

32001L0083

28.11.2001

ÚŘEDNÍ VĚSTNÍK EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ

L 311/67

**SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY 2001/83/ES  
ze dne 6. listopadu 2001  
o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků**

EVROPSKÝ PARLAMENT A RADA EVROPSKÉ UNIE,

s ohledem na Smlouvu o založení Evropského společenství, a zejména na článek 95 této smlouvy,

s ohledem na návrh Komise,

s ohledem na stanovisko Hospodářského a sociálního výboru (1),

v souladu s postupem stanoveným v článku 251 Smlouvy (2),

vzhledem k těmto důvodům:

(1) Směrnice Rady 65/65/EHS ze dne 26. ledna 1965 o sblížení právních a správních předpisů týkajících se léčivých přípravků (3), směrnice Rady 75/318/EHS ze dne 20. května 1975 o sblížení právních předpisů členských států týkajících se analytických, farmakologicko-toxikologických a klinických kritérií a protokolů s ohledem na zkoušení léčivých přípravků (4), směrnice Rady 75/319/EHS ze dne 20. května 1975 o sblížení právních a správních předpisů týkajících se hromadně vyráběných léčivých přípravků (5), směrnice Rady 89/342/EHS ze dne 3. května 1989, kterou se rozšiřuje oblast působnosti směrnice 65/65/EHS a 75/319/EHS a kterou se stanoví doplňující ustanovení pro imunologické léčivé přípravky sestávající z vakcín, toxinů nebo sér a alergenů (6), směrnice Rady 89/343/EHS ze dne 3. května 1989, kterou se rozšiřuje oblast působnosti směrnice 65/65/EHS a 75/319/EHS a kterou se stanoví doplňující ustanovení pro radiofarmaka (7), směrnice Rady 89/381/EHS ze dne 14. června 1989, kterou se rozšiřuje oblast působnosti směrnice 65/65/EHS a 75/319/EHS o sblížení právních a správních předpisů týkajících se hromadně vyráběných léčivých přípravků a stanoví zvláštní ustanovení pro léčivé

přípravky pocházející z lidské krve nebo lidské plazmy (8), směrnice Rady 92/25/EHS ze dne 31. března 1992 o distribuci humánních léčivých přípravků (9), směrnice Rady 92/26/EHS ze dne 31. března 1992 o klasifikaci humánních léčivých přípravků pro výdej (10), směrnice Rady 92/27/EHS ze dne 31. března 1992 o označení na obalu humánních léčivých přípravků a příbalových informacích (11), směrnice Rady 92/28/EHS ze dne 31. března 1992 o reklamě na humánní léčivé přípravky (12), směrnice Rady 92/73/EHS ze dne 22. září 1992, kterou se rozšiřuje oblast působnosti směrnic 65/65/EHS a 75/319/EHS o sblížení právních a správních předpisů týkajících se léčivých přípravků a kterou se stanoví doplňující ustanovení pro homeopatické léčivé přípravky (13), byly často a podstatným způsobem měněny. V zájmu srozumitelnosti a přehlednosti by proto uvedené směrnice měly být kodifikovány jejich sloučením do jediného textu.

- (2) Hlavním cílem jakýchkoliv pravidel pro výrobu, distribuci a používání léčivých přípravků musí být ochrana veřejného zdraví.
- (3) Tohoto cíle však musí být dosaženo prostředky, které nebudou bránit rozvoji farmaceutického průmyslu nebo obchodu s léčivými přípravky ve Společenství.
- (4) Obchodu s léčivými přípravky ve Společenství brání rozdíly mezi určitými vnitrostátními předpisy, zejména mezi předpisy týkajícími se léčivých přípravků (nepočítaje v to látky nebo kombinace látek, které jsou potravinami, krmivými nebo hygienickými přípravky), a takové rozdíly přímo ovlivňují fungování vnitřního trhu.
- (5) Takové překážky musí být proto odstraněny; za tímto účelem je nezbytné sblížit dané předpisy.
- (6) Aby se zmenšily zbývající rozdíly, měla by být stanovena pravidla pro kontrolu léčivých přípravků a měly by být upřesněny povinnosti kladené na příslušné orgány členských států za účelem zajištění dodržování právních předpisů.

(1) Úř. věst. C 368, 20.12.1999, s. 3.

(2) Stanovisko Evropského parlamentu ze dne 3. července 2001 (dosud nezveřejněné v Úředním věstníku) a rozhodnutí Rady ze dne 27. září 2001.

(3) Úř. věst. 22, 9.2.1965, s. 369/65. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí 93/39/EHS (Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 22).

(4) Úř. věst. L 147, 9.6.1975, s. 1. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí Komise 1999/83/ES (Úř. věst. L 243, 15.9.1999, s. 9).

(5) Úř. věst. L 147, 9.6.1975, s. 13. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí Komise 2000/38/ES (Úř. věst. L 139, 10.6.2000, s. 28).

(6) Úř. věst. L 142, 25.5.1989, s. 14.

(7) Úř. věst. L 142, 25.5.1989, s. 16.

(8) Úř. věst. L 181, 28.6.1989, s. 44.

(9) Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 1.

(10) Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 5.

(11) Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 8.

(12) Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 13.

(13) Úř. věst. L 297, 13.10.1992, s. 8.

- (7) Pojmy škodlivost a léčebná účinnost mohou být hodnoceny pouze ve vzájemném vztahu a mají jen relativní význam podle pokroku vědeckých znalostí a použití, pro které je léčivý přípravek určen. Údaje a dokumentace, které musí být přiloženy k žádosti o registraci léčivého přípravku, musí prokazovat, že léčebná účinnost přípravku převažuje nad potenciálními riziky.
- (8) Standardy a protokoly k provádění zkoušek a hodnocení léčivých přípravků, které jsou účinným prostředkem pro jejich kontrolu, a tím i ochranu veřejného zdraví, mohou usnadnit pohyb těchto přípravků tím, že stanoví jednotná pravidla pro zkoušky a hodnocení, pro sestavení registrační dokumentace a hodnocení žádostí.
- (9) Zkušenost ukázala, že je vhodné přesněji vymezit případy, ve kterých nemusí být k získání registrace léčivého přípravku, který je v zásadě podobný přípravku již registrovanému, předloženy výsledky farmakologických a toxikologických zkoušek nebo klinických hodnocení, přičemž je třeba zajistit, aby inovační podniky nebyly znevýhodněny.
- (10) Je však veřejným zájmem neprovádět opakovaně zkoušky na lidech a zvířatech, pokud to není naléhavě potřebné.
- (11) Přijetí stejných standardů a protokolů všemi členskými státy umožní příslušným orgánům rozhodovat na základě jednotných zkoušek a podle jednotných kritérií a pomůže tak odstranit rozdíly v hodnocení.
- (12) S výjimkou léčivých přípravků, jejichž registrace probíhá centralizovaným postupem Společenství zavedeným nařízením Rady (EHS) č. 2309/93 ze dne 22. července 1993, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci a dozor nad humánními a veterinárními léčivými přípravky zřizuje se Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků<sup>(1)</sup>, by měla být registrace léčivého přípravku udělena příslušným orgánem v jednom členském státě uznávána příslušnými orgány jiných členských států, pokud nejsou závažné důvody se domnívat, že registrace daného léčivého přípravku může představovat riziko pro veřejné zdraví. V případě neshody mezi členskými státy o jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti léčivého přípravku by mělo být provedeno vědecké hodnocení záležitosti podle standardů Společenství, které povede k jednotnému rozhodnutí o sporném bodu, závaznému pro dotčené členské státy. Toto rozhodnutí by mělo být přijato rychlým postupem zajišťujícím úzkou spolupráci Komise a členských států.
- (13) Za tímto účelem by měl být zřízen Výbor pro hromadně vyráběné léčivé přípravky připojený k Evropské agentuře pro hodnocení léčivých přípravků zřízené výše uvedeným nařízením Rady (EHS) č. 2309/93.
- (14) Tato směrnice představuje důležitý krok k dosažení cíle, kterým je volný pohyb léčivých přípravků. Avšak na základě zkušeností získaných zejména ve výše uvedeném Výboru pro hromadně vyráběné léčivé přípravky se mohou ukázat jako nutná další opatření k odstranění ještě zbývajících překážek volného pohybu hromadně vyráběných léčivých přípravků.
- (15) V zájmu lepší ochrany veřejného zdraví a odstranění zbytečného duplicitního úsilí při posuzování žádostí o registraci léčivých přípravků by měly členské státy systematicky připravovat zprávy o hodnocení každého léčivého přípravku, který registrují, a na žádost si je vyměňovat. Dále by měl členský stát mít možnost pozastavit posuzování žádosti o registraci léčivého přípravku, která je současně aktivně projednávána v jiném členském státě, s cílem uznat rozhodnutí druhého členského státu.
- (16) Po vytvoření vnitřního trhu může být upuštěno od zvláštních kontrol zaručujících jakost léčivých přípravků dovážených ze třetích zemí pouze v případě, že byla Společenstvím učiněna taková opatření, kterými je zajištěno, že se ve vyvážející zemi provádějí nezbytné kontroly.
- (17) Je nezbytné přijmout zvláštní ustanovení pro imunologické léčivé přípravky, homeopatické léčivé přípravky, radiofarmaka a léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo lidské plazmy.
- (18) Jakákoliv pravidla pro radiofarmaka musí brát v úvahu ustanovení směrnice Rady 84/466/Euratom ze dne 3. září 1984, kterou se stanoví základní opatření pro radiační ochranu osob podrobujících se lékařskému vyšetření nebo léčbě<sup>(2)</sup>. Přihlédnout by se mělo rovněž ke směrnici Rady 80/836/Euratom ze dne 15. července 1980, kterou se mění směrnice stanovující základní standardy na ochranu zdraví pracovníků a obyvatelstva před riziky

(1) Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 1. Nařízení ve znění nařízení Komise (ES) 649/98 (Úř. věst. L 88, 24.3.1998, s. 7).

(2) Úř. věst. L 265, 5.10.1984, s. 1. Směrnice zrušena s účinkem od 13. května 2000 směrnicí 97/43/Euratom (Úř. věst. L 180, 9.7.1997, s. 22).

- vyplývajícími z ionizujícího záření<sup>(1)</sup>, jejímž cílem je předcházet vystavení pracovníků nebo pacientů nadměrným nebo zbytečně vysokým hladinám ionizujícího záření, a zejména k článku 5c uvedené směrnice, který vyžaduje předchozí povolení pro přidávání radioaktivních látek do léčivých přípravků stejně jako pro dovoz takových léčivých přípravků.
- (19) Společenství zcela podporuje úsilí Rady Evropy rozvíjet dobrovolné neplacené dárcovství krve a plazmy, aby bylo dosaženo soběstačnosti v zásobování přípravky z krve v rámci Společenství, a zajistit dodržování etických zásad při obchodování s léčivými látkami lidského původu.
- (20) Předpisy pro zajištění jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo lidské plazmy musí být používány stejným způsobem jak pro veřejná, tak pro soukromá zařízení a pro krev a plazmu, které jsou dováženy ze třetích zemí.
- (21) S ohledem na zvláštní vlastnosti homeopatických léčivých přípravků, jako je velmi nízký obsah účinných složek a obtížnost použití konvenčních statistických metod při klinickém hodnocení, je žádoucí stanovit zvláštní zjednodušený registrační postup pro ty homeopatické léčivé přípravky, které jsou uváděny na trh bez léčebných indikací a v lékové formě a v dávkování, které pro pacienta nepředstavují riziko.
- (22) S antroposofickými léčivými přípravky popsanými v úředním lékopise a připravenými homeopatickou metodou se má zacházet, pokud se týká povolování a registrace, stejně jako s homeopatickými léčivými přípravky.
- (23) V první řadě je nutné uživatelům těchto homeopatických léčivých přípravků poskytnout zcela jasné označení jejich homeopatického charakteru a dostatečné záruky jejich jakosti a bezpečnosti.
- (24) Pravidla týkající se výroby, kontroly a inspekce homeopatických léčivých přípravků musí být harmonizována, aby se v celém Společenství zajistil oběh bezpečných a jakostních léčivých přípravků.
- (25) Na homeopatické léčivé přípravky uváděné na trh s léčebnými indikacemi nebo ve formě, která může představovat riziko, jež však musí být vyváženo předpokládaným léčebným účinkem, by se měla vztahovat obvyklá pravidla pro registraci léčivých přípravků. Zejména ty členské státy, které mají homeopatickou tradici, by měly mít možnost použít zvláštní pravidla pro hodnocení výsledků zkoušek a studií určených ke zjištění bezpečnosti a účinnosti těchto léčivých přípravků za předpokladu, že je oznámí Komisi.
- (26) Za účelem usnadnění pohybu léčivých přípravků a zamezení opakování kontrol provedených v jednom členském státě jiným státem by měly být stanoveny minimální požadavky na výrobu a dovoz ze třetích zemí a na udělování příslušného povolení.
- (27) Mělo by být zajištěno, aby byly v členských státech dozor a kontrola výroby léčivých přípravků prováděny osobou, která splňuje minimální podmínky kvalifikace.
- (28) Před udělením registrace imunologickému léčivému přípravku nebo léčivému přípravku pocházejícímu z lidské krve nebo lidské plazmy musí výrobce prokázat schopnost dosahovat shody mezi jednotlivými šaržemi. Před udělením registrace léčivému přípravku pocházejícímu z lidské krve nebo lidské plazmy musí výrobce rovněž prokázat nepřítomnost zvláštní virové kontaminace v rozsahu, který umožňuje vývojový stav technologie.
- (29) Podmínky pro výdej léčivých přípravků veřejnosti by měly být harmonizovány.
- (30) V této souvislosti mají osoby pohybující se ve Společenství právo s sebou převážet přiměřené množství léčivých přípravků zákonně získaných pro svou osobní potřebu. Pro osobu usazenou v jednom členském státě musí být rovněž možné dostávat z jiného členského státu přiměřené množství léčivých přípravků určených pro její osobní potřebu.
- (31) Na základě nařízení (ES) č. 2309/93 jsou některé léčivé přípravky navíc předmětem rozhodnutí o registraci Společenství. V této souvislosti je třeba stanovit klasifikaci léčivých přípravků podléhajících rozhodnutí o registraci Společenství pro výdej. Je proto důležité stanovit kritéria, na jejichž základě budou přijímána rozhodnutí Společenství.
- (32) Je proto vhodné jako počáteční krok harmonizovat základní zásady použitelné pro klasifikaci léčivých přípravků pro výdej ve Společenství nebo v daném členském státě a vyjít přitom ze zásad již vytvořených pro tuto oblast Radou Evropy a také z harmonizace provedené v rámci Organizace spojených národů, týkající se omamných a psychotropních látek.

(1) Úř. věst. L 246, 17.9.1980, s. 1. Směrnice ve znění směrnice 84/467/Euratom (Úř. věst. L 265, 5.10.1984, s. 4) zrušena s účinkem od 13. května 2000 směrnicí 96/29/Euratom (Úř. věst. L 314, 4.12.1996, s. 20).

- (33) Ustanovení týkající se klasifikace léčivých přípravků pro účely výdeje nezasahují do vnitrostátních systémů sociálního zabezpečení týkajících se úhrady nebo placení léčivých přípravků na předpis.
- (34) Mnoho činností v rámci distribuce humánních léčivých přípravků může pokrývat současně několik členských států.
- (35) Je nezbytné provádět kontrolu celého distribučního řetězce léčivých přípravků od jejich výroby nebo dovozu do Společenství až k výdeji veřejnosti tak, aby bylo zaručeno, že takové přípravky jsou skladovány, přepravovány a zacházi se s nimi za vhodných podmínek. Opatření, která musí být za tímto účelem přijata, významně zjednoduší stahování vadných přípravků z trhu a umožní účinnější boj proti padělkům.
- (36) Jakákoliv osoba zapojená do distribuce léčivých přípravků by měla mít zvláštní povolení. Lékárníci a osoby oprávněně vydávat léčivé přípravky veřejnosti, kteří vykonávají pouze tuto činnost, by měli být od získání tohoto povolení osvobozeni. Je však nezbytné, aby pro kontrolu úplného distribučního řetězce léčivých přípravků lékárníci a osoby oprávněně vydávat léčivé přípravky veřejnosti uchovávali záznamy, které obdrželi, dokládající transakce s přípravky.
- (37) Povolení musí podléhat určitým zásadním podmínkám a je odpovědností daných členských států zajistit, aby byly takové podmínky splněny. Každý členský stát musí uznávat povolení udělená jinými členskými státy.
- (38) Některé členské státy ukládají distributorům, kteří dodávají léčivé přípravky lékárníkům a osobám oprávněným vydávat léčivé přípravky veřejnosti, některé povinnosti veřejné služby. Dané členské státy musí mít možnost pokračovat v ukládání uvedených povinností distributorům usazeným na jejich území. Musí mít také možnost uložit je distributorům v ostatních členských státech, pokud neukládají přísnější povinnosti, než jsou ty, které ukládají vlastním distributorům, a pokud tyto povinnosti mohou být považovány za oprávněné z důvodů ochrany veřejného zdraví a přiměřené ve vztahu k cíli takové ochrany.
- (39) Měla by být stanovena pravidla pro označování a uvádění příbalových informací.
- (40) Ustanovení upravující informace podávané uživatelům by měla zaručovat vysoký stupeň ochrany spotřebitele, aby bylo možné léčivé přípravky správně používat na základě úplných a srozumitelných informací.
- (41) Uvádění léčivých přípravků, jejichž označení a příbalové informace jsou v souladu s touto směrnicí, na trh by se nemělo zakazovat ani by se mu nemělo bránit z důvodů souvisejících s označením nebo s příbalovou informací.
- (42) Touto směrnicí nejsou dotčena opatření přijatá podle směrnice Rady 84/450/EHS ze dne 10. září 1984 o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se klamavé reklamy <sup>(1)</sup>.
- (43) Všechny členské státy přijaly další zvláštní opatření týkající se reklamy na léčivé přípravky. Tato opatření se liší. Tyto odlišnosti mohou mít vliv na fungování vnitřního trhu, protože reklama rozšiřovaná v jednom členském státě může působit i v jiných členských státech.
- (44) Směrnice Rady 89/552/EHS ze dne 3. října 1989 o koordinaci některých právních a správních předpisů členských států upravujících provozování televizního vysílání <sup>(2)</sup> zakazuje televizní reklamu na léčivé přípravky, které jsou v členských státech, do jejichž pravomoci spadá subjekt televizního vysílání, dostupné pouze na lékařský předpis. Obecné uplatnění této zásady by se mělo rozšířit i na ostatní média.
- (45) Reklama určená široké veřejnosti, a to i na léčivé přípravky vydávané bez předpisu, by mohla mít vliv na veřejné zdraví, pokud by byla přehnaná nebo neuvážená. Proto by měla reklama na léčivé přípravky určená široké veřejnosti, pokud je povolena, splňovat určitá základní kritéria, která by měla být definována.
- (46) Kromě toho musí být zakázána distribuce bezplatných vzorků široké veřejnosti za účelem reklamy.
- (47) Reklama na léčivé přípravky určená osobám, které jsou způsobilé je předepisovat nebo vydávat, přispívá k informovanosti takových osob. Přesto by však tato reklama měla podléhat přísným podmínkám a účinnému sledování, zejména s ohledem na práci prováděnou v rámci Rady Evropy.
- (48) Reklama na léčivé přípravky by měla podléhat účinnému a přiměřenému sledování. V tomto ohledu by se mělo odkázat na kontrolní mechanismus stanovený směrnicí 84/450/EHS.
- (49) Obchodní zástupci pro léčivé přípravky hrají při propagování léčivých přípravků důležitou roli. Proto by jim měly být uloženy určité povinnosti, zejména povinnost dodat navštívené osobě souhrn údajů o přípravku.

(1) Úř. věst. L 250, 19.9.1984, s. 17. Směrnice ve znění směrnice 97/55/ES (Úř. věst. L 290, 23.10.1997, s. 18).

(2) Úř. věst. L 298, 17.10.1989, s. 23. Směrnice ve znění směrnice 97/36/ES (Úř. věst. L 202, 30.7.1997, s. 60).

- (50) Osoby způsobilé předepisovat léčivé přípravky musí být schopné vykonávat tuto funkci objektivně, aniž by byly ovlivňovány přímými nebo nepřímými finančními pobídkami.
- (51) V rámci určitých omezujících podmínek by mělo být možné poskytovat bezplatné vzorky léčivých přípravků osobám způsobilým přípravky předepisovat nebo vydávat, aby se mohly s novými přípravky seznámit a získat zkušenosti při zacházení s nimi.
- (52) Osoby způsobilé předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky musí mít přístup k neutrálnímu, objektivnímu zdroji informací o přípravcích dostupných na trhu. Je však na členských státech, aby s přihlédnutím k vlastní situaci přijaly za tímto účelem veškerá nezbytná opatření.
- (53) Každý podnik vyrábějící nebo dovážející léčivé přípravky by měl vytvořit mechanismus, kterým zajistí, aby byly veškeré dodávané informace o léčivém přípravku ve shodě se schválenými podmínkami použití.
- (54) K zajištění stálé bezpečnosti používaných léčivých přípravků je nezbytné zajistit, aby byly farmakovigilanční systémy ve Společenství průběžně přizpůsobovány vědeckému a technickému pokroku.
- (55) Je nezbytné přihlídnout ke změnám, k nimž dochází v důsledku mezinárodní harmonizace definic, terminologie a technického vývoje v oblasti farmakovigilance.
- (56) Informace o nežádoucích účincích léčivých přípravků, které jsou na trhu ve Společenství, by měly být v hojnější míře zprostředkovávány prostřednictvím elektronických sítí, aby měly příslušné orgány možnost sdílet informace ve stejný okamžik.
- (57) Je zájmem Společenství zajistit, aby farmakovigilanční systémy centralizovaně registrovaných léčivých přípravků a přípravků registrovaných jinými postupy byly konzistentní.
- (58) Držitelé rozhodnutí o registraci by navíc měli být odpovědní za průběžnou, aktivně zajišťovanou farmakovigilanci léčivých přípravků, které uvádějí na trh.
- (59) Opatření nezbytná pro provedení této směrnice by měla být přijata v souladu s rozhodnutím Rady 1999/468/EHS ze dne 28. června 1999 o postupech pro výkon prováděcích pravomocí svěřených Komisi <sup>(1)</sup>.

