



UREDBA (EZ) br. 1394/2007 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA

od 13. studenoga 2007.

o lijekovima za naprednu terapiju i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004

(Tekst značajan za EGP)

EUROPSKI PARLAMENT I VIJEĆE EUROPSKE UNIJE,

uzimajući u obzir Ugovor o osnivanju Europske zajednice, a posebno njegov članak 95.,

uzimajući u obzir prijedlog Komisije,

uzimajući u obzir mišljenje Europskoga gospodarskog i socijalnog odbora ⁽¹⁾,

nakon savjetovanja s Odborom regija,

u skladu s postupkom utvrđenim u članku 251. Ugovora ⁽²⁾,

budući da:

- (1) Novi znanstveni napredak u staničnoj i molekularnoj biotehnologiji doveo je do razvoja naprednih načina liječenja, kao što su genska terapija, terapija somatskim stanicama i tkivno inženjerstvo. Nascentno područje biomedicine nudi nove mogućnosti za liječenje bolesti i disfunkcija ljudskoga tijela.
- (2) Ako su lijekovi za naprednu terapiju predstavljeni da imaju svojstva liječenja ili sprečavanja bolesti kod ljudi, ili ih ljudi mogu koristiti ili primjenjivati s ciljem obnavljanja, ispravljanja ili mijenjanja fizioloških funkcija uglavnom djelujući farmakološki, imunološki ili metabolički, oni su biološki lijekovi u smislu Priloga I. Direktivi 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice koji se odnosi na lijekove za primjenu kod ljudi ⁽³⁾, i povezano s definicijom lijekova u njezinom članku 1. stavku 2. Stoga temeljni cilj svih pravila koja uređuju njihovu proizvodnju, distribuciju i uporabu mora biti zaštita zdravlja ljudi.

⁽¹⁾ SL C 309, 16.12.2006., str. 15.

⁽²⁾ Mišljenje Europskog parlamenta od 25. travnja 2007. (još nije objavljeno u Službenom listu) i Odluka Vijeća od 30. listopada 2007.

⁽³⁾ SL L 311, 28.11.2001., str. 67. Direktiva kako je zadnje izmijenjena Uredbom (EZ) br. 1901/2006 (SL L 378, 27.12.2006., str. 1.).

▼B

- (3) Radi jasnoće, složeni terapijski proizvodi zahtijevaju precizne pravne definicije. Lijekovi za gensku terapiju i lijekovi za terapiju somatskim stanicama definirani su u Prilogu I. Direktivi 2001/83/EZ, no ostaje utvrditi pravnu definiciju lijeka dobivenog tkivnim inženjersvom. Kada se lijekovi temelje na živućim stanicama ili tkivima, potrebno je uzeti u obzir farmakološko, imunološko ili metaboličko djelovanje kao glavni način djelovanja. Također bi trebalo pojasniti da proizvodi koji ne zadovoljavaju definiciju lijeka, kao što su proizvodi izrađeni isključivo od neživućih materijala koji djeluju prvenstveno fizički, ne mogu prema definiciji biti lijekovi za naprednu terapiju.
- (4) U skladu s Direktivom 2001/83/EZ i direktivama o medicinskim proizvodima, osnova za određivanje koji je regulatorni režim primjenljiv na kombinaciju lijekova i medicinskih proizvoda glavni je način djelovanja kombiniranog proizvoda. Međutim, složenost kombiniranih lijekova za naprednu terapiju koji sadrže živuće stanice ili tkiva zahtijeva poseban pristup. Kod tih se proizvoda, neovisno o ulozi medicinskog proizvoda, kao glavni način djelovanja kombiniranog proizvoda trebalo bi smatrati farmakološko, imunološko ili metaboličko djelovanje tih stanica ili tkiva. Takvi bi kombinirani proizvodi uvijek trebali biti uređeni u skladu s ovom Uredbom.
- (5) Zbog novosti, složenosti i tehničke posebnosti lijekova za naprednu terapiju potrebna su posebno pripremljena i usklađena pravila kako bi se osiguralo slobodno kretanje tih lijekova unutar Zajednice i učinkovito funkcioniranje unutarnjeg tržišta u području biotehnologije.
- (6) Ova je Uredba *lex specialis* kojim se uvode dodatne odredbe onima utvrđenima u Direktivi 2001/83/EZ. Područje primjene ove Uredbe je uređivanje lijekova za naprednu terapiju koji su namijenjeni za stavljanje na tržište u državama članicama bilo da su pripremljeni industrijski ili proizvedeni na način koji uključuje industrijski postupak u skladu s općim područjem djelovanja farmaceutskog zakonodavstva Zajednice utvrđenog u glavi II. Direktive 2001/83/EZ. Lijekove za naprednu terapiju koji nisu pripremljeni rutinski u skladu s posebnim standardima kakvoće, i koriste se u istoj državi članici, u bolnici pod isključivom stručnom odgovornošću medicinskog djelatnika, trebalo bi isključiti iz područja primjene ove Uredbe kako bi odgovarali pojedinačnom liječničkom receptu za lijek posebno priređen za pojedinog pacijenta, ali istodobno bi trebalo osigurati da se ne zanemaruju relevantna pravila Zajednice vezano uz kakvoću i sigurnost.
- (7) Reguliranje lijekova za naprednu terapiju na razini Zajednice ne smije se uplitati u odluke država članica o dozvoli uporabe posebnih vrsta ljudskih stanica, kao što su embrionalne matične stanice ili životinjske stanice. Ono također ne smije utjecati na primjenu nacionalnog zakonodavstva kojim se zabranjuje ili ograničava prodaja, opskrba ili uporaba lijekova koji sadrže takve stanice, sastoj se od njih ili su proizvedeni na njihovoj osnovi.

▼B

- (8) Ovom se Uredbom poštuju temeljna prava i načela Povelje o temeljnim pravima Europske unije i također se uzima u obzir Konvencija Vijeća Europe o zaštiti ljudskih prava i dostojanstva ljudskog bića vezano uz primjenu biologije i medicine: Konvencija o ljudskim pravima i biomedicini.
- (9) Svi ostali lijekovi moderne biotehnologije koji su trenutačno uređeni na razini Zajednice već podliježu centraliziranom postupku odobravanja, uključujući jedinstvenu znanstvenu ocjenu kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijeka, koji na najvišem mogućem standardu provodi Europska agencija za lijekove, osnovana Uredbom (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. utvrđivanju postupaka Zajednice za odobravanje primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te uspostavi Europske agencije za lijekove⁽¹⁾ (dalje u tekstu „Agencija”). Ovaj postupak također bi trebao biti obavezan za lijekove za naprednu terapiju kako bi se premostio nedostatak stručnog znanja u Zajednici, osigurala visoka razina ocjenjivanja ovih lijekova u Zajednici, sačuvalo povjerenje pacijenata i medicinskih profesija u ocjenjivanju i olakšao pristup ovih inovativnih tehnologija tržištu Zajednice.
- (10) Ocjenjivanje lijekova za naprednu terapiju često zahtijeva vrlo posebno stručno znanje koje zalazi dalje od tradicionalnog farmaceutskog područja i obuhvaća područja koja graniče s drugim sektorima kao što su biotehnologija i medicinski proizvodi. Iz tog razloga primjereno je unutar Agencije osnovati Odbor za naprednu terapiju koje bi bilo odgovorno za sastavljanje nacрта mišljenja o kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti svakog lijeka za naprednu terapiju koji će u Agenciji u konačnici odobriti Odbor za lijekove za primjenu kod ljudi. Osim toga, potrebno je savjetovati se s Odborom za naprednu terapiju za ocjenjivanje bilo kojeg drugog lijeka koji zahtijeva posebno stručno znanje u okviru područja njegovih nadležnosti.
- (11) Odbor za naprednu terapiju trebao bi sakupiti najbolje raspoloživo stručno znanje o lijekovima za naprednu terapiju u Zajednici. Sastav Odbora za naprednu terapiju trebao bi osigurati odgovarajuće pokrivanje znanstvenih područja relevantnih za napredne terapije, uključujući gensku terapiju, terapiju stanicama, tkivno inženjerstvo, medicinske proizvode, farmakovigilanciju i etiku. Udruge pacijenata i kliničkih djelatnika sa znanstvenim iskustvima o lijekovima za naprednu terapiju također trebaju biti zastupljene.

