

32001L0083

L 311/67

DZIENNIK URZĘDOWY WSPÓLNOT EUROPEJSKICH

28.11.2001

**DYREKTYWA 2001/83/WE PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY
z dnia 6 listopada 2001 r.
w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi**

PARLAMENT EUROPEJSKI I RADA UNII EUROPEJSKIEJ,

uwzględniając Traktat ustanawiający Wspólnotę Europejską, w szczególności jego art. 95,

uwzględniając wniosek Komisji,

uwzględniając opinię Komitetu Ekonomiczno-Społecznego ⁽¹⁾,

stanowiąc zgodnie z procedurą ustanowioną w art. 251 Traktatu ⁽²⁾,

a także mając na uwadze, co następuje:

(1) Dyrektywa Rady 65/65/EWG z dnia 26 stycznia 1965 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych lub działań administracyjnych odnoszących się do leków gotowych ⁽³⁾, dyrektywa Rady 75/318/EWG z dnia 20 maja 1975 r. w sprawie zbliżenia ustawodawstw Państw Członkowskich odnoszących się do norm i protokołów analitycznych, farmako-toksykologicznych i klinicznych w zakresie kontroli leków gotowych ⁽⁴⁾, dyrektywa Rady 75/319/EWG z dnia 20 maja 1975 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do leków gotowych ⁽⁵⁾, dyrektywa Rady 89/342/EWG z dnia 3 maja 1989 r. rozszerzająca zakres dyrektyw 65/65/EWG i 75/319/EWG i ustanawiająca dodatkowe przepisy w zakresie immunologicznych produktów leczniczych obejmujących szczepionki, toksyny lub surowice i alergeny ⁽⁶⁾, dyrektywa Rady 89/343/EWG z dnia 3 maja 1989 r. rozszerzająca zakres dyrektyw 65/65/EWG i 75/319/EWG i ustanawiająca dodatkowe przepisy dotyczące preparatów promieniotwórczych ⁽⁷⁾, dyrektywa Rady 89/381/EWG z dnia 14 czerwca 1989 r. rozszerzająca zakres dyrektyw 65/65/EWG i 75/319/EWG w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do leków gotowych oraz ustanawiająca

przepisy szczególne dotyczące produktów uzyskanych z krwi ludzkiej lub osocza ludzkiego ⁽⁸⁾, dyrektywa Rady 92/25/EWG z dnia 31 marca 1992 r. w sprawie hurtowej dystrybucji produktów leczniczych stosowanych u ludzi ⁽⁹⁾, dyrektywa Rady 92/26/EWG z dnia 31 marca 1992 r. dotycząca klasyfikacji dostaw produktów leczniczych stosowanych u ludzi ⁽¹⁰⁾, dyrektywa Rady 92/27/EWG z dnia 31 marca 1992 r. w sprawie etykietowania i instrukcji produktów leczniczych stosowanych u ludzi ⁽¹¹⁾, dyrektywa Rady 92/28/EWG z dnia 31 marca 1992 r. w sprawie reklamowania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi ⁽¹²⁾, dyrektywa Rady 92/73/EWG z dnia 22 września 1992 r. rozszerzająca zakres zastosowania dyrektyw 65/65/EWG i 75/319/EWG w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych lub działań administracyjnych dotyczących produktów leczniczych i ustanawiająca dodatkowe przepisy w odniesieniu do homeopatycznych produktów leczniczych ⁽¹³⁾ były często i w znacznym stopniu zmieniane. W związku z tym w interesie przejrzystości i racjonalności należy przeprowadzić kodyfikację wspomnianych dyrektyw poprzez zebranie ich w jednolitym tekście.

- (2) Ochrona zdrowia publicznego musi być podstawowym celem wszelkich zasad regulujących produkcję, dystrybucję i stosowanie produktów leczniczych.
- (3) Jednakże cel ten musi zostać osiągnięty za pomocą środków, które nie będą utrudniać rozwoju przemysłu farmaceutycznego lub handlu produktami leczniczymi we Wspólnocie.
- (4) Handel produktami leczniczymi we Wspólnocie jest utrudniony w wyniku różnic między niektórymi przepisami krajowymi, w szczególności odnoszącymi się do produktów leczniczych (wyłączającami substancje lub połączenia substancji, takie jak środki spożywcze, pasze dla zwierząt lub preparaty toaletowe), a takie różnice wpływają bezpośrednio na funkcjonowanie rynku wewnętrznego.
- (5) Takie przeszkody muszą zostać, odpowiednio, usunięte; pociąga to za sobą zbliżanie odpowiednich przepisów.
- (6) W celu zmniejszenia pozostałych różnic należy ustanowić zasady dotyczące kontroli produktów leczniczych i wyszczególnić obowiązki spoczywające na właściwych władzach Państw Członkowskich w celu zapewnienia zgodności z wymogami prawa.

⁽¹⁾ Dz.U. C 368 z 20.12.1999, str. 3.

⁽²⁾ Opinia Parlamentu Europejskiego z dnia 3 lipca 2001 r. (dotychczas nieopublikowana w Dzienniku Urzędowym) i decyzja Rady z dnia 27 września 2001 r.

⁽³⁾ Dz.U. 22 z 9.2.1965, str. 369/65. Dyrektywa ostatnio zmieniona dyrektywą 93/39/EWG (Dz.U. L 214 z 24.8.1993, str. 22).

⁽⁴⁾ Dz.U. L 147 z 9.6.1975, str. 1. Dyrektywa ostatnio zmieniona dyrektywą Komisji 1999/83/WE (Dz.U. L 243 z 15.9.1999, str. 9).

⁽⁵⁾ Dz.U. L 147 z 9.6.1975, str. 13. Dyrektywa ostatnio zmieniona dyrektywą Komisji 2000/38/WE (Dz.U. L 139 z 10.6.2000, str. 28).

⁽⁶⁾ Dz.U. L 142 z 25.5.1989, str. 14.

⁽⁷⁾ Dz.U. L 142 z 25.5.1989, str. 16.

⁽⁸⁾ Dz.U. L 181 z 28.6.1989, str. 44.

⁽⁹⁾ Dz.U. L 113 z 30.4.1992, str. 1.

⁽¹⁰⁾ Dz.U. L 113 z 30.4.1992, str. 5.

⁽¹¹⁾ Dz.U. L 113 z 30.4.1992, str. 8.

⁽¹²⁾ Dz.U. L 113 z 30.4.1992, str. 13.

⁽¹³⁾ Dz.U. L 297 z 13.10.1992, str. 8.

- (7) Może być zbadane jedynie we wzajemnym odniesieniu i ma tylko relatywne znaczenie, zależne od postępu wiedzy naukowej i użytku, do którego produkt leczniczy jest przeznaczony. Szczegółowe dane i dokumentacja, która musi być obowiązkowo dołączona do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wykazują, że terapeutyczna skuteczność produktu ma większe znaczenie niż potencjalne ryzyko.
- (8) Normy i protokoły dotyczące wyników prób i badań produktów leczniczych są skutecznymi metodami kontroli tych produktów, służącymi w związku z tym ochronie zdrowia publicznego i mogącymi ułatwić obroty tymi produktami przez ustanowienie jednolitych zasad mających zastosowanie do badań i prób, przygotowywania akt odnośnych spraw i rozpatrywania składanych wniosków.
- (9) Wiadomo z doświadczenia, że jest wskazane dokładniejsze określenie przypadków, w których nie ma konieczności dostarczania wyników badań toksykologicznych i farmakologicznych czy też prób klinicznych w celu uzyskania pozwolenia dla produktu leczniczego będącego zasadniczo takim samym jak produkt, na który otrzymano pozwolenie, z zapewnieniem, że innowacyjne firmy nie są dyskryminowane.
- (10) Jednakże istnieją powody wynikające z porządku publicznego przemawiające za nieprzeprowadzaniem powtarzających się badań na ludziach lub zwierzętach, bez nadrzędnego powodu.
- (11) Przyjęcie takich samych norm i protokołów przez wszystkie Państwa Członkowskie umożliwi właściwym władzom podejmowanie decyzji na podstawie jednolitych badań i przez odniesienie do jednolitych kryteriów, w związku z tym pomoże uniknąć różnic w ocenie.
- (12) Z wyjątkiem produktów leczniczych objętych scentralizowaną wspólnotową procedurą wydawania pozwoleń utworzoną rozporządzeniem Rady (EWG) nr 2309/93 z dnia 22 lipca 1993 r. ustanawiającym wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiającym Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych⁽¹⁾, wprowadzenie danego produktu leczniczego do obrotu przyznane przez właściwe władze w jednym Państwie Członkowskim powinno być uznawane przez właściwe władze innych Państw Członkowskich, o ile nie ma poważnych podstaw do domniemania, że wprowadzenie danego produktu leczniczego do obrotu może przedstawiać ryzyko dla zdrowia publicznego. W przypadku różnicy zdań między Państwami Członkowskimi odnośnie do jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności produktu leczniczego, należy przeprowadzić naukową ocenę zagadnienia zgodnie z normą wspólnotową, w wyniku której zapadnie w tej sprawie jedna decyzja wiążąca zainteresowane Państwa Członkowskie. Decyzja ta powinna być przyjęta w drodze szybkiej procedury zapewniającej ścisłą współpracę między Komisją a Państwami Członkowskimi.
- (13) W tym celu należy utworzyć Komitet ds. Leków Gotowych przy EMEA — Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Leczniczych ustanowionej na mocy wspomnianego powyżej rozporządzenia (EWG) nr 2309/93.
- (14) Niniejsza dyrektywa jest ważnym krokiem w kierunku osiągnięcia swobodnego przepływu produktów leczniczych. Dalsze środki mogą przyczynić się do zniesienia pozostałych barier dla swobodnego przepływu leków gotowych i będą konieczne w świetle dotychczasowych doświadczeń, szczególnie w wyżej wymienionym Komitecie ds. Leków Gotowych.
- (15) W celu lepszej ochrony zdrowia zwierząt i ludzi i aby uniknąć niepotrzebnego dublowania wysiłków podczas rozpatrywania wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, Państwa Członkowskie powinny systematycznie sporządzać sprawozdania w odniesieniu do każdego produktu leczniczego, który uzyskuje od nich pozwolenie, oraz na wniosek wymieniać te sprawozdania. Ponadto Państwo Członkowskie powinno być zdolne do zawieszenia rozpatrywania wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, który jest w danej chwili rozważany w innym Państwie Członkowskim z zamiarem uznania decyzji podjętej przez to ostatnie Państwo Członkowskie.
- (16) W związku z ustanawianiem rynku wewnętrznego rezygnacja z określonych kontroli dla zagwarantowania jakości produktów leczniczych przywożonych z państw trzecich może mieć miejsce tylko wtedy, gdy Wspólnota dokonała odpowiednich uzgodnień, aby zapewnić, że wymagane kontrole przeprowadzane są przez kraj wywozu.
- (17) Konieczne jest przyjęcie szczególnych przepisów dotyczących produktów leczniczych immunologicznych, homeopatycznych, radiofarmakologicznych i produktów leczniczych produkowanych na bazie krwi ludzkiej lub ludzkiego osocza.
- (18) Wszelkie reguły dotyczące preparatów promieniotwórczych muszą uwzględniać przepisy dyrektywy Rady 84/466/Euratom z dnia 3 września 1984 r. ustanawiającej podstawowe środki dla ochrony przed promieniowaniem osób przechodzących badania lekarskie lub leczenie⁽²⁾. Należy również uwzględnić dyrektywę Rady 80/836/Euratom z dnia 15 lipca 1980 r. zmieniającą dyrektywę ustanawiającą podstawowe standardy bezpieczeństwa ochrony zdrowia ogółu społeczeństwa i pracowników przed niebezpieczeństwem promieniowania

(1) Dz.U. L 214 z 24.8.1993, str. 1. Rozporządzenie zmienione rozporządzeniem Komisji (WE) nr 649/98 (Dz.U. L 88 z 24.3.1998, str. 7).

(2) Dz.U. L 265 z 5.10.1984, str. 1. Dyrektywa uchylona z mocą od dnia 13 maja 2000 r. dyrektywą 97/43/Euratom (Dz.U. L 180 z 9.7.1997, str. 22).

jonizującego ⁽¹⁾, której celem jest zapobieganie narażania pracowników lub pacjentów na zagrożenie wynikające z podwyższonych lub niepotrzebnie wysokich poziomów promieniowania jonizującego, w szczególności jej art. 5c, stanowiący o konieczności uprzedniego pozwolenia na dodawanie substancji promieniotwórczych do produktów leczniczych, jak też na przywóz takich produktów leczniczych.

- (19) Wspólnota popiera w pełni wysiłki Rady Europy w kierunku wspierania dobrowolnego bezpłatnego oddawania krwi i osocza w celu uzyskania w całej Wspólnocie samowystarczalności w zakresie produktów z krwi i dla zapewnienia poszanowania zasad etycznych w handlu substancjami leczniczymi pochodzenia ludzkiego.
- (20) Zasady mające zagwarantować jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktów leczniczych przygotowanych na bazie ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza muszą obowiązywać w tym samym stopniu zarówno w zakresie publicznych, jak i prywatnych zakładów służby zdrowia, jak też jeśli chodzi o ludzką krew i ludzkie osocze przywożone z państw trzecich.
- (21) Uwzględniając szczegółowe charakterystyki tych homeopatycznych produktów leczniczych, takie jak bardzo niski poziom czynnych cząstek, które zawierają, oraz trudność zastosowania do nich konwencjonalnych metod statystycznych odnoszących się do badań klinicznych, požądane jest zapewnienie specjalnej, uproszczonej procedury rejestracji dla tych homeopatycznych produktów leczniczych, które są wprowadzane do obrotu bez wskazań terapeutycznych w postaci farmaceutycznej, i w dawce, która nie powoduje ryzyka dla pacjenta.
- (22) Antropozoficzne produkty lecznicze przedstawione w oficjalnej farmakopei i przygotowane metodą homeopatyczną należy traktować, jeśli chodzi o ich rejestrację i pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ten sam sposób, jak homeopatyczne produkty lecznicze.
- (23) Przede wszystkim požądane jest zaopatrzenie użytkowników homeopatycznych produktów leczniczych w bardzo jasne wskazówki o ich charakterze homeopatycznym oraz w wystarczające gwarancje dotyczące ich jakości i bezpieczeństwa.
- (24) Zasady dotyczące wytwarzania, kontroli i inspekcji homeopatycznych produktów leczniczych muszą być zharmonizowane w celu umożliwienia w całej Wspólnocie obiegu bezpiecznych i dobrej jakości produktów leczniczych.
- (25) W zakresie homeopatycznych produktów leczniczych wprowadzonych do obrotu ze wskazaniami terapeutycznymi lub też w formie prezentującej rodzaje ryzyka, które muszą być brane pod uwagę w stosunku

do požądanych efektów terapeutycznych, należy stosować zwykle zasady regulujące wprowadzanie do obrotu produktów leczniczych. W szczególności Państwa Członkowskie z tradycjami leczenia homeopatycznego powinny móc zastosować określone zasady dla oceny wyników badań i prób mających na celu ustanowienie poziomów bezpieczeństwa i skuteczności tych produktów leczniczych, pod warunkiem powiadomienia o nich Komisji.