- (60) Komise by měla být zmocněna přijímat nezbytné změny přílohy I tak, aby bylo přihlédnuto k vědeckému a technickému pokroku.
- (61) Touto směrnicí by neměly být dotčeny povinnosti členských států týkající se lhůt pro provedení směrnic uvedených v části B přílohy II,

PŘIJALY TUTO SMĚRNICI:

HLAVA I

**DEFINICE**

Článek 1

Pro účely této směrnice se rozumí:

1. *Hromadně vyráběným léčivým přípravkem:*

Jakýkoliv léčivý přípravek v konečné podobě uváděný na trh pod zvláštním názvem a ve zvláštním obalu.

2. *Léčivým přípravkem:*

Jakákoliv látka nebo kombinace látek určená k léčení nebo předcházení nemoci u lidí.

Za léčivý přípravek se rovněž považuje jakákoliv látka nebo kombinace látek, které lze podat lidem za účelem stanovení lékařské diagnózy nebo k obnově, úpravě či ovlivnění fyziologických funkcí u lidí.

3. *Látkou:*

Jakákoliv látka bez ohledu na její původ, který může být

— lidský, např.

lidská krev a přípravky z lidské krve,

— zvířecí, např.

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

— rostlinný, např.

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

— chemický, např.

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

(<sup>1</sup>) Úř. věst. L 184, 17.7.1999, s. 23.

4. *Imunologickým léčivým přípravkem:*

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

## a) vakcíny, toxiny a séra zahrnují zejména:

- i) *agens* používaná k aktivní imunizaci, jako vakcína proti choleře, vakcína proti tuberkulóze (BCG), vakcína proti poliomyelitidě, vakcína proti neštovicím;
- ii) *agens* používaná k diagnostikování stavu imunity, zejména včetně tuberkulinu a tuberkulinu PPD, toxinů pro Schickův test a Dickův test, brucellinu;
- iii) *agens* používaná k pasivní imunizaci, jako difterický antitoxin, globulin proti neštovicím, antilymfocytární globulin;

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

5. *Homeopatickým léčivým přípravkem:*

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

Homeopatický léčivý přípravek může také obsahovat více složek.

6. *Radiofarmakem:*

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

7. *Radionuklidovým generátorem:*

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

8. *Kitem pro radionuklidy:*

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

9. *Radionuklidovým prekurzorem:*

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

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

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

11. *Nežádoucím účinkem:*

Odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená a která se dostaví po dávkách běžně užívaných u člověka k profylaxi, stanovení diagnózy nebo léčbě onemocnění či k obnovení, úpravě nebo ovlivnění fyziologických funkcí.

12. *Závažným nežádoucím účinkem:*

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

13. *Neočekávaným nežádoucím účinkem:*

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

14. *Pravidelně aktualizovanými zprávami o bezpečnosti:*

Pravidelné zprávy obsahující záznamy podle článku 104.

15. *Poregistrační studií bezpečnosti:*

Farmakoepidemiologická studie nebo klinické hodnocení prováděné v souladu s rozhodnutím o registraci a za účelem stanovení nebo kvantifikace bezpečnostního rizika ve vztahu k registrovanému léčivému přípravku.

16. *Zneužitím léčivých přípravků:*

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

17. *Distribucí léčivých přípravků:*

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

18. *Povinností veřejné služby:*

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

19. *Lékařským předpisem:*

Jakýkoliv předpis na léčivé přípravky vydaný odborníkem kvalifikovaným je předepisovat.

20. *Názvem léčivého přípravku:*

Název daný léčivému přípravku, který může být buď vymyšleným názvem, nebo běžným či vědeckým názvem ve spojení s obchodní značkou nebo jménem výrobce; vymyšlený název nesmí být zaměnitelný s běžným názvem.

21. *Běžným názvem:*

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

22. *Sílou léčivého přípravku:*

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

23. *Vnitřním obalem:*

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

24. *Vnější obalem:*

Obal, do kterého se vkládá vnitřní obal.

25. *Označením na obalu:*

Informace uvedená na vnitřním nebo vnějším obalu.

26. *Příbalovou informací:*

Příložená písemná informace pro uživatele, která je příložená k léčivému přípravku.

27. *Agenturou:*

Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků založená nařízením (EHS) č. 2309/93.

28. *Rizikem pro veřejné zdraví:*

Veškerá rizika související s jakostí, bezpečností a účinností léčivého přípravku.

## HLAVA II

## OBLAST PŮSOBNOSTI

## Článek 2

Ustanovení této směrnice se vztahují na průmyslově vyráběné humánní léčivé přípravky určené k uvedení na trh v členských státech.

## Článek 3

Tato směrnice se nevztahuje na

1. léčivé přípravky připravené v lékárně podle lékařského předpisu pro jednotlivého pacienta (běžně známý jako individuálně připravený léčivý přípravek);
2. léčivé přípravky připravené v lékárně v souladu s lékopisnými předpisy, které jsou určeny k přímému výdeji pacientům v dané lékárně (běžně známý jako hromadně připravený léčivý přípravek);
3. léčivé přípravky určené pro výzkumné a vývojové studie;
4. meziprodukty určené k dalšímu zpracování výrobcem, jemuž bylo uděleno povolení výroby;
5. radionuklidy ve formě uzavřených zářičů;
6. plnou krev, plazmu nebo krevní buňky lidského původu.

## Článek 4

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

2. Touto směrnicí není dotčeno rozhodnutí Rady 86/346/EHS ze dne 25. června 1986, kterým se jménem Společenství přijímá Evropská dohoda o výměně léčivých látek lidského původu <sup>(1)</sup>.

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

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

#### Článek 5

Členský stát může v souladu s platnými právními předpisy a v případě zvláštní potřeby vyjmout z působnosti ustanovení této směrnice léčivé přípravky dodané na vyžádání učiněné v dobré víře a z vlastního podnětu, zhotovené v souladu se zadáním ošetřujícího lékaře pro použití jeho jednotlivými pacienty a na jeho přímou osobní odpovědnost.

### HLAVA III

#### UVÁDĚNÍ NA TRH

##### KAPITOLA I

#### Registrace

#### Článek 6

1. Žádný léčivý přípravek nesmí být uveden na trh v členském státě, aniž by příslušný orgán daného členského státu vydal rozhodnutí o registraci v souladu s touto směrnicí nebo aniž by byla udělena registrace v souladu s nařízením (EHS) č. 2309/93.

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

#### Článek 7

Registrace se nepožaduje pro radiofarmakum připravené v čase použití osobou nebo zařízením, které jsou podle vnitrostátních právních předpisů oprávněny používat takové léčivé přípravky ve schváleném zdravotnickém zařízení, výhradně

z registrovaných radionuklidových generátorů, kitů pro radionuklidy nebo radionuklidových prekurzorů v souladu s pokyny výrobce.

#### Článek 8

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

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

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

- a) jméno nebo firma a adresa nebo sídlo žadatele a případně výrobce;
- b) název léčivého přípravku;
- c) kvalitativní a kvantitativní údaje o všech složkách léčivého přípravku v obvyklé terminologii, ale bez chemických vzorců, s uvedením mezinárodního nechráněného názvu doporučeného Světovou zdravotnickou organizací, pokud takový název existuje;
- d) popis způsobu výroby;
- e) léčebné indikace, kontraindikace a nežádoucí účinky;
- f) dávkování, léková forma, způsob a cesta podání a předpokládaná doba použitelnosti;
- g) případně důvody pro jakákoliv preventivní a bezpečnostní opatření, která je třeba přijmout při skladování léčivého přípravku, jeho podávání pacientům a likvidaci odpadu, společně s uvedením možných rizik, které léčivý přípravek představuje pro životní prostředí;
- h) popis kontrolních metod použitých výrobcem (kvalitativní a kvantitativní analýza složek a konečného přípravku, zvláštní zkoušky, např. zkoušky na sterilitu, zkoušky na pyrogenní látky, zkoušky na těžké kovy, zkoušky stability, biologické zkoušky a zkoušky toxicity, kontroly provedené ve stadiu meziprojektu výrobního procesu);
- i) výsledky
  - fyzikálně-chemických, biologických či mikrobiologických zkoušek,
  - toxikologických a farmakologických zkoušek,
  - klinických hodnocení;

<sup>(1)</sup> Úř. věst. L 207, 30.7.1986, s. 1.



- j) souhrn údajů o přípravku podle článku 11, jeden nebo více vzorků nebo návrhů jeho vnějšího a vnitřního obalu společně s příbalovou informací;
- k) doklad o tom, že výrobce má ve své vlastní zemi povolení k výrobě léčivých přípravků;
- l) kopie všech rozhodnutí o registraci příslušného léčivého přípravku získaných v jiném členském státě nebo ve třetí zemi společně se seznamem těch členských států, v nichž je žádost o registraci, předložena v souladu s touto směrnicí, hodnocena. Kopie souhrnu údajů o přípravku navrženého žadatelem v souladu s článkem 11 nebo schváleného příslušnými orgány členského státu v souladu s článkem 21. Kopie příbalové informace navržené v souladu s článkem 59 nebo schválené příslušnými orgány členského státu v souladu s článkem 61. Podrobnosti o jakémkoliv rozhodnutí o zamítnutí registrace ve Společenství nebo ve třetí zemi a důvody pro takové rozhodnutí.
- ii) složka či složky léčivého přípravku mají dobře zavedené léčebné použití s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti, a to prostřednictvím podrobných vědeckých bibliografických podkladů, nebo
- iii) léčivý přípravek je v zásadě podobný léčivému přípravku, který byl registrován v rámci Společenství v souladu s platnými předpisy Společenství po dobu nejméně 6 let a je uváděn na trh v členském státě, ve kterém je předkládána žádost. Tato doba se prodlužuje na 10 let, jde-li o léčivé přípravky vyrobené špičkovou technologií registrované postupem podle čl. 2 odst. 5 směrnice Rady 87/22/EHS<sup>(1)</sup>. Navíc může také členský stát jednotným rozhodnutím prodloužit tuto dobu na 10 let pro všechny léčivé přípravky, které jsou na trhu na jeho území, pokud to považuje v zájmu veřejného zdraví za nezbytné. Členské státy nemusí uplatňovat uvedenou šestiletou lhůtu po dni uplynutí patentové ochrany původního léčivého přípravku.

Tyto informace musejí být pravidelně aktualizovány.

Je-li však léčivý přípravek určen pro léčebné použití odlišné od použití ostatních léčivých přípravků, které jsou na trhu, nebo má-li být přípravek podáván odlišnou cestou či v odlišných dávkách, musí být výsledky příslušných toxikologických a farmakologických zkoušek a/nebo příslušných klinických hodnocení předloženy;

#### Článek 9

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

- obecný popis systému společně s podrobným popisem složek systému, které mohou ovlivnit složení nebo jakost přípravku s dceřinným radionuklidem,
- kvalitativní a kvantitativní údaje o eluátu nebo sublimátu.

#### Článek 10

1. Odchylně od čl. 8 odst. 3 bodu i) a aniž je dotčena právní ochrana průmyslového a obchodního vlastnictví,

- a) žadatel není povinen předložit výsledky toxikologických a farmakologických zkoušek nebo výsledky klinických hodnocení, pokud může prokázat, že
- i) léčivý přípravek je v zásadě podobný přípravku registrovanému v členském státě, ve kterém je předkládána žádost, a že držitel rozhodnutí o registraci původního léčivého přípravku vydal souhlas s použitím toxikologických, farmakologických a/nebo klinických údajů obsažených v dokumentaci původního léčivého přípravku pro účely posouzení dané žádosti, nebo

- b) v případě nových léčivých přípravků obsahujících známé složky, které dosud nebyly v kombinaci použity pro léčebné účely, musí být předloženy výsledky toxikologických a farmakologických zkoušek a klinických hodnocení týkajících se dané kombinace, ale není nutné předkládat údaje týkající se každé jednotlivé složky.

2. Příloha I se použije obdobně, pokud se podle odst. 1 písm. a) bodu ii) předkládají podrobné vědecké bibliografické podklady.

#### Článek 11

Souhrn údajů o přípravku obsahuje tyto informace:

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

<sup>(1)</sup> Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 38. Směrnice zrušena směrnicí 93/41/EHS (Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 40).

3. lékovou formu;
4. farmakologické vlastnosti a v případě, že jsou pro léčebné účely užitečné, též údaje o farmakokinetice;
5. klinické údaje:
  - 5.1 léčebné indikace,
  - 5.2 kontraindikace,
  - 5.3 nežádoucí účinky (četnost a závažnost),
  - 5.4 zvláštní opatření při použití a v případě imunologických léčivých přípravků informace týkající se jakýchkoliv zvláštních opatření, která musí přijmout osoby zacházející s takovými přípravky a podávající je pacientům, společně s jakýmkoliv opatřeními, která musí učinit pacient,
  - 5.5 použití při těhotenství a kojení,
  - 5.6 interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce,
  - 5.7 dávkování a způsob podání u dospělých a v případě potřeby u dětí,
  - 5.8 předávkování (příznaky, postupy v naléhavých případech, antidota),
  - 5.9 zvláštní upozornění,
  - 5.10 účinky na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje;
6. farmaceutické údaje:
  - 6.1 hlavní neslučitelnosti,
  - 6.2 doba použitelnosti, v případě potřeby po rekonstituci léčivého přípravku nebo po prvním otevření vnitřního obalu,
  - 6.3 zvláštní opatření při skladování,
  - 6.4 druh a obsah vnitřního obalu,
  - 6.5 v případě potřeby zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitých léčivých přípravků nebo odpadu, který pochází z takových léčivých přípravků;
7. jméno nebo firma a adresa nebo sídlo držitele rozhodnutí o registraci;
8. u radiofarmak veškeré podrobnosti o vnitřní radiační dozimetrii;

9. u radiofarmak doplňující podrobný návod pro přípravu v čase potřeby a kontrolu jakosti takové přípravy a případně maximální doba skladování, po kterou bude jakýkoliv meziproduct jako eluát nebo radiofarmakum připravené k použití odpovídat svým specifikacím.

#### Článek 12

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, kterými zajistí, aby byly dokumenty a údaje uvedené v čl. 8 odst. 3 písm. h) a i) a v čl. 10 odst. 1 písm. a) bodě ii) před předložením příslušným orgánům sestaveny odborníky s nezbytnou technickou nebo odbornou kvalifikací. Tyto dokumenty a údaje musí být těmito odborníky podepsány.

2. Úlohou odborníků podle jejich příslušné kvalifikace je

- a) provádět úkoly v rámci své specializace (analýza, farmakologie a podobné experimentální vědy, klinické hodnocení) a objektivně popisovat získané výsledky (kvalitativně a kvantitativně);
- b) popisovat svá pozorování v souladu s přílohou I a uvádět zejména
  - v případě analytiků, zda léčivý přípravek odpovídá uvedenému složení, a uvést zdůvodnění kontrolních metod použitých výrobcem,
  - v případě farmakologů nebo odborníků s podobnou experimentální způsobilostí toxicitu léčivého přípravku a pozorované farmakologické vlastnosti,
  - v případě klinických lékařů, zda byli schopni zjistit u osob léčených léčivým přípravkem účinky odpovídající údajům uvedeným žadatelem podle článků 8 a 10, zda pacient léčivý přípravek dobře snáší, jaké dávkování klinický lékař doporučuje a jaké jsou případné kontraindikace a nežádoucí účinky;
- c) případně uvádět důvody pro využití bibliografických podkladů zmíněných v čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu ii).

3. Podrobné zprávy odborníků jsou součástí podkladů, které žadatel předkládá příslušným orgánům.

#### KAPITOLA 2

#### Zvláštní ustanovení použitelná pro homeopatické léčivé přípravky

#### Článek 13

1. Členské státy zajistí, aby byly homeopatické léčivé přípravky, vyrobené a uváděné na trh v rámci Společenství, povoleny nebo

registrovány v souladu s články 14, 15 a 16, s výjimkou případů, kdy jsou léčivé přípravky povoleny nebo registrovány podle vnitrostátních právních předpisů do 31. prosince 1993 (a nezávisle na tom, jestli byly povoleny nebo registrace po tomto datu prodlouženy). Každý členský stát vezme patřičně v úvahu povolení a registrace udělené již dříve jiným členským státem.

2. Členský stát může upustit od zavedení zvláštního zjednodušeného postupu pro registrování homeopatických léčivých přípravků podle článku 14. Členský stát o tom uvědomí Komisi. Daný členský stát povolí na svém území používání homeopatických léčivých přípravků registrovaných ostatními členskými státy v souladu s články 14 a 15.

#### Článek 14

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

- jsou podávány ústy nebo zevně,
- v označení na obalu léčivého přípravku ani v žádné informaci, která se ho týká, není uvedena žádná zvláštní léčebná indikace,
- dostatečný stupeň ředění zaručuje bezpečnost léčivého přípravku; zejména nesmí léčivý přípravek obsahovat více než jeden díl matečné tinktury v 10 000 dílech nebo více než jednu setinu nejnižší dávky používané při alopatii s ohledem na účinné látky, jejichž přítomnost v alopatickém léčivém přípravku má za následek povinnost předložit lékařský předpis.

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

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

3. Důkaz léčebné účinnosti se nevyžaduje u homeopatických léčivých přípravků registrovaných v souladu s odstavcem 1 tohoto článku nebo případně povolených v souladu s čl. 13 odst. 2.

#### Článek 15

Žádost o zvláštní zjednodušený registrační postup se může týkat řady léčivých přípravků odvozených od téže základní homeopatické látky nebo látek. S žádostí se předkládají následující

dokumenty, aby se doložila zejména farmaceutická jakost a shoda mezi jednotlivými šaržemi daného přípravku:

- vědecký název nebo jiný název základní homeopatické látky nebo látek uvedený v lékopise, společně s uvedením různých cest podání, lékových forem a stupňů ředění, jež mají být povoleny,
- dokumentace popisující, jak je/jsou základní homeopatická látka nebo látky získávány a kontrolovány, a odůvodňující její/jejich homeopatickou povahu na základě příslušných bibliografických podkladů,
- výrobní a kontrolní dokumentace pro každou lékovou formu a popis způsobu ředění a potenciace,
- povolení výroby pro daný léčivý přípravek,
- kopie všech povolení nebo rozhodnutí o registraci získaných pro tentýž léčivý přípravek v jiných členských státech,
- jeden nebo více vzorků nebo návrhů vnějšího a vnitřního obalu léčivých přípravků, které mají být povoleny,
- údaje týkající se stability léčivého přípravku.

#### Článek 16

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

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

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

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

### KAPITOLA 3

#### Postupy týkající se registrace

#### Článek 17

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby bylo řízení o registraci léčivého přípravku ukončeno do 210 dnů ode dne předložení platné žádosti.

2. Pokud členský stát zjistí, že žádost o registraci daného léčivého přípravku je již aktivně hodnocena v jiném členském státě, může se tento členský stát rozhodnout pozastavit podrobné hodnocení žádosti za účelem vyčkání zprávy o hodnocení připravené druhým členským státem v souladu s čl. 21 odst. 4.

Daný členský stát informuje druhý členský stát a žadatele o svém rozhodnutí pozastavit podrobné hodnocení dané žádosti. Jakmile druhý členský stát ukončí hodnocení žádosti a vydá rozhodnutí, zašle kopii své zprávy o hodnocení danému členskému státu.

#### Článek 18

Je-li členský stát v souladu s čl. 8 odst. 3 písm. l) informován, že jiný členský stát zaregistroval léčivý přípravek, jenž je předmětem žádosti o registraci v daném členském státě, požádá neprodleně orgány členského státu, který registraci udělil, aby mu předložily zprávu o hodnocení podle čl. 21 odst. 4.

Daný členský stát do 90 dnů od obdržení zprávy o hodnocení buď uzná rozhodnutí prvního členského státu a souhrn údajů o přípravku, jak jím byl schválen, nebo, pokud má za to, že jsou důvody se domnívat, že registrace daného léčivého přípravku může představovat riziko pro veřejné zdraví, uplatní postupy stanovené v člancích 29 až 34.

#### Článek 19

Při hodnocení žádosti předložené podle článku 8 a čl. 10 odst. 1 příslušné orgány členského státu

1. ověří, zda jsou podklady předložené na podporu žádosti v souladu s článkem 8 a čl. 10 odst. 1, a přezkoumá, zda jsou splněny podmínky pro vydání rozhodnutí o registraci léčivých přípravků;
2. mohou předložit léčivý přípravek, jeho výchozí suroviny a případně jeho meziprodukty nebo jiné složky ke zkoušení státní laboratoří nebo laboratoří určenou k takovému účelu, aby se ujistily, že jsou kontrolní metody použité výrobcem a popsané v údajích přiložených k žádosti podle čl. 8 odst. 3 písm. h) dostatečné;
3. případně mohou požadovat, aby žadatel doplnil údaje přiložené k žádosti s ohledem na body uvedené v čl. 8 odst. 3 a čl. 10 odst. 1. Pokud příslušné orgány využijí této možnosti, lhůty stanovené v článku 17 se pozastaví, dokud nejsou předloženy požadované doplňující informace. Obdobně se tyto lhůty pozastaví na dobu povolenou případně žadateli pro poskytnutí ústního nebo písemného vysvětlení.

#### Článek 20

Členské státy provedou veškerá vhodná opatření, aby

- a) příslušné orgány ověřily, že výrobci a dovozci léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí jsou schopni je vyrábět v souladu s údaji předloženými podle čl. 8 odst. 3 písm. d) a/nebo provádět kontroly podle metod popsaných v údajích přiložených k žádosti podle čl. 8 odst. 3 písm. h);
- b) příslušné orgány mohly povolit výrobcům a dovozcům léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí, aby ve výjimečných a odůvodněných případech zadali provedení určitých stupňů výroby a/nebo některé z kontrol uvedených v písmenu a) třetí straně; v takových případech příslušné orgány ověří rovněž dotčené zařízení.

#### Článek 21

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

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

3. Příslušné orgány zašlou agentuře kopii rozhodnutí o registraci společně se souhrnem údajů o přípravku.

4. Příslušné orgány vypracují zprávu o hodnocení a poznámky k registrační dokumentaci s ohledem na výsledky analytických a farmakologicko-toxikologických zkoušek a klinických hodnocení daného léčivého přípravku. Zpráva o hodnocení se aktualizuje, kdykoliv se stane dostupnou nová informace důležitá pro hodnocení jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti daného léčivého přípravku.

#### Článek 22

Za výjimečných okolností a po konzultaci se žadatelem může být vydáno rozhodnutí o registraci podmíněné splněním určitých zvláštních povinností včetně

- provedení dalších studií po udělení registrace,
- oznamování nežádoucích účinků léčivého přípravku.

Tato výjimečná rozhodnutí mohou být přijata pouze z objektivních a ověřitelných důvodů a musí být podložena jedním z důvodů uvedených v části 4 oddílu G přílohy I.