⁽¹⁾ SL L 136, 30.4.2004., str. 1. Uredba kako je izmijenjena Uredbom (EZ) br. 1901/2006.

▼B

- (12) Kako bi se osigurala znanstvena dosljednost i učinkovitost sustava, Agencija bi trebala osigurati koordinaciju između Odbora za naprednu terapiju i svojih drugih Odbora, savjetodavnih skupina i radnih skupina, posebno Odbora za lijekove za primjenu kod ljudi, Odbora za lijekove za liječenje rijetkih i teških bolesti i Radne skupine za znanstveno savjetovanje.
- (13) Lijekovi za naprednu terapiju trebali bi biti podložni istim regulatornim načelima kao i druge vrste biotehnoških lijekova. Međutim, tehnički zahtjevi, posebno vrsta i količina podataka o kakvoći, neklinički i klinički podaci potrebni za dokazivanje kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijeka, mogu biti vrlo specifični. Iako su ti zahtjevi već utvrđeni u Prilogu I. Direktivi 2001/83/EZ za lijekove za gensku terapiju i lijekovi za terapiju somatskim stanicama, oni se moraju utvrditi za lijekove dobivene postupcima tkivnog inženjerstva. To bi se trebalo obaviti postupkom koji osigurava dovoljnu prilagodljivost, kako bi se lakše uzeo u obzir brzi razvoj znanosti i tehnologije.
- (14) Direktivom 2004/23/EZ Europskog parlamenta i Vijeća⁽¹⁾ postavljaju se standardi kakvoće i sigurnosti za darivanje, nabavu, ispitivanje, obradu, očuvanje, skladištenje i distribuciju ljudskih tkiva i stanica. Ta Uredba ne bi trebala odstupati od osnovnih načela utvrđenih Direktivom 2004/23/EZ već bi ih prema potrebi trebala dopuniti dodatnim zahtjevima. Kada lijek za naprednu terapiju sadrži ljudske stanice ili tkiva, Direktiva 2004/23/EZ trebala bi se primjenjivati samo ako se radi o darivanju, nabavi i ispitivanju, budući da su drugi aspekti obuhvaćeni ovom Uredbom.
- (15) Prilikom darivanja ljudskih stanica ili tkiva trebalo bi poštovati načela kao što su anonimnost darivatelja i primatelja, altruizam darivatelja i solidarnost između darivatelja i primatelja. Načelno se ljudske stanice ili ljudska tkiva sadržani u lijekovima za naprednu terapiju nabavljaju putem dobrovoljnog i neplaćenog darivanja. Države članice trebalo bi potaknuti da poduzmu sve potrebne korake za poticanje javnog i neprofitnog sektora da se intenzivno uključe u nabavu ljudskih stanica ili tkiva, budući da dobrovoljna i neplaćena darivanja stanica i tkiva mogu doprinijeti visokim sigurnosnim standardima stanica i tkiva a time i zaštititi zdravlja ljudi.

⁽¹⁾ SL L 102, 7.4.2004., str. 48.

▼ **B**

- (16) Klinička ispitivanja o lijekovima za naprednu terapiju trebala bi se provoditi u skladu sa sveobuhvatnim načelima i etičkim zahtjevima utvrđenima u Direktivi 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 4. travnja 2001. o usklađivanju zakonodavstava i drugih propisa država članica koji se odnose na primjenu dobre kliničke prakse pri provođenju kliničkih ispitivanja lijekova za primjenu kod ljudi ⁽¹⁾. Međutim, Direktivu Komisije 2005/28/EZ od 8. travnja 2005. kojom se propisuju načela i detaljne smjernice za dobru kliničku praksu vezano uz ispitivane lijekove za primjenu kod ljudi te zahtjevi za dobivanje odobrenja za proizvodnju ili uvoza takvih lijekova ⁽²⁾ trebali bi prilagoditi utvrđujući odgovarajuća pravila kojima će se u cijelosti poštovati posebne tehničke značajke lijekova za naprednu terapiju.
- (17) Proizvodnja lijekova za naprednu terapiju trebala bi biti u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse kako je određeno u Direktivi Komisije 2003/94/EZ od 8. listopada 2003. o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse u proizvodnji lijekova za primjenu kod ljudi i ispitivanih lijekova za primjenu kod ljudi ⁽³⁾, i prilagođena, kada je to potrebno, kako bi odražavala posebnu osobitost tih lijekova. Osim toga, potrebno je sastaviti posebne smjernice za lijekove za naprednu terapiju kako bi se pravilno odrazila posebna priroda njihovog postupka izrade.
- (18) Lijekovi za naprednu terapiju mogu uključivati medicinske proizvode ili aktivne medicinske proizvode za ugrađivanje. Ti bi medicinski proizvodi trebali zadovoljavati osnovne zahtjeve utvrđene u Direktivi Vijeća 93/42/EEZ od 14. lipnja 1993. o medicinskim proizvodima ⁽⁴⁾ odnosno Direktivi Vijeća 90/385/EEZ od 20. lipnja 1990. o usklađivanju zakonodavstva država članica koji se odnose na aktivne medicinske proizvode za ugradnju ⁽⁵⁾ kako bi se osigurala odgovarajuća razina kakvoće i sigurnosti. Rezultate ocjenjivanja dijela medicinskog proizvoda ili dijela aktivnog medicinskog proizvoda za ugrađivanje koje daje prijavljeno tijelo u skladu s navedenim direktivama, trebala bi odobriti Agencija, prilikom ocjene kombiniranog lijeka za naprednu terapiju provedene u skladu s ovom Uredbom.
- (19) Zahtjeve iz Direktive 2001/83/EZ vezano uz sažetak opisa svojstava lijeka, označavanje i uputu o lijeku trebalo bi prilagoditi tehničkim posebnostima lijekova za naprednu terapiju određivši posebna pravila za te lijekove. Ta bi pravila trebala biti u cijelosti u skladu s pravom pacijenta da zna podrijetlo svih stanica ili tkiva korištenog u pripremi lijeka za naprednu terapiju, poštujući pritom anonimnost darivatelja.

⁽¹⁾ SL L 121, 1.5.2001., str. 34. Direktiva kako je izmijenjena Uredbom (EZ) br. 1901/2006.

⁽²⁾ SL L 91, 9.4.2005., str. 13.

⁽³⁾ SL L 262, 14.10.2003., str. 22.

⁽⁴⁾ SL L 169, 12.7.1993., str. 1. Direktiva kako je zadnje izmijenjena Direktivom 2007/47/EZ Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 247, 21.9.2007., str. 21.).

⁽⁵⁾ SL L 189, 20.7.1990., str. 17., Direktiva kako je zadnje izmijenjena Direktivom 2007/47/EZ.