- (26) W celu ułatwienia przepływu produktów leczniczych i zapobieżenia powtarzania w Państwie Członkowskim kontroli już przeprowadzonych w innym z tych państw należy ustanowić minimalne wymagania dotyczące produkcji i przywozu z państw trzecich, jak też udzielania pozwoleń w tym zakresie.
- (27) Należy zapewnić prowadzenie nadzoru i kontroli produkcji produktów leczniczych w Państwach Członkowskich przez osoby spełniające minimum wymogów kwalifikacyjnych.
- (28) Przed wprowadzeniem do obrotu immunologicznego produktu leczniczego lub też sporządzonego na bazie ludzkiej krwi, czy też ludzkiego osocza, producent musi wykazać zdolność do osiągnięcia homogeniczności każdej partii produktu, jak również w stopniu, na jaki pozwala obecny poziom technologii, nieobecność określonych zanieczyszczeń wirusowych.
- (29) Należy zharmonizować zasady regulujące zaopatrzenie ludności w produkty lecznicze.
- (30) W związku z powyższym osoby przemieszczające się we Wspólnocie mają prawo do posiadania przy sobie odpowiednich ilości produktów leczniczych uzyskanych zgodnie z prawem dla ich osobistego użytku. Osoba prowadząca działalność w jednym z Państw Członkowskich musi mieć również możliwość otrzymania z innego Państwa Członkowskiego odpowiednich, przeznaczonych dla osobistego użytku ilości produktów leczniczych.
- (31) Ponadto na mocy rozporządzenia (WE) nr 2309/93 niektóre z produktów leczniczych są objęte warunkiem uzyskania wspólnotowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W tym kontekście staje się więc konieczne ustanowienie klasyfikacji dla dostaw produktów leczniczych objętych takim pozwoleniem. W związku z powyższym ważne jest ustalenie kryteriów podejmowania decyzji w tym zakresie przez Wspólnotę.
- (32) Dlatego właściwe jest zharmonizowanie na początku podstawowych zasad mających zastosowanie do klasyfikacji dostaw produktów leczniczych we Wspólnocie lub zainteresowanym Państwie Członkowskim, przyjmując jako punkt wyjścia zasady już ustanowione w tym zakresie przez Radę Europy, jak też prac harmonizacji zakończonych w ramach Narodów Zjednoczonych dotyczących substancji narkotycznych i psychotropowych.

⁽¹⁾ Dz.U. L 246 z 17.9.1980, str. 1. Dyrektywa zmieniona dyrektywą 84/467/Euratom (Dz.U. L 265 z 5.10.1984, str. 4), uchylona z mocą od dnia 13 maja 2000 r. dyrektywą 96/29/Euratom (Dz.U. L 314 z 4.12.1996, str. 20).

- (33) Przepisy dotyczące klasyfikacji produktów leczniczych do celów zaopatrzenia nie naruszają krajowych uzgodnień w dziedzinie zabezpieczenia społecznego, dotyczących zwrotu lub płatności za produkty lecznicze wydawane na receptę.
- (34) Wiele działań związanych z hurtową dystrybucją produktów leczniczych stosowanych u ludzi może obejmować jednocześnie kilka Państw Członkowskich.
- (35) Konieczne jest sprawowanie kontroli nad całym łańcuchem dystrybucji produktów leczniczych, od ich wyprodukowania lub przywozu do Wspólnoty aż do zaopatrzenia ludności, dla zagwarantowania odpowiednich warunków składowania, transportu i obrotu tymi produktami. Warunki, które muszą być w tym celu przyjęte, ułatwią w znacznym stopniu wycofanie wadliwych produktów z rynku i pozwolą na bardziej skuteczną walkę z podrabianymi produktami.
- (36) Każda osoba zaangażowana w hurtową dystrybucję produktów leczniczych powinna posiadać specjalne pozwolenie. Farmaceuci i osoby uprawnione do prowadzenia dostaw produktów leczniczych dla ludności, które ograniczają się jedynie do takiej działalności, powinny być zwolnione z obowiązku uzyskania tego specjalnego pozwolenia. Dla sprawowania kontroli nad całym łańcuchem dystrybucji produktów leczniczych jest jednakże konieczne, aby farmaceuci i osoby uprawnione do prowadzenia zaopatrzenia ludności w zakresie produktów leczniczych prowadzili rejestry transakcji dotyczących otrzymanych produktów.
- (37) Pozwolenie musi być objęte pewnymi podstawowymi warunkami, a zainteresowane Państwo Członkowskie ponosi odpowiedzialność za spełnienie tych warunków. Każde Państwo Członkowskie musi uznać pozwolenia wydane przez inne Państwa Członkowskie.
- (38) Niektóre Państwa Członkowskie nakładają na hurtowników prowadzących dostawy produktów leczniczych do farmaceutów i osób uprawnionych do dostawy produktów leczniczych dla ludności pewne zobowiązania z tytułu świadczenia usług publicznych. Te Państwa Członkowskie muszą mieć możliwość nakładania takich obowiązków na hurtowników prowadzących działalność na ich terytorium. Państwa te muszą mieć również możliwość nakładania ich na hurtowników w innych Państwach Członkowskich, pod warunkiem że te wymogi nie są bardziej rygorystyczne niż nakładane na ich własnych hurtowników oraz że mogą być traktowane jako uzasadnione z tytułu ochrony zdrowia publicznego i pozostają w odpowiedniej proporcji do jej celów.
- (39) Należy ustanowić zasady dotyczące prezentacji etykietowania opakowań i dołączanych do nich ulotek.
- (40) Przepisy regulujące informacje dla użytkowników powinny obejmować szeroki zakres ochrony konsumentów, dla zapewnienia prawidłowego stosowania produktów leczniczych na podstawie pełnych i zrozumiałych informacji.
- (41) Nie należy zabraniać ani też utrudniać z powodów związanych z etykietowaniem lub ulotkami dołączonymi do opakowań, obrotu produktami leczniczymi odpowiadającymi w tym zakresie wymogom niniejszej dyrektywy.
- (42) Niniejsza dyrektywa pozostaje bez uszczerbku dla stosowania środków przyjętych na podstawie dyrektywy Rady 84/450/EWG z dnia 10 września 1984 r. dotyczącej zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich dotyczących reklamy wprowadzającej w błąd ⁽¹⁾.
- (43) Wszystkie Państwa Członkowskie przyjęły dalsze, szczególne środki dotyczące reklamy produktów leczniczych, jednakże istnieją rozbieżności między tymi środkami. Takie różnice wywrą prawdopodobnie wpływ na funkcjonowanie rynku wewnętrznego, gdyż można spodziewać się, że reklama rozpowszechniana w jednym Państwie Członkowskim będzie miała efekty w innych Państwach Członkowskich.
- (44) Dyrektywa Rady 89/552/EWG z dnia 3 października 1989 r. w sprawie koordynacji niektórych przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich dotyczących wykonywania telewizyjnej działalności transmisyjnej ⁽²⁾ zabrania reklamy telewizyjnej produktów leczniczych dostępnych jedynie na receptę w Państwie Członkowskim, w którego jurysdykcji znajduje się nadawca telewizyjny. Ta zasada powinna mieć powszechne zastosowanie poprzez jej rozszerzenie na inne środki przekazu.
- (45) Reklama adresowana do ogółu społeczeństwa, nawet dotycząca jedynie produktów leczniczych nabywanych bez recepty, może mieć niekorzystny wpływ na zdrowie publiczne, o ile jest nadużywana lub niewłaściwie przygotowana. Publiczne reklamowanie produktów leczniczych, tam gdzie jest dozwolone, powinno spełniać niektóre podstawowe kryteria wymagające w związku z tym zdefiniowania.
- (46) Ponadto należy zabronić publicznej dystrybucji nieodpłatnych próbek do celów promocyjnych.
- (47) Reklama produktów leczniczych adresowana do osób uprawnionych do przepisywania takich środków lub też do osób zajmujących się ich dostawami stanowi wkład do ogółu informacji dostępnych dla takich osób. Jednakże ten rodzaj reklamy powinien podlegać ściśle określonym warunkom i skutecznemu monitoringowi, szczególnie jeśli chodzi o prace prowadzone w ramach Rady Europy.
- (48) Reklamowanie produktów leczniczych powinno być objęte odpowiednio skutecznym monitorowaniem. W tym zakresie należy odnieść się do mechanizmu monitoringu ustanowionego przez dyrektywę 84/450/EWG.
- (49) Przedstawiciele ds. sprzedaży produktów leczniczych spełniają ważną rolę w promocji produktów leczniczych. W związku z tym powinni mieć pewne obowiązki, w szczególności obowiązek dostarczania odwiedzanej osobie streszczenia cech charakterystycznych danego produktu.

(1) Dz.U. L 250 z 19.9.1984, str. 17. Dyrektywa zmieniona dyrektywą 97/55/WE (Dz.U. L 290 z 23.10.1997, str. 18).

(2) Dz.U. L 298 z 17.10.1989, str. 23. Dyrektywa zmieniona dyrektywą 97/36/WE (Dz.U. L 202 z 30.7.1997, str. 60).

- (50) Osoby uprawnione do przepisywania produktów leczniczych muszą posiadać cechy umożliwiające obiektywne wykonywanie swoich funkcji bez ulegania wpływowi bezpośrednich lub pośrednich zachęt finansowych.
- (51) W ramach niektórych warunków ograniczających powinna istnieć możliwość dostarczania nieodpłatnych próbek produktów leczniczych osobom uprawnionym do ich przepisywania lub prowadzenia zaopatrzenia na takie produkty w celu ich zaznajomienia z nowymi produktami i umożliwienia nabycia doświadczenia.
- (52) Osoby uprawnione do przepisywania lub prowadzenia dostaw produktów leczniczych muszą mieć dostęp do neutralnego, obiektywnego źródła informacji o dostępnych na rynku produktach. Niemniej jednak decyzja zastosowania wszelkich niezbędnych w tym względzie środków spoczywa na Państwach Członkowskich w zależności od ich indywidualnej sytuacji w tym zakresie.
- (53) Każde przedsiębiorstwo produkujące lub dokonujące przywozu produktów leczniczych powinno ustanowić odpowiednie mechanizmy zapewniające, że wszelkie dostarczane informacje o produktach leczniczych są zgodne z zatwierdzonymi warunkami dla stosowania tych produktów.
- (54) Aby zapewnić stałe bezpieczeństwo używanych produktów leczniczych, konieczne jest zapewnienie ciągłego uwzględniania przez systemy nadzoru farmakologicznego postępu naukowo-technicznego w tej dziedzinie.
- (55) Należy wziąć pod uwagę zmiany powstające w wyniku międzynarodowego uzgodnienia definicji, terminologii oraz rozwoju technologicznego w obszarze nadzoru farmakologicznego.
- (56) Coraz większa rola sieci elektronicznych w przekazywaniu informacji dotyczących niepożądanych działań produktów leczniczych, będących przedmiotem obrotu we Wspólnocie, wiąże się z chęcią umożliwienia właściwym władzom dzielenia się informacjami w tym samym czasie.
- (57) W interesie Wspólnoty leży zapewnienie zgodności systemów nadzoru farmakologicznego dla produktów leczniczych, na które centralnie wydano pozwolenia i na które wydano pozwolenia poprzez inne procedury.
- (58) Posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu powinni być odpowiedzialni za bieżący nadzór farmakologiczny produktów leczniczych wprowadzanych przez nich do obrotu.
- (59) Środki konieczne w celu wykonania niniejszej dyrektywy powinny zostać przyjęte zgodnie z decyzją Rady 1999/468/WE z dnia 28 czerwca 1999 r. ustanawiającą warunki wykonywania uprawnień wykonawczych przyznanych Komisji ⁽¹⁾.

- (60) Komisja powinna być upoważniona do przyjęcia wszelkich koniecznych zmian w załączniku I w celu uwzględnienia postępu naukowo-technicznego.
- (61) Niniejsza dyrektywa nie wpływa na zobowiązania Państw Członkowskich dotyczące terminów transpozycji dyrektyw określonych w części B załącznika II,

PRZYJMUJĄ NINIEJSZĄ DYREKTYWĘ:

TYTUŁ I

DEFINICJE

Artykuł 1

Do celów niniejszej dyrektywy poniższe terminy mają następujące znaczenie:

- 1) „Lek gotowy”:
jakikolwiek gotowy produkt leczniczy wprowadzony do obrotu pod specjalną nazwą i w specjalnym opakowaniu.
- 2) „Produkt leczniczy”:
jakakolwiek substancja lub połączenie substancji przeznaczone do leczenia lub zapobiegania chorobom u ludzi.
Jakakolwiek substancja lub połączenie substancji, które mogą być podawane ludziom w celu stawiania diagnozy leczniczej lub przywracania, korygowania lub modyfikacji funkcji fizjologicznych u ludzi, są traktowane tak jak produkt leczniczy.
- 3) „Substancja”:
jakakolwiek materia, niezależnie od pochodzenia, która może być:
 - ludzka,
np. krew ludzka i produkty z krwi ludzkiej,
 - zwierzęca,
np. mikroorganizmy, całe zwierzęta, części organów, wydzieliny zwierzęce, toksyny, wyciągi, produkty z krwi,
 - roślinna,
np. mikroorganizmy, rośliny, części roślin, wydzieliny warzyw, wyciągi,
 - chemiczna,
np. pierwiastki, naturalnie występujące materiały chemiczne i produkty chemiczne uzyskane drogą przemian chemicznej lub syntezy.

⁽¹⁾ Dz.U. L 184 z 17.7.1999, str. 23.