### Článek 23

Po vydání rozhodnutí o registraci přihlíží držitel rozhodnutí o registraci s ohledem na metody výroby a kontroly uvedené v čl. 8 odst. 3 písm. d) a h) k technickému a vědeckému pokroku a zavádí veškeré změny, které mohou být požadovány, aby bylo možné léčivý přípravek vyrábět a kontrolovat obecně uznávanými vědeckými metodami.

Tyto změny podléhají schválení příslušným orgánem daného členského státu.

### Článek 24

Registrace platí pět let a prodlužuje se na pětiletá období na žádost držitele, která se podává nejméně tři měsíce před uplynutím platnosti. Toto prodloužení je možné poté, co příslušný orgán posoudí dokumentaci obsahující zejména podrobné údaje o farmakovigilanci a další informace týkající se monitorování léčivého přípravku.

### Článek 25

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

### Článek 26

Registrace se zamítne, jestliže se po ověření údajů a dokumentů uvedených v článku 8 a čl. 10 odst. 1 prokáže, že

- a) léčivý přípravek je za běžných podmínek použití škodlivý, nebo
- b) nemá léčebnou účinnost či jeho léčebná účinnost není žadatelem dostatečně doložena, nebo
- c) jeho kvalitativní a kvantitativní složení neodpovídá deklarovanému.

Registrace se rovněž zamítne, jestliže údaje a dokumenty předložené s žádostí nejsou v souladu s článkem 8 a čl. 10 odst. 1.

## KAPITOLA 4

### Vzájemné uznávání registrací

#### Článek 27

1. Aby se usnadnilo přijímání společných rozhodnutí členských států o registraci léčivých přípravků na základě vědeckých kritérií jakosti, bezpečnosti a účinnosti, a dosáhlo se tím volného pohybu

léčivých přípravků v rámci Společenství, zřizuje se Výbor pro hromadně vyráběné léčivé přípravky, dále jen „výbor“. Výbor je součástí agentury.

2. Mimo další úkoly, které výboru ukládá právo Společenství, přezkoumává výbor veškeré otázky týkající se udělení, změny, pozastavení nebo zrušení registrace, které mu jsou předloženy v souladu s touto směrnicí.

3. Výbor přijme svůj jednací řád.

#### Článek 28

1. Před podáním žádosti o uznání registrace informuje držitel rozhodnutí o registraci členský stát, který udělil registraci, na níž je žádost založena (dále jen „referenční členský stát“), že se podává žádost v souladu s touto směrnicí, a uvědomí ho o jakýchkoliv dodatcích k původní registrační dokumentaci; uvedený členský stát může vyzvat žadatele k poskytnutí všech nezbytných údajů a dokumentů, které mu umožní zkontrolovat, že jsou registrační dokumentace totožné.

Navíc držitel rozhodnutí o registraci požádá referenční členský stát, aby připravil zprávu o hodnocení daného léčivého přípravku nebo aby, jestliže je to nutné, aktualizoval existující zprávu o hodnocení. Daný členský stát připraví nebo aktualizuje zprávu o hodnocení do 90 dnů od obdržení žádosti.

Ve stejné době, kdy se předkládá žádost podle odstavce 2, předá referenční členský stát zprávu o hodnocení členskému státu nebo členským státům, jichž se žádost týká.

2. Aby držitel rozhodnutí o registraci získal podle postupů uvedených v této kapitole v jednom nebo více členských státech uznání rozhodnutí o registraci vydaného členským státem, předloží příslušným orgánům daného členského státu nebo členských států žádost společně s informacemi a údaji podle článků 8, 10 odst. 1 a článku 11. Potvrdí, že registrační dokumentace je totožná s dokumentací přijatou referenčním členským státem, nebo upozorní na jakékoliv doplňky nebo změny, které může dokumentace obsahovat. V druhém případě potvrdí, že jím navržený souhrn údajů o přípravku podle článku 11 je totožný se souhrnem přijatým referenčním členským státem podle článku 21. Navíc potvrdí, že jsou všechny registrační dokumentace předložené v rámci postupu totožné.

3. Držitel rozhodnutí o registraci oznámí tuto žádost agentuře, informuje ji o dotčených členských státech a o datech předložení žádosti a pošle jí kopii rozhodnutí o registraci vydaného referenčním členským státem. Agentuře pošle také kopie všech rozhodnutí o registraci daného léčivého přípravku případně vydaných jinými členskými státy a uvede, zda je v současné době žádost o registraci posuzována v některém členském státě.

4. Kromě výjimečného případu uvedeného v čl. 29 odst. 1 uzná každý členský stát registraci udělenou referenčním členským státem do 90 dnů od obdržení žádosti a zprávy o hodnocení. Informuje o tom referenční členský stát, ostatní členské státy, jichž se žádost týká, agenturu a držitele rozhodnutí o registraci.

#### Článek 29

1. Pokud má členský stát za to, že jsou důvody se domnívat, že registrace daného léčivého přípravku může představovat riziko pro veřejné zdraví, neprodleně informuje žadatele, referenční členský stát, který udělil původní registraci, všechny ostatní členské státy, jichž se žádost týká, a agenturu. Členský stát podrobně uvede své důvody a označí, jaké opatření může být potřebné k nápravě nedostatků žádosti.

2. Všechny zúčastněné členské státy maximálně usilují o dosažení dohody o opatřeních, která je třeba přijmout s ohledem na žádost. Poskytnou žadateli příležitost vyjádřit své stanovisko ústně nebo písemně. Pokud však členské státy nedosáhnou dohody ve lhůtě uvedené v čl. 28 odst. 4, předloží neprodleně záležitost agentuře, aby věc postoupila výboru k uplatnění postupu stanoveného v článku 32.

3. Dané členské státy poskytnou výboru ve lhůtě uvedené v čl. 28 odst. 4 podrobné vyjádření k bodům, ve kterých nebyly schopny dosáhnout dohody, a důvody své neshody. Kopie této informace se poskytne žadateli.

4. Jakmile je žadatel informován, že byla záležitost předložena výboru, neprodleně předá výboru kopii informací a údajů uvedených v čl. 28 odst. 2.

#### Článek 30

Jestliže bylo v souladu s článkem 8, čl. 10 odst. 1 a článkem 11 předloženo několik žádostí o registraci určitého léčivého přípravku a členské státy přijaly rozdílná rozhodnutí o registraci léčivého přípravku či o jejím pozastavení nebo zrušení, členský stát, Komise nebo držitel rozhodnutí o registraci mohou předložit záležitost výboru k uplatnění postupu stanoveného v článku 32.

Daný členský stát, držitel rozhodnutí o registraci nebo Komise jasně vymezí otázku, která se předloží výboru k přezkoumání, a případně o tom informují držitele.

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

#### Článek 31

Členské státy nebo Komise nebo žadatel či držitel rozhodnutí o registraci mohou ve zvláštních případech, které se týkají zájmů Společenství, předložit záležitost výboru k uplatnění postupu stanoveného v článku 32 před rozhodnutím o žádosti o registraci nebo rozhodnutím o pozastavení či zrušení registrace nebo o jakékoliv jiné změně registrace, která se zdá nutná zejména s přihlédnutím k informacím shromážděným podle hlavy IX.

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

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

#### Článek 32

1. Odkazuje-li se na postup popsany v tomto článku, výbor přezkoumá danou záležitost a vydá zdůvodněné stanovisko do 90 dnů ode dne, kdy mu byla záležitost předložena.

V případech předložených výboru v souladu s články 30 a 31 však může být tato lhůta prodloužena o 90 dnů.

V naléhavém případě může výbor na návrh svého předsedy souhlasit s uložení kratší lhůty.

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

3. V případech uvedených v člancích 29 a 30 výbor poskytne před vydáním svého stanoviska držiteli rozhodnutí o registraci příležitost podat písemné nebo ústní vysvětlení.

V případě uvedeném v článku 31 může být držitel rozhodnutí o registraci vyzván, aby se ústně či písemně vyjádřil.

Výbor může, považuje-li to za vhodné, přizvat jakoukoliv jinou osobu, aby mu poskytla informace o projednávané záležitosti.

Výbor může pozastavit lhůtu uvedenou v odstavci 1, aby držitel rozhodnutí o registraci mohl připravit vysvětlení.

4. Agentura neprodleně informuje držitele rozhodnutí o registraci, pokud výbor dojde ke stanovisku, že

— žádost nespĺňuje kritéria pro registraci, nebo

#### Článek 34

— souhrn údajů o přípravku navržený žadatelem podle článku 11 by měl být změněn, nebo

1. Konečné rozhodnutí o žádosti se přijme postupem stanoveným v čl. 121 odst. 2.

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

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

— registrace by měla být pozastavena, změněna nebo zrušena.

Tyto úpravy zahrnují:

Do 15 dnů od obdržení stanoviska může držitel rozhodnutí o registraci písemně oznámit agentuře svůj úmysl se odvolat. V takovém případě předá agentuře podrobné zdůvodnění odvolání do 60 dnů od obdržení stanoviska. Do 60 dnů od obdržení zdůvodnění odvolání výbor zváží, má-li být jeho stanovisko změněno, a závěry přijaté ve věci odvolání se připojí ke zprávě o hodnocení uvedené v odstavci 5.

— s výjimkou případů uvedených ve třetím pododstavci článku 33 se stanovisko stálého výboru vydává písemně,

— každý členský stát je oprávněn nejméně do 28 dnů předat Komisi písemné připomínky k návrhu rozhodnutí,

5. Do 30 dnů od přijetí konečného stanoviska výboru předá agentura toto stanovisko členským státům, Komisi a držitelé rozhodnutí o registraci společně se zprávou popisující hodnocení léčivého přípravku a uvádějící důvody pro závěry výboru.

— každý členský stát může písemně požádat, aby byl návrh rozhodnutí projednán stálým výborem, přičemž podrobně uvede své důvody.

V případě stanoviska ve prospěch udělení nebo zachování registrace daného léčivého přípravku se ke stanovisku přiloží následující dokumenty:

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

a) návrh souhrnu údajů o přípravku podle článku 11;

Prováděcí ustanovení pro tento odstavec přijme Komise postupem podle čl. 121 odst. 2.

b) jakékoliv podmínky ovlivňující registraci ve smyslu odstavce 4.

3. Rozhodnutí podle odstavce 1 se oznámí členským státům, kterých se věc týká, a držitelé rozhodnutí o registraci. Členské státy buď udělí, nebo zruší registraci či provedou změnu v registraci, jak je třeba pro dosažení souladu s rozhodnutím, do 30 dnů od jeho oznámení. Informují o tom Komisi a agenturu.

#### Článek 33

Do 30 dnů od obdržení stanoviska připraví Komise s přihlédnutím k právním předpisům Společenství návrh rozhodnutí k dané žádosti.

#### Článek 35

V případě návrhu rozhodnutí, který předpokládá udělení registrace, se přiloží dokumenty uvedené v čl. 32 odst. 5 písm. a) a b).

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

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

Komise přijme po poradě s agenturou vhodná opatření pro hodnocení změn registrace.

Návrh rozhodnutí se předá členským státům a žadateli.

Tato opatření zahrnou oznamovací systém nebo správní postupy pro malé změny a přesně vymezí pojem „malá změna“.

Tato opatření přijme Komise formou prováděcího nařízení postupem podle čl. 121 odst. 2.

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

#### Článek 36

1. Pokud se členský stát domnívá, že pro ochranu veřejného zdraví je nutná změna registrace udělené v souladu s ustanoveními této kapitoly, nebo že je nutné pozastavení či zrušení registrace, předloží tento členský stát neprodleně záležitost agentuře k uplatnění postupů stanovených v člancích 32, 33 a 34.

2. Aniž jsou dotčena ustanovení článku 31, může členský stát ve výjimečných případech, kdy je pro ochranu veřejného zdraví nezbytné rychlé opatření, až do přijetí konečného rozhodnutí pozastavit uvádění na trh a používání daného léčivého přípravku na svém území. Nejpozději následující pracovní den informuje Komisi a ostatní členské státy o důvodech svého opatření.

#### Článek 37

Články 35 a 36 se použijí obdobně na léčivé přípravky zaregistrované členskými státy před 1. lednem 1995 na základě stanoviska výboru vydaného podle článku 4 směrnice 87/22/EHS.

#### Článek 38

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

2. Před 1. lednem 2001 Komise zveřejní podrobnou zprávu o uplatňování postupů uvedených v této kapitole a navrhne případné změny potřebné pro zlepšení těchto postupů.

Rada rozhodne za podmínek stanovených Smlouvou o návrhu Komise do jednoho roku od jeho předložení.

#### Článek 39

Ustanovení článků 27 až 34 se nevztahují na homeopatické léčivé přípravky uvedené v čl. 16 odst. 2.

## HLAVA IV

### VÝROBA A DOVOZ

#### Článek 40

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

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

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

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

#### Článek 41

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

- a) specifikovat léčivé přípravky a lékové formy, které mají být vyráběny nebo dováženy, a také místo, kde mají být vyráběny a/nebo kontrolovány;
- b) mít k dispozici pro výrobu nebo dovoz výše uvedených léčivých přípravků vhodné a dostatečné prostory, technické vybavení a kontrolní zařízení vyhovující požadavkům právních předpisů, které daný členský stát stanoví jak pro výrobu a kontrolu, tak pro skladování přípravků v souladu s článkem 20;
- c) mít k dispozici služby alespoň jedné kvalifikované osoby ve smyslu článku 48.

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

#### Článek 42

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

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



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

#### Článek 43

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

#### Článek 44

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

#### Článek 45

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

#### Článek 46

Držitel povolení výroby je povinen alespoň

- a) mít k dispozici pracovníky, kteří splňují požadavky právních předpisů platných v daném členském státě týkajících se výroby a kontrol;
- b) zacházet s registrovanými léčivými přípravky jen v souladu s právními předpisy daných členských států;
- c) předem oznámit příslušnému orgánu jakékoliv zamýšlené změny kteréhokoliv z údajů předložených podle článku 41; příslušný orgán musí být v každém případě okamžitě informován, pokud je kvalifikovaná osoba uvedená v článku 48 neočekávaně nahrazena;
- d) umožnit zástupcům příslušného orgánu daného členského státu kdykoli přístup do svých prostor;
- e) umožnit kvalifikované osobě uvedené v článku 48 vykonávat své povinnosti, například jí dát k dispozici veškerá potřebná zařízení;
- f) dodržovat zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro léčivé přípravky, jak je stanovuje právo Společenství.

#### Článek 47

Zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro léčivé přípravky podle čl. 46 písm. f) se přijmou formou směrnice postupem podle čl. 121 odst. 2.

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

#### Článek 48

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

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

#### Článek 49

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

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

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

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

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

- aplikovaná fyzika,
- obecná a anorganická chemie,

- organická chemie,
- analytická chemie,
- farmaceutická chemie včetně analýzy léčivých přípravků,
- obecná a aplikovaná biochemie (lékařská),
- fyziologie,
- mikrobiologie,
- farmakologie,
- farmaceutická technologie,
- toxikologie,
- farmakognosie (výuka složení a účinků přírodních účinných látek rostlinného a živočišného původu).

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

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

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

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

#### Článek 50

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

2. Držitel diplomu, osvědčení nebo jiného dokladu o dosažení kvalifikace udělovaného při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného daným členským státem za rovnocenné ve vědním oboru, který mu umožňuje vykonávat činnost osoby uvedené v článku 48 v souladu s právními předpisy daného státu, může, jestliže zahájil studium před 21. květnem 1975, být

považován za způsobilého vykonávat v daném státě povinnosti osoby uvedené v článku 48 za předpokladu, že před 21. květnem 1985 vykonával alespoň po dobu dvou let v jednom nebo více podnicích, kterým bylo uděleno povolení výroby, následující činnosti: dozor při výrobě a/nebo kvalitativní a kvantitativní analýzy účinných látek a zkoušení a kontroly nezbytné k zajištění jakosti léčivých přípravků, a to pod přímým dohledem osoby uvedené v článku 48.

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

#### Článek 51

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

- a) v případě léčivých přípravků vyráběných v daném členském státě byla každá šarže léčivých přípravků vyrobena a kontrolována v souladu s právními předpisy platnými v daném členském státě a v souladu s požadavky registrace;
- b) v případě léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí byla každá výrobní šarže podrobena v dovážejícím členském státě úplné kvalitativní analýze, kvantitativní analýze alespoň všech účinných látek a jakýmkoli dalším zkouškám nebo kontrolám nezbytným k zajištění jakosti léčivých přípravků v souladu s požadavky registrace.

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

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

3. Ve všech případech, a zejména jsou-li léčivé přípravky propouštěny k prodeji, osvědčí kvalifikovaná osoba v registru nebo v rovnocenném dokumentu stanoveném k tomuto účelu, že každá výrobní šarže odpovídá ustanovením tohoto článku; uvedený registr nebo rovnocenný dokument se průběžně aktualizuje

podle prováděných činností a je k dispozici zástupcům příslušného orgánu po dobu stanovenou předpisy daného členského státu, v každém případě nejméně po dobu pěti let.

#### Článek 52

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

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

#### Článek 53

Ustanovení této hlavy jsou použitelná také pro homeopatické léčivé přípravky.

### HLAVA V

#### OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

#### Článek 54

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

- a) název léčivého přípravku, za kterým následuje běžný název v případě, že přípravek obsahuje pouze jednu účinnou látku a jestliže je jeho název vymyšlený; pokud je přípravek dostupný v několika lékových formách a/nebo několika silách, musí být léková forma a/nebo síla (podle potřeby pro kojence, pro děti nebo pro dospělé) zahrnuty do názvu léčivého přípravku;
- b) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah účinných látek v jednotce dávky nebo podle podávané formy v daném objemu či hmotnosti, za použití jejich běžných názvů;
- c) léková forma a obsah udaný jako hmotnost, objem nebo počet dávek přípravku;
- d) seznam těch pomocných látek, které mají známé účinky a jsou zahrnuty v pokynech zveřejněných podle článku 65. Jestliže se však jedná o injekční, topické či oční přípravky, musí být uvedeny všechny pomocné látky;
- e) způsob a v případě potřeby cesta podání;
- f) zvláštní upozornění, že musí být léčivý přípravek skladován mimo dosah dětí;

- g) zvláštní upozornění, jestliže je to u daného léčivého přípravku nutné;
- h) srozumitelně uvedené datum ukončení použitelnosti (měsíc/rok);
- i) v případě potřeby zvláštní opatření pro skladování;
- j) v případě potřeby zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitých léčivých přípravků nebo odpadu z léčivých přípravků;
- k) jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku;
- l) číslo registrace;
- m) číslo výrobní šarže;
- n) návod k použití u léčivých přípravků určených k samoléčbě.

#### Článek 55

1. Údaje stanovené v člancích 54 a 62 se uvádějí na vnitřních obalech, pokud nejde o vnitřní obaly podle odstavců 2 a 3.

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

- název léčivého přípravku podle čl. 54 písm. a),
- jméno držitele rozhodnutí o registraci přípravku,
- datum ukončení použitelnosti,
- číslo šarže.

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

- název léčivého přípravku a v případě potřeby síla a cesta podání,
- způsob podání,
- datum ukončení použitelnosti,
- číslo šarže,
- obsah udaný jako hmotnost, objem nebo počet dávek.

#### Článek 56

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

## Článek 57

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

- cenu léčivého přípravku,
- podmínky úhrady organizacemi odpovědnými za sociální a zdravotní pojištění,
- stanovený způsob výdeje pacientovi podle VI,
- údaje pro identifikaci a ověření autenticity.

## Článek 58

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

## Článek 59

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

- a) pro identifikaci léčivého přípravku:
- název léčivého přípravku, za kterým následuje běžný název v případě, že léčivý přípravek obsahuje pouze jednu účinnou látku a jestliže je jeho název vymyšlený; pokud je přípravek dostupný v několika lékových formách a/nebo několika silách, musí být léková forma a/nebo síla (např. pro kojence, pro děti, pro dospělé) součástí názvu léčivého přípravku,
  - kvalitativně vyjádřený obsah všech účinných a pomocných látek a kvantitativně vyjádřený obsah účinných látek za použití jejich běžných názvů, a to pro každou variantu přípravku,
  - léková forma a obsah udaný jako hmotnost, objem či počet dávek, a to pro každou variantu přípravku,
  - farmakoterapeutická skupina nebo způsob účinku v pojmech snadno srozumitelných pro pacienta,
  - jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku a výrobce;

- b) léčebné indikace;
- c) výčet informací, které je nezbytné znát před užitím léčivého přípravku:

- kontraindikace,
- příslušná opatření při použití,
- formy interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce  
(např. alkohol, tabák, potraviny), které mohou ovlivnit účinek léčivého přípravku,
- zvláštní upozornění;

v tomto výčtu se

- zohlední zvláštní podmínky pro určité kategorie uživatelů (např. děti, těhotné nebo kojící ženy, starší osoby, osoby se zvláštními patologickými stavy),
- v případě potřeby uvedou možné účinky na schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje,
- uvedou ty pomocné látky, jejichž znalost je důležitá pro bezpečné a účinné použití léčivého přípravku a které jsou zahrnuty v pokynech zveřejněných podle článku 65;

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

- dávkování,
- způsob a v případě potřeby i cesta podání,
- frekvence podávání, v případě potřeby s uvedením příslušného časového údaje, kdy se může nebo musí léčivý přípravek podat,

a případně podle povahy přípravku:

- trvání léčby, pokud by mělo být omezeno,
- opatření v případě předávkování (např. příznaky, postupy v naléhavých případech),
- způsob, jak postupovat, jestliže nebyla užita jedna nebo více dávek,
- v případě potřeby poukaz na riziko dopadů přerušení podávání;

- e) popis nežádoucích účinků, které se mohou objevit při běžném používání léčivého přípravku, a v případě nutnosti opatření, jež je třeba v takovém případě přijmout; pacient by měl být výslovně vyzván, aby oznámil svému lékaři nebo lékárníkovi

jakýkoliv nežádoucí účinek, který není uveden v příbalové informaci;

- f) odkaz na datum ukončení použitelnosti uvedené na obalu s
- varováním proti používání přípravku po tomto datu,
  - uvedením zvláštních opatření pro skladování, je-li to potřebné,
  - upozorněním na určité viditelné známky snížené jakosti přípravku, je-li to nutné;
- g) datum, kdy byla příbalová informace naposledy revidována.

2. Odchylně od odst. 1 písm. b) mohou příslušné orgány rozhodnout, že určité léčebné indikace nesmí být uvedeny v příbalové informaci, pokud by šíření takových informací mohlo způsobit pacientovi závažnou újmu.