▼B

- (20) Praćenje djelotvornosti i nuspojava bitan je aspekt zakonskog uređenja lijekova za naprednu terapiju. Prema tome, podnositelj zahtjeva u svojem zahtjevu za odobrenje za stavljanje u promet trebao bi detaljno navesti jesu li mjere kojima se osigurava takvo praćenje predviđene, i ako jesu, koje su to mjere. Gdje je opravdano zbog javnog zdravlja, od nositelja odobrenja za stavljanje u promet također bi trebalo zahtijevati da uspostavi odgovarajući sustav upravljanja rizikom kako bi se rješavali rizici povezani s lijekovima za naprednu terapiju.
- (21) Za provedbu ove Uredbe potrebno je donijeti smjernice koje priprema Agencija ili Komisija. Potrebno je provesti otvorena savjetovanja sa svim zainteresiranim stranama, posebno s nadležnim tijelima država članica i industrije, kako bi se omogućilo udruživanje ograničenog stručnog znanja u ovom području i osigurala razmjernost. Smjernice za dobru kliničku praksu i dobru proizvođačku praksu trebalo bi utvrditi što je prije moguće, po mogućnosti tijekom prve godine od stupanja na snagu ove Uredbe i prije dana s kojim počinje njezina primjena.
- (22) Sustav koji omogućuje cjelovito praćenje pacijenta kao i lijeka i njegovih sirovina od temeljnog je značaja za praćenje sigurnosti lijekova za naprednu terapiju. Uspostava i održavanje tog sustava trebali bi se provesti tako da se osigura sadržajnost i sukladnost sa zahtjevima za praćenje utvrđenima u Direktivi 2004/23/EZ vezano uz ljudska tkiva i stanice, i u Direktivi 2002/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 27. siječnja 2003. o utvrđivanju standarda kvalitete i sigurnosti za prikupljanje, ispitivanje, preradu, čuvanje i promet ljudske krvi i krvnih sastojaka ⁽¹⁾. Sustav praćenja također bi trebao poštovati odredbe utvrđene u Direktivi 95/46/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 24. listopada 1995. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka i o slobodnom prijenosu takvih podataka ⁽²⁾.
- (23) Kako se znanost u ovom području brzo razvija, poduzeća koja se bave razvojem lijekova za naprednu terapiju trebala bi imati mogućnost zatražiti znanstveni savjet Agencije, uključujući savjet o aktivnostima nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Kao inicijativa, naknada za takav znanstveni savjet trebala bi se održati na najmanjoj razini za mala i srednja poduzeća, a trebala bi biti smanjena za druge podnositelje zahtjeva.
- (24) Agencija bi trebalo ovlastiti za davanje znanstvenih preporuka o tome da li predmetni lijek koji se temelji na genima, stanicama ili tkivima zadovoljava znanstvena mjerila koja definiraju lijekove za naprednu terapiju kako bi se što je prije moguće riješila pitanja graničenja s drugim područjima kao što su kozmetika ili medicinski proizvodi, koja se mogu pojaviti kako se znanost razvija. Odbor za naprednu terapiju, radi svog jedinstvenog stručnog znanja i iskustva, trebao bi imati glavnu ulogu u pružanju takvog savjeta.

⁽¹⁾ SL L 33, 8.2.2003., str. 30.

⁽²⁾ SL L 281, 23.11.1995., str. 31. Direktiva kako je izmijenjena Uredbom (EZ) br. 1882/2003 (SL L 284, 31.10.2003., str. 1.).

▼B

- (25) Ispitivanja potrebna za dokazivanje kakvoće i nekliničke sigurnosti lijekova za naprednu terapiju često provode mala i srednja poduzeća. Kao poticaj za provođenje tih ispitivanja, Agencija bi trebala uvesti sustav ocjenjivanja i potvrđivanja dobivenih podataka, neovisno o bilo kakvom zahtjevu za odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Čak ako odobrenje ne bi bilo pravno obvezujuće, cilj ovakvog sustava trebao bi također olakšati ocjenjivanje bilo kojeg budućeg zahtjeva za klinička ispitivanja i zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet na temelju istih podataka.
- (26) Kako bi se uzeo u obzir znanstveni i tehnički napredak Komisiju bi trebalo ovlastiti za donošenje potrebnih promjena vezano uz tehničke zahtjeve kod zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet lijekova za naprednu terapiju, sažetak opisa svojstava lijeka, označavanje i uputu o lijeku. Komisija bi trebala osigurati da relevantne informacije o planiranim mjerama budu dostupne zainteresiranim stranama bez odgode.
- (27) Potrebno je utvrditi odredbe o izvješćivanju o provedbi ove Uredbe nakon stjecanja iskustva, uz posebnu pažnju danu različitim vrstama odobrenih lijekova za naprednu terapiju.
- (28) Mišljenja Znanstvenog Odbora za lijekove i medicinske proizvode vezano uz tkivno inženjerstvo i mišljenja Europske skupine za etiku u znanosti i novim tehnologijama uzeta su u obzir, kao i međunarodno iskustvo u ovom području.
- (29) Mjere potrebne za provedbu ove Uredbe trebalo bi donijeti u skladu s Odlukom Vijeća 1999/468/EZ od 28. lipnja 1999. o utvrđivanju postupaka za izvršavanje provedbenih ovlasti dodijeljenih Komisiji ⁽¹⁾.
- (30) Komisija bi posebno trebala biti ovlaštena donositi izmjene priloga od I. do IV. ovoj Uredbi i Priloga I. Direktivi 2001/83/EZ. Budući da su te mjere općeg područja djelovanja i predviđene za izmjenu nebitnih dijelova ove Uredbe i Direktive 2001/83/EZ, moraju se donijeti u skladu s regulatornim postupkom s kontrolom kako je predviđeno u članku 5.a Odluke 1999/468/EZ. Te su mjere od temeljnog značaja za ispravan rad cijelog regulatornog okvira i stoga bi ih trebalo donijeti što je prije moguće.
- (31) Direktivu 2001/83/EZ i Uredbu (EZ) br. 726/2004 stoga bi trebalo na odgovarajući način izmijeniti,

DONIJELI SU OVU UREDBU:

⁽¹⁾ SL L 184, 17.7.1999., str. 23. Odluka kako je izmijenjena Odlukom 2006/512/EZ (SL L 200, 22.7.2006., str. 11.).

▼B

POGLAVLJE 1.

PREDMET I DEFINICIJE*Članak 1.***Predmet**

Ovom se Uredbom utvrđuju posebna pravila vezano uz odobravanje, nadzor i farmakovigilanciju lijekova za naprednu terapiju.

*Članak 2.***Definicije**

1. Kao dodatak definicijama utvrđenim u članku 1. Direktive 2001/83/EZ i u članku 3. točkama od (a) do (l) i od (o) do (q) Direktive 2004/23/EZ u svrhu ove Uredbe primjenjuju se sljedeće definicije:

(a) „lijeak za naprednu terapiju” znači neki od sljedećih lijekova za primjenu kod ljudi:

— lijek za gensku terapiju kako je definirano u dijelu IV. Priloga I. Direktivi 2001/83/EZ,

— lijek za terapiju somatskim stanicama kako je definirano u dijelu IV. Priloga I. Direktivi 2001/83/EZ,

— lijek dobiven postupcima tkivnog inženjerstva kako je definirano u točki (b).

(b) „lijeak dobiven postupcima tkivnog inženjerstva” znači lijeak koji:

— sadrži biotehnoški obrađene stanice ili tkiva ili je sastavljen od njih, i

— ima svojstva ili se koristi kod ljudi ili se daje ljudima za regeneraciju, reparaciju ili nadomještanje ljudskog tkiva.

Lijeak dobiven postupcima tkivnog inženjerstva može sadržavati stanice ili tkiva ljudskog ili životinjskog podrijetla ili oboje. Stanice ili tkiva mogu biti živaća ili neživaća. On također može sadržavati dodatne tvari kao što su stanični proizvodi, biomolekule, biomaterijali, kemijske tvari, nosači ili matrice.