- 4) „Immunologiczne produkty lecznicze”:
 Jakiegokolwiek produkty lecznicze, w których skład wchodzi szczepionki, toksyny, surowice lub alergeny.
 a) szczepionki, toksyny, surowice i alergeny obejmują w szczególności:
 i) produkty używane do wytworzenia czynnej odporności, takie jak: szczepionka przeciwko cholercie, BCG, szczepionka przeciwko polio, szczepionka przeciwko ospie;
 ii) produkty używane w diagnostyce stanu odporności, w tym w szczególności tuberkulina i tuberkulina PPD (oczyszczona), toksyny dla testów Schicka i Dicka, brucelina;
 iii) produkty używane do wytworzenia biernej odporności, takie jak: surowica przeciwbłonicza, globulina przeciw ospie, globulina przeciwlifocytowa;
 b) „czynnik uczulający” oznacza wszelki produkt leczniczy przeznaczony do zidentyfikowania lub spowodowania szczególnej nabytej zmiany w reakcji immunologicznej na środek alergizujący.
- 5) „Homeopatyczny produkt leczniczy”:
 Jakiegokolwiek produkt leczniczy przygotowany z produktów, substancji lub kompozycji zwanych zapasami homeopatycznymi zgodnie z homeopatyczną procedurą wytwarzania opisaną w Farmakopei Europejskiej lub, w razie jej braku, przez farmakopee używane oficjalnie w Państwach Członkowskich.
 Homeopatyczny produkt leczniczy może także zawierać pewną ilość zasad.
- 6) „Farmaceutyczny preparat promieniotwórczy”:
 Jakiegokolwiek produkt leczniczy, który gdy jest gotowy do użycia, zawiera co najmniej jeden nuklid promieniotwórczy (izotop promieniotwórczy) wprowadzony do celów terapeutycznych.
- 7) „Generator izotopów promieniotwórczych”:
 Jakiegokolwiek układ mający w swoim składzie stały macierzysty nuklid promieniotwórczy, z którego wytwarzany jest pochodny nuklid promieniotwórczy, uzyskiwany poprzez elucję lub też inną metodą i stosowany w preparacie promieniotwórczym.
- 8) „Zestaw nuklidu promieniotwórczego”:
 Jakiegokolwiek preparat mający być rekonstruowany lub połączony z nuklidami promieniotwórczymi w finalnym preparacie promieniotwórczym, na ogół przed jego podaniem.
- 9) „Nuklid promieniotwórczy (prekursor)”:
 Jakiegokolwiek inny nuklid promieniotwórczy wytworzony dla znakowania izotopem promieniotwórczym innej substancji, przed jej podaniem.
- 10) „Produkty lecznicze na bazie ludzkiej krwi i ludzkiego osocza”:
 Produkty lecznicze oparte na składnikach krwi przygotowywanych metodami przemysłowymi przez przedsiębiorstwa państwowe lub prywatne, wśród nich produkty lecznicze zawierające w szczególności albuminę, czynniki układu krzepnięcia krwi i immunoglobuliny pochodzenia ludzkiego.
- 11) „Działanie niepożądane”:
 Reakcja na produkt leczniczy, szkodliwa i niezamierzona, występująca po podaniu dawek zazwyczaj stosowanych dla pacjentów w celach profilaktycznych, diagnostycznych, terapeutycznych lub dla przywrócenia, poprawy, bądź modyfikacji funkcji fizjologicznych.
- 12) „Poważne działanie niepożądane”:
 Działanie niepożądane, powodujące zgon, zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji, której wynikiem jest trwałe bądź znaczne inwalidztwo lub niesprawność, lub wada wrodzona/wada okołoporodowa.
- 13) „Nieoczekiwane działanie niepożądane”:
 Działanie niepożądane, którego rodzaj, powaga lub wynik nie jest zgodny ze streszczeniem charakterystyki produktu.
- 14) „Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa”:
 Sprawozdania okresowe zawierające zapisy określone w art. 104.
- 15) „Badanie dotyczące bezpieczeństwa, przeprowadzane po udzieleniu pozwolenia”:
 Badanie farmako-epidemiologiczne lub próba kliniczna przeprowadzona zgodnie z warunkami wprowadzenia do obrotu, dokonana w celu zidentyfikowania lub ilościowego określenia ryzyka związanego z wprowadzonym do obrotu produktem leczniczym.
- 16) „Nadużywanie produktów leczniczych”:
 Stałe lub sporadyczne, zamierzone, nadmierne używanie produktów leczniczych, któremu towarzyszą szkodliwe skutki fizyczne bądź psychiczne.

17) „Dystrybucja hurtowa produktów leczniczych”:

Jakakolwiek działalność obejmująca zaopatrzenie, przechowywanie, dostawę lub wywóz produktów leczniczych, oprócz dostaw dla ludności. Obszar takiej działalności obejmuje producentów lub ich składnice hurtowe, importerów, innych hurtowników czy też farmaceutów i osoby uprawnione do dostaw produktów leczniczych dla ludności w danym Państwie Członkowskim.

18) „Zobowiązania z tytułu świadczenia usług publicznych”:

Spoczywające na hurtownikach zobowiązanie stałego gwarantowania odpowiedniego zakresu produktów leczniczych dla spełnienia wymogów określonego obszaru geograficznego i zabezpieczenia wymaganych dostaw w bardzo krótkim terminie na całym tym obszarze.

19) „Recepty lekarskie”:

Jakakolwiek recepta lekarska wystawiona przez osobę mającą do tego zawodowe kwalifikacje i uprawnienia.

20) „Nazwa produktu leczniczego”:

Nazwa przyznana dla produktu leczniczego, która może być nazwą wymyśloną lub też zwyczajową, bądź naukową, wraz ze znakiem towarowym lub nazwą (nazwiskiem) producenta; nazwa wymyśloną nie może powodować dezorientacji ze względu na swoje podobieństwo do nazwy zwyczajowej.

21) „Nazwa zwyczajowa”:

Międzynarodowa niezastrzeżona prawnie nazwa zalecana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) albo, jeśli nie istnieje, powszechna nazwa zwyczajowa.

22) „Siła produktu leczniczego”:

Zawartość substancji czynnej wyrażona ilościowo na jednostkę dawkowania, na jednostkę objętości bądź wagi zgodnie z postacią dawkowania.

23) „Opakowanie zbiorcze bezpośrednie”:

Pojemnik lub inna forma opakowania zbiorczego mająca bezpośredni kontakt z produktem leczniczym.

24) „Opakowanie zbiorcze zewnętrzne”:

Opakowanie zbiorcze, w którym umieszczono opakowanie zbiorcze bezpośrednie.

25) „Etykietowanie”:

Informacja na opakowaniu zbiorczym bezpośrednim lub zewnętrznym.

26) „Ulotka dołączona do opakowania”:

Dołączona do produktu leczniczego informacja dla użytkownika.

27) „Agencja”:

Europejska Agencja ds. Oceny Produktów Leczniczych, ustanowiona rozporządzeniem (EWG) nr 2309/93.

28) „Ryzyko dla zdrowia publicznego”:

Wszelkie rodzaje ryzyka dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego.

TYTUŁ II

ZAKRES

Artykuł 2

Przepisy niniejszej dyrektywy stosuje się do produktów leczniczych wytwarzanych metodami przemysłowymi, stosowanych u ludzi przeznaczonych do wprowadzenia do obrotu w Państwach Członkowskich.

Artykuł 3

Niniejszej dyrektywy nie stosuje się do:

- 1) jakichkolwiek produktów leczniczych przygotowywanych w aptece na podstawie recepty dla indywidualnego pacjenta (powszechnie znane jako formuła recepturowa);
- 2) jakichkolwiek produktów leczniczych przygotowanych w aptece na podstawie recepty z farmakopei i który jest przeznaczony do bezpośredniej dostawy do pacjentów obsługiwanych przez daną aptekę (powszechnie znanych jako formuła objęta lekospisem);
- 3) produktów leczniczych przeznaczonych dla prób badawczo-rozwojowych;
- 4) produktów pośrednich przeznaczonych do dalszego przetworzenia przez uprawnionego producenta;
- 5) jakichkolwiek nuklidów promieniotwórczych w postaci źródeł;
- 6) pełnej krwi, osocza lub krwinek pochodzenia ludzkiego.

Artykuł 4

1. Żadne przepisy niniejszej dyrektywy nie odstępują w jakimkolwiek stopniu od reguł wspólnotowych dotyczących ochrony przed promieniowaniem osób poddawanych badaniu lekarskiemu lub leczeniu, ani też od reguł wspólnotowych ustanawiających podstawowe normy i standardy bezpieczeństwa w zakresie ochrony zdrowia ogółu społeczeństwa i pracowników przed niebezpieczeństwem promieniowania jonizującego.

2. Niniejsza dyrektywa pozostaje bez uszczerbku dla decyzji Rady 86/346/EWG z dnia 25 czerwca 1986 r. w sprawie przyjęcia w imieniu Wspólnoty Europejskiego Porozumienia w sprawie wymiany substancji leczniczych pochodzenia ludzkiego ⁽¹⁾.

3. Przepisy niniejszej dyrektywy nie mają wpływu na zakres kompetencji władz Państw Członkowskich w zakresie ustalania cen produktów leczniczych bądź też włączania tych produktów do krajowych programów ubezpieczeń zdrowotnych na podstawie warunków zdrowotnych, gospodarczych i socjalnych.

4. Niniejsza dyrektywa nie wpływa na stosowanie ustawodawstwa krajowego zabraniającego lub ograniczającego sprzedaż bądź stosowanie produktów leczniczych jako środków antykoncepcyjnych lub poronnych. Państwa Członkowskie przedstawiają Komisji dane przepisy ustawodawstwa krajowego.

Artykuł 5

Państwo Członkowskie może zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa i w celu realizacji specjalnych potrzeb wyłączyć z przepisów niniejszej dyrektywy produkty lecznicze dostarczane w odpowiedzi na złożone w dobrej wierze niewywołane zamówienie sformułowane zgodnie ze specyfikacją uprawnionego lekarza specjalisty opieki zdrowotnej do stosowania przez jego indywidualnych pacjentów i na jego bezpośrednią osobistą odpowiedzialność.

TYTUŁ III

WPROWADZANIE DO OBROTU

ROZDZIAŁ I

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Artykuł 6

1. Żaden produkt leczniczy nie może być wprowadzony do obrotu w Państwie Członkowskim bez pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez właściwe władze tego Państwa Członkowskiego zgodnie z niniejszą dyrektywą lub rozporządzeniem (EWG) nr 2309/93.

2. Pozwolenie określone w ust. 1 wymagane jest również dla generatorów, zestawów i prekursorów nuklidów promieniotwórczych, preparatów promieniotwórczych i preparatów promieniotwórczych produkowanych przemysłowo.

Artykuł 7

Nie wymaga się pozwolenia w przypadku preparatów promieniotwórczych przygotowanych w czasie stosowania przez osobę lub uprawniony zakład, zgodnie z przepisami ustawodawstwa krajowego do stosowania takich produktów leczniczych w uprawnionym zakładzie opieki zdrowotnej wyłącznie z dopuszczonych do wytwarzania takich preparatów

urządzeń, jak generatory izotopów promieniotwórczych, zestawy nuklidów promieniotwórczych lub prekursorów nuklidów promieniotwórczych, zgodnie z instrukcjami producenta.

Artykuł 8

1. W celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu, niezależnie od trybu określonego rozporządzeniem (EWG) nr 2309/93, należy złożyć wniosek o wydanie takiego pozwolenia do właściwych władz zainteresowanego Państwa Członkowskiego.

2. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać udzielone tylko składającemu wniosek prowadzącemu działalność gospodarczą na terytorium Wspólnoty.

3. Do wniosku należy dołączyć następujące dane szczegółowe i dokumenty, przedłożone zgodnie z załącznikiem I:

- a) nazwisko lub nazwa firmy, stały adres składającego wniosek, oraz jeśli potrzebne, producenta;
- b) nazwa produktu leczniczego;
- c) szczegółowe jakościowe i ilościowe dane wszystkich składników produktu leczniczego przy użyciu powszechnej terminologii, lecz z wyłączeniem doświadczalnych chemicznych receptur, z zaznaczeniem międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy zalecanej przez Światową Organizację Zdrowia, w przypadku gdy taka nazwa istnieje;
- d) opis metody wytwarzania;
- e) wskazania terapeutyczne, przeciwwskazania oraz działania niepożądane;
- f) dawkowanie, postać farmaceutyczna, metoda i sposób podawania, spodziewany okres trwałości;
- g) o ile ma to zastosowanie, powody dla zastosowania środków zapobiegawczych i/lub środków bezpieczeństwa w zakresie magazynowania produktów leczniczych, podawania ich pacjentom i usuwania odpadów, wraz z wskazaniami potencjalnego zagrożenia dla środowiska, jakie mogą stwarzać produkty lecznicze;
- h) opis metod kontroli stosowanych przez producenta (jakościowa i ilościowa analiza składników i produkt gotowy, specjalne badania, np. badanie sterylności, badanie na obecność substancji gorączkotwórczych, na obecność metali ciężkich, badania trwałości, badania biologiczne i badania toksyczności, kontrole przeprowadzane w pośrednim stadium procesu produkcji);
- i) wyniki:
 - badań fizykochemicznych, biologicznych lub mikrobiologicznych,
 - badań toksykologicznych i farmakologicznych,
 - prób klinicznych;

⁽¹⁾ Dz.U. L 207 z 30.7.1986, str. 1.

- j) zgodnie z art. 11, streszczenie cech charakterystycznych produktu, jedna lub dwie wzorcowe próbki lub makiety opakowania zbiorczego zewnętrznego i bezpośredniego produktu leczniczego, wraz z ulotką dołączaną do opakowania;
- k) dokument wskazujący na to, że wytwórca posiada pozwolenie swego własnego państwa na produkcję produktów leczniczych;
- l) kopie wszelkich pozwoleń uzyskanych w innym Państwie Członkowskim lub w państwie trzecim na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu, wraz z wykazem tych Państw Członkowskich w których badany jest wniosek o pozwolenie przedstawiony zgodnie z niniejszą dyrektywą. Kopie streszczenia cech charakterystycznych produktu proponowanego przez składającego wniosek zgodnie z art. 11 lub zatwierdzonego przez właściwe władze Państwa Członkowskiego zgodnie z art. 21. Kopie ulotki proponowanej zgodnie z art. 59 lub zatwierdzonej przez właściwe władze Państwa Członkowskiego zgodnie z art. 61. Szczegóły jakiegokolwiek odmownej decyzji wydania pozwolenia zarówno we Wspólnocie, jak i w państwie trzecim, wraz z powodami takiej decyzji.

Informacje te uaktualniane są na bieżąco.

Artykuł 9

Oprócz wymogów określonych w art. 8 i art. 10 ust. 1 wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu generatora izotopów promieniotwórczych ma zawierać również następujące informacje i dane szczegółowe:

- ogólny opis systemu wraz ze szczegółowym opisem tych jego składników, które mogą oddziaływać na skład lub jakość preparatu z rozpadu promieniotwórczego,
- jakościowe i ilościowe szczegółowe dane dotyczące eluatu lub produktu sublimacji.

Artykuł 10

1. W odstępstwie od art. 8 ust. 3 lit. i) i bez uszczerbku dla przepisów prawa dotyczących ochrony własności przemysłowej i handlowej:

- a) składający wniosek nie musi przedstawiać wyników badań toksykologicznych i farmakologicznych, ani też wyników prób klinicznych, o ile może wykazać, że:
- i) produkt leczniczy jest zasadniczo podobny do produktu leczniczego wprowadzonego do obrotu w danym Państwie Członkowskim na podstawie wniosku oraz że posiadacz oryginalnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oryginalnego produktu leczniczego wyraził zgodę na wykorzystanie toksykologicznych, farmakologicznych i klinicznych referencji przedstawionych w dokumentacji oryginalnego produktu leczniczego dla rozpatrzenia danego wniosku o pozwolenie;

- ii) lub że składnik bądź składniki produktu leczniczego mają ustalone zastosowanie lecznicze z uznaną skutecznością i możliwym do przyjęcia poziomem bezpieczeństwa, na podstawie szczegółowego odniesienia do literatury naukowej;
- iii) lub też że produkt leczniczy jest zasadniczo podobny do produktu leczniczego wprowadzonego zgodnie z obowiązującymi przepisami wspólnotowymi co najmniej od sześciu lat do obrotu we Wspólnocie i będącego przedmiotem obrotu w Państwie Członkowskim, dla którego zgłoszono wnioski. Okres ten zostaje przedłużony do 10 lat w przypadku nowoczesnych produktów leczniczych wprowadzonych do obrotu zgodnie z procedurą ustanowioną w art. 2 ust. 5 dyrektywy Rady 87/22/EWG⁽¹⁾. Ponadto Państwo Członkowskie może również przedłużyć ten okres do 10 lat w drodze indywidualnej decyzji obejmującej wszelkie produkty lecznicze wprowadzone do obrotu na swoim terytorium, jeśli uważa to za niezbędne z uwagi na interes zdrowia publicznego. Państwa Członkowskie mają swobodę w niestosowaniu sześcioletniego okresu ponad datę wygaśnięcia patentu, chroniącego oryginalny produkt leczniczy.