#### Článek 60

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

#### Článek 61

1. S žádostí o registraci léčivého přípravku se orgánům příslušným k udělení registrace předkládá jeden či více vzorků nebo návrhů vnějšího a vnitřního obalu léčivého přípravku společně s návrhem příbalové informace.

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

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

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

#### Článek 62

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

#### Článek 63

1. Údaje v označení na obalu uvedené v člancích 54, 59 a 62 musí být uvedeny v úředním jazyce nebo úředních jazycích členského státu, ve kterém je přípravek uváděn na trh.

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

2. Příbalová informace musí být napsána jasnými a pro uživatele srozumitelnými pojmy a musí být snadno čitelná v úředním jazyce nebo úředních jazycích členského státu, ve kterém je léčivý přípravek uváděn na trh.

Ustanovení prvního pododstavce nebrání tomu, aby byla příbalová informace vytištěna v několika jazycích, pokud jsou ve všech použitých jazycích uvedeny stejné informace.

3. Příslušné orgány mohou u zvláštních léčivých přípravků upustit od požadavku, že v označení na obalu a v příbalové informaci musí být uvedeny určité údaje a že příbalová informace musí být v úředním jazyce či jazycích členského státu, ve kterém je přípravek uváděn na trh, pokud není přípravek určen k poskytnutí pacientovi za účelem samoléčby.

#### Článek 64

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

#### Článek 65

Komise zveřejní podle potřeby pokyny týkající se zejména

- formulace určitých zvláštních upozornění pro určité kategorie léčivých přípravků,
- potřeby zvláštních informací týkajících se samoléčby,
- čitelnosti údajů v označení na obalu a v příbalové informaci,

- způsobů identifikace a ověření autentičnosti léčivých přípravků,
- seznamu pomocných látek, které musí být uvedeny v označení na obalu léčivých přípravků, a požadovaného způsobu jejich uvedení.

Tyto pokyny se přijmou formou směrnice postupem podle čl. 121 odst. 2.

#### Článek 66

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

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

3. Lahvička musí být označena těmito informacemi:

- názvem nebo kódem léčivého přípravku včetně názvu nebo chemické značky radionuklidu,
- identifikací šarže a datem ukončení použitelnosti,
- mezinárodním symbolem pro radioaktivitu,
- jménem výrobce,
- množstvím radioaktivity podle odstavce 2.

#### Článek 67

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

#### Článek 68

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

#### Článek 69

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

- vědecký název základní látky či základních látek, za kterým následuje stupeň ředění s užitím symbolů lékopisu použitého podle čl. 1 odst. 5,
  - jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci a případně výrobce,
  - způsob podání a v případě nutnosti cesta podání,
  - jasně uvedené datum ukončení použitelnosti (měsíc, rok),
  - léková forma,
  - obsah balení určeného k výdeji,
  - v případě potřeby zvláštní opatření pro skladování,
  - zvláštní upozornění, pokud je pro léčivý přípravek nezbytné,
  - číslo výrobní šarže,
  - číslo registrace,
  - „homeopatický léčivý přípravek bez schválených léčebných indikací“,
  - upozornění pro uživatele, aby se poradil s lékařem, jestliže příznaky při používání léčivého přípravku přetrvávají.
2. Odchylně od odstavce 1 mohou členské státy požadovat použití určitých typů označení na obalu pro vyznačení:
- ceny léčivého přípravku,
  - podmínky úhrady ze strany orgánů zdravotního a sociálního pojištění.

#### HLAVA VI

#### KLASIFIKACE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

#### Článek 70

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

- léčivý přípravek podléhající omezení výdeje na lékařský předpis,
- léčivý přípravek nepodléhající omezení výdeje na lékařský předpis.

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

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

- a) léčivé přípravky, které lze nebo nelze vydat opakovaně na lékařský předpis;
- b) léčivé přípravky podléhající omezení výdeje pouze na zvláštní lékařský předpis;
- c) léčivé přípravky, které lze vydat pouze na lékařský předpis s omezením, vyhrazené pro použití v určitých specializovaných oblastech.

#### Článek 71

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

- mohou i při správném používání představovat přímé nebo nepřímé nebezpečí, jsou-li používány bez lékařského dohledu, nebo
- jsou často a ve velmi širokém rozsahu používány nesprávně, a v důsledku toho mohou představovat přímé nebo nepřímé nebezpečí pro lidské zdraví, nebo
- obsahují látky nebo přípravky z látek, jejichž účinnost a/nebo nežádoucí účinky vyžadují další výzkum, nebo
- jsou běžně předepisovány lékařem k parenterálnímu podání.

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

- léčivý přípravek obsahuje v množství neumožňujícím výdej bez lékařského předpisu látku klasifikovanou jako omamnou nebo psychotropní ve smyslu platných mezinárodních smluv, jako jsou úmluvy Organizace spojených národů z let 1961 a 1971, nebo
- léčivý přípravek může při nesprávném používání představovat značné riziko lékového zneužívání, vést k návyku nebo být zneužit k nezákonným účelům, nebo
- léčivý přípravek obsahuje látku, která na základě toho, že je nová, nebo na základě svých vlastností může být v rámci preventivních opatření považována za příslušnou ke skupině uvedené v druhé odrážce.

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

- léčivý přípravek je pro své farmakologické vlastnosti nebo proto, že je nový, nebo v zájmu veřejného zdraví vyhrazen pro léčbu, která může být prováděna pouze ve zdravotnických zařízeních ústavní péče,
- léčivý přípravek se používá k léčbě onemocnění, která musí být diagnostikována ve zdravotnických zařízeních ústavní péče nebo v zařízeních s odpovídajícím diagnostickým vybavením, třebaže podávání a následné sledování může být prováděno jinde, nebo
- léčivý přípravek je určen pro ambulantní pacienty, ale jeho použití může vyvolat velmi závažné nežádoucí účinky, což vyžaduje předpis vystavený podle požadavků specialisty a zvláštní dohled během léčby.

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

- a) nejvyšší jednotlivou dávku, nejvyšší denní dávku, sílu, lékovou formu, určité typy balení, a/nebo
- b) jiné okolnosti použití, které stanovil.

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

#### Článek 72

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

#### Článek 73

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

#### Článek 74

Při příležitosti pětiletého prodloužení registrace, nebo jsou-li příslušným orgánům oznámeny nové skutečnosti, tyto orgány přezkoumají a v případě potřeby změní klasifikaci léčivého přípravku za použití kritérií uvedených v článku 71.

## Článek 75

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

## HLAVA VII

**DISTRIBUCE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ**

## Článek 76

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

## Článek 77

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby distribuce léčivých přípravků podléhala držení povolení provozovat činnost distributora léčivých přípravků, v němž je uvedeno místo, pro které platí.

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

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

4. Na žádost Komise nebo kteréhokoli členského státu dodají členské státy veškeré příslušné informace týkající se jednotlivých povolení, která udělily podle odstavce 1.

5. Provádění kontrol osob oprávněných provozovat činnost distributora léčivých přípravků a inspekcí jejich prostor je odpovědností členského státu, který udělil povolení.

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

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

## Článek 78

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

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

## Článek 79

Pro získání povolení distribuce musí žadatelé splnit alespoň tyto požadavky:

- a) musí mít vhodné a odpovídající prostory, zařízení a vybavení, aby zajistili řádné skladování a distribuci léčivých přípravků;
- b) musí mít pracovníky, a zejména kvalifikovanou osobu určenou jako odpovědnou, kteří splňují podmínky stanovené právními předpisy daného členského státu;
- c) musí zaručit, že splní povinnosti, které jim ukládá článek 80.

## Článek 80

Držitelé povolení distribuce musí splnit alespoň tyto požadavky:

- a) musí kdykoliv zpřístupnit prostory, zařízení a vybavení uvedené v čl. 79 písm. a) osobám odpovědným za jejich inspekce;
- b) musí získávat své dodávky léčivých přípravků pouze od osob, které samy mají povolení distribuce nebo které jsou zproštěny povinností získat takové povolení podle čl. 77 odst. 3;
- c) musí dodávat léčivé přípravky pouze osobám, které samy mají povolení distribuce nebo jsou oprávněny či zmocněny vydávat léčivé přípravky veřejnosti v daném členském státě;



- d) musí mít nouzový plán, který zajišťuje účinné provedení jakéhokoli stažení z trhu nařízeného příslušnými orgány nebo prováděného ve spolupráci s výrobcem nebo držitelem rozhodnutí o registraci daného léčivého přípravku;
- e) musí uchovávat záznamy buď ve formě nákupních/prodejních faktur, nebo na počítači či v jakékoliv jiné formě, jež poskytují o každé operaci s obdrženými nebo odeslanými léčivými přípravky alespoň tyto informace:
- datum,
  - název léčivého přípravku,
  - obdržené nebo odeslané množství,
  - jméno a adresu dodavatele, případně příjemce;
- f) musí uchovávat záznamy uvedené v písmenu e) k dispozici příslušným orgánům pro účely inspekce po dobu pěti let;
- g) musí dodržovat zásady a pokyny správné distribuční praxe pro léčivé přípravky uvedené v článku 84.

#### Článek 81

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

Uvedené povinnosti by kromě toho měly být v souladu se Smlouvou odůvodněné ochranou veřejného zdraví a přiměřené, pokud jde o cíl takové ochrany.

#### Článek 82

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

- datum,
- název a lékovou formu léčivého přípravku,
- dodané množství,
- jméno a adresu dodavatele a odesílatele.

Členské státy učiní veškerá vhodná opatření, aby osoby oprávněné nebo zmocněné vydávat léčivé přípravky veřejnosti mohly

poskytovat informace umožňující sledovat cestu distribuce každého léčivého přípravku.

#### Článek 83

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

- omamných nebo psychotropních látek na jejich území,
- léčivých přípravků pocházejících z krve,
- imunologických léčivých přípravků,
- radiofarmak.

#### Článek 84

Komise zveřejní pokyny pro správnou distribuční praxi. Za tím účelem projedná věc s Výborem pro hromadně vyráběné léčivé prostředky a s Farmaceutickým výborem zřízeným rozhodnutím Rady 75/320/EHS<sup>(1)</sup>.

#### Článek 85

Ustanovení této hlavy se použijí pro homeopatické léčivé přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v čl. 14 odst. 1.

### HLAVA VIII

#### REKLAMA

#### Článek 86

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

- reklamu na léčivé přípravky určenou široké veřejnosti,
- reklamu na léčivé přípravky určenou osobám způsobilým je předepisovat nebo vydávat,
- návštěvy obchodních zástupců pro léčivé přípravky u osob způsobilých předepisovat léčivé přípravky,
- dodávání vzorků,

(<sup>1</sup>) Úř. věst. L 187, 9.6.1975, s. 23.

- poskytování pobídek pro předepisování nebo vydávání léčivých přípravků formou daru, nabídky nebo příslibu jakéhokoliv prospěchu nebo finanční či věcné odměny s výjimkou těch, jejichž skutečná hodnota je zanedbatelná,
- sponzorování propagačních setkání, jichž se účastní osoby způsobilé předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky,
- sponzorování vědeckých kongresů, jichž se účastní osoby způsobilé předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky, a zejména úhrada jejich cestovních výdajů a výdajů na ubytování vzniklých v této souvislosti.

## 2. Tato hlava se nevztahuje na

- označení na obalu a přikládané příbalové informace, které podléhají ustanovením hlavy V,
- korespondenci, popřípadě s příloženými podklady, které nemají propagační povahu, nezbytnou k zodpovězení zvláštních dotazů ohledně konkrétního léčivého přípravku,
- věcná informativní oznámení a podklady týkající se např. změn balení, upozornění na nežádoucí účinky jako součástí obecných bezpečnostních opatření ohledně léčivých přípravků, prodejních katalogů a ceníků, a to za předpokladu, že neobsahují žádné tvrzení o přípravku,
- informace o lidském zdraví nebo onemocněních za předpokladu, že neobsahují ani nepřímý odkaz na léčivé přípravky.

### Článek 87

1. Členské státy zakáží jakoukoliv reklamu na léčivý přípravek, pro který nebyla udělena registrace v souladu s právními předpisy Společenství.
2. Všechny prvky reklamy na léčivý přípravek musí být v souladu s údaji uvedenými v souhrnu údajů o přípravku.
3. Reklama na léčivý přípravek
  - musí podporovat účelné používání léčivého přípravku tím, že ho představuje objektivně a bez přehánění jeho vlastností,
  - nesmí být klamavá.

### Článek 88

1. Členské státy zakáží reklamu určenou široké veřejnosti na léčivé přípravky, které
  - mohou být vydány pouze na lékařský předpis v souladu s hlavou VI,
  - obsahují psychotropní nebo omamné látky ve smyslu mezinárodních smluv, jako jsou úmluvy Organizace spojených národů z let 1961 a 1971,

- nesmějí být předmětem reklamy určené široké veřejnosti podle odst. 2 druhého pododstavce.

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

Členské státy zakáží, aby v reklamě určené široké veřejnosti byly uváděny léčebné indikace, jako jsou

- tuberkulóza,
- onemocnění přenášená pohlavním stykem,
- jiná závažná infekční onemocnění,
- rakovina a jiná nádorová onemocnění,
- chronická nespavost,
- cukrovka a jiná metabolická onemocnění.

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

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

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

6. Členské státy zakáží přímou distribuci léčivých přípravků veřejnosti průmyslem za účelem propagace; mohou však takovou distribuci povolit ve zvláštních případech pro jiné účely.

### Článek 89

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

- a) být vytvořena tak, aby bylo zřejmé, že jde o reklamu a že výrobek je jasně vymezen jako léčivý přípravek;
- b) obsahovat alespoň následující údaje:
  - název léčivého přípravku i jeho běžný název, jestliže léčivý přípravek obsahuje jen jednu účinnou látku,

- informace nezbytné pro správné používání léčivého přípravku,
- výslovnou, čitelnou výzvu k pečlivému pročtení pokynů v příbalové informaci, případně na vnějším obalu.

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

#### Článek 90

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

- a) vyvolává dojem, že není nutné lékařské vyšetření nebo chirurgický zákrok, zejména tím, že nabízí stanovení diagnózy nebo navrhuje léčbu korespondenční cestou;
- b) naznačuje, že účinky používání léčivého přípravku jsou zaručeny, nejsou provázeny nežádoucími účinky nebo jsou lepší než nebo stejné jako účinky jiné léčby nebo léčivého přípravku;
- c) naznačuje, že používáním léčivého přípravku se může zlepšit zdraví subjektu;
- d) naznačuje, že nepoužívání léčivého přípravku může mít vliv na zdraví subjektu; tento zákaz se nevztahuje na vakcinační akce uvedené v čl. 88 odst. 4;
- e) je zaměřen výhradně nebo hlavně na děti;
- f) se odvolává na doporučení vědců, zdravotnických pracovníků nebo osob, které sice nepatří do žádné z těchto skupin, ale které by díky své proslulosti mohly podpořit spotřebu léčivých přípravků;
- g) naznačuje, že léčivý přípravek je potravinou, kosmetickým prostředkem nebo jiným spotřebním zbožím;
- h) naznačuje, že bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku je vyvozena ze skutečnosti, že je přírodní;
- i) by prostřednictvím popisu nebo podrobného vylíčení průběhu určitého případu mohl vést k chybnému stanovení vlastní diagnózy;
- j) nepatřičným, odpuzujícím nebo klamavým způsobem poukazuje na tvrzení o uzdravení;

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

l) uvádí, že léčivý přípravek byl registrován.

#### Článek 91

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

- základní informace v souladu se souhrnem údajů o přípravku,
- klasifikaci léčivého přípravku pro výdej.

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

2. Členské státy mohou rozhodnout, že reklama na léčivý přípravek určená osobám způsobilým předepisovat nebo vydávat takové přípravky může odchylně od odstavce 1 obsahovat pouze název léčivého přípravku, je-li zamýšlena výhradně jako připomenutí.

#### Článek 92

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

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

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

#### Článek 93

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

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

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

#### Článek 94

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

2. Náklady na pohostinnost vzniklé v souvislosti s podporou prodeje musí být vždy přiměřené úrovně, s ohledem na hlavní účel setkání musí být vedlejší a nesmí se vztahovat i na jiné osoby než zdravotnické pracovníky.

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

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

#### Článek 95

Ustanovení čl. 94 odst. 1 nebrání tomu, aby byla pohostinnost nabízena přímo či nepřímo při čistě profesních či vědeckých akcích; taková pohostinnost musí být vždy přiměřené úrovně a s ohledem na hlavní vědecký účel setkání musí být vedlejší; nesmí se vztahovat i na jiné osoby, než zdravotnické pracovníky.

#### Článek 96

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

- a) počet vzorků pro každý léčivý přípravek za rok a pro předepisující osobu musí být omezen;
- b) každá dodávka vzorků musí být podložena písemnou žádostí předepisující osoby, opatřenou datem a podpisem;

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

d) každý vzorek musí odpovídat nejmenšímu balení určenému k výdeji;

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

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

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

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

#### Článek 97

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

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

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

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

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

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

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

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

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

— požadovat kromě toho zveřejnění opravného prohlášení.

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

#### Článek 98

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

2. Držitel rozhodnutí o registraci musí

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

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

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

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

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

#### Článek 99

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

#### Článek 100

Na reklamu na homeopatické léčivé přípravky podle čl. 13 odst. 2 a čl. 14 odst. 1 se vztahují ustanovení této hlavy s výjimkou čl. 87 odst. 1.

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

Kromě toho může každý členský stát zakázat na svém území jakoukoliv reklamu na homeopatické léčivé přípravky uvedené v čl. 13 odst. 2 a v čl. 14 odst. 1.

### HLAVA IX

#### FARMAKOVIGILANCE

#### Článek 101

Členské státy učiní veškerá vhodná opatření k povzbuzení lékařů a dalších zdravotnických pracovníků, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky příslušným orgánům.

Členské státy mohou uložit lékařům a dalším zdravotnickým pracovníkům zvláštní povinnosti týkající se hlášení podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky, zejména je-li takové hlášení podmínkou registrace.

#### Článek 102

K tomu, aby zajistily přijímání příslušných regulačních rozhodnutí týkajících se léčivých přípravků registrovaných v rámci Společenství s ohledem na informace získané o nežádoucích účincích léčivých přípravků za běžných podmínek používání, vytvoří členské státy farmakovigilanční systém. Tento systém se využije ke shromažďování informací užitečných pro dozor nad léčivými přípravky se zvláštním zřetelem k nežádoucím účinkům u lidí a k vědeckému vyhodnocování takových informací.

Takové informace se porovnávají s údaji o spotřebě léčivých přípravků.

V rámci tohoto systému se také vezmou v úvahu všechny dostupné informace o nesprávném používání a zneužívání léčivých přípravků, které mohou mít vliv na hodnocení jejich prospěšnosti a rizik.

#### Článek 103

Držitel rozhodnutí o registraci musí mít trvale a nepřetržitě k dispozici příslušně kvalifikovanou osobu odpovědnou za farmakovigilanci.

Tato kvalifikovaná osoba je odpovědná za:

- a) vytvoření a udržování systému, který zajistí, aby informace o všech podezřeních na nežádoucí účinky hlášené zaměstnancům společnosti a obchodním zástupcům byly shromažďovány a porovnávány tak, aby byly dostupné alespoň na jednom místě ve Společenství;
- b) vypracování zpráv podle článku 104 pro příslušné orgány v takové formě, která může být stanovena těmito orgány v souladu s pokynem uvedeným v čl. 106 odst. 1;
- c) zajištění toho, aby byla úplně a rychle zodpovězena každá žádost příslušných orgánů o poskytnutí doplňujících informací nezbytných pro hodnocení prospěšnosti a rizik léčivého přípravku, včetně poskytnutí informace o objemu prodeje nebo předepisování daného léčivého přípravku;
- d) poskytování jakýchkoli dalších informací významných pro hodnocení prospěšnosti a rizik léčivého přípravku příslušným orgánům, včetně příslušných informací o poregistračních studiích bezpečnosti.

#### Článek 104

1. Držitel rozhodnutí o registraci vede podrobné záznamy o všech podezřeních na nežádoucí účinky, které se vyskytnou ve Společenství nebo ve třetí zemi.
2. Držitel rozhodnutí o registraci zaznamenává a neprodleně hlásí všechna podezření na závažné nežádoucí účinky, na která je upozorněn zdravotnickými pracovníky, příslušnému orgánu členského státu, na jehož území případ nastal, a to nejpozději do 15 kalendářních dnů od obdržení informace.
3. Držitel rozhodnutí o registraci musí zaznamenávat a neprodleně hlásit všechna ostatní podezření na závažné nežádoucí účinky, která splňují kritéria pro hlášení podle pokynu uvedeného v čl. 106 odst. 1 a o kterých lze důvodně předpokládat, že mu jsou známy, příslušnému orgánu členského státu, na jehož území případ nastal, a to nejpozději do 15 kalendářních dnů od obdržení informace.
4. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby všechna podezření na závažné a neočekávané nežádoucí účinky, které se vyskytnou na území třetí země a na která je upozorněn zdravotnickými pracovníky, byla neprodleně hlášena podle pokynu uvedeného v čl. 106 odst. 1 tak, aby byla dostupná agentuře a příslušným orgánům členských států, kde je léčivý přípravek registrován, a to nejpozději do 15 kalendářních dnů od obdržení informace.

5. V případě léčivých přípravků, které byly posouzeny v rámci působnosti směrnice 87/22/EHS nebo pro něž bylo použito postupů vzájemného uznávání podle článků 17 a 18 a čl. 28 odst. 4 této směrnice, a léčivých přípravků, u kterých bylo využito postupů podle článků 32, 33 a 34 této směrnice, držitel rozhodnutí o registraci dále zajistí, aby všechna podezření na závažné nežádoucí účinky vyskytující se ve Společenství byla hlášena ve formátu a ve lhůtách dohodnutých s referenčním členským státem nebo s příslušným orgánem zastupujícím referenční členský stát takovým způsobem, aby byla referenčnímu členskému státu dostupná.

6. Pokud nebyly jako podmínka udělení registrace nebo následně, jak je uvedeno v pokynu podle čl. 106 odst. 1, stanoveny jiné požadavky, předkládají se záznamy o všech nežádoucích účincích příslušným orgánům ve formě pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti, buď neprodleně na vyžádání nebo pravidelně, a to po šesti měsících v prvních dvou letech po registraci, jednou ročně v následujících dvou letech a při prvním prodloužení registrace. Poté se předkládají pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti v pětiletých intervalech společně s žádostí o prodloužení registrace. Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti obsahují vědecké vyhodnocení prospěšnosti a rizik léčivých přípravků.