Iz ove definicije isključeni su proizvodi koji sadrže ili su sastavljeni isključivo od neživućih ljudskih ili životinjskih stanica i/ili tkiva, i koji ne sadrže žive stanice ili tkiva te kod kojih glavni način djelovanja nije prije svega farmakološki, imunološki ili metabolički.

(c) Stanice ili tkiva smatraju se „biotehnoški obrađenima” ako ispunjavaju barem jedan od sljedećih uvjeta:

— stanice ili tkiva bili su podvrgnuti značajnoj manipulaciji, tako da su postignute biološke karakteristike, fiziološke funkcije ili strukturalna svojstva bitna za planiranu regeneraciju, reparaciju ili nadomjestak. Manipulacije navedene u Prilogu I. ne smatraju se značajnim manipulacijama,

▼B

- stanice ili tkiva nisu namijenjeni uporabi za jednako bitnu funkciju ili funkcije kod primatelja kakve su bile kod darovatelja.
- (d) „kombinirani lijek za naprednu terapiju” znači lijek za naprednu terapiju koji ispunjava sljedeće uvjete:
- kao sastavni dio proizvoda mora sadržavati jedan ili više medicinskih proizvoda u smislu članka 1. stavka 2. točke (a) Direktive 93/42/EEZ ili jedan ili više aktivnih medicinskih proizvoda za ugrađivanje u smislu članka 1. stavka 2. točke (c) Direktive 90/385/EEZ, i
 - njegov stanični ili tkivni dio mora sadržavati žive stanice ili tkiva, ili
 - njegov stanični ili tkivni dio koji sadrži nežive stanice ili tkiva mora na ljudsko tijelo imati učinak koji se smatra primarnim s obzirom na spomenute medicinske proizvode.
2. Kada proizvod sadrži žive stanice ili tkiva, farmakološko, imunološko ili metaboličko djelovanje tih stanica ili tkiva smatra se glavnim načinom djelovanja proizvoda.
3. Lijek za naprednu terapiju koji sadrži autologne (koje potječu od samog pacijenta) i alogene (koje potječu od druge osobe) stanice ili tkiva smatra se da je namijenjen alogenoj uporabi.
4. Proizvod koji potpada pod definiciju lijeka dobivenog postupcima tkivnog inženjerstva i pod definiciju lijeka za terapiju somatskim stanicama, smatra se lijekom dobivenim postupkom tkivnog inženjerstva.
5. Proizvod koji potpada pod definiciju:
- lijeka za terapiju somatskim stanicama ili lijeka tkivnog inženjerstva,
 - lijeka za gensku terapiju,
- smatra se lijekom za gensku terapiju.

POGLAVLJE 2.

ZAHTEVI ZA ODOBRENJE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET*Članak 3.***Darivanje, nabava i ispitivanje**

Kada lijek za naprednu terapiju sadrži ljudske stanice ili tkiva, darivanje, nabava i ispitivanje tih stanica ili tkiva provodi se u skladu s Direktivom 2004/23/EZ.

*Članak 4.***Klinička ispitivanja**

1. Pravila određena u članku 6. stavku 7. i u članku 9. staccima 4. i 6. Direktive 2001/20/EZ s obzirom na lijekove za gensku terapiju i terapiju somatskim stanicama primjenjuju se na lijekove tkivnog inženjerstva.
2. Komisija, nakon savjetovanja s Agencijom, sastavlja detaljne smjernice o dobroj kliničkoj praksi, specifične za lijekove za naprednu terapiju.

▼B*Članak 5.***Dobra proizvođačka praksa**

Komisija, nakon savjetovanja s Agencijom, sastavlja detaljne smjernice u skladu s dobrom proizvođačkom praksom i specifične za lijekove za naprednu terapiju.

*Članak 6.***Pitanja značajna za medicinske proizvode**

1. Medicinski proizvod koji je sastavni dio kombiniranog lijeka za naprednu terapiju zadovoljava osnovne zahtjeve određene u Prilogu I. Direktivi 93/42/EEZ.

2. Aktivni medicinski proizvod za ugrađivanje koje je sastavni dio kombiniranog lijeka za naprednu terapiju zadovoljava osnovne zahtjeve određene u Prilogu I. Direktivi 90/385/EEZ.

*Članak 7.***Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode**

Osim zahtjeva određenih u članku 6. stavku 1. Uredbe (EZ) br. 726/2004, zahtjevi za odobravanje lijeka za naprednu terapiju koji sadrži medicinske proizvode, biomaterijale, nosače ili matrice uključuje opis fizičkih svojstava proizvoda i njegovog djelovanja te opis metoda za dizajn proizvoda u skladu s Prilogom I. Direktivi 2001/83/EZ.

POGLAVLJE 3.

POSTUPAK ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET*Članak 8.***Postupak ocjenjivanja**

1. Odbor za lijekove za primjenu kod ljudi savjetuje se s Odborom za naprednu terapiju o svakoj znanstvenoj ocjeni lijekova za naprednu terapiju potrebnoj za sastavljanje znanstvenih mišljenja iz članka 5. stavaka 2. i 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004. S Odborom za naprednu terapiju također se treba savjetovati u slučaju ponovne ocjene mišljenja u skladu s člankom 9. stavkom 2. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

2. Odbor za naprednu terapiju pri sastavljanju nacрта mišljenja za konačno odobrenje od strane Odbora za lijekove za primjenu kod ljudi nastoji postići znanstveni konsenzus. Ako se takav konsenzus ne može postići, Odbor za naprednu terapiju usvaja stajalište većine svojih članova. U nacrtu mišljenja navode se različita stajališta i razlozi na kojima se temelje.

▼B

3. Nacrt mišljenja koji daje Odbor za naprednu terapiju prema stavku 1. šalje se predsjedniku Odbora za lijekove za primjenu kod ljudi pravovremeno, kako bi se poštovao rok određen u članku 6. stavku 3. ili članku 9. stavku 2. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

4. Kada znanstveno mišljenje o lijeku za naprednu terapiju koje je sastavilo Odbor za lijekove za primjenu kod ljudi prema članku 5. stavcima 2. i 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004 nije u skladu s nacrtom mišljenja Odbora za naprednu terapiju, Odbor za lijekove za primjenu kod ljudi prilaže svom mišljenju detaljno obrazloženje znanstvenih razloga za te različitosti.

5. Agencija priprema posebne postupke za primjenu stavaka od 1. do 4.

*Članak 9.***Kombinirani lijekovi za naprednu terapiju**

1. Što se tiče kombiniranog lijeka za naprednu terapiju, cijeli proizvod podliježe konačnoj ocjeni Agencije.

2. Zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet kombiniranog lijeka za naprednu terapiju uključuje dokaz o sukladnosti s osnovnim zahtjevima navedenim u članku 6.

3. Zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet kombiniranog lijeka za naprednu terapiju uključuje, gdje je to dostupno, rezultate ocjene prijavljenog tijela u skladu s Direktivom 93/42/EZ ili Direktive 90/385/EEZ dijela medicinskog proizvoda ili dijela aktivnog medicinskog proizvoda za ugrađivanje.

Agencija priznaje rezultate navedenog ocjenjivanja u svojoj ocjeni predmetnog lijeka.

Agencija može od relevantnog prijavljenog tijela zatražiti da prenese sve informacije povezane s rezultatima ocjenjivanja. Prijavljeno tijelo prenosi te informacije u roku mjesec dana.

Ako zahtjev ne uključuje rezultate ocjenjivanja, Agencija može zatražiti mišljenje o sukladnosti dijela medicinskog proizvoda s Prilogom I. Direktivi 93/42/EEZ ili Prilogom I. Direktivi 90/385/EEZ od prijavljenog tijela identificiranog zajedno s podnositeljem zahtjeva, osim ako Odbor za naprednu terapiju, prema savjetovanju svojih stručnjaka, ne odluči da sudjelovanje prijavljenog tijela nije potrebno.