Jednakże w przypadku gdy produkt leczniczy jest przeznaczony dla innego zastosowania leczniczego niż inne produkty lecznicze znajdujące się w obrocie bądź też ma być podawany innym sposobem lub w innych dawkach, konieczne jest przedstawienie wyników odpowiednich badań toksykologicznych i farmakologicznych, i/lub prób klinicznych;

- b) w przypadku nowych produktów leczniczych zawierających znane składniki nieużywane dotychczas w połączeniu do celów terapeutycznych muszą być przedstawione wyniki badań toksykologicznych i farmakologicznych oraz prób klinicznych odnoszących się do takiego połączenia, natomiast nie jest konieczne przedstawianie odniesień dotyczących każdego pojedynczego składnika.

2. Załącznik I stosuje się przez analogię tam, gdzie zgodnie z ust. 1 lit. a) ppkt ii) zostały przedłożone odniesienia do opublikowanych danych.

Artykuł 11

Streszczenie cech charakterystycznych produktu zawiera następujące informacje:

1. nazwa produktu leczniczego;
2. skład jakościowy i ilościowy wyrażony w substancji czynnej i składnikach rozpuszczalnika, których znajomość ma istotne znaczenie dla właściwego podawania produktu leczniczego. Należy używać powszechnej, zwyczajowej nazwy lub opisu chemicznego;

⁽¹⁾ Dz.U. L 15 z 17.1.1987, str. 38. Dyrektywa uchylona dyrektywą 93/41/EWG (Dz.U. L 214 z 24.8.1993, str. 40).

3. postać farmaceutyczna;
4. właściwości farmakologiczne i, w takim zakresie, jaki jest przydatny do celów terapeutycznych, szczegółowe dane farmakokinetyczne;
5. szczegółowe dane kliniczne:
 - 5.1. wskazania terapeutyczne,
 - 5.2. przeciwwskazania,
 - 5.3. działania niepożądane (częstotliwość i dotkliwość),
 - 5.4. specjalne środki ostrożności przy podawaniu, a w przypadku immunologicznych produktów leczniczych, wszelkie specjalne środki ostrożności potrzebne ze strony osób obsługujących i podających takie środki, jak też wszelkie środki ostrożności konieczne w tym zakresie ze strony pacjenta,
 - 5.5. stosowanie w czasie ciąży i laktacji,
 - 5.6. interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne formy wzajemnego oddziaływania,
 - 5.7. sposoby podawania produktów leczniczych dla osób dorosłych i, w miarę potrzeby, dla dzieci,
 - 5.8. przedawkowanie (objawy, postępowanie w nagłych przypadkach, odtrutki),
 - 5.9. specjalne ostrzeżenia,
 - 5.10. wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn;
6. szczegółowe dane farmaceutyczne:
 - 6.1. główne niezgodności,
 - 6.2. okres ważności, w razie potrzeby po otwarciu opakowania zbiorczego bezpośredniego,
 - 6.3. specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu,
 - 6.4. właściwości i zawartość opakowania zbiorczego bezpośredniego,
 - 6.5. specjalne środki ostrożności przy usuwaniu niewykorzystanych produktów leczniczych lub (w razie potrzeby) odpadów pochodzących z takich produktów;
7. nazwisko lub nazwa firmy i stały adres osoby posiadającej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu;
8. dla farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych — wszystkie szczegóły dozymetrii promieniowania wewnętrznego;
9. dla farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych — dodatkowe szczegółowe instrukcje dotyczące preparatów przygotowanych od ręki i kontrola jakości takich preparatów, i, w miarę potrzeby, maksymalny czas przechowywania, w czasie którego każdy produkt pośredni

preparatu, taki jak eluat lub gotowy do użycia preparat farmaceutyczny, spełnia swoje specyfikacje.

Artykuł 12

1. Państwa Członkowskie podejmą wszelkie właściwe środki, aby przed przedstawieniem właściwym władzom dokumentów i szczegółowych danych wymienionych w art. 8 ust. 3 lit. h) i i), i art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt ii), zapewnić ich sporządzenie przez biegłych posiadających odpowiednie kwalifikacje techniczne i zawodowe. Dokumenty te i szczegółowe dane są podpisywane przez biegłych, o których mowa.

2. Obowiązki biegłych zgodnie z ich odpowiednimi kwalifikacjami są następujące:

a) wykonywanie zadań wchodzących w skład ich dziedzin wiedzy (analiza, farmakologia i podobne badania doświadczalne, próby kliniczne) i obiektywny opis (jakościowy i ilościowy) uzyskanych wyników;

b) opis ich obserwacji zgodnie z załącznikiem I i przedstawienie w szczególności:

— w przypadku analityka — zgodności produktu leczniczego z przedstawionym składem i wszelkie uzasadnienie dla metod kontroli stosowanych przez producenta,

— w przypadku farmakologa lub specjalisty o podobnych kompetencjach w zakresie doświadczalnym — toksyczności produktu leczniczego i zaobserwowanych właściwości farmakologicznych,

— w przypadku klinicysty — czy był w stanie stwierdzić efekty stosowania produktu leczniczego odpowiadające szczegółowym danym przedstawionym przez składającego wniosek zgodnie z art. 8 i 10, czy pacjent wykazuje dobrą tolerancję produktu leczniczego, zalecane przez klinicystę dawkowanie oraz wszelkie przeciwwskazania i niekorzystne reakcje;

c) o ile ma to zastosowanie, przedstawiać uzasadnienie dla korzystania z literatury wymienionej w art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt ii).

3. Szczegółowe sprawozdania biegłych stanowią część szczegółowych danych dołączanych do wniosku, który składający wniosek przedkłada właściwym władzom.

ROZDZIAŁ 2

Przepisy szczególne stosowane do homeopatycznych produktów leczniczych

Artykuł 13

1. Państwa Członkowskie zapewnią, że homeopatyczne produkty lecznicze wytwarzane i wprowadzane do obrotu we Wspólnocie są zarejestrowane lub mają pozwolenie na

dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 14, 15 i 16, z wyjątkiem przypadków objęcia tych produktów rejestracją lub pozwoleniem przyznanym na mocy prawa krajowego w dniu lub przed dniem 31 grudnia 1993 r. (i czy ta rejestracja bądź pozwolenie zostały po tym terminie odnowione). Każde Państwo Członkowskie odpowiednio uwzględni rejestracje i pozwolenia przyznane uprzednio przez inne Państwo Członkowskie.

2. Państwo Członkowskie może wstrzymać się z ustanowieniem specjalnej, uproszczonej procedury rejestracji homeopatycznych produktów leczniczych określonej w art. 14. Państwo Członkowskie powiadomi o powyższym Komisję. Państwo Członkowskie, którego to dotyczy, zezwoli na stosowanie na swoim terytorium homeopatycznych produktów leczniczych zarejestrowanych przez inne Państwa Członkowskie zgodnie z art. 14 i 15.

Artykuł 14

1. Specjalna, uproszczona procedura rejestracji obejmuje jedynie te homeopatyczne produkty lecznicze, które spełniają wszystkie poniższe warunki:

- są stosowane doustnie lub do użytku zewnętrznego,
- na etykietach produktu leczniczego nie są podane określone wskazania terapeutyczne lub jakiegokolwiek informacje odnoszące się do nich,
- odpowiedni stopień rozcieńczenia gwarantuje bezpieczeństwo produktu leczniczego. W szczególności produkt leczniczy nie może zawierać więcej niż jednej części na 10 000 nalewki macierzystej lub więcej niż 1/100 najmniejszej dawki stosowanej w alopatii w odniesieniu do substancji czynnych, których obecność w alopacyjnym produkcie leczniczym skutkuje zobowiązaniem do przedłożenia recepty.

W czasie rejestracji Państwa Członkowskie ustalają klasyfikację dotyczącą wydawania produktu leczniczego.

2. Kryteria i regulamin przewidziane w art. 4 ust. 4, art. 17 ust. 1 i art. 22-26, 112, 116 i 125 stosuje się analogicznie do specjalnej, uproszczonej procedury rejestracji dla homeopatycznych produktów leczniczych, z wyjątkiem dowodu skuteczności leczniczej.

3. Nie wymaga się dowodu skuteczności terapeutycznej dla homeopatycznych produktów leczniczych zarejestrowanych zgodnie z ust. 1 niniejszego artykułu lub, gdzie właściwe, dopuszczonych zgodnie z art. 13 ust. 2.

Artykuł 15

Specjalny, uproszczony wniosek o rejestrację może dotyczyć serii produktów leczniczych pochodzących z tej samej homeopatycznej grupy lub grup. Do wniosku dołączane są następujące dokumenty przedstawiające, w szczególności, farmaceutyczną jakość oraz jednorodność każdej serii produktu, o którym mowa:

- podlegająca rejestracji nazwa naukowa lub inna nazwa podana w farmakopei homeopatycznej grupy lub grup produktów, łącznie z podaniem różnych sposobów podawania, postaci farmaceutycznych oraz stopnia rozcieńczenia,
- dokumentacja uzyskiwania i kontroli materiału/materiałów homeopatycznych z uzasadnieniem ich homeopatycznego charakteru na podstawie odpowiedniej literatury,
- dokumentacja wytwarzania i kontroli dla każdej formy farmaceutycznej oraz opis metod rozcieńczania i wzmaganie działania,
- pozwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych, o których mowa,
- kopie wszelkich rejestracji lub pozwoleń uzyskanych dla tego samego produktu leczniczego w innych Państwach Członkowskich,
- jedna lub więcej próbek lub przykładów opakowania zbiorczego zewnętrznego oraz opakowania zbiorczego produktu leczniczego podlegającego rejestracji,
- dane dotyczące stabilności produktu leczniczego.

Artykuł 16

1. Homeopatyczne produkty lecznicze, inne niż określone w art. 14 ust. 1 są wprowadzane do obrotu i etykietowane zgodnie z art. 8, 10 i 11.

2. Państwo Członkowskie może wprowadzić lub utrzymać na swoim terytorium szczególne przepisy dotyczące badań farmakologicznych i toksykologicznych oraz prób klinicznych dotyczących homeopatycznych produktów leczniczych innych niż określone w art. 14 ust. 1 zgodnie z zasadami i właściwościami homeopatii praktykowanej w tym Państwie Członkowskim.

W tym przypadku dane Państwo Członkowskie powiadamia Komisję o obowiązujących przepisach szczególnych.

3. Tytuł IX stosuje się do homeopatycznych produktów leczniczych, z wyjątkiem określonych w art. 14 ust. 1.

ROZDZIAŁ 3

Procedura dotycząca pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Artykuł 17

1. Państwa Członkowskie podejmą wszelkie właściwe środki, aby zapewnić, że procedura przyznania pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu jest zakończona w ciągu 210 dni od przedstawienia ważnego wniosku w tej sprawie.

2. W przypadku gdy Państwo Członkowskie stwierdzi zaawansowane już badania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego prowadzone w innym Państwie Członkowskim, to wówczas może ono podjąć decyzję o zawieszeniu szczegółowego badania wniosku w oczekiwaniu na sprawozdanie oceniające przygotowane przez inne Państwo Członkowskie zgodnie z art. 21 ust. 4.

Zainteresowane Państwo Członkowskie poinformuje inne Państwo Członkowskie i osobę składającą wniosek o pozwolenie o swojej decyzji zawieszenia szczegółowego badania danego wniosku. Natychmiast po zakończeniu badania wniosku o pozwolenie i podjęciu decyzji inne Państwo Członkowskie prześle kopię sprawozdania oceniającego do Państwa Członkowskiego, którego to dotyczy.

Artykuł 18

W przypadku gdy Państwo Członkowskie zostaje poinformowane zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. l), że inne Państwo Członkowskie wydało pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego będącego przedmiotem wniosku o pozwolenie w zainteresowanym Państwie Członkowskim, takie Państwo Członkowskie niezwłocznie zwróci się z prośbą do władz Państwa Członkowskiego, które wydało pozwolenie, o przesłanie temu państwu sprawozdania oceniającego określonego w art. 21 ust. 4.

W ciągu 90 dni od otrzymania sprawozdania oceniającego Państwo Członkowskie, którego to dotyczy, może albo uznać decyzję pierwszego Państwa Członkowskiego i streszczenie cech charakterystycznych produktu leczniczego, tak jak je zatwierdziło to państwo, albo, jeśli uważa, że są podstawy dla przypuszczenia, że wprowadzenie tego produktu leczniczego do obrotu może stanowić ryzyko dla zdrowia publicznego, zastosuje procedurę określoną w art. 29-34.

Artykuł 19

W celu rozpatrzenia wniosku o pozwolenie, przedstawionego zgodnie z art. 8 i 10 ust. 1, właściwe władze Państwa Członkowskiego:

- 1) muszą zweryfikować zgodność szczegółowych danych dołączonych jako wsparcie wniosku o pozwolenie z przepisami wspomnianego art. 8 i 10 ust. 1 i zbadać dostosowanie do warunków określających wydanie pozwolenia na dopuszczenie produktów leczniczych do obrotu;
- 2) mogą poddać produkt leczniczy, jego materiał wyjściowy i, w razie potrzeby, produkty pośrednie lub inne materiały wchodzące do jego składu próbom w laboratorium państwowym lub w laboratorium do tego celu wyznaczonym, aby uzyskać zapewnienie, że metody kontroli stosowane przez producenta i przedstawione w danych szczegółowych dołączonych do wniosku o pozwolenie zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. h) są zadowalające;
- 3) mogą, w miarę potrzeby, żądać od składającego wniosek uzupełnienia szczegółowych danych do niego dołączonych, w zakresie pozycji wymienionych w art. 8 ust. 3 i art. 10 ust. 1. w przypadku gdy właściwe władze skorzystają z tej możliwości, limity czasowe ustanowione w art. 17 zostają

zawieszane do czasu dostarczenia wymaganych dodatkowych informacji. Te limity zostają również zawieszane na czas udzielony składającemu wniosek, w miarę potrzeby, dla złożenia ustnych lub pisemnych wyjaśnień.

Artykuł 20

Państwa Członkowskie podejmują odpowiednie środki, aby zapewnić, że:

- a) właściwe władze weryfikują, że producenci i importerzy produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich mają możliwości do prowadzenia produkcji zgodnie ze szczegółowymi danymi przedstawionymi zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. d) i przeprowadzania kontroli zgodnie z metodami przedstawionymi w szczegółowych danych dołączonych do wniosku o pozwolenie zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. h);
- b) w wyjątkowych i uzasadnionych przypadkach właściwe władze mogą zezwolić producentom i importerom produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich, aby niektóre etapy produkcji i/lub pewne rodzaje kontroli określone w lit. a) były wyznaczone do prowadzenia przez strony trzecie. W takich przypadkach właściwe władze przeprowadzą również weryfikacje w wyznaczonych do tych celów zakładach.