7. Po udělení registrace může držitel rozhodnutí o registraci požadovat změnu lhůt uvedených v tomto článku podle postupu stanoveného nařízením Komise (ES) č. 541/95 (1).

#### Článek 105

1. Agentura ve spolupráci s členskými státy a Komisí vytvoří síť pro zpracování údajů k usnadnění výměny farmakovigilančních informací týkajících se léčivých přípravků uváděných na trh ve Společenství, která umožní všem příslušným orgánům sdílet informace ve stejný okamžik.

2. S využitím sítě uvedené v odstavci 1 členské státy zajistí, aby byly zprávy o podezřeních na závažné nežádoucí účinky, které se vyskytly na jejich území, neprodleně poskytnuty agentuře a ostatním členským státům, a to nejpozději do 15 kalendářních dnů od jejich oznámení.

3. Členské státy zajistí, aby byly zprávy o podezřeních na závažné nežádoucí účinky, které se vyskytly na jejich území, neprodleně poskytnuty držiteli rozhodnutí o registraci, a to nejpozději do 15 kalendářních dnů od jejich oznámení.

(1) Úř. věst. L 55, 11.3.1995, s. 7. Nařízení ve znění nařízení (ES) 1146/98 (Úř. věst. L 159, 3.6.1998, s. 31).

### Článek 106

1. Pro usnadnění výměny informací o farmakovigilanci v rámci Společenství vypracuje Komise po konzultaci s agenturou, členskými státy a zainteresovanými stranami pokyn o shromažďování, ověřování a předkládání zpráv o nežádoucích účincích, včetně technických požadavků na elektronickou výměnu farmakovigilančních informací v souladu s mezinárodně uznanými formáty, a zveřejní odkaz na mezinárodně uznanou lékařskou terminologii.

Tento pokyn se zveřejní ve svazku 9 Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství a zohlední mezinárodní harmonizaci provedenou v oblasti farmakovigilance.

2. Držitel rozhodnutí o registraci a příslušné orgány se pro výklad definic uvedených v čl. 1 bodech 11 až 16 a zásad popsaných v této hlavě odkazují na pokyn uvedený v odstavci 1.

### Článek 107

1. Považuje-li členský stát v důsledku vyhodnocení farmakovigilančních údajů za potřebné pozastavit, zrušit či změnit registraci v souladu s pokynem uvedeným v čl. 106 odst. 1, neprodleně informuje agenturu, ostatní členské státy a držitele rozhodnutí o registraci.

2. V naléhavém případě může daný členský stát pozastavit registraci léčivého přípravku za předpokladu, že agentura, Komise a ostatní členské státy jsou o tom informovány nejpozději následující pracovní den.

### Článek 108

Jakékoliv změny, které mohou být nezbytné k aktualizaci ustanovení článků 101 až 107, aby bylo přihlédnuto k vědeckému a technickému pokroku, se přijmou postupem podle čl. 121 odst. 2.

## HLAVA X

### ZVLÁŠTNÍ USTANOVENÍ O LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKÁCH POCHÁZEJÍCÍCH Z LIDSKÉ KRVE A PLAZMY

### Článek 109

1. S ohledem na použití lidské krve nebo lidské plazmy jako výchozí suroviny pro výrobu léčivých přípravků přijmou členské státy opatření nezbytná pro předcházení přenosu infekčních onemocnění. Pokud to pokrývají změny podle čl. 121 odst. 1, zahrnou tato opatření kromě použití monografií Evropského

lékopisu vztahujících se na krev a plazmu i opatření doporučená Radou Evropy a Světovou zdravotnickou organizací, zejména ve věci výběru a vyšetření dárců krve a plazmy.

2. Členské státy přijmou nezbytná opatření, aby byli dárci lidské krve a lidské plazmy a odběrová střediska vždy jasně identifikovatelní.

3. Všechny záruky bezpečnosti uvedené v odstavcích 1 a 2 musí být zajištěny také ze strany dovozců lidské krve nebo lidské plazmy ze třetích zemí.

### Článek 110

Členské státy přijmou nezbytná opatření na podporu soběstačnosti Společenství v oblasti zásobování lidskou krví nebo lidskou plazmou. Za tímto účelem budou podporovat dobrovolné neplacené dárcovství krve a plazmy a přijmou nezbytná opatření pro rozvoj výroby a použití přípravků pocházejících z lidské krve a lidské plazmy od dobrovolných neplacených dárců. Opatření oznámí Komisi.

## HLAVA XI

### DOZOR A SANKCE

### Článek 111

1. Příslušný orgán daného členského státu zajistí opakovanými inspekčními, aby byly dodržovány právní předpisy pro léčivé přípravky.

Takové inspekce provádějí pověřeni zástupci příslušného orgánu, kteří jsou zmocněni

a) provádět inspekce výrobních nebo obchodních zařízení a laboratoří pověřených držitelem povolení výroby prováděním kontroly podle článku 20;

b) odebírat vzorky;

c) prověřovat veškeré dokumenty týkající se předmětu inspekce, s výhradou ustanovení platných v členských státech k 21. květnu 1975, která omezují toto zmocnění s ohledem na údaje o způsobu výroby.

2. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby výrobní postupy používané při výrobě imunologických přípravků byly řádně validovány a aby bylo dosaženo shody mezi jednotlivými šaržemi.

3. Po každé inspekci podle odstavce 1 podají úředníci zastupující příslušný orgán zprávu, zda výrobce dodržuje zásady a pokyny

pro správnou výrobní praxi stanovené v článku 47. Obsah takových zpráv se sdělí výrobci, u kterého inspekce proběhla.

#### Článek 112

Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby držitel rozhodnutí o registraci, a případně držitel povolení výroby, podali důkaz o kontrolách provedených u léčivého přípravku a/nebo jeho složek a o kontrolách provedených při výrobě ve stadiu meziprojektu v souladu s metodami uvedenými v čl. 8 odst. 3 písm. h).

#### Článek 113

Za účelem provedení článku 112 mohou členské státy požadovat, aby výrobci imunologických přípravků nebo přípravků pocházejících z lidské krve a lidské plazmy předložili příslušnému orgánu kopie všech protokolů o kontrole podepsaných kvalifikovanou osobou podle článku 51.

#### Článek 114

1. Členský stát může požadovat, pokud to považuje za nezbytné v zájmu veřejného zdraví, aby držitel rozhodnutí o registraci

- živých vakcín,
- imunologických léčivých přípravků používaných k primární imunizaci malých dětí nebo jiných rizikových skupin,
- imunologických léčivých přípravků používaných při veřejných zdravotních imunizačních programech,
- nových imunologických léčivých přípravků nebo imunologických léčivých přípravků vyrobených novými nebo upravenými technologiemi či technologiemi novými pro určitého výrobce během přechodného období, které se obvykle uvede v rozhodnutí o registraci,

předkládal před jejich uvedením do oběhu vzorky z šarží nerozplněných přípravků a/nebo léčivých přípravků ke zkoušení státní laboratoří nebo laboratoří určenou k takovému účelu, pokud, v případě šarže vyrobené v jiném členském státě, příslušný orgán tohoto členského státu již dříve nepřezkoušel danou šarží a nepotvrdil, že je v souladu se schválenými specifikacemi. Členské státy zajistí, aby bylo každé takové přezkoušení dokončeno do 60 dnů od obdržení vzorků.

2. Pokud tak v zájmu veřejného zdraví stanoví právní předpisy členského státu, mohou příslušné orgány požadovat, aby držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo lidské plazmy předkládal vzorky každé šarže

nerozplněného a/nebo konečného přípravku ke zkoušení státní laboratoří nebo laboratoří určenou k takovému účelu před tím, než jsou propuštěny do volného oběhu, pokud příslušné orgány jiného členského státu danou šarží již dříve nepřezkoušely a nepotvrdily, že je v souladu se schválenými specifikacemi. Členské státy zajistí, aby bylo každé takové přezkoušení dokončeno do 60 dnů od obdržení vzorků.

#### Článek 115

Členské státy přijmou veškerá nezbytná opatření, aby byly výrobní a purifikační postupy použité při výrobě léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo lidské plazmy řádně validovány, dosahovaly shody mezi jednotlivými šaržemi a zaručovaly, jak to umožňuje stav vývoje technologie, nepřítomnost zvláštní virové kontaminace. Za tímto účelem oznámí výrobci příslušným orgánům použitý způsob omezování nebo odstraňování patogenních virů, které mohou být přenášeny léčivými přípravky pocházejícími z lidské krve nebo lidské plazmy. Příslušný orgán může předložit vzorky nerozplněného a/nebo konečného přípravku ke zkoušení státní laboratoří nebo laboratoří určenou k takovému účelu buď během posuzování žádosti podle článku 19, nebo po udělení registrace.

#### Článek 116

Příslušné orgány členských států pozastaví nebo zruší registraci léčivého přípravku, pokud se prokáže, že přípravek je za běžných podmínek použití škodlivý nebo že nemá léčebnou účinnost či jeho kvalitativní a kvantitativní složení neodpovídá deklarovanému. Léčivý přípravek nemá léčebnou účinnost, jestliže se zjistí, že s ním nelze dosáhnout léčebných výsledků.

Registrace se také pozastaví nebo zruší, jestliže údaje předložené s žádostí podle článku 8, čl. 10 odst. 1 a článku 11 jsou nesprávné nebo nebyly změněny v souladu s článkem 23 anebo nebyly provedeny kontroly podle článku 112.

#### Článek 117

1. Aniž jsou dotčena opatření uvedená v článku 116, přijmou členské státy veškerá vhodná opatření, aby byl zakázán výdej léčivého přípravku a léčivý přípravek byl stažen z trhu, jestliže

- a) se prokáže, že léčivý přípravek je za běžných podmínek použití škodlivý, nebo
- b) nemá léčebnou účinnost, nebo
- c) jeho kvalitativní a kvantitativní složení neodpovídá deklarovanému, nebo



d) nebyly provedeny kontroly léčivého přípravku a/nebo složek a kontroly při výrobě ve stadiu meziprojektu nebo nebyl splněn některý další požadavek nebo povinnost týkající se udělení povolení.

2. Příslušný orgán může omezit zákaz výdeje přípravku nebo jeho stažení z trhu na ty šarže, které jsou předmětem sporu.

#### Článek 118

1. Příslušný orgán členského státu pozastaví nebo zruší povolení výroby pro kategorii přípravků nebo všechny přípravky, jestliže některý z požadavků stanovených v článku 41 již není nadále plněn.

2. Kromě opatření uvedených v článku 117 může příslušný orgán pozastavit výrobu nebo dovoz léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí nebo pozastavit či zrušit povolení výroby pro kategorii přípravků nebo všechny přípravky, pokud nejsou dodrženy články 42, 46, 51 a 112.

#### Článek 119

Ustanovení této hlavy se vztahují na homeopatické léčivé přípravky s výhradou ustanovení čl. 14 odst. 3.

### HLAVA XII

#### STÁLÝ VÝBOR

#### Článek 120

Jakékoliv změny nezbytné k přizpůsobení přílohy 1 tak, aby bylo přihlédnuto k vědeckému a technickému pokroku, se přijmou postupem podle čl. 121 odst. 2.

#### Článek 121

1. Komisi je nápomocen Stálý výbor pro humánní léčivé přípravky pro přizpůsobení směrnic o odstraňování technických překážek obchodu v odvětví hromadně vyráběných léčivých přípravků technickému pokroku (dále jen „stálý výbor“).

2. Odkazuje-li se na tento odstavec, použijí se články 5 a 7 rozhodnutí 1999/468/ES s ohledem na článek 8 uvedeného rozhodnutí.

Lhůta uvedená v čl. 5 odst. 6 rozhodnutí 1999/468/ES je tři měsíce.

3. Stálý výbor přijme svůj jednací řád.

### HLAVA XIII

#### OBECNÁ USTANOVENÍ

#### Článek 122

Členské státy učiní veškerá vhodná opatření, aby si dané příslušné orgány navzájem sdělily takové informace, které jsou potřebné k zaručení toho, že jsou plněny požadavky pro povolení výroby nebo registrace.

Na základě zdůvodněné žádosti předají členské státy neprodleně příslušnému orgánu jiného členského státu zprávy uvedené v čl. 111 odst. 3. Jestliže členský stát, který zprávy obdržel, po jejich posouzení usoudí, že nemůže přijmout závěry příslušných orgánů členského státu, ve kterém byla zpráva vypracována, informuje příslušné orgány o svých důvodech a může si vyžádat další informace. Dotyčné členské státy se vynasnaží, aby dosáhly dohody. V případě závažných názorových rozdílů, je-li to nezbytné, informuje jeden z dotyčných členských států Komisi.

#### Článek 123

1. Každý členský stát učiní veškerá vhodná opatření, aby byla rozhodnutí o registraci, zamítnutí nebo zrušení registrace, zrušení rozhodnutí o zamítnutí nebo zrušení registrace, zákazu výdeje nebo stažení přípravku z trhu, společně s důvody, na nichž jsou taková rozhodnutí založena, neprodleně oznámena agentuře.

2. Držitel rozhodnutí o registraci je povinen neprodleně oznámit daným členským státům každé opatření, které přijal, aby pozastavil uvádění léčivého přípravku na trh nebo stáhl léčivý přípravek z trhu, společně s důvody pro toto opatření, pokud se týká účinnosti léčivého přípravku nebo ochrany veřejného zdraví. Členské státy zajistí, aby byla tato informace oznámena agentuře.

3. Členské státy zajistí, aby byly příslušné informace o opatření přijatém podle odstavců 1 a 2, které se může týkat ochrany veřejného zdraví ve třetích zemích, neprodleně oznámeny Světové zdravotnické organizaci a kopie zaslána agentuře.

4. Každý rok Komise zveřejní seznam léčivých přípravků, které jsou ve Společenství zakázány.

## Článek 124

Členské státy si navzájem sdělí veškeré informace nezbytné pro zaručení jakosti a bezpečnosti homeopatických léčivých přípravků vyráběných a uváděných na trh v rámci Společenství, a zejména informace uvedené v článcích 122 a 123.

## Článek 125

Ve všech rozhodnutích uvedených v této směrnici, která jsou přijata příslušným orgánem členského státu, se uvedou podrobné důvody, na nichž jsou rozhodnutí založena.

Takové rozhodnutí se oznámí dotyčné straně společně s informacemi o opravných prostředcích, které má k dispozici podle platných právních předpisů, a o lhůtě k použití takových prostředků.

Rozhodnutí o registraci a rozhodnutí o zrušení registrace každý členský stát zveřejní ve svém úředním tisku.

## Článek 126

Registrace léčivého přípravku nesmí být zamítnuta, pozastavena nebo zrušena z důvodů jiných, než které stanoví tato směrnice.

Žádné rozhodnutí týkající se pozastavení výroby nebo dovozu léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí, zákazu výdeje nebo stažení léčivého přípravku z trhu nesmí být přijato z důvodů jiných, než které stanoví články 117 a 118.

## Článek 127

1. Na žádost výrobce, vývozce nebo orgánů dovážející třetí země členské státy osvědčí, že výrobce léčivých přípravků je držitelem povolení výroby. Při vydávání takových osvědčení dodrží členské státy následující podmínky:

- a) přihlédnou k obvyklým správním opatřením Světové zdravotnické organizace;

- b) pro léčivé přípravky registrované na jejich území, které jsou určeny pro vývoz, dodají souhrn údajů o přípravku schválený podle článku 21.

2. Není-li výrobce držitelem rozhodnutí o registraci, předloží orgánům odpovědným za vydání osvědčení uvedeného v odstavci 1 prohlášení s vysvětlením, proč není rozhodnutí o registraci k dispozici.

## HLAVA XIV

## ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

## Článek 128

Směrnice 65/65/EHS, 75/318/EHS, 75/319/EHS, 89/342/EHS, 89/343/EHS, 89/381/EHS, 92/25/EHS, 92/26/EHS, 92/27/EHS, 92/28/EHS a 92/73/EHS, ve znění směrnic uvedených v části A přílohy II, se zrušují, aniž jsou dotčeny závazky členských států týkající se lhůt pro provedení stanovených v příloze II části B.

Odkazy na zrušené směrnice se považují za odkazy na tuto směrnici v souladu se srovnávací tabulkou v příloze III.

## Článek 129

Tato směrnice vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropských společenství*.

## Článek 130

Tato směrnice je určena členskými státním.

V Bruselu dne 6. listopadu 2001.

Za Evropský parlament

předsedkyně

N. FONTAINE

Za Radu

předseda

D. REYNERS

## PŘÍLOHA I

ANALYTICKÉ, FARMAKOLOGICKO-TOXIKOLOGICKÉ A KLINICKÉ STANDARDY A PROTOKOLY  
V OBLASTI ZKOUŠENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

## ÚVOD

Údaje a dokumentace přiložené k žádosti o registraci podle článku 8 a čl. 10 odst. 1 se předkládají ve čtyřech částech v souladu s požadavky stanovenými v této příloze a s přihlédnutím k pokynům zveřejněným Komisí v *Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropském společenství*, svazku 2: *Rady žadatelům o registraci humánních léčivých přípravků v členských státech Evropského společenství*.

Při sestavování registrační dokumentace k žádosti o registraci vezmou žadatelé v úvahu pokyny Společenství týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků zveřejněné Komisí v *Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropském společenství*, svazku 3: *Pokyny pro jakost, bezpečnost a účinnost humánních léčivých přípravků a jeho dodatků*.

Žádost musí obsahovat veškeré informace týkající se hodnocení daného léčivého přípravku, ať jsou pro přípravek příznivé, nebo nepříznivé. Zejména se uvedou všechny důležité podrobnosti o jakémkoliv neúplné nebo přerušené farmakologicko-toxikologické zkoušce nebo klinickém hodnocení, které se týkají léčivého přípravku. Mimo to musí být za účelem sledování vyhodnocování poměru prospěšnost/riziko po udělení registrace předložena příslušným orgánům jakákoliv změna údajů v registrační dokumentaci, jakákoliv nová informace neuvedená v původní žádosti a všechny zprávy o farmakovigilanci.

V obecných oddílech této přílohy jsou uvedeny požadavky pro všechny kategorie léčivých přípravků; jsou doplněny oddíly obsahujícími dodatečné zvláštní požadavky pro radiofarmaka a pro biologické léčivé přípravky, jako jsou imunologické léčivé přípravky a léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy. Dodatečné zvláštní požadavky pro biologické léčivé přípravky se rovněž vztahují na léčivé přípravky získané procesy zmíněnými v části A a první odrážce části B přílohy k nařízení (EHS) č. 2309/93.

Členské státy také zajistí, aby byly všechny zkoušky na zvířatech prováděny podle směrnice Rady 86/609/EHS ze dne 24. listopadu 1986 o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se ochrany zvířat používaných pro pokusné a jiné vědecké účely<sup>(1)</sup>.

## ČÁST 1

## SOUHRN REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE

## A. Správní údaje

Léčivý přípravek, který je předmětem žádosti, je identifikován názvem a názvem účinné látky či látek společně s lékovou formou, způsobem podání, silou a konečnou úpravou včetně balení.

Uvede se jméno a adresa žadatele společně se jménem a adresou výrobců a míst, která jsou zapojena v různých stupních výroby (včetně výrobce konečného přípravku a výrobce či výrobců účinné látky či látek), a případně se jménem a adresou dovozce.

Žadatel uvede počet svazků dokumentace předložených s žádostí, a pokud jsou poskytovány i vzorky, vyznačí jaké.

K správním údajům se připojí kopie povolení výroby podle článku 40 společně se seznamem zemí, ve kterých byla udělena registrace, kopiemi všech souhrnů údajů o přípravku podle článku 11, jak byly schváleny členskými státy, a seznamem zemí, ve kterých byla žádost předložena.

## B. Souhrn údajů o přípravku

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku v souladu s článkem 11.

(<sup>1</sup>) Úř. věst. L 358, 18.12.1986, s. 1.

Dále žadatel poskytne vzorky nebo návrhy obalů, označení na obalu a příbalové informace daného léčivého přípravku.

### C. Zprávy odborníků

Podle čl. 12 odst. 2 musí být poskytnuty zprávy odborníků k chemické, farmaceutické a biologické dokumentaci, farmakologicko-toxikologické dokumentaci a klinické dokumentaci.

Zpráva odborníka musí obsahovat kritické zhodnocení jakosti léčivého přípravku a pokusů provedených na zvířatech a lidech a uvádět veškeré údaje důležité pro hodnocení. Musí být sepsána tak, aby umožnila čtenáři správně pochopit vlastnosti, jakost, navržené specifikace a kontrolní metody, bezpečnost, účinnost, výhody a nevýhody léčivého přípravku.

Všechny důležité údaje se shrnou v dodatku ke zprávě odborníka, včetně úpravy do tabulek nebo grafů, je-li to možné. Zpráva odborníka a souhrny musí obsahovat přesné křížové odkazy na informace obsažené v hlavní dokumentaci.

Každá zpráva odborníka musí být připravena kvalifikovanou a zkušenou osobou. Musí být odborníkem podepsána a datována a ke zprávě musí být připojena krátká informace o vzdělání a profesních zkušenostech odborníka. Uvede se profesní vztah odborníka k žadateli.

## ČÁST 2

### CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ ZKOUŠENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Všechny zkušební postupy musí odpovídat současnému stavu vědeckého pokroku a musí být validovány; předloží se výsledky validačních studií.

Všechny zkušební postupy musí být popsány dostatečně přesně a podrobně, aby byly reprodukovatelné při kontrolních zkouškách prováděných na žádost příslušného orgánu; jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity, musí být dostatečně podrobně popsány, případně s příloženým nákresem. Složení laboratorních činidel se v případě potřeby doplní způsobem přípravy. V případě zkušebních postupů uvedených v *Evropském lékopise* nebo lékopise členského státu může být tento popis nahrazen přesným odkazem na daný lékopis.

#### A. Kvalitativní a kvantitativní údaje o složkách

Údaje a dokumentace, které musí být přiloženy k žádostem o registraci podle čl. 8 odst. 3 písm. c), se předkládají v souladu s následujícími požadavky.

##### 1. Kvalitativní údaje

##### 1.1 „Kvalitativními údaji“ o všech složkách léčivého přípravku se rozumí označení nebo popis

- účinné látky či účinných látek,
- pomocné látky či pomocných látek bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně barviv, konzervačních látek, adjuvans, stabilizátorů, zahušťovadel, emulgátorů, látek pro úpravu chuti a vůně atd.,
- složek vnější vrstvy léčivých přípravků určených k požití nebo jinému podání pacientovi – tobolky, želatinové tobolky, rektální tobolky atd.