POGLAVLJE 4.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA, OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU*Članak 10.***Sažetak opisa svojstava lijeka**

Odstupajući od članka 11. Direktive 2001/83/EZ sažetak opisa svojstava lijekova za naprednu terapiju sadrži informacije navedene u Prilogu II. ovoj Uredbi, prema tamo navedenom redoslijedu.



Članak 11.

Označivanje vanjskog/unutarnjeg pakiranja

Odstupajući od članka 54. i članka 55. stavka 1. Direktive 2001/83/EZ pojediniosti navedene u Prilogu III. ovoj Uredbi pojavljuju se na vanjskom pakiranju lijekova za naprednu terapiju ili ako ne postoji vanjsko pakiranje, na unutarnjem pakiranju.

Članak 12.

Posebno unutarnje pakiranje

Osim pojediniosti navedenih u članku 55. stavcima 2. i 3. Direktive 2001/83/EZ sljedeće pojediniosti navode se na unutarnjem pakiranju lijeka za naprednu terapiju.

- (a) jedinstvena oznaka donacije i oznaka proizvoda kako se navodi u članku 8. stavku 2. Direktive 2004/23/EZ;
- (b) u slučaju lijekova za naprednu terapiju za autolognu uporabu, jedinstveni identifikacijski broj pacijenta i navod „Lijek smije upotrijebiti samo bolesnik kojemu je propisan.”

Članak 13.

Uputa o lijeku

1. Odstupajući od članka 59. stavka 1. Direktive 2001/83/EZ sastavlja se uputa o lijeku za lijek za naprednu terapiju u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka i uključuje informacije navedene u Prilogu IV. ovoj Uredbi prema tamo navedenom redoslijedu.

2. Uputa o lijeku odražava rezultate savjetovanja sa ciljnim skupinama pacijenata kako bi se osiguralo da je uputa čitljiva, jasna i jednostavna za uporabu.

POGLAVLJE 5.

ZAHTEJEVI NAKON DAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Članak 14.

Praćenje djelotvornosti i nuspojava te upravljanje rizikom nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

1. Osim zahtjeva za farmakovigilanciju određenih u člancima od 21. do 29. Uredbe (EZ) br. 726/2004, podnositelj zahtjeva, u svojem zahtjevu za odobrenje za stavljanje lijeka u promet, detaljno navodi mjere predviđene za osiguranje praćenja djelotvornosti lijekova za naprednu terapiju i njihovih nuspojava.

2. Kada postoji poseban razlog za brigu, Komisija, na savjet Agencije, zahtjeva kao dio odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uspostavljanje sustava za upravljanje rizikom kojim će se identificirati, opisati, spriječiti ili svesti na najmanju moguću mjeru rizici povezani s lijekovima za naprednu terapiju, uključujući ocjenjivanje učinkovitosti navedenog sustava, ili da nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet provede posebna ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet i da ih podnese Agenciji na pregled.

▼B

Osim toga, Agencija može zatražiti podnošenje dodatnih izvješća o ocjenjivanju učinkovitosti bilo kojeg sustava za upravljanje rizikom i rezultate svih provedenih ispitivanja.

Ocjenjivanje učinkovitosti bilo kojeg sustava za upravljanje rizikom i rezultati svih provedenih ispitivanja uključeni su u periodička izvješća o neškodljivosti lijeka iz članka 24. stavka 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

3. Agencija odmah obavješćuje Komisiju ako zaključi da nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet nije zadovoljio zahtjeve navedene u stavku 2.

4. Agencija sastavlja detaljne smjernice za primjenu stavaka 1., 2. i 3.

5. Ako se pojave nuspojave ili reakcije vezane uz kombinirani lijek za naprednu terapiju, Agencija obavješćuje relevantna nacionalna nadležna tijela odgovorna za provedbu direktiva 90/385/EEZ, 93/42/EEZ i 2004/23/EZ.

*Članak 15.***Sljedivost**

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka za naprednu terapiju uspostavlja i održava sustav sljedivosti individualnog lijeka te njegovih početnih materijala i sirovina, uključujući sve tvari koje dolaze u dodir sa sadržanim stanicama ili tkivima koje može sadržavati, od izvora, proizvodnje, pakiranja, skladištenja, prijevoza i dostave do bolnice, ustanove ili privatne prakse gdje se proizvod koristi.

2. Bolnica, ustanova ili privatna praksa gdje se koristi lijek za naprednu terapiju uspostavlja i održava sustav za sljedivost pacijenta i proizvoda. Taj sustav sadrži dovoljno pojedinosti kojima se omogućuje povezivanje svakog lijeka s pacijentom koji ga je primio i obrnuto.

3. Kada lijek za naprednu terapiju sadrži ljudske stanice ili tkiva, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kao i bolnica, ustanova ili privatna praksa gdje se lijek koristi osiguravaju da su sustavi sljedivosti uspostavljeni u skladu sa stavicima 1. i 2. ovog članka komplementarni i u skladu sa zahtjevima utvrđenima u člancima 8. i 14. Direktive 2004/23/EZ vezano uz ljudske stanice i tkiva osim krvnih stanica, i u člancima 14. i 24. Direktive 2002/98/EZ vezano uz ljudske krvne stanice.

4. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet čuva podatke navedene u stavku 1. najmanje 30 godina od isteka roka valjanosti lijeka, ili dulje ako to zahtijeva Komisija kao uvjet za odobrenje za stavljanje lijeka u promet.

5. U slučaju stečaja ili likvidacije nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, i u slučaju da odobrenje za stavljanje lijeka u promet nije preneseno na drugi pravni subjekt, podaci navedeni u stavku 1. prenose se na Agenciju.

▼B

6. U slučaju privremenog ukidanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, njegovog opoziva ili povlačenja, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i dalje podliježe obvezama utvrđenim u stavcima 1., 3. i 4.

7. Komisija sastavlja detaljne smjernice za primjenu stavaka od 1. do 6. posebice za vrstu i količinu podataka navedenih u stavku 1.

POGLAVLJE 6.

INICIJATIVE*Članak 16.***Znanstveni savjet**

1. Podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet može zatražiti savjet Agencije o oblikovanju i ponašanju farmakovigilancije i o sustavu za upravljanje rizikom iz članka 14.

2. Odstupajući od članka 8. stavka 1. Uredbe Vijeća (EZ) br. 297/95 od 10. veljače 1995. o naknadama koje se plaćaju Europskoj agenciji za procjenu lijekova ⁽¹⁾, primjenjuje se 90 % sniženja za mala i srednja poduzeća i 65 % za druge podnositelje zahtjeva za dobivanjem znanstvenog savjeta koji se plaća Agenciji za bilo koji savjet dan u pogledu lijekova za naprednu terapiju sukladno stavku 1. ovog članka i članka 57. stavka 1. točke (n) Uredbe (EZ) br. 726/2004.

*Članak 17.***Znanstvena preporuka o klasifikaciji napredne terapije**

1. Svaki podnositelj zahtjeva koji razvija lijek na osnovi gena, stanica ili tkiva može zatražiti znanstvenu preporuku Agencije kako bi odlučio o tome da li se predmetni proizvod, prema znanstvenim kriterijima, smatra lijekom za naprednu terapiju. Agencija dostavlja svoju preporuku nakon savjetovanja s Komisijom a u roku 60 dana od primitka zahtjeva.

2. Agencija objavljuje sažetak preporuka donesenih u skladu sa stavkom 1. nakon što izbriše sve podatke komercijalno povjerljive prirode.