Artykuł 21

1. Z chwilą wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego posiadacz takiego pozwolenia zostanie poinformowany przez właściwe władze Państwa Członkowskiego o zatwierdzonym przez nie streszczeniu cech charakterystycznych produktu.

2. Właściwe władze podejmują wszelkie niezbędne środki w celu zapewnienia, że informacje podane w streszczeniu są w zgodzie z tymi, które zostały przyjęte, gdy wydawano pozwolenie lub w następstwie.

3. Właściwe władze przekazują Agencji kopię pozwolenia wraz ze streszczeniem charakterystyki produktu.

4. Właściwe władze opracowują sprawozdanie oceny i uwagi dotyczące dokumentacji odnośnie do wyników badań analitycznych i farmakotoksycznych oraz prób klinicznych danego produktu leczniczego. Sprawozdanie oceniające aktualizuje się z chwilą otrzymania nowych informacji istotnych dla oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności danego produktu leczniczego.

Artykuł 22

W wyjątkowych okolicznościach oraz po konsultacji ze składającym wniosek pozwolenie może być udzielone z zastrzeżeniem niektórych szczególnych zobowiązań, w tym:

- przeprowadzania dalszych badań w ślad za udzieleniem pozwolenia,
- powiadomienia o działaniu niepożądanym produktu leczniczego.

Takie wyjątkowe decyzje mogą jedynie być podjęte z obiektywnych i możliwych do zweryfikowania powodów i oparte na jednej z przyczyn określonych w części 4 (G) załącznika I.

Artykuł 23

Po wydaniu pozwolenia osoba, która je otrzymała, musi uwzględnić w zakresie metod wytwarzania i kontroli przewidzianych w art. 8 ust. 3 lit. d) i h) wymagania postępu naukowo-technicznego i wprowadzić wszelkie zmiany ewentualnie wymagane dla umożliwienia produkcji i kontroli produktu leczniczego przy użyciu powszechnie uznawanych metod naukowych.

Zmiany te są przedmiotem zatwierdzenia przez właściwe władze danego Państwa Członkowskiego.

Artykuł 24

Pozwolenie jest ważne na pięć lat i przedłużane na okresy pięcioletnie na wniosek złożony przez jego posiadacza na przynajmniej trzy miesiące przed terminem wygaśnięcia ważności i po rozpatrzeniu przez właściwe władze dokumentacji zawierającej w szczególności dane dotyczące nadzoru farmakologicznego i inne informacje związane z monitorowaniem produktu leczniczego.

Artykuł 25

Pozwolenie nie ma wpływu na odpowiedzialność cywilną i karną producenta, oraz w razie potrzeby, posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 26

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie zostanie udzielone w przypadku wykazania przez weryfikację szczegółowych danych i dokumentów wymienionych w art. 8 i 10 ust. 1, że:

- a) produkt leczniczy jest szkodliwy w normalnych warunkach jego stosowania; lub
- b) składający wniosek o pozwolenie nie wykazał skuteczności terapeutycznej lub taka skuteczność jest niedostatecznie udokumentowana we wniosku; lub
- c) jego jakościowy i ilościowy skład nie jest zgodny z podanym.

Pozwolenie nie zostanie również udzielone, o ile przedstawione dane szczegółowe i dokumenty wspierające wniosek nie są zgodne z wymogami art. 8 i 10 ust. 1.

ROZDZIAŁ 4

Wzajemne uznawanie pozwoleń

Artykuł 27

1. W celu ułatwienia przyjęcia wspólnych decyzji przez Państwa Członkowskie w zakresie dopuszczenia produktów leczniczych na podstawie naukowych kryteriów jakości, bezpieczeństwa i skuteczności oraz aby osiągnąć przy tym swobodny przepływ

produktów leczniczych we Wspólnocie, został powołany Komitet ds. Leków Gotowych, zwany dalej Komitetem. Komitet jest częścią Agencji.

2. Dodatkowo do innych obowiązków nałożonych na niego przez prawo wspólnotowe Komitet rozpatruje wszelkie sprawy związane z udzielaniem, zmianami, zawieszeniem lub wycofaniem pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, które zostały do niego skierowane zgodnie z przepisami niniejszej dyrektywy.

3. Komitet opracowuje swój regulamin.

Artykuł 28

1. Przed złożeniem wniosku o uznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu posiadacz takiego pozwolenia poinformuje Państwo Członkowskie, które przyznało pozwolenie stanowiące podstawę wniosku (określane w dalszym ciągu jako „Państwo Członkowskie odniesienia”), że wniosek należy złożyć zgodnie z niniejszą dyrektywą i powiadomi również to państwo o wszelkich uzupełnieniach oryginalnej dokumentacji. Takie Państwo Członkowskie może zażądać od składającego wniosek dostarczenia wszelkich szczegółowych danych i dokumentów potrzebnych do sprawdzenia identyczności złożonych dokumentów.

Ponadto posiadacz pozwolenia zwróci się z prośbą do Państwa Członkowskiego odniesienia o przygotowanie sprawozdania oceniającego dany produkt leczniczy lub, w razie potrzeby, uaktualnienie istniejącego sprawozdania. Państwo Członkowskie odniesienia przygotowuje takie sprawozdanie lub jego uaktualnienie w ciągu 90 dni od otrzymania prośby.

W tym samym czasie, w jakim zostanie złożony zgodnie z ust. 2 wniosek, Państwo Członkowskie odniesienia prześle sprawozdanie oceniające do Państwa Członkowskiego lub Państw Członkowskich, których wniosek dotyczy.

2. Aby uzyskać uznanie, zgodnie z procedurą ustanowioną w niniejszym rozdziale, w jednym lub w kilku Państwach Członkowskich pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Państwo Członkowskie posiadacz pozwolenia przedkłada wniosek do właściwych władz Państwa Członkowskiego lub Państw Członkowskich, których ta sprawa dotyczy, wraz z informacjami i danymi szczegółowymi, określonymi w art. 8 i 10 ust. 1 i art. 11. Zaświadcza on, że dokumentacja jest identyczna z zaakceptowaną przez Państwo Członkowskie odniesienia, lub potwierdza wszelkie uzupełnienia lub zmiany, jakie może on zawierać. W tym ostatnim przypadku zaświadcza, że streszczenie cech produktu proponowane przez niego zgodnie z art. 11 jest identyczne do zaakceptowanego przez Państwo Członkowskie odniesienia, zgodnie z art. 21. Ponadto zaświadcza on, że cała dokumentacja zgłoszona w ramach części procedury jest identyczna.

3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazuje wniosek do Agencji, zawiadamia o tym zainteresowane Państwa Członkowskie oraz o datach przedłożenia wniosku oraz wysyła jej kopię pozwolenia udzielonego przez Państwo Członkowskie odniesienia. Wysyła również do Agencji kopie wszystkich pozwoleń, które mogły zostać udzielone przez inne Państwo Członkowskie w odniesieniu do produktu leczniczego, o którym mowa, oraz wskazuje, czy wniosek o pozwolenie jest w chwili obecnej rozpatrywany przez jakiegokolwiek Państwo Członkowskie.

4. Z wyjątkiem szczególnego przypadku przewidzianego w art. 29 ust. 1 każde Państwo Członkowskie uznaje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu udzielone przez Państwo Członkowskie odniesienia w ciągu 90 dni od daty otrzymania wniosku i sprawozdania oceniającego. Zawiadamia ono Państwo Członkowskie odniesienia, inne zainteresowane Państwa Członkowskie, Agencję oraz posiadacza pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu.

Artykuł 29

1. W przypadku gdy Państwo Członkowskie uznaje, że są podstawy do przypuszczenia, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego może stwarzać zagrożenie dla zdrowia publicznego, poinformuje ono niezwłocznie składającego wniosek o pozwolenie oraz Państwo Członkowskie odniesienia przyznające wstępne pozwolenie i każde inne Państwa Członkowskie, których dotyczy wniosek, oraz Agencję. Państwo Członkowskie przedstawia szczegółowy powód i wskazuje, jakie działanie może być niezbędne dla skorygowania jakiegokolwiek wady wniosku.

2. Wszystkie zainteresowane Państwa Członkowskie dokładają wszelkich starań, aby osiągnąć porozumienie w sprawie działań, które muszą zostać podjęte w odniesieniu do wniosku. Powinny one dać składającemu wniosek możliwość przedstawienia swojego punktu widzenia ustnie lub na piśmie. Jednakże jeśli Państwa Członkowskie nie osiągną porozumienia w terminie określonym w art. 28 ust. 4, niezwłocznie przekazują sprawę Agencji, do odesłania do Komitetu, w celu zastosowania procedury ustanowionej w art. 32.

3. W terminie określonym w art. 28 ust. 4 zainteresowane Państwa Członkowskie przedstawiają Komitetowi szczegółową deklarację w sprawach, w których nie można było osiągnąć porozumienia, oraz o powodach ich rozbieżności. Składający wniosek otrzymuje kopię tej informacji.

4. Niezwłocznie po tym, jak zostanie on powiadomiony, że sprawa została przekazana Komitetowi, składający wniosek niezwłocznie przekazuje Komitetowi kopie informacji oraz szczegółowe dane, określone w art. 28 ust. 2.

Artykuł 30

Jeśli szereg wniosków przedłożonych zgodnie z art. 8, 10 ust. 1 i art. 11 zostało przygotowanych w sprawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu określonego produktu leczniczego, a Państwa Członkowskie przyjęły rozbieżne decyzje dotyczące pozwolenia dla tego produktu leczniczego lub zawieszenie, lub wycofanie tego pozwolenia, Państwo Członkowskie lub Komisja, lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą przekazać sprawę do Komitetu celem zastosowania procedury ustanowionej w art. 32.

Państwo Członkowskie, którego to dotyczy, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub Komisja w sposób jasny określają wątpliwości przedstawione Komitetowi do rozpatrzenia oraz, jeśli właściwe, informują o tym posiadacza pozwolenia.

Państwa Członkowskie oraz posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkładają Komitetowi wszelkie dostępne informacje dotyczące rozpatrywanej sprawy.

Artykuł 31

Państwa Członkowskie lub Komisja, lub składający wniosek, lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą, w szczególnych przypadkach, gdy dotyczy to interesów Wspólnoty, przekazać sprawę Komitetowi w celu zastosowania procedury ustanowionej w art. 32 przed podjęciem decyzji dotyczącej wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub dotyczącej zawieszenia, lub wycofania pozwolenia, lub wszelkich innych zmian warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które okazują się niezbędne, w szczególności do wzięcia pod uwagę informacji zebranych zgodnie z tytułem IX.

Państwo Członkowskie, którego to dotyczy, lub Komisja w sposób jasny określa wątpliwości, które są przekazywane Komitetowi w celu rozpatrzenia oraz zawiadamia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Państwa Członkowskie oraz posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkładają Komitetowi wszelkie dostępne informacje dotyczące rozpatrywanej sprawy.

Artykuł 32

1. Gdy dokonano odniesienia do procedury określonej w niniejszym artykule, to Komitet rozpatruje daną sprawę oraz wydaje uzasadnioną opinię w ciągu 90 dni od daty przekazania mu sprawy.

Jednakże w sprawach przedłożonych Komitetowi, zgodnie z art. 30 i 31, okres ten może być przedłużony o 90 dni.

W przypadkach pilnych, na wniosek przewodniczącego, Komitet może wyrazić zgodę na krótszy nieprzekraczalny termin.

2. W celu rozpatrzenia sprawy Komitet może mianować jednego ze swoich członków na stanowisko sprawozdawcy. Komitet może również mianować indywidualnych biegłych do doradztwa w poszczególnych sprawach. Przy powoływaniu biegłych Komitet określa ich zadania oraz termin ukończenia tych zadań.

3. W przypadkach określonych w art. 29 i 30, przed wydaniem swojej opinii, Komitet daje posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu możliwość przedstawienia ustnych lub pisemnych wyjaśnień.

W przypadku określonym w art. 31 posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może być poproszony o ustne lub pisemne wyjaśnienia.

Jeżeli uzna to za właściwe, Komitet może wezwać każdą inną osobę w celu dostarczenia informacji odnoszących się do tej sprawy.

Komitet może zawiesić ograniczenie czasowe, określone w ust. 1, aby pozwolić posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na przygotowanie wyjaśnień.

4. Agencja niezwłocznie powiadamia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeśli opinia Komitetu jest następująca:

- wniosek nie spełnia kryteriów wymaganych dla wydania pozwolenia, lub
- streszczenie cech charakterystycznych produktu proponowane przez składającego wniosek zgodnie z art. 11 powinno zostać zmienione, lub
- pozwolenie powinno zostać udzielone z zastrzeżeniem warunków uznawanych za istotne dla bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego, łącznie z nadzorem farmakologicznym, lub
- pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno być zawieszone, zmienione lub wycofane.

W ciągu 15 dni od otrzymania opinii posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może na piśmie powiadomić Agencję o zamiarze złożenia odwołania. W tym przypadku przesyła on do Agencji szczegółowe uzasadnienie odwołania, w ciągu 60 dni od otrzymania opinii. W ciągu 60 dni od otrzymania uzasadnienia odwołania Komitet rozpatruje, czy opinia Agencji powinna zostać zrewidowana, a wnioski wynikające z odwołania załączane są do sprawozdania oceny określonego w ust. 5.

5. W okresie 30 dni od daty jej przyjęcia Agencja przesyła opinię końcową Komitetu Państwom Członkowskim, Komisji i posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wraz ze sprawozdaniem opisującym ocenę produktu leczniczego i uzasadnienie swoich wniosków.

W przypadku opinii na korzyść udzielenia lub utrzymania pozwolenia na dopuszczenie danego produktu leczniczego do obrotu do opinii załączane są następujące dokumenty:

- a) projekt streszczenia cech charakterystycznych produktu, określonego w art. 11;
- b) wszelkie warunki oddziaływające na pozwolenie w rozumieniu ust. 4.

Artykuł 33

W ciągu 30 dni od daty otrzymania opinii Komisja przygotowuje projekt decyzji, która ma być podjęta w odniesieniu do wniosku, mając na uwadze prawo wspólnotowe.

W przypadku projektu decyzji, który przewiduje udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, załączane są dokumenty określone w art. 32 ust. 5 lit. a) i b).

W przypadku gdy, wyjątkowo, projekt decyzji nie jest zgodny z opinią Agencji, Komisja załącza również szczegółowe wyjaśnienie powodów różnic.

Projekt decyzji zostaje przekazany Państwom Członkowskim i składającemu wniosek.

Artykuł 34

1. Decyzja ostateczna dotycząca wniosku przyjmowana jest zgodnie z procedurą, określoną w art. 121 ust. 2.

2. Regulamin Stałego Komitetu ustanowionego na podstawie art. 121 ust. 1 dostosowany jest w taki sposób, aby uwzględniał zadania ciążące na nim zgodnie z niniejszym rozdziałem.

