý pododsek
čl. 44		čl. 145
čl. 45		čl. 146
čl. 46		čl. 147 ods. 1 a 2

čl. 47a		čl. 149
čl. 52b ods. 1		čl. 150 ods. 1
čl. 118b		čl. 150 ods. 2
čl. 52b ods. 2		čl. 150 ods. 3
čl. 48 ods. 1 a 2		čl. 151 ods. 1 a 2
čl. 49 ods. 1		čl. 152 ods. 1
čl. 51		čl. 153 ods. 1, 2 a 3
čl. 52		čl. 154
čl. 52a		čl. 157
čl. 47 prvý až štvrtý pododsek		čl. 160
čl. 47 piaty pododsek		čl. 161
čl. 127		čl. 155
čl. 46a		čl. 156
čl. 52a		čl. 157
čl. 46b ods. 1, 2 a 3		čl. 158 ods. 1, 2 a 3
čl. 46b ods. 4		čl. 158 ods. 4
čl. 111b		čl. 159
čl. 76		čl. 162
čl. 77		čl. 163
čl. 78		čl. 165 ods. 1 druhá veta
čl. 79		čl. 164
čl. 80		čl. 166 ods. 1 až 4
čl. 81		čl. 167
čl. 82		čl. 168
čl. 83		čl. 169

čl. 85a		čl. 170
čl. 85b ods. 1		čl. 171 ods. 1
čl. 85b ods. 2 prvý a tretí pododsek		čl. 171 ods. 2
čl. 85b ods. 3 a 4		čl. 171 ods. 3 a 4
čl. 85c ods. 1 a 2		čl. 172 ods. 1 a 2
čl. 85c ods. 6		čl. 172 ods. 3
čl. 85c ods. 3		čl. 173 ods. 1 a 2
čl. 85c ods. 4		čl. 174 ods. 1
čl. 85c ods. 5		čl. 174 ods. 2
čl. 85d		čl. 174 ods. 3
čl. 86		čl. 175
čl. 87		čl. 176 ods. 1, 2 a 3
čl. 88		čl. 177
čl. 89		čl. 178
čl. 90		čl. 179
čl. 91		čl. 180
čl. 92		čl. 181
čl. 93		čl. 182
čl. 94		čl. 183
čl. 95		čl. 184
čl. 96 ods. 1		čl. 185 ods. 1
čl. 96 ods. 2		čl. 185 ods. 3
čl. 97		čl. 186
čl. 98		čl. 187
čl. 111 ods. 1		čl. 188 ods. 1, 2 a 6

čl. 111 ods. 1a		čl. 188 ods. 3 písm. a)
čl. 111 ods. 1b prvý pododsek		čl. 188 ods. 3 písm. b)
čl. 111 ods. 1b druhý pododsek písm. a) a b)		čl. 188 ods. 5 písm. b), d) a f)
čl. 111 ods. 1c		čl. 188 ods. 6
čl. 111 ods. 1d		čl. 188 ods. 5 písm. g)
čl. 111 ods. 1g		čl. 188 ods. 7
čl. 111 ods. 1h		čl. 188 ods. 8
čl. 111 ods. 3 prvý pododsek		čl. 188 ods. 9
čl. 111 ods. 3 druhý pododsek		čl. 188 ods. 10
čl. 111 ods. 3 tretí pododsek		čl. 188 ods. 11
čl. 111 ods. 4		čl. 188 ods. 12
čl. 111 ods. 5 prvý pododsek		čl. 188 ods. 13
čl. 111 ods. 6		čl. 188 ods. 15
čl. 111 ods. 7		čl. 188 ods. 16
čl. 111 ods. 8		čl. 188 ods. 17
čl. 111a prvý pododsek		čl. 190 ods. 1
čl. 111a druhý pododsek		čl. 190 ods. 2
čl. 112		čl. 191
čl. 113		čl. 192
čl. 114		čl. 193
čl. 115		čl. 194
čl. 116 prvý pododsek		čl. 195 ods. 1
čl. 116 druhý a tretí pododsek		čl. 195 ods. 3 a 4
čl. 118 ods. 1		čl. 195 ods. 5

čl. 117 ods. 1		čl. 196 ods. 1 úvodná veta a písm. a) až e)
čl. 117 ods. 2 a 3		čl. 196 ods. 2 a 3
čl. 117a ods. 1 až 3		čl. 197
čl. 118 ods. 2		čl. 198
čl. 126		čl. 199
čl. 118a		čl. 206
čl. 118 písm. c)		čl. 201 ods. 2
čl. 122		čl. 202
čl. 123		čl. 203
čl. 125		čl. 204
čl. 126a ods. 1 až 4		čl. 205
čl. 126b		čl. 208
čl. 127b		čl. 207
čl. 5a		čl. 209 ods. 1
čl. 8 ods. 2a, 2b prvý pododsek		čl. 209 ods. 2 prvý pododsek
čl. 8 ods. 2b druhý pododsek		čl. 209 ods. 2 druhý pododsek
čl. 18a ods. 1 a 2		čl. 209 ods. 3 a 4
čl. 20 druhý pododsek		čl. 209 ods. 5
čl. 40 ods. 1a prvý pododsek		čl. 209 ods. 6
čl. 40 ods. 3a		čl. 209 ods. 7
čl. 48 ods. 3		čl. 209 ods. 8
čl. 104 ods. 3 tretí pododsek		čl. 209 ods. 9
čl. 127d ods. 1		čl. 209 ods. 10
čl. 111c		čl. 210
čl. 8 ods. 2b		čl. 211 ods. 1

čl. 20 druhý pododsek		čl. 211 ods. 2
čl. 40 ods. 1a		čl. 211 ods. 3
čl. 40 ods. 3a		čl. 211 ods. 4
čl. 126c		čl. 211 ods. 5
čl. 127d		čl. 211 ods. 9
čl. 127c		čl. 212
čl. 120		čl. 213
čl. 121 ods. 1		čl. 214 ods. 1
čl. 121 ods. 2 prvý pododsek		čl. 214 ods. 2
čl. 121 ods. 3 prvý pododsek		čl. 214 ods. 3
čl. 121 ods. 4		čl. 214 ods. 4
čl. 121a		čl. 215
čl. 8 ods. 3 písm. a) až c)		príloha I body 1, 2 a 3
čl. 8 ods. 3 písm. d) až i)		príloha I body 6 až 12
čl. 8 ods. 3 písm. ia) až m)		príloha I body 14 až 20
čl. 9		príloha I bod 22
príloha I		príloha II
čl. 49 ods. 2		príloha IV bod 1
čl. 49 ods. 2		príloha IV bod 4
čl. 49 ods. 3 prvý pododsek		príloha IV bod 5
čl. 50 ods. 1		príloha IV bod 6
čl. 50 ods. 2 prvý pododsek		príloha IV bod 7
čl. 54		čl. 65; príloha V
čl. 11		príloha VI
čl. 59		príloha VII body 1 až 7