*Članak 18.***Potvrda o kakvoći i neklinički podaci**

Mala i srednja poduzeća koja razvijaju lijek za naprednu terapiju mogu Agenciji podnijeti sve podatke o kakvoći i, gdje je raspoloživo, nekliničke podatke koji se zahtijevaju u skladu s modulima 3 i 4 Priloga I. Direktivi 2001/83/EZ, na znanstveno ocjenjivanje i potvrđivanje.

⁽¹⁾ SL L 35, 15.2.1995., str. 1. Uredba kako je zadnje izmijenjena Uredbom (EZ) br. 1905/2005 (SL L 304, 23.11.2005., str. 1.).

▼B

Komisija donosi odredbe za ocjenjivanje i potvrđivanje tih podataka u skladu s regulatornim postupkom navedenim u članku 26. stavku 2.

*Članak 19.***Smanjenje naknade za odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

1. Odstupajući od Uredbe (EZ) br. 297/95, naknada za odobrenje za stavljanje lijeka u promet smanjuje se za 50 % ako je podnositelj zahtjeva bolnica ili malo ili srednje veliko poduzeće i ako može dokazati da se radi o posebnom interesu javnog zdravlja u Zajednici vezano uz predmetni lijek za naprednu terapiju.
2. Stavak 1. također se primjenjuje na naknade Agencije za djelatnosti nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet u prvoj godini nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka za naprednu terapiju u promet.
3. Stavci 1. i 2. primjenjuju se tijekom prijelaznih razdoblja određenih u članku 29.

POGLAVLJE 7.

ODBOR ZA NAPREDNU TERAPIJU*Članak 20.***Odbor za naprednu terapiju**

1. Odbor za naprednu terapiju osniva se u sklopu Agencije.
2. Osim ako nije određeno drukčije u ovoj Uredbi, na Odbor za naprednu terapiju primjenjuje se Uredba (EZ) br. 726/2004.

▼M1

3. Izvršni direktor Agencije osigurava primjerenu koordinaciju između Odbora za napredne terapije i drugih odbora Agencije, posebno Odbora za lijekove za primjenu kod ljudi, Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije i Odbora za lijekove za teške i rijetke bolesti, njihovih radnih skupina i drugih znanstvenih savjetodavnih grupa.

▼B*Članak 21.***Sastav Odbora za naprednu terapiju**

1. Odbor za naprednu terapiju sastavljeno je od sljedećih članova:
 - (a) pet članova ili pridruženih članova Odbora za lijekove za primjenu kod ljudi iz pet država članica, sa zamjenskim članovima koje predlažu njihove odnosne države članice ili u slučaju pridruženih članova Odbora za lijekove za primjenu kod ljudi, koje to isto Odbor odredi na savjet dotičnog pridruženog člana. Tih pet članova sa svojim zamjenskim članovima imenuje Odbor za lijekove za primjenu kod ljudi;

▼B

- (b) jedan član i jedan zamjenski član koje imenuje svaka država članica čije nadležno nacionalno tijelo nije zastupljeno među članovima i zamjenskim članovima koje je imenovalo Odbor za lijekove za primjenu kod ljudi;
- (c) dva člana i dva zamjenska člana koje imenuje Komisija na osnovi javnog poziva na iskaz interesa i nakon savjetovanja s Europskim parlamentom, kako bi zastupali kliničke djelatnike;
- (d) dva člana i dva zamjenska člana koje imenuje Komisija na osnovi javnog poziva na iskaz interesa i nakon savjetovanja s Europskim parlamentom, kako bi zastupali udruge pacijenata.

Zamjenski članovi predstavljaju i glasuju u ime članova u njihovoj odsutnosti.

2. Svi članovi Odbora za naprednu terapiju odabiru se radi svojih znanstvenih osposobljenosti ili iskustava vezano uz lijekove za naprednu terapiju. Radi postizanja cilja stavka 1. točke (b) države članice surađuju, pod koordinacijom izvršnog direktora Agencije, kako bi se osiguralo da konačan sastav Odbora za naprednu terapiju osigurava odgovarajuće i uravnoteženo pokrivanje znanstvenih područja relevantnih za naprednu terapiju, uključujući medicinske proizvode, tkivno inženjerstvo, gensku terapiju, biotehnologiju, kirurgiju, farmakovigilanciju, upravljanje rizikom i etiku.

Najmanje dva člana i dva zamjenska člana Odbora za naprednu terapiju imaju znanstveno iskustvo s medicinskim proizvodima.

3. Članovi Odbora za naprednu terapiju imenuju se na razdoblje od tri godine s mogućnošću obnove mandata. Na sastancima Odbora za naprednu terapiju mogu ih pratiti stručnjaci.

4. Odbor za naprednu terapiju izabire predsjednika među svojim članovima na razdoblje od tri godine s mogućnošću jednokratne obnove.

5. Imena i podatke o znanstvenoj osposobljenosti svih članova objavljuje Agencija na svojoj internetskoj stranici.

Članak 22.

Sukob interesa

Dodatno uz zahtjeve utvrđene u članku 63. Uredbe (EZ) br. 726/2004 članovi i zamjenski članovi Odbora za naprednu terapiju nemaju nikakve financijske ni druge interese u području biotehnologije ni području medicinskih proizvoda koji bi mogli utjecati na njihovu nepristranost. Svi neizravni interesi koji bi se mogli povezati s ovim područjima unose se u registar naveden u članku 63. stavku 2. Uredbe (EZ) br. 726/2004.



Članak 23.

Zadaci Odbora za naprednu terapiju

Odbor za naprednu terapiju ima sljedeće zadatke:

- (a) sastaviti nacrt mišljenja o kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijeka za naprednu terapiju za konačno odobrenje Odbora za lijekove za primjenu kod ljudi i savjetovati isto o svim podacima nastalima u razvoju tog proizvoda;
- (b) dati savjet, u skladu s člankom 17., o tome da li se proizvod smatra lijekom za naprednu terapiju;
- (c) na zahtjev Odbora za lijekove za primjenu kod ljudi, dati savjet i svakom lijeku koji za ocjenu svoje kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti može zahtijevati stručno znanje u jednom od znanstvenih područja navedenih u članku 21. stavku 2.;
- (d) dati savjet o bilo kojem pitanju vezano uz lijekove za naprednu terapiju na zahtjev izvršnog direktora Agencije ili Komisije;
- (e) ponuditi znanstvenu pomoć pri izradi svih dokumenata vezano uz ispunjavanje ciljeva ove Uredbe;
- (f) na zahtjev Komisije, osigurati znanstveno stručno znanje i savjet za svaku inicijativu Zajednice vezano uz razvoj inovativnih lijekova i terapija koji zahtijevaju stručno znanje u jednom od znanstvenih područja navedenih u članku 21. stavku 2.;
- (g) doprinijeti postupcima znanstvenog savjetovanja navedenim u članku 16. ove Uredbe i u članku 57. stavku 1. točki (n) Uredbe (EZ) br. 726/2004.

POGLAVLJE 8.

OPĆE I ZAVRŠNE ODREDBE

Članak 24.

Prilagodba priloga

Komisija, nakon savjetovanja s Agencijom i u skladu s regulatornim postupkom s kontrolom navedenim u članku 26. stavku 3., izmjenjuje priloge od I. do IV. kako bi ih prilagodila znanstvenom i tehničkom razvoju.

Članak 25.

Izvješće i preispitivanje

Do 30. prosinca 2012. Komisija objavljuje opće izvješće o primjeni ove Uredbe koje uključuje detaljne podatke o različitim vrstama lijekova za naprednu terapiju koji su odobreni u skladu s ovom Uredbom.