Dostosowania te obejmują:

- z wyjątkiem przypadków określonych w art. 33 akapit trzeci opinia Stałego Komitetu otrzymywana jest na piśmie,
- każde Państwo Członkowskie ma prawo do przesłania, w ciągu co najmniej 28 dni, uwag na piśmie dotyczących projektu decyzji Komisji,
- każde Państwo Członkowskie może wystąpić z wnioskiem na piśmie, aby projekt decyzji został przedyskutowany przez Stały Komitet z podaniem szczegółowych przyczyn.

W przypadku gdy, w opinii Komisji, uwagi na piśmie Państwa Członkowskiego wnoszą nowe kwestie natury naukowej lub technicznej, które nie były wykazane w opinii Agencji, przewodniczący zawiesza procedurę i przekazuje wniosek z powrotem do Agencji do dalszego rozpatrzenia.

Przepisy niezbędne do wprowadzenia w życie niniejszego ustępu przyjmowane są przez Komisję zgodnie z procedurą określoną w art. 121 ust. 2.

3. Decyzja określona w ust. 1 skierowana jest do zainteresowanych Państw Członkowskich oraz zakomunikowana posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Państwa Członkowskie, w ciągu 30 dni od daty ogłoszenia decyzji, albo udzielają, albo wycofują pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub też zmieniają warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w taki sposób, aby było ono zgodne z tą decyzją w ciągu 30 dni od daty jej ogłoszenia. Państwa Członkowskie powiadomią Komisję i Agencję o decyzji.

Artykuł 35

1. Każdy wniosek posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uzyskanego zgodnie z przepisami niniejszego rozdziału przekazywane są do wszystkich Państw Członkowskich, które wcześniej dopuściły dany produkt leczniczy do obrotu.

Komisja, konsultując się z Agencją, przyjmuje odpowiednie uzgodnienia dla rozpatrzenia zmian w stosunku do warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Uzgodnienia te zawierają system powiadomienia lub postępowania administracyjne dotyczące mniejszych zmian oraz określają dokładnie pojęcie „mniejszych zmian”.

Uzgodnienia te są przyjmowane przez Komisję w formie rozporządzenia wykonawczego, zgodnie z procedurą określoną w art. 121 ust. 2.

2. W przypadku arbitrażu przekazanego Komisji procedurę ustanowioną w art. 32, 33 i 34 stosuje się analogicznie do zmian dokonanych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 36

1. W przypadku gdy Państwo Członkowskie uważa, że zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które zostało udzielone zgodnie z przepisami niniejszego rozdziału, lub jego zawieszenie, lub wycofanie jest niezbędne dla ochrony zdrowia publicznego, to dane Państwo Członkowskie niezwłocznie przekazuje sprawę do Agencji o zastosowanie procedur ustanowionych w art. 32, 33 i 34.

2. Bez uszczerbku dla przepisów art. 31, w wyjątkowych przypadkach, gdy istotne jest niezwłoczne podjęcie działania w celu ochrony zdrowia publicznego, zanim będzie przyjęta ostateczna decyzja, Państwo Członkowskie może zawiesić wprowadzenie do obrotu i stosowanie produktu leczniczego, którego to dotyczy, na swoim terytorium. Państwo to powiadomi Komisję i inne Państwa Członkowskie nie później niż w następnym dniu roboczym o przyczynach takiego działania.

Artykuł 37

Artykuły 35 i 36 stosuje się analogicznie do produktów leczniczych dopuszczonych przez Państwa Członkowskie na podstawie opinii Komitetu udzielonej zgodnie z art. 4 dyrektywy 87/22/EWG przed dniem 1 stycznia 1995 r.

Artykuł 38

1. Agencja publikuje roczne sprawozdanie dotyczące czynności objętych procedurą ustanowioną w niniejszym rozdziale i przekazuje je do Parlamentu Europejskiego i Rady w celu informacyjnym.

2. Z dniem 1 stycznia 2001 r. Komisja dokonuje publikacji szczegółowego przeglądu czynności objętych procedurą ustanowioną w tym rozdziale i proponuje ewentualne zmiany, jakie mogą być niezbędne do poprawy tej procedury.

Rada decyduje, zgodnie z warunkami przewidzianymi w Traktacie, o wniosku Komisji, w ciągu jednego roku od jego przedłożenia.

Artykuł 39

Przepisów określonych w art. 27—34 nie stosuje się do homeopatycznych produktów leczniczych, określonych w art. 16 ust. 2.

TYTUŁ IV

WYTWARZANIE I PRZYWÓZ

Artykuł 40

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że wytwarzanie produktów leczniczych na ich terytorium wymaga pozwolenia. Takie pozwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych jest wymagane niezależnie od tego, czy wytwarzane produkty lecznicze są przeznaczone na wywóz.

2. Pozwolenie określone w ust. 1 wymagane jest zarówno dla wytwarzania całościowego i częściowego, jak i dla wszelkich procesów podziału, pakowania czy też prezentacji.

Jednakże takie pozwolenie nie jest wymagane dla przygotowania, podziału, zmian opakowania lub prezentacji, w przypadku gdy procesy te są wykonywane jedynie dla dostawy detalicznej przez farmaceutów w aptekach lub przez osoby prawnie upoważnione w Państwach Członkowskich do wykonywania takich procesów.

3. Pozwolenie określone w ust. 1 wymagane jest również przy przywozie z państw trzecich do Państwa Członkowskiego; niniejszy tytuł i art. 118 stosuje się w taki sam sposób do przywozu, jak i do wytwarzania.

Artykuł 41

W celu uzyskania pozwolenia na wytwarzanie składający wniosek powinien spełnić przynajmniej następujące wymagania:

- a) wyszczególnić produkty lecznicze i postaci farmaceutyczne, które będą przedmiotem produkcji lub przywozu, oraz miejsce, gdzie mają one być wytwarzane i/lub kontrolowane;
- b) posiadać do swojej dyspozycji, do wytwarzania lub przywozu powyższych odpowiednio i wystarczające pomieszczenia, wyposażenie techniczne i urządzenia kontrolne odpowiadające prawnym wymaganiom, które zainteresowane Państwo Członkowskie ustanawia zarówno w stosunku do wytwarzania i kontroli, jak i składowania produktów, zgodnie z art. 20;
- c) posiadać do swojej dyspozycji usługi przynajmniej jednej wykwalifikowanej osoby, w rozumieniu art. 48.

Składający wniosek o pozwolenie dostarczy szczegółowe dane wspierające taki wniosek.

Artykuł 42

1. Właściwe władze Państwa Członkowskiego wydają pozwolenie na wytwarzanie produktu leczniczego jedynie po upewnieniu się o zgodności szczegółowych danych dostarczonych zgodnie z art. 41, poprzez badanie przeprowadzone przez swoich przedstawicieli.

2. W celu zapewnienia, że wymagania określone w art. 41 są spełnione, pozwolenie może być udzielone warunkowo, pod warunkiem spełnienia określonych zobowiązań nałożonych wtedy, gdy udzielono pozwolenia albo w okresie późniejszym.

3. Pozwolenie odnosi się wyłącznie do pomieszczeń wyszczególnionych we wniosku i do produktów leczniczych i postaci farmaceutycznych wyszczególnionych w danym wniosku.

Artykuł 43

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że czas przeznaczony na procedurę udzielania pozwolenia na wytwarzanie nie przekracza 90 dni od dnia, w którym właściwe władze otrzymają wniosek.

Artykuł 44

Jeśli posiadacz pozwolenia na wytwarzanie występuje z wnioskiem o zmianę jakichkolwiek szczegółowych danych określonych w art. 41 akapit pierwszy i lit. a) i b), to czas przeznaczony na procedurę związaną z tym wnioskiem nie przekracza 30 dni. W szczególnych przypadkach okres ten może być przedłużony do 90 dni.

Artykuł 45

Właściwe władze Państwa Członkowskiego mogą zażądać od składającego wniosek dalszych informacji dotyczących zarówno szczegółowych danych dostarczonych zgodnie z art. 41, jak i wykwalifikowanej osoby, określonej w art. 48; w przypadku gdy właściwe władze, których to dotyczy, egzekwują to prawo, zastosowanie terminów określonych w art. 43 i 44 zostaje zawieszane do chwili, aż zostaną dostarczone wymagane dodatkowe dane.

Artykuł 46

Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie jest co najmniej zobowiązany do:

- a) posiadania do swojej dyspozycji usług personelu zgodnie z wymaganiami prawnymi obowiązującymi w Państwie Członkowskim, którego to dotyczy, w odniesieniu zarówno do wytwarzania, jak i kontroli;
- b) zbywania produktów leczniczych, posiadających pozwolenie, zgodnie z ustawodawstwem Państwa Członkowskiego, którego to dotyczy;
- c) wcześniejszego powiadamiania właściwych władz o wszelkich zmianach, których chce dokonać w stosunku do którejkolwiek ze szczegółowych danych, zgodnie z art. 41; właściwe władze są, w każdym przypadku, niezwłocznie zawiadamiane, jeśli wykwalifikowana osoba, określona w art. 48, zostaje nieoczekiwanie zastąpiona;
- d) pozwolenia przedstawicielom właściwych władz Państwa Członkowskiego, którego to dotyczy, na wstęp o każdej porze do swoich pomieszczeń;
- e) umożliwienia wykwalifikowanej osobie określonej w art. 48 wykonywania swoich obowiązków, w szczególności do udostępnienia jej koniecznych urządzeń;
- f) zgodności z zasadami i wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych przewidzianymi w prawie wspólnotowym.

Artykuł 47

Zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych, wymienione w art. 46 lit. f), zostaną przyjęte w formie dyrektywy, zgodnie z procedurą określoną w art. 121 ust. 2.

Szczegółowe wytyczne zgodne z tymi zasadami zostaną opublikowane przez Komisję i odpowiednio skorygowane dla uwzględnienia postępu naukowo-technicznego.

Artykuł 48

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że posiadacz pozwolenia na wytwarzanie ma stale i ciągle do swojej dyspozycji usługi co najmniej jednej wykwalifikowanej osoby, która spełnia warunki ustanowione w art. 49 i jest odpowiedzialna, w szczególności, za wykonywanie obowiązków określonych w art. 51.

2. Jeśli osobiście spełnia ona warunki ustanowione w art. 49, to posiadacz pozwolenia może przejść na siebie odpowiedzialność określoną w ust. 1.

Artykuł 49

1. Państwa Członkowskie zapewniają, że wykwalifikowana osoba określona w art. 48 spełnia minimalne warunki dotyczące kwalifikacji, wymienione w ust. 2 i 3.

2. Osoba wykwalifikowana posiada dyplom, świadectwo lub inny dokument potwierdzający posiadanie kwalifikacji uzyskane po ukończeniu studiów uniwersyteckich lub studiów uznanych za równoważne przez Państwo Członkowskie, którego to dotyczy, trwających co najmniej cztery lata studiów teoretycznych i praktycznych w jednej z następujących dyscyplin naukowych: farmacja, medycyna, weterynaria, chemia, chemia i technologia farmaceutyczna, biologia.

Jednakże minimalny czas trwania studiów uniwersyteckich może wynosić trzy i pół roku, w przypadku gdy następuje po nich okres kształcenia teoretycznego i praktycznego trwający przynajmniej jeden rok z zawartym w nim przynajmniej sześciomiesięcznym okresem szkolenia w publicznej aptece, potwierdzony egzaminem na poziomie uniwersyteckim.

W przypadku gdy w Państwie Członkowskim istnieją dwa uniwersyteckie lub równoważne studia i gdy jedno z nich trwa ponad cztery lata, a drugie ponad trzy lata, dyplom, świadectwo lub inny dokument potwierdzający posiadanie kwalifikacji uzyskane po ukończeniu studiów uniwersyteckich lub ich uznany ekwiwalent uważane są jako spełniające warunki, o których mowa w akapicie drugim, wówczas, gdy dyplomy, świadectwa i inne dokumenty potwierdzające posiadanie kwalifikacji uzyskane po ukończeniu obu studiów uważane są jako równoważne przez państwo, którego to dotyczy.

Studia obejmują nauczanie praktyczne i teoretyczne dotyczące co najmniej jednego z niżej podanych podstawowych przedmiotów:

- fizyka stosowana,
- chemia ogólna nieorganiczna,

- chemia organiczna,
- chemia analityczna,
- chemia farmaceutyczna, obejmująca analizę produktów leczniczych,
- biochemia ogólna i stosowana (medyczna),
- fizjologia,
- mikrobiologia,
- farmakologia,
- technologia farmaceutyczna,
- toksykologia,
- farmakognozja (badanie składu i zjawisk cząstek czynnych substancji naturalnych pochodzenia roślinnego i zwierzęcego).

Badania w zakresie powyższych przedmiotów powinny zostać wyważone w taki sposób, aby umożliwić danej osobie spełnienie zobowiązań określonych w art. 51.

W przypadku niektórych dyplomów, certyfikatów lub innych dowodów potwierdzających posiadanie kwalifikacji wymienionych w akapicie pierwszym, które nie spełniają kryteriów ustanowionych w niniejszym ustępie, właściwe władze Państwa Członkowskiego zapewnią, iż dana osoba dostarczy dowodów posiadania odpowiedniej wiedzy w zakresie wyżej wymienionych przedmiotów.

3. Wykwalifikowana osoba uzyska doświadczenie praktyczne przez okres co najmniej dwóch lat, w jednym lub dwóch przedsiębiorstwach, które są autoryzowanymi producentami w zakresie jakościowej analizy produktów leczniczych, analizy ilościowej substancji czynnych oraz badania i kontroli koniecznych do zapewnienia jakości produktów leczniczych.

Czas trwania praktycznego doświadczenia może zostać skrócony o jeden rok, w przypadku gdy studia uniwersyteckie trwają co najmniej pięć lat, oraz o półtora roku, w przypadku gdy studia uniwersyteckie trwają co najmniej sześć lat.

Artykuł 50

1. Osoba zaangażowana w Państwie Członkowskim w działalność osoby określonej w art. 48 w dniu, od którego stosuje się dyrektywę 75/319/EWG, nie stosując się do przepisów art. 49, uznana jest za kwalifikującą się do dalszej pracy w tym zakresie obowiązków w państwie, którego to dotyczy.

2. Posiadacz dyplomu, certyfikatu lub innego dowodu potwierdzającego posiadanie kwalifikacji przyznawanych po zakończeniu studiów uniwersyteckich — lub kursu uznanego jako równorzędny przez zainteresowane Państwo Członkowskie — w dziedzinie nauki zezwalającej jej na podejmowanie działań osoby określonej w art. 48 zgodnie z przepisami tego Państwa może — jeżeli rozpoczęła studia przed dniem 21 maja 1975 r. —

być uznana za wykwalifikowaną do wykonywania obowiązków osoby określonej w art. 48, pod warunkiem że takie działania przez co najmniej dwa lata przed dniem 21 maja 1985 r. po notyfikacji niniejszej dyrektywy w jednej lub więcej instytucji uprawnionych do wytwarzania: nadzoru produkcji i/lub analizy jakościowej i ilościowej substancji czynnych oraz badania i kontroli pod bezpośrednim nadzorem osoby określonej w art. 48 w celu zapewnienia jakości produktów leczniczych.