Tyto údaje se doplní jakýmkoliv důležitými údaji o vnitřním obalu a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude léčivý přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány.

##### 1.2 V souvislosti s kitem pro radionuklidy, který má být radioaktivně značen po dodání výrobcem, se považuje za účinnou látku ta složka, která je určena jako nosič nebo k vazbě radionuklidu. Uvedou se podrobnosti o zdroji radionuklidu. Dále se uvedou všechny sloučeniny podstatné pro radioaktivní značení.

V generátoru se považují za účinné látky jak mateřský, tak dceřiný radionuklid.

2. „Obvyklou terminologií“, která se má používat při popisu složek léčivých přípravků, se bez dotčení ostatních ustanovení čl. 8 odst. 3 písm. c) rozumí
- v případě látek uvedených v *Evropském lékopise* nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise jednoho z členských států, hlavní název příslušné monografie s odkazem na daný lékopis,
  - v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací, který může být provázen jiným nechráněným názvem, nebo, pokud tyto názvy neexistují, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název nebo přesné vědecké označení, se popisují údaji o tom, jak a z čeho se připravují, s případným doplněním jakýchkoliv jiných důležitých podrobností,
  - v případě barviv označení „E“ kódem, který je jim přidělen směrnicí Rady 78/25/EHS ze dne 12. prosince 1977 o sblížování pravidel členských států týkajících se barviv, která mohou být přidávána do léčivých přípravků <sup>(1)</sup>.

### 3. *Kvantitativní údaje*

- 3.1 Při uvádění „kvantitativních údajů“ o účinných látkách léčivých přípravků je nezbytné udat pro každou účinnou látku podle dané lékové formy hmotnost nebo počet jednotek biologické účinnosti, a to buď v jednotce pro dávkování, nebo v jednotce hmotnosti či objemu.

Jednotky biologické účinnosti se používají pro látky, které nemohou být chemicky definovány. Pokud byla definována Světovou zdravotnickou organizací, používá se mezinárodní jednotka biologické účinnosti. Nebyla-li definována mezinárodní jednotka, vyjádří se jednotky biologické účinnosti tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti látek.

Je-li to možné, uvede se biologická účinnost na jednotku hmotnosti.

Tyto informace se doplní

- v případě injekčních přípravků hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé účinné látky v jednom vnitřním obalu s přihlédnutím k využitelnému objemu přípravku, případně po rekonstituci,
  - v případě léčivých přípravků podávaných po kapkách hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé účinné látky obsaženými v počtu kapek odpovídajícím 1 ml nebo 1 g přípravku,
  - v případě sirupů, emulzí, granulovaných přípravků a jiných lékových forem podávaných v odměřeném množství hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé účinné látky v odměřeném množství.
- 3.2 Účinné látky přítomné ve formě sloučenin nebo derivátů se kvantitativně popisují jejich celkovou hmotností, a pokud je to nezbytné nebo důležité, hmotností účinné části nebo částí molekuly.
- 3.3 U léčivých přípravků obsahujících účinnou látku, která je v některém členském státě poprvé předmětem žádosti o registraci, se systematicky vyjadřuje obsah účinné látky, jde-li o sůl nebo hydrát, hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly. Kvantitativní složení všech léčivých přípravků následně registrovaných v členských státech musí být pro tutéž účinnou látku uvedeno stejným způsobem.
- 3.4 U alergenových přípravků se vyjadřují kvantitativní údaje v jednotkách biologické účinnosti, kromě dobře definovaných alergenových přípravků, pro něž může být koncentrace vyjádřena hmotností na jednotku objemu.
- 3.5 Požadavek podle bodu 3.3, aby byl obsah účinných látek vyjadřován hmotností účinných částí, neplatí pro radiofarmaka. Pro radionuklidy se vyjadřuje radioaktivita v jednotkách becquerel k danému datu a případně času s odkazem na časové pásmo. Uvede se typ záření.

### 4. *Farmaceutický vývoj*

- 4.1 Mělo by být poskytnuto vysvětlení volby složení, složek a vnitřního obalu a zamýšlené funkce pomocných látek v konečném přípravku. Toto vysvětlení se doloží vědeckými údaji o farmaceutickém vývoji. Uvede se nadsazení během výroby s jeho zdůvodněním.

<sup>(1)</sup> Úř. věst. L 11, 14.1.1978, s. 18. Směrnice naposledy pozměněná aktem o přistoupení z roku 1985.

4.2 U radiofarmak by měla být zvážena chemická/radiochemická čistota a její vztah k biologické distribuci.

#### B. Popis způsobu výroby

1. Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci podle čl. 8 odst. 3 písm. d) se uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň

- zmínku o různých stupních výroby, aby bylo možno posoudit, zda by procesy použité při výrobě lékové formy mohly způsobit nežádoucí změnu složek,
- v případě kontinuální výroby úplné podrobnosti týkající se opatření provedených k zajištění homogenity konečného přípravku,
- skutečné složení výrobní šarže s kvantitativními údaji o všech použitých látkách; množství pomocných látek však mohou být vyjádřena přibližně, pokud to vyžaduje léková forma; musí být zmíněny všechny látky, které mohou v průběhu výroby vymizet; jakékoliv nadsazení se musí uvést a zdůvodnit,
- uvedení stupňů výroby, ve kterých se provádí odběr vzorků pro kontrolní zkoušky v průběhu výrobního procesu, pokud jiné údaje v dokumentaci přiložené k žádosti ukazují, že jsou takové zkoušky nezbytné pro kontrolu jakosti konečného přípravku,
- experimentální studie validující výrobní proces, pokud se používá nestandardního způsobu výroby nebo pokud je způsob výroby pro přípravek zásadní,
- pro sterilní přípravky podrobnosti o používaných procesech sterilizace a/nebo aseptických postupech.

2. V případě kitů pro radionuklidy zahrnuje popis způsobu výroby též podrobnosti o výrobě kitu a podrobnosti o jeho doporučeném konečném zpracování na radioaktivní léčivý přípravek.

V případě radionuklidů se vysvětlí příslušná jaderná reakce.

#### C. Kontrola výchozích surovin

1. Pro účely tohoto oddílu se „výchozími surovinami“ rozumějí všechny složky léčivého přípravku a případně jeho vnitřního obalu, jak je uvedeno výše v oddílu A bodu 1.

V případě

- účinné látky, která není popsána v *Evropském lékopise* nebo v lékopise členského státu, nebo
- účinné látky, která je popsána v *Evropském lékopise* nebo v lékopise členského státu, pokud je vyrobena způsobem, jenž může zanechat nečistoty neuvedené v lékopisné monografii, a pro kterou je monografie pro kontrolu její jakosti nedostatečná,

která je vyráběna osobou odlišnou od žadatele, může žadatel zařídit, aby podrobný popis způsobu výroby, kontroly jakosti během výroby a validace procesu byly dodány výrobcem účinné látky přímo příslušným orgánům. V tomto případě však výrobce poskytne žadateli veškeré údaje, které mohou být pro žadatele nezbytné, aby převzal odpovědnost za léčivý přípravek. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že zajistí shodu mezi jednotlivými šaržemi a nezmění výrobní proces nebo specifikace, aniž by informoval žadatele. Dokumentace a údaje přikládáné k žádosti o takovou změnu se dodají příslušným orgánům.

Údaje a dokumenty přiložené k žádosti o registraci podle čl. 8 odst. 3 písm. h) a i) a čl. 10 odst. 1 musí obsahovat výsledky zkoušek, včetně analýz šarží zejména účinných látek, týkajících se kontroly jakosti všech použitých složek. Údaje a dokumenty se předkládají v souladu s následujícími ustanoveními.

1.1 Výchozí suroviny uvedené v lékopisech

Monografie *Evropského lékopisu* se použijí pro všechny látky, které jsou v něm uvedeny.

Pokud jde o ostatní látky, může každý členský stát požadovat dodržování svého vlastního lékopisu s ohledem na přípravky vyráběné na jeho území.

Jsou-li složky v souladu s požadavky *Evropského lékopisu* nebo lékopisu jednoho z členských států, považují se ustanovení čl. 8 odst. 3 písm. h) za splněná. V tomto případě může být popis analytických metod nahrazen podrobným odkazem na daný lékopis.

Pokud však byla výchozí surovina uvedena v *Evropském lékopise* nebo v lékopise členského státu připravena způsobem, jenž může zanechat nečistoty, které nejsou pokryté lékopisnou monografií, musí být tyto nečistoty a jejich nejvyšší přípustné limity uvedeny a musí být popsán vhodný zkušební postup.

Barviva musí ve všech případech splňovat požadavky směrnice 78/25/EHS.

Rutinní zkoušky prováděné u každé šarže výchozích surovin musí odpovídat těm, které jsou uvedeny v žádosti o registraci. Jestliže jsou používány jiné zkoušky než ty, které jsou uvedeny v lékopise, musí být předložen důkaz, že výchozí suroviny splňují požadavky na jakost podle daného lékopisu.

V případech, kdy by specifikace uvedená v monografii *Evropského lékopisu* nebo v lékopise členského státu mohla být nedostatečná pro zajištění jakosti látky, mohou příslušné orgány požadovat od osoby odpovědné za uvedení přípravku na trh vhodnější specifikace.

Příslušné orgány informují orgány odpovědné za daný lékopis. Držitel rozhodnutí o registraci poskytne orgánům příslušného lékopisu podrobnosti o údajné nedostatečnosti a o použitých doplňujících specifikacích.

V případech, kdy není výchozí surovina popsána ani v *Evropském lékopise*, ani v lékopise členského státu, může být uznán soulad s monografií lékopisu třetí země; v takových případech předloží žadatel kopii monografie, v případě potřeby společně s validací zkušebních postupů obsažených v monografii a případně s překladem.

## 1.2 Výchozí suroviny neuvedené v lékopise

Složky, které nejsou uvedeny v žádném lékopise, se popisují formou monografie s těmito body:

- a) název látky splňující požadavky oddílu A bodu 2 musí být doplněn všemi obchodními nebo vědeckými synonymy;
- b) definice látky uvedená formou podobnou té, která je používána v *Evropském lékopise*, musí být provázena všemi nezbytnými vysvětlujícími důkazy, zejména týkajícími se v případě potřeby molekulové struktury; musí být přiložen vhodný popis způsobu syntézy. Pokud mohou být látky popsány pouze způsobem jejich výroby, měl by být popis dostatečně podrobný, aby charakterizoval látku, která je stálá jak svým složením, tak svými účinky;
- c) způsoby identifikace mohou být popsány formou úplných postupů používaných pro výrobu látky a formou zkoušek, které by měly být prováděny rutinně;
- d) zkoušky na čistotu se popisují ve vztahu k celkovému množství očekávaných nečistot, zejména těch, které mohou mít škodlivý účinek, a případně těch, které by s ohledem na kombinaci látek, jichž se žádost týká, mohly nežádoucím způsobem ovlivnit stabilitu léčivého přípravku nebo zkreslit analytické výsledky;
- e) s ohledem na komplexní látky rostlinného nebo živočišného/lidského původu je nutné rozlišovat případ, kdy mnohonásobné farmakologické účinky činí chemickou, fyzikální nebo biologickou kontrolu hlavních složek nezbytnou, a případ látek obsahujících jednu nebo více skupin složek s podobnou účinností, pro něž může být dovolena metoda stanovující celkový obsah;
- f) používá-li se surovina živočišného/lidského původu, musí se popsat opatření pro zajištění nepřítomnosti potenciálních patogenních agens;
- g) pro radionuklidy se uvádí povaha radionuklidu, totožnost izotopu, pravděpodobné nečistoty, nosič, použití a měrná aktivita;
- h) uvádějí se všechna zvláštní opatření, která mohou být nezbytná při skladování výchozí suroviny, a v případě potřeby maximální doba skladování před opakovaným zkoušením.

### 1.3 Fyzikálně-chemické vlastnosti, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost

Následující informace o účinných látkách, ať jsou, či nejsou uvedeny v lékopisech, se předkládají jako součást obecného popisu účinných látek, pokud na nich závisí biologická dostupnost léčivého přípravku:

- krystalická forma a koeficienty rozpustnosti,
- velikost částic, případně pokteré jsou povoleny po rozmělnění,
- stupeň solvatace,
- rozdělovací koeficient olej/voda <sup>(1)</sup>.

První tři odrážky se nepoužijí pro látky užívané pouze v roztoku.

### 2. Pro biologické léčivé přípravky, jako jsou imunologické léčivé přípravky a léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy, platí požadavky tohoto odstavce.

Pro účely tohoto odstavce se výchozími surovinami rozumějí jakékoliv látky používané při výrobě léčivého přípravku; zahrnují složky léčivého přípravku a případně jeho vnitřního obalu, jak je uvedeno výše v oddílu A bodu 1, stejně jako zdroje surovin, jako jsou mikroorganismy, tkáně rostlinného nebo živočišného původu, buňky nebo tekutiny (včetně krve) lidského nebo živočišného původu a biotechnologické buněčné konstrukty. Musí být popsán a doložen původ a historie výchozích surovin.

Popis výchozí suroviny musí zahrnovat výrobní strategii, purifikační/inaktivační postupy s jejich validací a veškeré kontrolní postupy v průběhu výrobního procesu určené k zajištění jakosti, bezpečnosti a shody mezi jednotlivými šaržemi konečného přípravku.

#### 2.1 Jsou-li používány buněčné banky, je nutno prokázat, že vlastnosti buněk v pasáži použité pro výrobu a v pasáži následující zůstaly nezměněny.

#### 2.2 Inokula, buněčné banky, směsi séra nebo plazmy a další suroviny biologického původu a, je-li to možné, zdroje surovin musí být zkoušeny na nepřítomnost cizích *agens*.

Pokud je přítomnost potenciálně patogenních cizích *agens* nevyhnutelná, lze příslušnou surovinu použít jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci, což musí být validováno.

#### 2.3 Výroba vakcín musí být, je-li to možné, založena na systému jednotné inokulace a na zavedených buněčných bankách; pro séra musí být používány definované směsi výchozích surovin.

Pro bakteriální a virové vakcíny musí být vlastnosti infekčního *agens* prokázány v inokulu. Pro živé vakcíny musí být dále prokázána stabilita vlastností infekčního *agens* v inokulu v oslabení; pokud to není prokázáno dostatečně, musí být vlastnosti v oslabení prokázány též ve stadiu výroby.

#### 2.4 U alergenových přípravků musí být popsány specifikace a kontrolní metody pro zdroje surovin. Popis musí obsahovat údaje o odběru, předběžné úpravě a skladování.

#### 2.5 U léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo plazmy musí být popsán a doložen původ a kritéria a postupy pro odběr, přepravu a skladování zdroje suroviny.

Musí být používány definované směsi zdrojů surovin.

### 3. U radiofarmak zahrnují výchozí suroviny ozařované terče.

### D. Zvláštní opatření týkající se prevence přenosu zvířecích spongiformních encefalopatií

Žadatel musí prokázat, že léčivý přípravek je vyroben v souladu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu *agens* zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Evropskou komisí ve svazku 3 své publikace *Pravidla pro léčivé přípravky v Evropském společenství*.

<sup>(1)</sup> Příslušné orgány mohou též požadovat hodnoty pK a pH, pokud tyto informace považují za podstatné.



**E. Kontrolní zkoušky prováděné ve stadiu meziproductů výrobního procesu**

1. Údaje a dokumenty přiložené k žádosti o registraci podle čl. 8 odst. 3 písm. h) a i) a čl. 10 odst. 1 této směrnice obsahují údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které mohou být prováděny při výrobě ve stadiu meziproductu za účelem zajištění souladu technických charakteristik a výrobního procesu.

Tyto zkoušky jsou nezbytné pro ověření shody léčivého přípravku se složením, pokud žadatel výjimečně navrhne analytický postup pro zkoušení konečného přípravku, který nezahrnuje stanovení obsahu všech účinných látek (nebo všech pomocných látek, které podléhají stejným požadavkům jako účinné látky).

Totéž platí, pokud kontrola jakosti konečného přípravku závisí na kontrolních zkouškách v průběhu výrobního procesu, zejména jestliže je léčivý přípravek v podstatě definován svým způsobem výroby.

2. Pro biologické léčivé přípravky, jako jsou imunologické léčivé přípravky a léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy, slouží postupy a kritéria přijatelnosti zveřejněná jako doporučení Světové zdravotnické organizace (*Požadavky pro biologické látky*) jako pokyny pro všechny kontroly výrobních stupňů, které nejsou uvedeny v *Evropském lékopise* ani v lékopise některého členského státu.

U inaktivovaných nebo detoxikovaných vakcín je nutno ověřit účinnou inaktivaci nebo detoxikaci během každého výrobního cyklu, pokud není tato kontrola závislá na zkoušce, pro kterou je dostupnost vnímavých zvířat omezená. V tomto případě se zkouška provádí, dokud se nedosáhne konzistentní výroby a nestanoví se korelace s vhodnými kontrolami v průběhu výrobního procesu, a poté se vhodnými kontrolami v průběhu výrobního procesu nahradí.

3. U modifikovaných nebo adsorbovaných alergenů musí být alergenové přípravky kvalitativně a kvantitativně charakterizovány při výrobě ve stadiu meziproductu, a to co nejpozději ve výrobním procesu.

**F. Kontrolní zkoušky konečného přípravku**

1. Pro kontrolu konečného výrobku zahrnuje šarže léčivého přípravku všechny jednotky lékové formy, které jsou vyrobeny z téhož počátečního množství surovin a prošly stejnou řadou výrobních a/nebo sterilizačních operací, nebo v případě kontinuálního výrobního procesu všechny jednotky vyrobené v daném časovém intervalu.

V žádosti o registraci se uvedou ty zkoušky, které jsou rutinně prováděny u každé šarže konečného přípravku. Musí být uvedena četnost zkoušek, které nejsou prováděny rutinně. Uvedou se limity pro propouštění.

Údaje a dokument přiložené k žádosti o registraci podle čl. 8 odst. 3 písm. h) a i) a čl. 10 odst. 1 této směrnice obsahují údaje týkající se kontrolních zkoušek konečného přípravku při propouštění. Předkládají se v souladu s následujícími požadavky.

Ustanovení monografií pro lékové formy, imunologické přípravky, vakcíny a radiofarmaka *Evropského lékopisu*, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, lékopisu členského státu, se použijí pro všechny přípravky, které jsou v nich definované. Pro veškeré kontroly biologických léčivých přípravků, jako jsou imunologické přípravky a léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy, které nejsou uvedené v *Evropském lékopise* ani v lékopise členského státu, slouží jako pokyny postupy a kritéria přijatelnosti zveřejněná jako doporučení Světové zdravotnické organizace (*Požadavky na biologické látky*).

Pokud jsou použity jiné zkušební postupy a limity, než jsou uvedeny v monografiích *Evropského lékopisu*, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise členského státu, musí být předložen důkaz, že by konečný přípravek, pokud by byl zkoušen podle daných monografií, splňoval požadavky na jakost daného lékopisu pro příslušnou lékovou formu.

**1.1 Obecné vlastnosti konečného výrobku**

Určité zkoušky obecných vlastností přípravku musí být vždy zařazeny mezi zkoušky konečného přípravku. Tyto zkoušky, jsou-li použitelné, se týkají kontroly průměrných hmotností a maximálních odchylek, mechanických, fyzikálních a mikrobiologických zkoušek, organoleptických vlastností, fyzikálních vlastností, jako jsou hustota, pH, index lomu atd. Pro každou z těchto vlastností musí žadatel určit standardy a přípustné limity pro každý jednotlivý případ.

Podmínky zkoušek, případně používaná zařízení/přístroje a standardy musí být přesně a podrobně popsány, pokud nejsou uvedeny v *Evropském lékopise* nebo v lékopise členských států; totéž platí v případech, kdy nejsou metody předepsané těmito lékopisy použitelné.

Dále musí být pevné lékové formy pro podání ústy podrobeny *in vitro* studiím uvolňování a rychlosti disoluce účinné látky nebo látek; tyto studie musí být provedeny také při jiném způsobu podání, jestliže to příslušné orgány daného členského státu považují za nezbytné.

## 1.2 Identifikace a stanovení obsahu účinné látky či látek

Identifikace a stanovení obsahu účinné látky či účinných látek se provedou buď u průměrného reprezentativního vzorku výrobní šarže, nebo u určitého počtu jednotek pro dávkování analyzovaných jednotlivě.

Pokud pro to není dostatečné zdůvodnění, nesmí maximální přijatelná odchylka obsahu účinné látky v konečném přípravku přesahovat v okamžiku výroby  $\pm 5\%$ .

Na základě zkoušek stability musí výrobce navrhnout a zdůvodnit maximální přípustné rozmezí pro obsah účinné látky v konečném přípravku na konci navržené doby použitelnosti.

V určitých výjimečných případech zvláště složitých směsí, pokud by stanovení obsahu účinných látek, které jsou velmi početné nebo přítomné ve velmi nízkých množstvích, vyžadovalo složité, obtížně proveditelné zkoušení každé výrobní šarže, může být stanovení obsahu jedné nebo více účinných látek v konečném přípravku vynecháno za výslovné podmínky, že jsou taková stanovení prováděna při výrobě ve stadiu meziproduktů. Toto upuštění nesmí být rozšířeno na charakterizaci daných látek. Tento zjednodušený postup musí být doplněn metodou kvantitativního hodnocení umožňující příslušným orgánům ověřit shodu léčivého přípravku s jeho specifikací poté, co byl uveden na trh.

Biologické stanovení obsahu *in vivo* nebo *in vitro* je povinné, pokud fyzikálně-chemické metody nemohou poskytnout dostatečné informace o jakosti přípravku. Takové stanovení obsahu zahrnuje pokud možno referenční materiály a statistickou analýzu umožňující výpočet mezí spolehlivosti. Pokud tyto zkoušky nemohou být provedeny s konečným přípravkem, mohou být provedeny při výrobě ve stadiu meziproduktů, a to co nejpozději ve výrobním procesu.

Pokud údaje uvedené v oddíle B ukazují, že při výrobě léčivého přípravku je použito významného nadsazení účinné látky, musí popis kontrolních zkoušek konečného přípravku případně obsahovat chemické a v případě potřeby toxikologicko-farmakologické zhodnocení změn, kterými tato látka prochází, a případně charakterizaci a/nebo stanovení obsahu rozkladných produktů.

## 1.3 Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

Pokud je to nutné, pomocná látka či pomocné látky podléhají alespoň zkouškám totožnosti.

Zkušební postup navržený pro identifikaci barviv musí umožnit ověření, že jsou takové látky uvedeny v seznamu přiloženém ke směrnici 78/25/EHS.