▼B

U ovom izvješću Komisija ocjenjuje učinak tehničkog napretka na primjenu ove Uredbe. Ona također preispituje područje primjene ove Uredbe posebno uključujući regulatorni okvir za kombinirane lijekove za naprednu terapiju.

*Članak 26.***Odborski postupak**

1. Komisiji pomaže Stalno Odbor za lijekove za primjenu kod ljudi osnovano prema članku 121. stavku 1. Direktive 2001/83/EZ.

2. Gdje se upućuje na ovaj stavak, primjenjuju se članci 5. i 7. Odluke 1999/468/EZ uzimajući u obzir odredbe njezinog članka 8.

Rok utvrđen u članku 5. stavku 6. Odluke 1999/468/EZ je tri mjeseca.

3. Gdje se upućuje na ovaj stavak primjenjuje se članak 5.a stavci od 1. do 4. i članak 7. Odluke 1999/468/EZ uzimajući u obzir odredbe njezinog članka 8.

*Članak 27.***Izmjene Uredbe (EZ) br. 726/2004**

Uredba (EZ) br. 726/2004 mijenja se kako slijedi:

1. u prvom podstavku članka 13. stavka 1. prva rečenica zamjenjuje se sljedećim:

„Ne dovodeći u pitanje članak 4. stavke 4. i 5. Direktive 2001/83/EZ odobrenje za stavljanje lijeka u promet koje je dodijeljeno u skladu s ovom Uredbom važeće je u cijeloj Zajednici.”;

2. Članak 56. mijenja se kako slijedi:

(a) u stavku 1. umeće se sljedeća točka:

„(da) Odbor za naprednu terapiju;”

(b) u prvoj rečenici prvog podstavka stavka 2. riječi „stavak 1. točke od (a) do (d)” zamjenjuju se sa „stavak 1. točke od (a) do (da)”;

3. Prilog se mijenja kako slijedi:

(a) umeće se sljedeća točka:

„1.a Lijekovi za naprednu terapiju kako su definirani u članku 2. Uredbe (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća od 13. studenoga 2007. o lijekovima za naprednu terapiju (*).

(*) SL L 324, 10.12.2007., str. 121.”;

(b) U točki (3) drugi podstavak zamjenjuje se sljedećim:

„Nakon 20. svibnja 2008. Komisija nakon savjetovanja s Agencijom može predstaviti odgovarajuće prijedloge za izmjenu ove točke, a Europski parlament i Vijeće donose odluku o tome u skladu s Ugovorom.”

▼B

Članak 28.

Izmjene Direktive 2001/83/EZ

Direktiva 2001/83/EZ ovim se mijenja kako slijedi:

1. u članku 1. umeće se sljedeća točka:

„4.a *Lijek za naprednu terapiju*

Proizvod kako je definiran u članku 2. Uredbe (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća od 13. studenoga 2007. o lijekovima za naprednu terapiju (*)

(*) SL L 324, 10.12.2007., str. 121”;

2. u članku 3. dodaje se sljedeća točka:

„7. Lijek za naprednu terapiju kako je definiran u Uredbi (EZ) br. 1394/2007 koji je pripremljen nerutinski u skladu s posebnim standardima kakvoće, i iskorišten unutar iste države članice u bolnici pod isključivom stručnom odgovornošću medicinskog djelatnika, kako bi odgovarao pojedinačnom liječničkom receptu za lijek posebno priređen za pojedinog pacijenta.

Proizvodnju ovih lijekova odobrava nadležno tijelo države članice. Države članice osiguravaju da su zahtjevi za nacionalnu sljedivost i farmakovigilanciju kao i posebni zahtjevi za kakvoću navedeni u ovom stavku jednaki onima osiguranima na razini Zajednice s obzirom na lijekove za naprednu terapiju za koje se zahtjeva odobrenje u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka Zajednice za odobravanje primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te uspostavi Europske agencije za lijekove (*).

(*) SL L 136, 30.4.2004., str. 1. Uredba kako je izmijenjena Uredbom (EZ) br. 1901/2006 (SL L 378, 27.12.2006., str. 1.)”

3. u članku 4. dodaje se sljedeći stavak:

„5. Ova Direktiva i sve uredbe na koje se u njoj upućuje ne utječu na primjenu nacionalnog zakonodavstva kojim se zabranjuje i ograničava uporaba bilo koje posebne vrste ljudskih ili životinjskih stanica, ili prodaja, nabava ili uporaba lijekova koji sadrže te stanice ili se od njih sastoje ili su izrađeni na njihovoj osnovi, zbog koje ne pokriva gore spomenuto zakonodavstvo Zajednice. Države članice obavješćuju Komisiju o dotičnom nacionalnom zakonodavstvu. Komisija te informacije objavljuje u registru.”;

▼B

4. u članku 6. stavku 1. prvi se podstavak mijenja i glasi:

„Nijedan lijek ne može se staviti na tržište države članice ako nema izdano odobrenje za stavljanje u promet od strane nadležnog tijela te države članice u skladu s ovom Direktivom ili odobrenje izdano u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004, tumačenom u skladu s Uredbom (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o medicinskim proizvodima za korištenje u pedijatriji (*) i Uredbom (EZ) br. 1394/2007.

(*) SL L 378, 27.12.2006, str. 1.”

Članak 29.

Prijelazno razdoblje

1. Lijekovi za naprednu terapiju, osim lijekova dobivenih postupcima tkivnog inženjerstva, koji su 30. prosinca 2008. bili zakonito na tržištu Zajednice u skladu s nacionalnim zakonodavstvom ili zakonodavstvom Zajednice, trebaju se uskladiti s ovom Uredbom najkasnije do 30. prosinca 2011.
2. Lijekovi dobiveni postupcima tkivnog inženjerstva koji su 30. prosinca 2008. bili zakonito na tržištu Zajednice u skladu s nacionalnim zakonodavstvom ili zakonodavstvom Zajednice, trebaju se uskladiti s ovom Uredbom najkasnije do 30. prosinca 2012.
3. Odstupajući od članka 3. stavka 1. Uredbe (EZ) br. 297/95, ne plaća se naknada Agenciji vezano uz zahtjeve podnesene za odobrenje lijekova za naprednu terapiju spomenute u stavcima 1. i 2. ovog članka.

Članak 30.

Stupanje na snagu

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Primjenjuje se od 30. prosinca 2008.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

▼B

PRILOG I.

Manipulacije navedene u prvoj alineji članka 2. stavka 1. točke (e)

- rezanje,
- mljevenje,
- oblikovanje,
- centrifugiranje,
- namakanje u antibiotske ili antimikrobne otopine,
- sterilizacija,
- radijacija,
- dioba stanica, koncentriranje ili čišćenje,
- filtriranje,
- liofilizacija,
- zamrzavanje,
- pohranjivanje zamrzavanjem,
- vitrifikacija.

*PRILOG II.***Sažetak opisa svojstava lijeka naveden u članku 10.**

1. Naziv lijeka.
2. Sastav proizvoda:
 - 2.1. opći opis proizvoda, prema potrebi s priloženim crtežima i slikama za pojašnjenje,
 - 2.2. kvalitativni i kvantitativni sastav s obzirom na aktivne tvari i druge sastavnice proizvoda, koji su od temeljnog značaja za ispravnu uporabu, davanje ili ugradnju proizvoda. Kada proizvod sadrži stanice ili tkiva navodi se detaljan opis tih stanica ili tkiva i njihovog posebnog podrijetla, uključujući vrste životinja kada nisu ljudskog podrijetla.