Jeśli osoba, której to dotyczy, uzyskała doświadczenie praktyczne określone w akapicie pierwszym, przed dniem 21 maja 1965 r., zanim zaangażuje się w takie działania, niezwłocznie odbędzie rok praktyki zgodnie z warunkami, określonymi w akapicie pierwszym.

Artykuł 51

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki dla zapewnienia, że osoba wykwalifikowana, określona w art. 48, jest, bez uszczerbku dla jej relacji z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, odpowiedzialna, w kontekście procedury, określonej w art. 52, za zapewnienie, że:

- a) w przypadku produktów leczniczych wytwarzanych w Państwie Członkowskim, którego to dotyczy — każda seria produktów leczniczych została wytworzona i skontrolowana zgodnie z prawem obowiązującym w danym Państwie Członkowskim oraz zgodnie z wymogami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
- b) w przypadku produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich — każda przywożona partia towaru została poddana w Państwie Członkowskim dokonującym przywozu pełnej analizie jakościowej i ilościowej przynajmniej wszystkich substancji czynnych oraz innym badaniom i kontrolom koniecznym do zapewnienia jakości produktów leczniczych pod kątem wymogów pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Partie produktów leczniczych, które przeszły takie kontrole w Państwie Członkowskim są zwolnione z podanych wyżej kontroli, jeżeli są wprowadzane do obrotu w innym Państwie Członkowskim i są do nich dołączone sprawozdania kontrolne podpisane przez wykwalifikowaną osobę.

2. W przypadku produktów leczniczych przywożonych z państw trzecich, gdzie zostały przez Wspólnotę i kraj wywozu podjęte odpowiednie kroki dla zapewnienia, że producent produktu leczniczego stosuje normy dobrej praktyki wytwarzania, co najmniej równoważne z tymi, ustanowionymi przez Wspólnotę, i w celu zapewnienia, że kontrole, określone w ust. 1 akapit pierwszy lit. b) zostały przeprowadzone na terenie kraju wywozu, wówczas osoba wykwalifikowana może być zwolniona od odpowiedzialności za przeprowadzenie takich kontroli.

3. We wszystkich przypadkach, w szczególności gdy produkty lecznicze są dopuszczone do sprzedaży, osoba wykwalifikowana zaświadcza w rejestrze lub równoważnym dokumencie przeznaczonym do tego celu, że każda partia towaru spełnia wymagania niniejszego artykułu; wspomniany rejestr lub równoważny dokument aktualizowany jest na bieżąco w miarę przeprowadzania

czynności i pozostaje do dyspozycji przedstawicieli właściwych władz na okres określony w przepisach Państwa Członkowskiego, którego to dotyczy, oraz w każdym przypadku przez co najmniej pięć lat.

Artykuł 52

Państwa Członkowskie zapewniają, że obowiązki osoby wykwalifikowanej określonej w art. 48 są wypełnione albo przy pomocy właściwych środków administracyjnych, albo przez podporządkowanie takiej osoby kodeksowi postępowania zawodowego.

Państwa Członkowskie mogą przewidzieć czasowe zawieszenie w czynnościach takiej osoby w związku z rozpoczęciem w stosunku do niej postępowania administracyjnego lub dyscyplinarnego z tytułu zaniedbania wykonywania swoich obowiązków.

Artykuł 53

Przepisy niniejszego tytułu stosuje się do homeopatycznych produktów leczniczych.

TYTUŁ V

ETYKIETOWANIE I ULOTKI DOŁĄCZONE DO OPAKOWANIA

Artykuł 54

Następujące dane szczegółowe muszą być umieszczone na opakowaniu zbiorczym produktów leczniczych lub, w przypadku gdy nie ma opakowania zbiorczego zewnętrznego, na opakowaniu zbiorczym bezpośrednim:

- a) nazwa produktu leczniczego oraz nazwa zwyczajowa, w przypadku gdy produkt zawiera tylko jedną substancję czynną i jego nazwa jest nazwą wymyśloną; w przypadku gdy produkt leczniczy dostępny jest w kilku formach farmaceutycznych i/lub kilku mocach, forma farmaceutyczna i/lub moc (dla niemowląt, dla dzieci lub dla dorosłych) muszą być ujęte w nazwie produktu leczniczego;
 - b) wykaz substancji czynnych, wyrażonych jakościowo i ilościowo na jedną dawkę lub zgodnie z formą stosowania dla danej objętości czy wagi, przy użyciu ich nazw zwyczajowych;
 - c) forma farmaceutyczna oraz skład według wagi, objętości lub ilości dawek produktu;
 - d) wykaz tych zaróbek, które mają znane działanie lub skutek i ujęte są w wytycznych opublikowanych zgodnie z art. 65. Jednakże jeżeli produkt jest w formie wstrzykiwanej lub stosowany lokalnie, lub preparatem do oczu, muszą być wymienione wszystkie zaróbki;
 - e) metoda i, jeżeli niezbędne, sposób podawania;
 - f) specjalne ostrzeżenie, że produkt leczniczy musi być przechowywany poza zasięgiem dzieci;
- g) specjalne ostrzeżenie, jeżeli jest ono niezbędne dla produktu leczniczego;
 - h) czytelna data ważności (miesiąc/rok);
 - i) specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, jeśli istnieją;
 - j) specjalne środki ostrożności przy usuwaniu nieużytych produktów leczniczych lub materiałów odpadowych produktów leczniczych, jeśli takie istnieją;
 - k) nazwa (nazwisko) i adres osoby posiadającej pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu;
 - l) numer pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu;
 - m) numer partii towaru;
 - n) w przypadku samoleczenia — instrukcje stosowania produktu leczniczego.

Artykuł 55

1. Dane szczegółowe ustanowione w art. 54 i 62 muszą być umieszczone na opakowaniach zbiorczych bezpośrednich, innych niż te określone w ust. 2 i 3.

2. Następujące dane szczegółowe muszą być umieszczone przynajmniej na opakowaniu zbiorczym bezpośrednim w formie plastiku konturowego i umieszczone w opakowaniu zbiorczym zewnętrznym, zgodnym z wymogami ustanowionymi w art. 54 i 62:

- nazwa produktu leczniczego, jak ustanowiono w art. 54 lit. a),
- nazwisko osoby posiadającej pozwolenie na dopuszczenie produktu do obrotu,
- data ważności,
- numer serii.

3. Następujące dane szczegółowe muszą być umieszczone przynajmniej na bezpośrednim opakowaniu jednostkowym, na którym nie można zmieścić danych szczegółowych ustanowionych w art. 54 i 62:

- nazwa produktu leczniczego i, jeżeli niezbędne, siła i sposób podawania,
- metoda stosowania,
- data ważności,
- numer serii,
- zawartość wagowa, objętościowa lub jednostkowa.

Artykuł 56

Dane szczegółowe określone w art. 54, 55 i 62 muszą być łatwe do odczytania, zrozumiałe i nieusuwalne.

Artykuł 57

Bez względu na art. 60 Państwa Członkowskie mogą wymagać stosowania niektórych form etykietowania produktów leczniczych, tak aby można było na nich umieścić:

- cenę produktu leczniczego,
- warunki refundacji produktu leczniczego przez organizację zabezpieczenia społecznego,
- status prawny dostarczenia klientowi, zgodnie z tytułem VI,
- identyfikację i autentyczność.

Artykuł 58

Załączenie ulotki w opakowaniu zbiorczym wszystkich produktów leczniczych jest obowiązkowe, chyba że wszystkie informacje wymagane w art. 59 i 62 są bezpośrednio umieszczone na opakowaniu zbiorczym zewnętrznym lub bezpośrednim.

Artykuł 59

1. Ulotka w opakowaniu jest zaprojektowana zgodnie ze streżeniem cech charakterystycznych produktu; zawierać musi następujące dane w odpowiedniej kolejności:

- a) w celu identyfikacji produktu leczniczego:
- nazwa produktu leczniczego oraz jego nazwa zwyczajowa, w przypadku gdy produkt zawiera tylko jedną substancję czynną i jego nazwa jest nazwą wymyśloną; w przypadku gdy produkt leczniczy dostępny jest w kilku formach farmaceutycznych i/lub kilku mocach, forma farmaceutyczna i/lub moc (dla niemowląt, dla dzieci lub dla dorosłych) muszą być ujęte w nazwie produktu leczniczego,
 - pełny wykaz substancji czynnych oraz zaróbek, wyrażony jakościowo oraz wykaz substancji czynnych, wyrażony ilościowo, przy użyciu ich nazw zwyczajowych — w przypadku każdej prezentacji produktu leczniczego,
 - forma farmaceutyczna oraz zawartość wagowa, objętościowa lub ilości dawek produktu — w przypadku każdej prezentacji produktu,
 - grupa farmakoterapeutyczna lub rodzaj działania opisany w terminologii łatwo zrozumiałej dla pacjenta,
 - nazwa (nazwisko) i adres osoby posiadającej pozwolenie na dopuszczenie produktu do obrotu oraz nazwa producenta;

- b) wskazania terapeutyczne;
- c) wykaz informacji, z którymi trzeba się zapoznać przed przyjęciem produktu leczniczego:
- przeciwwskazania,
 - środki ostrożności przy stosowaniu,
 - formy interakcji z innymi produktami leczniczymi i innymi formami interakcji
- (np. alkohol, tytoń, środki spożywcze), które mogą mieć wpływ na działanie produktu leczniczego,
- specjalne ostrzeżenia;

wykaz musi:

- uwzględnić szczególne warunki niektórych kategorii pacjentów przyjmujących dany produkt leczniczy (np. dzieci, kobiety w ciąży lub karmiące piersią, osoby starsze, osoby z określonymi schorzeniami),
 - nadmienić, jeżeli właściwe, potencjalny wpływ produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdu silnikowego lub obsługiwanie maszyn,
 - wymienić szczegółowo wszelkie zaróbki, o których informacja jest niezbędna dla bezpieczeństwa i efektywnego działania produktu leczniczego, oraz umieścić je w wytycznych opublikowanych zgodnie z art. 65;
- d) niezbędne i powszechne instrukcje odpowiedniego przyjmowania, w szczególności:
- dawkowanie,
 - metoda stosowania i, jeżeli konieczne, sposób przyjmowania,
 - częstotliwość przyjmowania, z określeniem, jeżeli konieczne, odpowiednio godzin, w których produkt leczniczy ma być przyjmowany,
- oraz, jeżeli właściwe, w zależności od rodzaju produktu:
- długość kuracji, jeżeli musi być ona ograniczona w czasie,
 - sposób postępowania w przypadku przedawkowania (np. objawy, sposób udzielenia pierwszej pomocy),
 - sposób postępowania, w przypadku gdy nie została przyjęta jedna lub więcej dawek produktu leczniczego,
 - wskazanie, jeżeli niezbędne, ryzyka związanego ze skutkami zaprzestania produktu leczniczego;
- e) opis działań niepożądanych, które mogą wystąpić w przypadku normalnego stosowania produktu leczniczego i, jeżeli niezbędne, działania, jakie należy podjąć w takim przypadku; pacjenta powinno się w sposób wyraźny zachęcić, aby

zgłaszał swojemu lekarzowi lub aptekarzowi wszelkie działania niepożądane które nie zostały wymienione na ulotce;

f) odniesienie do daty ważności uwidocznionej na etykiecie, zawierające:

- ostrzeżenie przed przyjmowaniem produktu po upływie daty ważności,
- gdzie stosowne, specjalne środki ostrożności związane z przechowywaniem,
- jeżeli niezbędne, zwrócenie uwagi na widoczne oznaki zepsucia się produktu leczniczego;

g) data, kiedy ostatni raz weryfikowana została treść ulotki.

2. Bez względu na ust. 1 lit. b) właściwe władze mogą zdecydować, że niektóre wskazania lecznicze nie zostaną uwzględnione na ulotce, w przypadku gdyby upowszechnienie takiej informacji mogłoby być niekorzystne dla pacjenta.

Artykuł 60

Państwa Członkowskie nie mogą zabronić ani utrudniać wprowadzania do obrotu produktów leczniczych na swoim terytorium na podstawie związanej z ich etykietowaniem lub zawartością ulotki, jeżeli zgodne są one z wymogami niniejszego tytułu.

Artykuł 61

1. W przypadku gdy wymagane jest pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, właściwe władze muszą otrzymać jeden lub więcej egzemplarzy lub wzoru opakowania zbiorczego zewnętrznego oraz bezpośredniego produktu leczniczego oraz wzór ulotki informacyjnej.

2. Właściwe władze mogą odmówić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli etykieta na opakowaniu lub ulotka nie są zgodne z przepisami niniejszego tytułu lub gdy nie są one zgodne z danymi szczegółowymi wymienionymi w streszczeniu cech charakterystycznych produktu.

3. Wszystkie proponowane zmiany w sposobie etykietowania lub w treści ulotki objęte niniejszym tytułem i niezwiązane ze streszczeniem cech charakterystycznych produktu muszą być przedłożone władzom uprawnionym do wydania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu. Jeżeli właściwe władze nie zgłosiły sprzeciwu w stosunku do proponowanej zmiany w ciągu 90 dni po złożeniu wniosku, składający taki wniosek może zmiany zastosować.

4. To, że właściwe władze nie zgłoszą sprzeciwu w stosunku do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z ust. 2 lub zmiany etykiety lub ulotki zgodnie z ust. 3, nie wpływa na ogólną odpowiedzialność prawną producenta lub, gdy właściwe, posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 62

Opakowanie zbiorcze zewnętrzne oraz ulotka informacyjna mogą zawierać symbole lub znaki graficzne mające na celu

wyjaśnienie niektórych informacji wymienionych w art. 54 i 59 ust. 1 i innych informacji zgodnych ze streszczeniem cech charakterystycznych produktu, które to informacje są użyteczne w edukacji zdrowotnej, z wyłączeniem wszelkich elementów o charakterze promocyjnym.

Artykuł 63

1. Dane szczegółowe etykietowania wymienione w art. 54, 59 i 62 są umieszczone w języku lub językach urzędowych Państwa Członkowskiego, w którym dany produkt jest wprowadzany do obrotu.

Akapit pierwszy nie stanowi przeszkody dla umieszczenia powyższych danych szczegółowych w kilku językach, pod warunkiem że każda wersja językowa zawiera takie same informacje.

2. Ulotka informacyjna musi być napisana w języku zrozumiałym i przystępnym dla pacjenta i sporządzona w języku lub językach urzędowych Państwa Członkowskiego, w którym dany produkt jest wprowadzany do obrotu.

Pierwszy akapit nie stanowi przeszkody dla umieszczenia powyższych danych szczegółowych w kilku językach, pod warunkiem że każda wersja językowa zawiera takie same informacje.

3. Właściwe władze mogą wyłączyć niektóre etykiety oraz ulotki informacyjne z obowiązku umieszczenia niektórych szczegółów oraz obowiązku sporządzenia ulotki w języku lub językach urzędowych Państwa Członkowskiego, w którym dany produkt jest wprowadzany do obrotu, w przypadku gdy produkt ten nie jest przeznaczony do udostępniania bezpośrednio pacjentom dla przyjmowania we własnym zakresie.