Určení horního a spodního limitu pro konzervační látky a horního limitu pro jakoukoliv jinou pomocnou látku, která může nepříznivě ovlivnit fyziologické funkce, je povinné; určení horního a spodního limitu je povinné pro pomocnou látku, jestliže může ovlivnit biologickou dostupnost účinné látky, ledaže je biologická dostupnost zaručena jinými vhodnými zkouškami.

## 1.4 Zkoušky bezpečnosti

1. Kromě toxikologicko-farmakologických zkoušek předložených se žádostí o registraci musí být údaje o zkouškách bezpečnosti, jako je sterilita, bakteriální endotoxin, pyrogenita a místní snášenlivost u zvířat, zahrnuty mezi analytické údaje, pokud se takové zkoušky musí provádět rutinně pro ověření jakosti přípravku.
2. Pro veškeré kontroly biologických léčivých přípravků, jako jsou imunologické léčivé přípravky a léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy, které nejsou uvedené v *Evropském lékopise* ani v lékopise členského státu, slouží jako pokyny postupy a kritéria přijatelnosti zveřejněné jako doporučení Světové zdravotnické organizace (*Požadavky na biologické látky*).

3. U radiofarmak musí být popsána radionuklidová čistota, radiochemická čistota a měrná aktivita. Pro obsah radioaktivity by neměla odchylka od aktivity uvedené v označení na obalu přesahovat  $\pm 10\%$ .

U generátorů jsou požadovány podrobnosti o zkoušení mateřského a dceřiného radionuklidu. Pro eluáty generátoru musí být předloženy zkoušky pro mateřské radionuklidy a pro další složky generátorového systému.

U kitů musí specifikace konečného přípravku obsahovat zkoušky účinku přípravků po radioaktivním značení. Musí být zahrnuty vhodné kontroly radiochemické a radionuklidové čistoty radioaktivně značené sloučeniny. Musí být uveden a stanoven obsah jakéhokoliv materiálu podstatného pro radioaktivní značení.

#### G. Zkoušky stability

1. Údaje a dokumenty přikládáné k žádosti o registraci podle čl. 8 odst. 3 písm. g) a h) musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky.

Uvede se popis zkoušek, na jejichž základě byly stanoveny doba použitelnosti, doporučené podmínky skladování a specifikace pro konec doby použitelnosti navržené žadatelem.

Pokud existuje možnost, že v konečném přípravku vznikají rozkladné produkty, musí je žadatel uvést a určit způsoby charakterizace a zkušební postupy.

Závěry musí obsahovat výsledky analýz odůvodňující navrženou dobu použitelnosti za doporučených podmínek skladování a specifikace konečného přípravku pro konec doby použitelnosti za těchto doporučených podmínek skladování.

Musí být uvedeno maximální přijatelné množství rozkladných produktů na konci doby použitelnosti.

Studie interakce mezi přípravkem a vnitřním obalem se předloží, pokud lze riziko takové interakce považovat za možné, zvláště pokud jde o injekční přípravky nebo aerosoly pro vnitřní použití.

2. Pokud u biologických léčivých přípravků, jako jsou imunologické léčivé přípravky a léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy, nemohou být zkoušky stability prováděny s konečnými přípravky, je přijatelné provádět zkoušky prokazující stabilitu při výrobě ve stadiu meziproduktů, a to co nejdříve ve výrobním procesu. Kromě toho by měla být stabilita konečného přípravku hodnocena za použití jiných sekundárních zkoušek.
3. U radiofarmak se uvede informace o stabilitě u radionuklidových generátorů, kitů pro radionuklidy a radioaktivně značených přípravků. Doloží se stabilita radiofarmak ve vícedávkových lahvičkách během používání.

### ČÁST 3

#### TOXIKOLOGICKÉ A FARMAKOLOGICKÉ ZKOUŠKY

##### 1. Úvod

1. Údaje a dokumentace přikládáné k žádosti o registraci podle č. 8 odst. 3 písm. i) a čl. 10 odst. 1 musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky.

Členské státy zajistí, aby byly zkoušky bezpečnosti prováděny ve shodě s ustanoveními týkajícími se správné laboratorní praxe uvedenými ve směrnici Rady 87/18/EHS<sup>(1)</sup> a 88/320/EHS<sup>(2)</sup>.

Toxikologické a farmakologické zkoušky musí ukázat

- a) možnou toxicitu přípravku a jakéhokoliv nebezpečné nebo nežádoucí toxické účinky, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití u lidí; tyto účinky by měly být hodnoceny ve vztahu k příslušným patologickým stavům;

<sup>(1)</sup> Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 29.

<sup>(2)</sup> Úř. věst. L 145, 11.6.1988, s. 35. Směrnice ve znění směrnice 90/18/EHS (Úř. věst. L 11, 13.1.1990, s. 37).

- b) farmakologické vlastnosti přípravku kvalitativně i kvantitativně vztažené k navrženému použití u lidí. Všechny výsledky musí být věrohodné a obecně použitelné. Kdykoliv je to vhodné, použijí se matematické a statistické postupy při navrhování experimentálních metod a při hodnocení výsledků.

Kromě toho je nezbytné, aby byla klinickým lékařům poskytnuta informace o léčebném potenciálu přípravku.

2. Pokud je léčivý přípravek určen pro topické použití, musí být vyhodnocena systémová absorpce, musí být také věnována náležitá pozornost možnému použití přípravku na porušenou kůži a případně absorpci přes další povrchy. Pouze pokud je prokázáno, že je systémová absorpce za těchto podmínek zanedbatelná, mohou být vynechány zkoušky systémové toxicity po opakovaných dávkách, zkoušky fetální toxicity a studie reprodukčních funkcí.

Je-li však v průběhu klinického hodnocení prokázána systémová absorpce, musí být provedeny zkoušky toxicity na zvířatech, pokud je to nezbytné včetně zkoušek fetální toxicity.

Ve všech případech musí být zvlášť pečlivě provedeny zkoušky místní snášenlivosti po opakovaném podání, včetně histologických hodnocení; musí být vyhodnocena možnost senzibilizace a v případech uvedených v kapitole II oddílu E této části musí být vyhodnocen karcinogenní potenciál.

3. Pro biologické léčivé přípravky, jako jsou imunologické léčivé přípravky a léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy, může být nezbytné přizpůsobit požadavky této části jednotlivým přípravkům; proto musí být prováděný program zkoušení zdůvodněn žadatelem.

Při vytváření programu zkoušení se vezmou v úvahu následující požadavky:

- všechny zkoušky vyžadující opakované podání přípravku musí být navrženy s ohledem na možné vyvolání tvorby protilátek a interferenci s nimi,
  - musí se zvážit hodnocení reprodukční funkce, embryonální/fetální a perinatální toxicity, mutagenního potenciálu a karcinogenního potenciálu. Jde-li o důsledky působení jiných složek než účinných látek, může validace jejich odstranění nahradit studii.
4. V případě radiofarmak se vezme v úvahu, že toxicita může být spojena s radiační dávkou. V diagnostice jde o následek použití radiofarmak; při léčbě jde o žádoucí vlastnost. Hodnocení bezpečnosti a účinnosti radiofarmak proto musí zohlednit požadavky na léčivé přípravky a aspekty radiační dosimetrie. Doloží se orgánová/tkáňová expozice radiaci. Odhady absorbované radiační dávky se vypočtou podle definovaného, mezinárodně uznávaného systému podle příslušné cesty podání.
5. Musí být hodnoceny toxikologické a farmakokinetické vlastnosti pomocné látky, která je poprvé použita ve farmaceutické oblasti.
6. Pokud existuje možnost významného rozkladu léčivého přípravku během jeho skladování, musí být zváženy toxikologické vlastnosti rozkladných produktů.

## II. PROVEDENÍ ZKOUŠEK

### A. Toxicita

#### 1. Toxicita po jedné dávce

Akutní zkouška představuje kvalitativní a kvantitativní studii toxických reakcí, které mohou být důsledkem jednorázového podání účinné látky nebo látek obsažených v léčivém přípravku, a to v poměru a fyzikálně-chemickém stavu, v jakém jsou přítomny ve skutečném přípravku.

Zkouška akutní toxicity musí být provedena na dvou či více druhích savců známého kmene, ledaže je možné odůvodnit použití jednoho druhu. Obvykle se použijí alespoň dvě různé cesty podání, jedna totožná nebo podobná té, která je navržena pro použití u lidí, a druhá zajišťující systémovou expozici látce.

Tato studie pokrývá pozorované příznaky včetně místních reakcí. Dobu, po kterou jsou zvířata zařazena do zkoušky pozorována, stanoví zkoušející tak, aby byla dostatečná pro odhalení poškození nebo zotavení orgánů či tkání; obvyklá doba je 14 dnů, nejméně však 7 dnů, přičemž nesmí být zvířata vystavena prodlouženému utrpení. Zvířata uhynulá během období sledování by měla být předmětem pitvy stejně jako veškerá zvířata

přežijí do konce období sledování. Histopatologické vyšetření by se mělo zvážit u každého orgánu, který při pitvě vykazuje makroskopické změny. Ze zvířat použitých při zkoušce by se mělo získat maximální množství informací.

Zkoušky toxicity po jedné dávce by měly být provedeny tak, aby se odhalily příznaky akutní toxicity a vyhodnotila se pokud možno příčina smrti. U vhodných druhů by mělo být provedeno kvantitativní vyhodnocení přibližné letální dávky a získány informace o závislosti mezi dávkou a účinkem, přičemž se nepožaduje vysoká úroveň přesnosti.

Tyto studie mohou poukázat na pravděpodobné projevy akutního předávkování u člověka a mohou být užitečné pro navrhování studií toxicity vyžadujících opakované dávkování u vhodných druhů zvířat.

V případě kombinace účinných látek se studie musí provést tak, aby seověřilo, zda dochází či nedochází ke zvýšení toxicity nebo zda se objeví nové toxické účinky.

## 2. *Toxicita po opakovaných dávkách (subakutní nebo chronická toxicita)*

Zkoušky toxicity po opakovaných dávkách jsou určeny k odhalení jakýchkoli fyziologických a/nebo patologických změn vyvolaných opakovaným podáním hodnocené účinné látky nebo kombinace účinných látek a ke stanovení, jak tyto změny souvisí s dávkováním.

Obecně je žádoucí, aby byly provedeny dvě zkoušky: jedna krátkodobá, trvající dva až čtyři týdny, druhá dlouhodobá, jejíž trvání závisí na podmínkách klinického použití. Účelem této zkoušky je experimentálně stanovit rozmezí netoxických dávek přípravku a běžně trvá tři až šest měsíců.

U léčivých přípravků, které mají být podávány lidem pouze jednorázově, se provede jediná zkouška trvající dva až čtyři týdny.

Jestliže však s ohledem na předpokládanou délku užívání u lidí zkoušející shledá, že je třeba provést pokusy trvající delší nebo kratší dobu, než je uvedeno výše, musí pro to uvést dostatečné důvody.

Měly by být též uvedeny důvody pro zvolené dávky.

Zkoušky toxicity po opakovaných dávkách se provedou na dvou druhích savců, z nichž jeden nesmí být hlodavec. Výběr použité cesty či použitých cest podání závisí na zamýšleném léčebném použití a možnostech systémové absorpce. Způsob a frekvence podávání musí být jasně uvedeny.

Nejvyšší dávka by měla být zvolena tak, aby se ukázaly škodlivé účinky. Nižší dávky potom umožňují určit u zvířat snášenlivost přípravku.

Kdykoli je to možné, a vždy při pokusech na malých hlodavcích, musí být podmínky pokusu a kontrolní postupy uzpůsobeny závažnosti řešeného problému a musí umožnit stanovení mezí spolehlivosti.

Hodnocení toxických účinků je založeno na sledování chování, růstu, na hematologických a biochemických zkouškách, zejména těch, které se týkají mechanismu vylučování, a také na pitevních zprávách a průvodních histologických údajích. Výběr a rozsah každé skupiny zkoušek závisí na použitém druhu zvířete a na stavu vědeckého poznání v dané době.

V případě nových kombinací známých látek, které byly zkoušeny v souladu s ustanoveními této směrnice, mohou být dlouhodobé zkoušky, pokud zkoušky akutní či subakutní toxicity neprokázaly potenciaci nebo nové toxické účinky, vhodně pozměněny zkoušejícím, který musí předložit své důvody pro takové změny.

## B. **Hodnocení reprodukční funkce**

Pokud výsledky jiných zkoušek odhalí cokoli, co by nasvědčovalo škodlivým účinkům na potomstvo nebo poškození samičích či samičích reprodukčních funkcí, musí se provést vhodné zkoušky.

**C. Embryonální/fetální a perinatální toxicita**

Toto zkoušení zahrnuje prokázání toxických a zejména teratogenních účinků pozorovaných u plodu, poté co byla hodnocená látka podávána samicím v průběhu březosti.

Ačkoli tyto zkoušky měly dosud pouze omezenou předpovědní hodnotu s ohledem na využitelnost výsledků u lidí, předpokládá se, že poskytují důležitou informaci, pokud výsledky ukazují takové účinky, jako je resorpce a jiné anomálie.

Vynechání těchto zkoušek, buď proto, že léčivý přípravek nebude obvykle používán ženami, které mohou otěhotnět, nebo z jiných důvodů, musí být dostatečně zdůvodněno.

Studie embryonální/fetální toxicity se obvykle provádějí na dvou druzích savců, z nichž by jeden neměl být hlodavec. Peri- a postnatální studie se provedou alespoň na jednom druhu. Pokud je známo, že metabolismus léčivého přípravku je u určitého druhu podobný jako u člověka, je žádoucí zařadit tento druh. Je také žádoucí, aby jeden z druhů byl stejný jako ve studiích toxicity po opakovaných dávkách.

Podrobnosti zkoušky (počet zvířat, podávaná množství, časy podávání a kritéria pro hodnocení výsledků) závisí na stavu vědeckého poznání v době předložení žádosti a na úrovni statistické významnosti, kterou musí výsledky dosáhnout.

**D. Mutagenní potenciál**

Účelem studie mutagenního potenciálu je odhalit změny, které může látka způsobit v genetickém materiálu jedinců nebo buněk a které způsobují, že jsou potomci trvale a dědičně odlišní od svých předků. Tato studie je povinná pro jakoukoliv novou látku.

Počet a typy výsledků a kritéria pro jejich hodnocení závisí na stavu vědeckého poznání v době předložení žádosti.

**E. Karcinogenní potenciál**

Zkoušky k odhalení karcinogenního potenciálu jsou obvykle vyžadovány

- a) v případě látek chemicky blízkých známým karcinogenním nebo kokarcinogenním sloučeninám;
- b) v případě látek, které vykazaly podezřelé změny během dlouhodobých toxikologických zkoušek;
- c) v případě látek, které vykazaly podezřelé výsledky zkoušek mutagenního potenciálu nebo jiných krátkodobých zkoušek karcinogenity.

Takové zkoušky mohou být rovněž požadovány s ohledem na látky, které mají být obsaženy v léčivých přípravcích, u nichž je pravděpodobné, že budou podávány pravidelně po dlouhé období pacientova života.

Při stanovení podrobností zkoušek je nutné vzít v úvahu stav vědeckého poznání v době předložení žádosti.

**F. Farmakodynamika**

Tímto pojmem se rozumí změny funkcí fyziologických systémů způsobené léčivým přípravkem, ať jde o funkce obvyklé či experimentálně změněné.

Tato studie sleduje dva odlišné způsoby přístupu.

Za prvé, musí být dostatečně popsány účinky, na nichž je založeno doporučené použití v léčebné praxi. Výsledky se vyjádří kvantitativně (např. za použití křivek dávka-účinek, čas-účinek atd.) a, kdykoliv je to možné, ve srovnání s údaji týkajícími se látky, jejíž účinnost je známa. Pokud se udává, že látka má vyšší léčebnou účinnost, musí se rozdíl prokázat a musí se ukázat, že je statisticky významný.

Za druhé, zkoušející poskytne obecnou farmakologickou charakterizaci látky se zvláštním zřetelem na vedlejší účinky. Obecně by měly být hodnoceny hlavní funkce fyziologických systémů. Hodnocení musí být provedeno do větší hloubky, pokud se dávky, které mohou vyvolat vedlejší účinky, blíží dávkám vyvolávajícím hlavní účinek, pro které je látka navrhována.

Techniky pokusů, pokud nejde o standardní postupy, musí být popsány natolik podrobně, aby je bylo možné opakovat, a zkoušející musí ověřit jejich platnost. Výsledky pokusů musí být uvedeny jasně a, pokud je to u zkoušky potřebné, uvede se jejich statistická významnost.

Pokud není důkladně zdůvodněno jinak, hodnotí se všechny kvantitativní změny odpovědí, které jsou důsledkem opakovaného podání látky.

Zkoušky kombinací účinných látek mohou být odůvodněny buď farmakologickými předpoklady, nebo známami léčebného účinku.

V prvním případě musí farmakodynamická studie prokázat ty interakce, které mohou způsobit, že kombinace má význam v léčebném použití.

V druhém případě, pokud se vědecké zdůvodnění kombinace odvozuje z klinického hodnocení, musí zkoušky stanovit, zda mohou být očekávané účinky kombinace prokázány u zvířat, a musí být hodnocena alespoň významnost jakýchkoliv vedlejších účinků.

Jestliže kombinace obsahuje novou účinnou látku, musí být tato látka předem pečlivě studována.

#### G. Farmakokinetika

Farmakokinetikou se rozumí studie osudu účinné látky v organismu a zahrnuje studie absorpce, distribuce, biotransformace a vylučování látky.

Studie těchto různých fází může být provedena jak pomocí fyzikálních, chemických nebo biologických metod, tak sledováním skutečného farmakodynamického působení samotné látky.

Informace o distribuci a eliminaci (tj. biotransformaci a vylučování) jsou nezbytné ve všech případech, ve kterých jsou takové údaje nepostradatelné pro stanovení dávkování u lidí, a v případě chemoterapeutických látek (antibiotik atd.) a látek, jejichž použití je založeno na jejich jiných než farmakodynamických účincích (např. čtená diagnostika apod.).

Farmakokinetické hodnocení farmakologicky účinných látek je nezbytné.

V případě nových kombinací známých látek, které byly hodnoceny v souladu s ustanoveními této směrnice, nemusí být farmakokinetické studie vyžadovány, pokud zkoušky toxicity a klinické hodnocení zdůvodní jejich vynechání.

#### H. Místní snášenlivost

Účelem studií místní snášenlivosti je zjistit, zda jsou léčivé přípravky (jak účinné, tak pomocné látky) snášeny na místech těla, která mohou přijít do styku s přípravkem v důsledku jeho podání při klinickém použití. Strategie zkoušení musí být taková, aby jakékoliv mechanické účinky podání nebo čistě fyzikálně-chemické působení přípravku mohly být odlišeny od toxikologických a farmakodynamických účinků.

#### I. Dobře zavedené léčebné použití

Za účelem doložení, že složka či složky léčivého přípravku mají dobře zavedené léčebné použití s přijatelnou úrovní bezpečnosti podle čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu ii), se použijí tato zvláštní pravidla:

- Faktory, které musí být vzaty v úvahu při určení „dobře zavedeného léčebného použití“ složek léčivých přípravků, jsou doba, po kterou je látka používána, kvantitativní aspekty používání látky, stupeň vědeckého zájmu o používání látky (s ohlasem ve zveřejněné vědecké literatuře) a soulad vědeckých hodnocení. Proto mohou být pro určení „dobře zavedeného léčebného použití“ různých látek nezbytná různá časová období. V každém případě však doba požadovaná pro určení „dobře zavedeného léčebného použití“ složky léčivého přípravku nesmí být kratší než deset let od prvního systematického a dokumentovaného použití dané látky jako léčivého přípravku ve Společenství.

- b) Dokumentace předložená žadatelem by měla pokrýt všechny aspekty hodnocení bezpečnosti a musí obsahovat přehled příslušné literatury nebo na něj odkazovat, s přihlédnutím ke studiím před uvedením na trh a studiím po uvedení na trh a ke zveřejněné vědecké literatuře týkající se zkušeností ve formě epidemiologických studií, zejména srovnávacích epidemiologických studií. Předkládá se veškerá dokumentace, jak příznivá, tak nepříznivá.
- c) Zvláštní pozornost musí být věnována jakýmkoliv chybějícím informacím a musí být zdůvodněno, proč může být potvrzeno, že je prokázána přijatelná úroveň bezpečnosti, i když některé studie chybí.
- d) Zpráva odborníka musí vysvětlit závažnost všech předložených údajů týkajících se přípravku odlišného od přípravku, který má být uveden na trh. Musí se rozhodnout, zda může být posuzovaný přípravek považován za podobný přípravku, kterému bude udělena registrace navzdory existujícím rozdílům.
- e) Zkušenosti s jinými přípravky, které obsahují stejné složky, po uvedení na trh jsou zvláště důležité a žadatel by na ně měl klást zvláštní důraz.

#### ČÁST 4

### KLINICKÁ DOKUMENTACE

Údaje a dokumenty přikládá se k žádostem o registraci podle čl. 8 odst. 3 písm. i) a čl. 10 odst. 1 této směrnice musí být předloženy v souladu s následujícími ustanoveními.

Klinické hodnocení je jakákoliv systematická studie léčivých přípravků na lidech, ať jde o pacienty nebo zdravé dobrovolníky, za účelem odhalení nebo ověření účinků a/nebo zjištění jakéhokoliv nežádoucího účinku hodnocených přípravků a/nebo studie jejich absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování za účelem zjištění účinnosti a bezpečnosti přípravků.

Hodnocení žádosti o registraci je založeno na klinických hodnoceních, včetně klinicko-farmakologických hodnocení navržených za účelem stanovení účinnosti a bezpečnosti přípravku za běžných podmínek použití s ohledem na léčebné indikace pro použití u lidí. Výhody léčby musí převažovat nad možnými riziky.

#### A. **Obecné požadavky**

Klinické údaje, které se předkládají podle čl. 8 odst. 3 písm. i) a čl. 10 odst. 1, musí umožnit vytvoření dostatečně odůvodněného a vědecky ověřeného stanoviska o tom, zda léčivý přípravek splňuje kritéria pro udělení registrace. Z toho plyne, že základním požadavkem je předložení výsledků všech klinických hodnocení, jak příznivých, tak nepříznivých.