Za popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.
3. Farmaceutski oblik.
4. Klinički podaci:
 - 4.1. terapijske indikacije,
 - 4.2. doziranje i detaljne upute za uporabu, primjenu, ugradnju ili davanje za odrasle i, prema potrebi, za djecu ili druge posebne populacije, ako je potrebno s crtežima i slikama za pojašnjenje,
 - 4.3. kontraindikacije,
 - 4.4. posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, uključujući sve posebne mjere koje trebaju poduzeti osobe koje rukuju tim proizvodom ili ga daju ili ugrađuju u pacijente, zajedno sa svim sigurnosnim mjerama koje trebaju poštovati pacijenti,
 - 4.5. interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija,
 - 4.6. primjena tijekom trudnoće i dojenja,
 - 4.7. utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima,
 - 4.8. nuspojave,
 - 4.9. predoziranje (simptomi, hitne mjere).
5. Farmakološka svojstva:
 - 5.1. farmakodinamička svojstva,
 - 5.2. farmakokinetička svojstva,
 - 5.3. neklinički podaci o sigurnosti.
6. Podaci o kakvoći:
 - 6.1. popis pomoćnih tvari, uključujući korištene konzervanse,
 - 6.2. inkompatibilnosti,
 - 6.3. rok valjanosti, prema potrebi nakon rekonstitucije lijeka ili od trenutka prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja,
 - 6.4. posebne mjere pri čuvanju,
 - 6.5. vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, davanje ili ugradnju, ako je potrebno s crtežima i slikama za pojašnjenje,
 - 6.6. posebne mjere i upute za rukovanje i zbrinjavanje upotrijebljenog lijeka za naprednu terapiju ili otpadnih materijala koji potječu od njega, ako je prikladno i, ako je potrebno, s crtežima i slikama za pojašnjenje.

▼B

7. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet.
8. Broj(evi) odobrenja za stavljanje lijeka u promet.
9. Datum prvog odobrenja ili obnove odobrenja za stavljanje u promet.
10. Datum revizije teksta.



PRILOG III.

Označivanje vanjskog/unutarnjeg pakiranja navedenog u članku 11.

- (a) Naziv lijeka i, prema potrebi, podatak je li lijek namijenjen dojenčadi, djeci ili odraslima; potrebno je dodati međunarodno nezaštićeno ime (INN) ili, ako proizvod nema INN, uobičajeno ime;
- (b) kvalitativni i kvantitativni opis djelatne(ih) tvari, a ako proizvod sadrži stanice ili tkiva navodi se izjava „Ovaj proizvod sadrži stanice ljudskog/ životinjskog [prema potrebi] podrijetla” zajedno s kratkim opisom tih stanica ili tkiva i njihovog specifičnog podrijetla, uključujući vrste životinja u slučajevima kada nisu ljudskog podrijetla;
- (c) farmaceutski oblik i, ako je primjenljivo, sadržaje po težini, po volumenu ili po broju doza proizvoda;
- (d) popis pomoćnih tvari uključujući korištene konzervanse;
- (e) način uporabe, primjene, davanja ili ugradnje i, ako je potrebno, put davanja. Ako je primjenljivo, treba se osigurati mjesto gdje se upisuje propisano doziranje;
- (f) posebno upozorenje da se lijek mora pohraniti izvan dohvata i pogleda djece;
- (g) drugo posebno upozorenje potrebno za pojedini lijek;
- (h) jasno izražen datum isteka roka valjanosti (mjesec i godina; i dan ako je primjenljivo);
- (i) posebne mjere čuvanja, ako postoje;
- (j) posebne mjere za uklanjanje neiskorištenih lijekova ili ostataka nastalih od lijekova, ako je prikladno, kao i uputa na postojeći odgovarajući sustav pohranjivanja;
- (k) ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje u promet i, prema potrebi, ime zastupnika kojeg je nositelj imenovao da ga zastupa;
- (l) broj(evi) odobrenja za stavljanje u promet;
- (m) serijski broj proizvođača i jedinstvena oznaka donacije i proizvoda kako se navode u članku 8. stavku 2. Direktive 2004/23/EZ;
- (n) U slučaju lijekova za naprednu terapiju za autolognu uporabu, jedinstvena identifikacijska oznaka pacijenta i izjava „Lijek smije upotrijebiti samo bolesnik kojemu je propisan”.

▼B*PRILOG IV.***Uputa o lijeku navedena u članku 13.**

- (a) Za identifikaciju lijeka za naprednu terapiju:
- i. naziv lijeka za naprednu terapiju i, ako je prikladno, uputa o tome je li namijenjen za dojenčad, djecu ili odrasle. Navodi se također uobičajeno ime;
 - ii. terapijska skupina ili vrsta djelovanja opisani na način koji je pacijentu lako razumljiv;
 - iii. kada lijek sadrži stanice ili tkiva, opis tih stanica ili tkiva i njihovog specifičnog podrijetla, uključujući vrste životinja u slučajevima kada nisu ljudskog podrijetla;
 - iv. kada proizvod sadrži medicinske proizvode ili aktivne medicinske proizvode za ugrađivanje, opis tih medicinskih proizvoda i njihovo specifično podrijetlo;
- (b) Terapijske indikacije;
- (c) Popis informacija koje su potrebne prije uzimanja ili uporabe lijeka, uključujući:
- i. kontraindikacije;
 - ii. odgovarajuće mjere opreza pri uporabi;
 - iii. oblike interakcija s drugim lijekovima i druge oblike interakcija (npr. alkohol, duhan, hrana) koji mogu utjecati na djelovanje lijeka;
 - iv. posebna upozorenja;
 - v. prema potrebi, mogući učinci na upravljanje vozilima ili rad sa strojevima;
 - vi. pomoćne tvari koje je potrebno znati radi sigurne i djelotvorne uporabe lijeka i koje su uključene u detaljan vodič objavljen u skladu s člankom 65. Direktive 2001/83/EZ.
- Popis također uzima u obzir posebne uvjete pojedinih kategorija korisnika, kao što su djeca, trudnice ili dojilje, starije osobe, osobe s posebnim patološkim stanjima;
- (d) Uobičajeni podaci potrebni za pravilnu uporabu, posebice:
- i. doziranje;
 - ii. način uporabe, primjena, davanje ili ugradnja i, prema potrebi, put davanja lijeka;
 - a prema potrebi, ovisno o prirodi lijeka:
 - iii. učestalost davanja, navodeći ako je potrebno odgovarajuće vrijeme kada se lijek može ili mora davati;
 - iv. trajanje liječenja, kada bi moralo biti ograničeno;
 - v. mjere koje treba poduzeti u slučaju predoziranja (npr. simptomi, hitni postupci);
 - vi. informacija o tome što učiniti kada se propusti jedna ili više doza;
 - vii. posebna preporuka za savjetovanje s liječnikom ili ljekarnikom, prema potrebi, za pojašnjenje uporabe proizvoda;

▼B

- (e) Opis nuspojava koje se mogu pojaviti tijekom uobičajene uporabe lijeka i, prema potrebi, mjere koje u tom slučaju treba poduzeti; pacijenta treba izričito uputiti da o svim nuspojavama koje nisu navedene u uputi obavijesti svog liječnika ili ljekarnika;
- (f) Uputa o datumu isteka roka valjanosti naznačenog na pakiranju;
 - i. s upozorenjem da se lijek ne koristi nakon tog datuma;
 - ii. prema potrebi, s posebnim mjerama čuvanja;
 - iii. ako je potrebno, s upozorenjem o određenim vidljivim znacima odstupanja u kakvoći;
 - iv. s punim kvalitativnim i kvantitativnim sastavom;
 - v. s imenom i adresom nositelja odobrenja za stavljanje u promet i, gdje je primjenljivo, imena njegovih ovlaštenih zastupnika u državama članicama;
 - vi. s imenom i adresom proizvođača;
- (g) Datum zadnje revizije upute o lijeku.