Klinickým hodnocením musí vždy předcházet přiměřené farmakologické a toxikologické zkoušky provedené u zvířat v souladu s požadavky části 3 této přílohy. Zkoušející se musí seznámit se závěry vyplývajícími z farmakologických a toxikologických studií, a proto mu musí žadatel poskytnout alespoň soubor informací pro zkoušejícího, který obsahuje všechny důležité informace známé před zahájením klinického hodnocení, včetně chemických, farmaceutických a biologických údajů, toxikologických, farmakokinetických a farmakodynamických údajů u zvířat a výsledků dřívějších klinických hodnocení s dostatečnými údaji pro zdůvodnění povahy, rozsahu a trvání navrženého hodnocení; úplné farmakologické a toxikologické zprávy musí být poskytnuty na vyžádání. Pro materiály lidského nebo živočišného původu se využijí všechny dostupné prostředky k zajištění bezpečnosti s ohledem na přenos infekčních agens před zahájením hodnocení.

#### B. **Provádění hodnocení**

##### 1. *Správná klinická praxe*

1.1 Všechny fáze klinického hodnocení, včetně studií biologické dostupnosti a bioekvivalence, musí být navrženy, prováděny a zaznamenávány v souladu se správnou klinickou praxí.

1.2 Všechna klinická hodnocení musí být prováděna v souladu s etickými zásadami stanovenými v platné verzi Helsinské deklarace. Zásadně musí být získán a doložen dobrovolně poskytnutý informovaný souhlas každého subjektu hodnocení.



Zadavatel a/nebo zkoušející musí předložit příslušné etické komisi k zaujetí stanoviska protokol hodnocení (včetně statistického plánu), použité metody a dokumentaci. Hodnocení nesmí být zahájena před obdržetím písemného stanoviska této komise.

- 1.3 Je nezbytné předem stanovit systematické písemné postupy pro organizaci, provádění, shromažďování údajů, dokumentaci a ověřování klinických hodnocení.
- 1.4 V případě radiofarmak se klinická hodnocení provádějí pod vedením lékaře, který má oprávnění používat radionuklidy pro lékařské účely.

## 2. Archivace

Osoba odpovědná za uvedení léčivého přípravku na trh musí učinit opatření pro archivaci dokumentace.

- a) Zkoušející zajistí uchování identifikačních kódů pacientů po dobu nejméně 15 let po ukončení nebo přerušení hodnocení.
- b) Záznamy o pacientech a další zdrojové údaje musí být uloženy po nejdéle dobu povolenou nemocnicí, institucí nebo soukromou praxí.
- c) Zadavatel nebo jiný vlastník údajů uchovává veškerou další dokumentaci týkající se hodnocení tak dlouho, dokud je přípravek registrován. Tato dokumentace zahrnuje
  - protokol včetně zdůvodnění, cílů a statistického plánu a metodologie hodnocení s podmínkami, za kterých je prováděno a řízeno, a podrobností o hodnoceném přípravku, referenčním léčivém přípravku a/nebo použitém placebu,
  - standardní operační postupy,
  - veškerá písemná stanoviska k protokolu a postupům,
  - soubor informací pro zkoušejícího,
  - formuláře záznamů každého subjektu hodnocení,
  - závěrečnou zprávu,
  - osvědčení o auditu, pokud jsou k dispozici.
- d) Závěrečnou zprávu uchovává zadavatel nebo další vlastník po dobu pěti let po skončení platnosti registrace přípravku.

Jakákoliv změna vlastnictví údajů musí být doložena.

Všechny údaje a dokumenty musí být zpřístupněny na žádost příslušných orgánů.

## C. Předkládání výsledků

1. Údaje o každém klinickém hodnocení musí být natolik podrobné, aby umožnily vytvoření objektivního úsudku:
  - protokol včetně zdůvodnění, cílů a statistického plánu a metodologie hodnocení s podmínkami, za kterých je prováděno a řízeno, a podrobností o použitém hodnoceném přípravku,
  - osvědčení o auditu, pokud jsou k dispozici,
  - seznam zkoušejících, přičemž u každého z nich musí být uvedeno jeho jméno, adresa, pracovní zařazení, kvalifikace a klinické povinnosti, místo, kde bylo hodnocení provedeno, a souhrn informací o každém jednotlivém pacientovi, včetně formulářů záznamů každého subjektu hodnocení,
  - závěrečnou zprávu podepsanou zkoušejícím a u hodnocení prováděných na více místech současně všemi zkoušejícími nebo koordinujícími (hlavními) zkoušejícími.
2. Výše uvedené údaje o klinických hodnoceních se předloží příslušným orgánům. Po dohodě s příslušnými orgány však žadatel může část těchto informací vynechat. Úplná dokumentace bude poskytnuta neprodleně na vyžádání.

3. Klinická pozorování se shrnou pro každé hodnocení a uvede se
  - a) počet a pohlaví léčených pacientů;
  - b) výběr a věkové složení skupin hodnocených pacientů a kontrolních skupin;
  - c) počet pacientů vyřazených předčasně z hodnocení a důvody pro takové vyřazení;
  - d) pokud byla kontrolovaná hodnocení provedena za výše uvedených podmínek, údaje o tom, zda kontrolní skupina
    - nebyla vůbec léčena,
    - dostávala placebo,
    - dostávala jiný léčivý přípravek se známým účinkem,
    - byla léčena jiným způsobem než pomocí léčivých přípravků;
  - e) četnost pozorovaných vedlejších účinků;
  - f) podrobnosti o pacientech, kteří mohou být vystaveni zvýšenému riziku, např. starší lidé, děti, ženy během těhotenství či menstruace nebo pacienti, jejichž fyziologický či patologický stav vyžaduje zvláštní pozornost;
  - g) parametry nebo kritéria hodnocení účinnosti a výsledky vztažené k těmto parametrům;
  - h) statistické hodnocení výsledků, pokud je vyžadováno plánem hodnocení, včetně variability.
4. Zkoušející vyjádří ve svých závěrech k hodnocení stanovisko k bezpečnosti přípravku za běžných podmínek použití, jeho snášenlivosti, jeho účinnosti a jakékoliv užitečné informace týkající se indikací, kontraindikací, dávkování a průměrného trvání léčby, stejně jako jakákoliv zvláštní opatření, která mají být přijata při léčbě, a klinické příznaky předávkování. Při sdělování výsledků studie prováděné na více místech současně vyjádří hlavní zkoušející jménem všech zúčastněných pracovišť ve svých závěrech stanovisko k bezpečnosti a účinnosti hodnoceného přípravku.
5. Zkoušející dále vždy uvede svá pozorování o
  - a) jakýchkoli příznacích návyku, závislosti nebo obtížného odvykání pacientů léčivému přípravku;
  - b) jakýchkoli pozorovaných interakcích s jinými současně podávanými léčivými přípravky;
  - c) kritériích, na jejichž základě se vyloučí určití pacienti z hodnocení;
  - d) všech úmrtích, která nastala během hodnocení nebo v období následného sledování.
6. Údaje o nové kombinaci léčivých látek musí být totožné s těmi, které jsou požadovány pro nové léčivé přípravky, a musí prokázat bezpečnost a účinnost kombinace.
7. Úplné nebo částečné vynechání údajů musí být vysvětleno. Pokud se v průběhu hodnocení vyskytnou neočekávané výsledky, musí být provedeny a vyhodnoceny další předklinické toxikologické a farmakologické zkoušky.

Jestliže je léčivý přípravek určen pro dlouhodobé podávání, předloží se údaje o jakékoliv změně farmakologického účinku po opakovaném podání a také se stanoví dlouhodobé dávkování.

#### D. **Klinická farmakologie**

##### 1. *Farmakodynamika*

Prokáže se farmakodynamický účinek vztažený k účinnosti, včetně

- vztahu dávky a odpovědi a jeho časového průběhu,
- zdůvodnění dávkování a podmínek podávání,
- způsobu účinku, pokud je to možné.

Popíše se farmakodynamické působení, které se nevztahuje k účinnosti.

Prokázání farmakodynamických účinků u lidí není samo o sobě dostačující ke zdůvodnění závěrů vztahujících se k jakémukoli potenciálnímu léčebnému účinku.

## 2. *Farmakokinetika*

Musí být popsány následující farmakokinetické charakteristiky:

- absorpce (rychlost a rozsah),
- distribuce,
- metabolismus,
- vylučování.

Musí být popsány klinicky významné charakteristiky, včetně důsledků údajů o kinetice pro schémata dávkování zejména u rizikových pacientů, a rozdíly mezi člověkem a živočišnými druhy použitými v předklinických studiích.

## 3. *Interakce*

Jestliže má být přípravek obvykle podáván současně s dalšími léčivými přípravky, uvedou se údaje o zkouškách s kombinovaným podáním provedených za účelem prokázání možné změny farmakologického účinku.

Pokud existují farmakodynamické a/nebo farmakokinetické interakce mezi látkou a jinými léčivými přípravky nebo látkami, jako jsou alkohol, kofein, tabák nebo nikotin, u nichž je pravděpodobné, že budou užitý současně, nebo pokud jsou takové interakce pravděpodobné, měly by být popsány a prodiskutovány, zejména z hlediska klinické závažnosti a vztahu k údajům o interakcích v souhrnu údajů o přípravku předloženém podle čl. 11 bodu 5.6.

## E. **Biologická dostupnost/bioekvivalence**

Ve všech případech, kdy je to nezbytné, musí být provedeno hodnocení biologické dostupnosti, např. pokud se terapeutická dávka blíží toxické dávce nebo pokud předchozí zkoušky odhalily anomálie, které se mohou vztahovat k farmakokinetickým vlastnostem, jako je variabilní absorpce.

Hodnocení biologické dostupnosti se dále provede, pokud je nezbytné prokázat bioekvivalenci pro léčivé přípravky uvedené v čl. 10 odst. 1 písm. a).

## F. **Klinická účinnost a bezpečnost**

1. Obecně se klinická hodnocení provádí jako „kontrolovaná klinická hodnocení“ a pokud možno randomizované; jakékoliv jiné uspořádání musí být zdůvodněno. Kontrolní léčba se při hodnocení bude lišit případ od případu a bude též záviset na etických úvahách; v některých případech může být tedy vhodnější porovnávat účinnost nového léčivého přípravku s účinností zavedeného léčivého přípravku s prokázaným léčebným účinkem spíše než s účinkem placeba.

Pokud je to možné, a zejména při hodnocení, při kterých nemůže být účinek přípravku objektivně měřen, musí být podniknuty kroky k vyloučení zkreslení, včetně způsobů randomizace a zaslepení.

2. Protokol hodnocení musí obsahovat důkladný popis použitých statistických metod, počet pacientů a důvody pro jejich zařazení (včetně výpočtů vypovídací síly hodnocení), hladinu významnosti, která má být použita, a popis statistické jednotky. Musí být doložena opatření přijatá k vyloučení zkreslení, zejména způsoby randomizace. Zahrnutí velkého počtu subjektů do hodnocení nesmí být považováno za dostatečnou náhradu řádně kontrolovaného hodnocení.
3. Klinická tvrzení o účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku za běžných podmínek použití, jež nejsou vědecky podložena, nemohou být přijata jako platný důkaz.

4. Hodnota údajů o účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku za běžných podmínek použití se výrazně zvýší, jestliže takové údaje pocházejí od několika kvalifikovaných zkoušejících pracujících nezávisle.
5. Pro vakcíny a séra mají rozhodující význam imunologický stav a věk hodnocené populace a místní epidemiologické podmínky a musí být během hodnocení sledovány a plně popsány.

Pro živé oslabené vakcíny musí být klinická hodnocení navrhována tak, aby odhalila možný přenos imunizujícího *agens* z očkovaných na neočkované subjekty. Pokud je přenos možný, musí být studována stabilita genotypu a fenotypu imunizujícího *agens*.

V případě vakcín a alergenových přípravků musí následné sledování zahrnovat vhodné imunologické zkoušky a případně stanovení protilátek.

6. Ve zprávě odborníka musí být probrána vhodnost různých hodnocení pro posouzení bezpečnosti a platnost metod hodnocení.
7. Všechny nežádoucí příhody, včetně abnormálních laboratorních hodnot musí být předloženy jednotlivě a probrány zejména
  - z pohledu všech nepříznivých zkušeností a
  - podle povahy, závažnosti a příčinné souvislosti účinků.
8. Provede se kritické posouzení relativní bezpečnosti zohledňující nežádoucí účinky ve vztahu k
  - onemocnění, které má být léčeno,
  - dalším léčebným přístupům,
  - zvláštním charakteristikám podskupin pacientů,
  - předklinickým toxikologickým a farmakologickým údajům.
9. Uvedou se doporučení pro podmínky použití s cílem snížení výskytu nežádoucích účinků.

#### G. Dokumentace pro žádosti za výjimečných okolností

Pokud s ohledem na určité léčebné indikace může žadatel prokázat, že není schopen poskytnout úplné údaje o jakosti, účinnosti a bezpečnosti za běžných podmínek použití, protože

- indikace, pro něž je daný léčivý přípravek určen, se vyskytují tak zřídka, že nelze od žadatele oprávněně očekávat, že poskytne úplný důkaz, nebo
- za současného stavu vědeckého poznání nemohou být úplné informace poskytnuty, nebo
- shromažďování takových informací by bylo v rozporu s obecně přijatými zásadami lékařské etiky,

může být registrace udělena s následujícími podmínkami:

- a) žadatel ukončí ve lhůtě určené příslušným orgánem vymezený program studií, jehož výsledky vytvoří základ pro přehodnocení profilu prospěšnost/riziko;
- b) daný léčivý přípravek smí být vydáván pouze na lékařský předpis a může být v určitých případech podáván jen za přísného lékařského dozoru, případně v nemocnici, a u radiofarmak k tomu oprávněnou osobou;
- c) příbalová informace a jakékoliv lékařské informace upozorní praktického lékaře na skutečnost, že údaje dostupné pro daný léčivý přípravek jsou zatím v určitých vymezených ohledech nedostatečné.

**H. Zkušenosti po uvedení na trh**

1. Pokud je již léčivý přípravek registrován v jiných zemích, uvedou se informace týkající se nežádoucích účinků daného léčivého přípravku a léčivých přípravků obsahujících stejnou účinnou látku/účinné látky, pokud možno ve vztahu k výši spotřeby. Zahrnou se informace z celosvětových studií, které se týkají bezpečnosti léčivého přípravku.

Pro tento účel je nežádoucím účinkem účinek, který je škodlivý a nezamýšlený a který nastane po dávkách běžně užívaných u člověka k profylaxi, stanovení diagnózy nebo léčení onemocnění či k ovlivnění fyziologických funkcí.

2. V případě vakcín, které jsou již registrovány v jiných zemích, se předloží, pokud jsou dostupné, informace o sledování očkovanych subjektů za účelem hodnocení prevalence daného onemocnění ve srovnání s neočkovanými subjekty.
3. U alergických přípravků se uvede účinek v obdobích zvýšené expozice antigenu.

**I. Dobře zavedené léčebné použití**

Za účelem doložení, že složka či složky léčivého přípravku mají dobře zavedené léčebné použití s uznanou účinností podle čl. 10 odst. 1 písm. a) bodu ii), se použijí tato zvláštní pravidla:

- a) Faktory, které musí být vzaty v úvahu při určení „dobře zavedeného léčebného použití“ složek léčivých přípravků, jsou doba, po kterou je látka používána, kvantitativní aspekty používání látky, stupeň vědeckého zájmu o používání látky (s ohlaselem ve zveřejněné vědecké literatuře) a soulad vědeckých hodnocení. Proto mohou být pro určení „dobře zavedeného léčebného použití“ různých látek nezbytná různá časová období. V každém případě však doba požadovaná pro určení „dobře zavedeného léčebného použití“ složky léčivého přípravku nesmí být kratší než deset let od prvního systematického a dokumentovaného použití dané látky jako léčivého přípravku ve Společenství.
- b) Dokumentace předložená žadatelem by měla pokrýt všechny aspekty hodnocení účinnosti a musí obsahovat přehled příslušné literatury nebo na něj odkazovat, s přihlédnutím ke studiím před uvedením na trh a studiím po uvedení na trh a ke zveřejněné vědecké literatuře týkající se zkušeností ve formě epidemiologických studií, zejména srovnávacích epidemiologických studií. Předkládá se veškerá dokumentace, jak příznivá, tak nepříznivá.
- c) Zvláštní pozornost musí být věnována jakýmkoliv chybějícím informacím a musí být zdůvodněno, proč může být potvrzeno, že je prokázána přijatelná úroveň účinnosti, i když některé studie chybí.
- d) Zpráva odborníka musí vysvětlit závažnost všech předložených údajů týkajících se přípravku odlišného od přípravku, který má být uveden na trh. Musí se rozhodnout, zda může být posuzovaný přípravek považován za podobný přípravku, kterému bude udělena registrace navzdory existujícím rozdílům.
- e) Zkušenosti s jinými přípravky, které obsahují stejné složky, po uvedení na trh jsou zvláště důležité a žadatelé by na ně měli klást zvláštní důraz.

## PŘÍLOHA II

## ČÁST A

**Zrušené směrnice s jejich následnými změnami (podle článku 128)**

Směrnice Rady 65/65/EHS (Úř. věst. 22, 9.2.1965, s. 369/65)

Směrnice Rady 66/454/EHS (Úř. věst. 144, 5.8.1966, s. 2658/66)

Směrnice Rady 75/319/EHS (Úř. věst. L 147, 9.6.1975, s. 13)

Směrnice Rady 83/570/EHS (Úř. věst. L 332, 28.11.1983, s. 1)

Směrnice Rady 87/21/EHS (Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 36)

Směrnice Rady 89/341/EHS (Úř. věst. L 142, 25.5.1989, s. 11)

Směrnice Rady 92/27/EHS (Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 8)

Směrnice Rady 93/39/EHS (Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 22)

Směrnice Rady 75/318/EHS (Úř. věst. L 147, 9.6.1975, s. 1)

Směrnice Rady 83/570/EHS

Směrnice Rady 87/19/EHS (Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 31)

Směrnice Rady 89/341/EHS

Směrnice Komise 91/507/EHS (Úř. věst. L 270, 26.9.1991, s. 32)

Směrnice Rady 93/39/EHS

Směrnice Komise 1999/82/ES (Úř. věst. L 243, 15.9.1999, s. 7)

Směrnice Komise 1999/83/ES (Úř. věst. L 243, 15.9.1999, s. 9)

Směrnice Rady 75/319/EHS

Směrnice Rady 78/420/EHS (Úř. věst. L 123, 11.5.1978, s. 26)

Směrnice Rady 83/570/EHS

Směrnice Rady 89/341/EHS

Směrnice Rady 92/27/EHS

Směrnice Rady 93/39/EHS

Směrnice Komise 2000/38/ES (Úř. věst. L 139, 10.6.2000, s. 28)

Směrnice Rady 89/342/EHS (Úř. věst. L 142, 25.5.1989, s. 14)

Směrnice Rady 89/343/EHS (Úř. věst. L 142, 25.5.1989, s. 16)

Směrnice Rady 89/381/EHS (Úř. věst. L 181, 28.6.1989, s. 44)

Směrnice Rady 92/25/EHS (Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 1)

Směrnice Rady 92/26/EHS (Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 5)

Směrnice Rady 92/27/EHS

Směrnice Rady 92/28/EHS (Úř. věst. L 113, 30.4.1992, s. 13)

Směrnice Rady 92/73/EHS (Úř. věst. L 297, 13.10.1992, s. 8)

## ČÁST B

## Lhůty pro provedení do vnitrostátního práva (podle článku 128)

Směrnice	Lhůta pro provedení
Směrnice 65/65/EHS	31. prosinec 1966
Směrnice 66/454/EHS	–
Směrnice 75/318/EHS	21. listopad 1976
Směrnice 75/319/EHS	21. listopad 1976
Směrnice 78/420/EHS	–
Směrnice 83/570/EHS	31. říjen 1985
Směrnice 87/19/EHS	1. červenec 1987
Směrnice 87/21/EHS	1. červenec 1987 1. leden 1992 <sup>(1)</sup>
Směrnice 89/341/EHS	1. leden 1992
Směrnice 89/342/EHS	1. leden 1992
Směrnice 89/343/EHS	1. leden 1992
Směrnice 89/381/EHS	1. leden 1992
Směrnice 91/507/EHS	1. leden 1992 <sup>(2)</sup> 1. leden 1995 <sup>(3)</sup>
Směrnice 92/25/EHS	1. leden 1993
Směrnice 92/26/EHS	1. leden 1993
Směrnice 92/27/EHS	1. leden 1993
Směrnice 92/28/EHS	1. leden 1993
Směrnice 92/73/EHS	31. prosinec 1993
Směrnice 93/39/EHS	1. leden 1995 <sup>(4)</sup> 1. leden 1998 <sup>(5)</sup>
Směrnice 1999/82/ES	1. leden 2000
Směrnice 1999/83/ES	1. březen 2000
Směrnice 2000/38/ES	5. prosinec 2001

<sup>(1)</sup> Lhůta pro provedení platná pro Řecko, Španělsko a Portugalsko.

<sup>(2)</sup> Kromě oddílu A bodu 3.3 v části II přílohy.

<sup>(3)</sup> Lhůta pro provedení platná pro oddíl A bod 3.3 v části II přílohy.

<sup>(4)</sup> Kromě čl. 1 odst. 6.

<sup>(5)</sup> Lhůta pro provedení platná pro čl. 1 odst. 7.

## PŘÍLOHA III

## SROVNÁVACÍ TABULKA

	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Tato směrnice											
Čl. 1 odst. 1 až 3	Čl. 1 odst. 1 až 3										
Čl. 1 odst. 4		Příloha		Čl. 1 odst. 1 a 2							
Čl. 1 odst. 5											Článek 1
Čl. 1 odst. 6 až 9					Čl. 1 odst. 2						
Čl. 1 odst. 10						Čl. 1 odst. 1					
Čl. 1 odst. 11 až 16			Čl. 29b odst. 1								
Čl. 1 odst. 17 a 18							Čl. 1 odst. 2				
Čl. 1 odst. 19								Čl. 1 odst. 2 2. věta			
Čl. 1 odst. 20 až 26									Čl. 1 odst. 2		
Čl. 1 odst. 27			Čl. 8 odst. 1								
Čl. 1 odst. 28			Čl. 10 odst. 1								
Článek 2	Čl. 2 odst. 1										
Čl. 3 odst. 1 a 2	Čl. 1 odst. 4 a 5 Čl. 2 odst. 3 1. odrážka										
Čl. 3 odst. 3 a 4	Čl. 2 odst. 3 2. a 3. odrážka										
Čl. 3 odst. 5					Čl. 1 odst. 1						
Čl. 3 odst. 6						Čl. 1 odst. 2					
Čl. 4 odst. 1					Čl. 1 odst. 3						
Čl. 4 odst. 2						Čl. 1 odst. 3					