Artykuł 64

W przypadku niestosowania się do przepisów niniejszego tytułu, gdy powiadomienie zainteresowanej osoby pozostało bez skutku, właściwe władze Państw Członkowskich mogą zawiesić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu do czasu dostosowania etykiety oraz ulotki informacyjnej do wymogów niniejszego tytułu.

Artykuł 65

Gdzie niezbędne, Komisja opublikuje wytyczne dotyczące w szczególności:

- sposobu sformułowania niektórych specjalnych ostrzeżeń dotyczących niektórych kategorii produktów leczniczych,
- szczegółowych informacji niezbędnych w przypadku samodzielnego stosowania produktu leczniczego przez pacjenta,
- czytelności danych szczegółowych na etykiecie lub na ulotce informacyjnej,

- metod identyfikacji i uwierzytelniania produktów leczniczych,
- wykazu zaróbk, które muszą być umieszczone na etykiecie produktu leczniczego oraz sposobu identyfikowania tych zaróbk.

Powyższe wytyczne zastosowane są w formie dyrektywy, zgodnie z procedurą określoną w art. 121 ust. 2.

Artykuł 66

1. Zewnętrzny karton oraz opakowanie produktów leczniczych zawierających nuklidy promieniotwórcze musi być etykietowane zgodnie z przepisami dotyczącymi bezpiecznego przewozu substancji promieniotwórczych przewidzianych przez Międzynarodową Agencję Energii Atomowej. Dodatkowo etykietowanie musi być zgodne z przepisami wymienionymi w ust. 2 i 3.

2. Etykieta na osłonie zawiera dane szczegółowe wymienione w art. 54. Dodatkowo etykieta na osłonie musi zawierać pełne wyjaśnienie kodu użytego na fiolce oraz, gdzie konieczne, dla danej godziny i daty, radioaktywność jednej dawki lub jednej fiołki oraz ilość kapsułek lub, w przypadku ciecży, zawartość opakowania w mililitrach.

3. Etykieta na fiolce musi zawierać następujące informacje:

- nazwa lub kod produktu leczniczego, łącznie z nazwą lub symbolem chemicznym nuklidów promieniotwórczych,
- numer identyfikacyjny serii oraz data ważności,
- międzynarodowy symbol substancji promieniotwórczej,
- nazwa producenta,
- stopień promieniotwórczości, jak określono w ust. 2.

Artykuł 67

Właściwe władze zapewnią, że do opakowania zbiorczego zawierającego farmaceutyczne preparaty promieniotwórcze, generatorów nuklidów promieniotwórczych, zestawów nuklidów promieniotwórczych lub prekursorów nuklidów promieniotwórczych dołącza się ulotkę informacyjną. Tekst takiej ulotki jest ustanowiony zgodnie z przepisami art. 59. Dodatkowo ulotka zawiera wszelkie środki ostrożności, jakie użytkownik oraz pacjent muszą podjąć podczas przygotowania i podawania produktu leczniczego oraz specjalne środki ostrożności przy usuwania opakowania zbiorczego i niewykorzystanej zawartości.

Artykuł 68

Bez uszczerbku dla przepisów art. 69 homeopatyczne produkty lecznicze są etykietowane zgodnie z przepisami niniejszego tytułu i muszą być zidentyfikowane przez odniesienie na etykiecie, w sposób jasny i czytelny, o ich homeopatycznym charakterze.

Artykuł 69

1. Dodatkowo do jasnej wzmianki wyrazów „homeopatyczny produkt leczniczy” etykieta oraz, gdzie stosowne, ulotka umieszczona w opakowaniu produktu leczniczego określonego w art. 14 ust. 1 zawiera bezwzględnie następujące informacje:

- naukowa nazwa wsadu lub wsadów, a za nią stopień rozcieńczenia, używając symboli farmakopei stosowanych zgodnie z art. 1 ust. 5,
- nazwa (nazwisko) i adres posiadacza rejestracji oraz, gdzie właściwe, producenta,
- metoda podawania oraz, jeśli niezbędne, sposób,
- data ważności, podana wyraźnie (miesiąc, rok),
- postać farmaceutyczna,
- zawartość prezentacji sprzedaży,
- specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, jeżeli dotyczy,
- specjalne ostrzeżenie, jeżeli niezbędne dla produktu leczniczego,
- numer partii produkcji,
- numer rejestracyjny,
- „leczniczy produkt homeopatyczny bez zatwierdzonych wskazań leczniczych”,
- ostrzeżenie dla użytkownika o potrzebie skontaktowania się z lekarzem, w przypadku gdy objawy utrzymują się podczas przyjmowania produktu leczniczego.

2. Bez względu na ust. 1 Państwa Członkowskie mogą wymagać stosowania niektórych rodzajów etykiet w celu wykazania:

- ceny produktu leczniczego,
- warunków refundacji przez organy zabezpieczenia społecznego.

TYTUŁ VI

KLASYFIKACJA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Artykuł 70

1. W przypadku udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu właściwe władze określają podział produktów leczniczych na:

- produkty lecznicze wymagające recepty,
- produkty lecznicze niewymagające recepty.

W tym celu stosuje się kryteria ustanowione w art. 71 ust. 1.

2. Właściwe władze mogą ustalić podkategorie produktów leczniczych dostępnych tylko na receptę. W takim przypadku uwzględniają one następującą klasyfikację:

- a) produkty lecznicze na recepty odnawialne i nieodnawialne;
- b) produkty lecznicze objęte receptą specjalną;
- c) produkty lecznicze objęte ograniczeniem przepisywania, przeznaczone do stosowania w niektórych wyspecjalizowanych dziedzinach.

Artykuł 71

1. Produkty lecznicze wydawane są za okazaniem recepty w następujących przypadkach:

- gdy mogą stanowić bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie, nawet w przypadku prawidłowego stosowania, jeżeli przyjmowane są bez opieki lekarza, lub
- są często i powszechnie stosowane niezgodnie z przeznaczeniem, w wyniku czego mogą stanowić bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie zdrowia ludzkiego, lub
- zawierają substancje lub ich preparat, których działanie i/lub działanie szkodliwe/działania uboczne wymagają dalszego sprawdzenia, lub
- są zazwyczaj przepisywane przez lekarza do stosowania pozajelitowego.

2. W przypadku gdy Państwa Członkowskie przewidują podkategorię produktów leczniczych objętych obowiązkiem uzyskiwania specjalnej recepty lekarskiej, biorą pod uwagę następujące czynniki:

- produkt leczniczy zawiera, w ilości niezwolnionej, substancję sklasyfikowaną jako substancja narkotyczna lub psychotropowa w rozumieniu obowiązujących konwencji międzynarodowych, takich jak konwencje Narodów Zjednoczonych z 1961 i 1971 r., lub
- w razie nieprawidłowego stosowania produkt leczniczy może stanowić istotne ryzyko nadużycia leczniczego, prowadzić do uzależnienia lub być niewłaściwie wykorzystany w celach nielegalnych, lub
- produkt leczniczy zawiera substancję, która z powodu swojego nowatorskiego charakteru lub właściwości mogłaby być uznana za należącą do grupy przewidzianej w tiret drugim, jako środek zapobiegawczy.

3. W przypadku gdy Państwa Członkowskie przewidują podkategorię produktów leczniczych objętych obowiązkiem

uzyskiwania poufnej recepty lekarskiej, biorą pod uwagę następujące czynniki:

- produkt leczniczy, z powodu swoich cech farmaceutycznych lub cech nowości lub w interesie zdrowia publicznego, zastrzega się do terapii, które mogą być prowadzone w warunkach szpitalnych,
- produkt leczniczy stosuje się w terapii objawów, które muszą być zdiagnozowane w warunkach szpitalnych lub w ośrodkach o odpowiednim zapleczu diagnostycznym, chociaż podawanie i dalsza opieka mogą być prowadzone gdzie indziej, lub
- produkt leczniczy przeznaczony jest dla pacjentów ambulatoryjnych, ale jego stosowanie może dawać bardzo poważne działania niepożądane, wymagające recepty wypisanej zgodnie z wymogami przez specjalistę i specjalnego nadzoru w całym okresie terapii.

4. Właściwe władze mogą uchylić stosowanie ust. 1, 2 i 3, uwzględniając:

- a) pojedynczą dawkę maksymalną, dzienną dawkę maksymalną, stężenie, postać farmaceutyczną, niektóre rodzaje opakowań zbiorczych; i/lub
- b) inne okoliczności stosowania, które zostały przez niego wymienione.

5. Jeżeli właściwa władza nie przypisuje produktów leczniczych do podkategorii, określonych w art. 70 ust. 2, niemniej jednak bierze pod uwagę kryteria określone w ust. 2 i 3 niniejszego artykułu, w ustalaniu, czy dowolny produkt leczniczy jest lekiem wydawanym wyłącznie na receptę.

Artykuł 72

Produktami leczniczymi sprzedawanymi bez recepty są te produkty, które nie spełniają kryteriów wymienionych w art. 71.

Artykuł 73

Właściwe władze opracowują wykaz produktów leczniczych podlegających, na ich terytorium, obowiązkowi wypisywania recept, określający, jeżeli jest to konieczne, kategorie klasyfikacji. Władze aktualizują omawiany wykaz corocznie.

Artykuł 74

Przy okazji wznawiania na okres pięciu lat pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub w przypadku gdy nowy stan faktyczny został im przedstawiony, właściwe władze zbadają i, jeżeli stosowne, uzupełniają klasyfikację produktu leczniczego, stosując kryteria wymienione w art. 71.

Artykuł 75

Każdego roku Państwa Członkowskie przekazują Komisji oraz pozostałym Państwom Członkowskim zmiany wprowadzone w wykazach określonych w art. 73.

TYTUŁ VII

DYSTRYBUCJA HURTOWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Artykuł 76

Bez uszczerbku dla art. 6 Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe działania w celu zagwarantowania, że na ich terytorium dystrybuuje się wyłącznie produkty lecznicze, w odniesieniu do których pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało przyznane zgodnie z prawem wspólnotowym.

Artykuł 77

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki, aby zagwarantować, że dystrybucja hurtowa produktów leczniczych podlega obowiązkowi posiadania pozwolenia na prowadzenie działalności hurtowej w branży produktów leczniczych, podającego miejsce, na którym obowiązuje.

2. W przypadku gdy osoby upoważnione lub uprawnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności mogą także, w ramach prawa krajowego, zajmować się działalnością gospodarczą w zakresie handlu hurtowego, takie osoby podlegają obowiązkowi uzyskania pozwolenia przewidzianego w ust. 1.

3. Posiadanie pozwolenia na wytwarzanie obejmuje pozwolenie na dystrybucję hurtową produktów leczniczych objętych tych pozwoleniem. Posiadanie pozwolenia na prowadzenie działalności hurtowej w branży produktów leczniczych nie stanowi zwolnienia z obowiązku posiadania pozwolenia na wytwarzanie oraz spełniania warunków określonych w tym względzie, nawet w przypadku gdy działalność w zakresie wytwarzania lub przywozu jest działalnością drugorzędną.

4. Na żądanie Komisji lub dowolnego Państwa Członkowskiego Państwa Członkowskie dostarczają wszelkich właściwych informacji dotyczących pozwoleń jednostkowych, udzielonych na mocy ust. 1.

5. Sprawdzanie osób upoważnionych do zajmowania się działalnością hurtownika w branży produktów leczniczych oraz kontrolę ich siedzib na miejscu przeprowadza się w ramach odpowiedzialności Państwa Członkowskiego, które udzieliło pozwolenia.

6. Państwo Członkowskie, które udzieliło pozwolenia określonego w ust. 1, zawiesza lub cofa wymienione pozwolenie, jeżeli warunki pozwolenia nie są przestrzegane. O takim fakcie dane Państwo Członkowskie bezzwłocznie informuje pozostałe Państwa Członkowskie i Komisję.

7. W razie gdyby Państwo Członkowskie uznało, w odniesieniu do osoby posiadającej pozwolenie udzielone przez inne Państwo Członkowskie w ramach ust. 1, że warunki pozwolenia nie są lub

już nie są przestrzegane, niezwłocznie powiadamia Komisję i to inne zainteresowane Państwo Członkowskie. To ostatnie podejmuje konieczne środki i powiadamia Komisję oraz pierwsze Państwo Członkowskie o podjętych decyzjach oraz o uzasadnieniach tych decyzji.

Artykuł 78

Państwa Członkowskie gwarantują, że okres związany z procedurą dotyczącą wniosku w sprawie pozwolenia na dystrybucję nie przekracza 90 dni, licząc od dnia, w którym wniosek wpływa do właściwej władzy zainteresowanego Państwa Członkowskiego.

Właściwe władze mogą, w razie potrzeby, zażądać od składającego wniosek, dostarczenia wszelkich koniecznych informacji dotyczących warunków pozwolenia. W przypadku gdy władza korzysta z tej możliwości, okres ustanowiony w ustępie pierwszym zawiesza się do czasu przedłożenia wymaganych dodatkowych danych.

Artykuł 79

W celu uzyskania pozwolenia na dystrybucję, składający wniosek musi spełniać poniższe wymagania minimalne:

- a) muszą dysponować nadającymi się i odpowiednimi lokalami, urządzeniami i wyposażeniem, tak aby zapewnić należytą/właściwą ochronę i dystrybucję produktów leczniczych;
- b) muszą posiadać personel, w szczególności wykwalifikowanego pracownika wyznaczonego jako osobę odpowiedzialną, odpowiadającą warunkom przewidzianym przez ustawodawstwo zainteresowanego Państwa Członkowskiego;
- c) muszą zobowiązać się do wypełniania zobowiązań spoczywających na nich zgodnie z art. 80.

Artykuł 80

Posiadacze pozwoleń na dystrybucję muszą spełniać poniższe wymagania minimalne:

- a) muszą udostępniać lokale, urządzenia i wyposażenie określone w art. 79 lit. a) w każdym czasie osobom odpowiedzialnym za ich kontrolę;
- b) muszą otrzymywać swoje dostawy produktów leczniczych jedynie od podmiotów posiadających pozwolenia na dystrybucję lub zwolnionych od uzyskiwania takich pozwoleń na mocy art. 77 ust. 3;
- c) muszą dostarczać produkty lecznicze do podmiotów posiadających pozwolenia na dystrybucję albo upoważnionych do dostarczania produktów leczniczych dla ludności w zainteresowanym Państwie Członkowskim;

- d) muszą posiadać plan działania w sytuacji awaryjnej, który gwarantuje wykonanie zlecenia z rynku złożonego przez właściwe władze lub przeprowadzonego we współpracy z producentem lub z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedmiotowego produktu leczniczego;
- e) muszą prowadzić ewidencję albo w postaci faktur kupna/sprzedaży, albo w wersji na komputerze, albo w innej dowolnej postaci, zawierającej w odniesieniu do każdej transakcji dotyczącej produktów leczniczych otrzymanych lub wysłanych co najmniej poniższe informacje:
- data,
 - nazwa produktu leczniczego,
 - ilość otrzymana lub dostarczona,
 - nazwa i adres dostawcy lub odbiorcy, gdzie stosowne;
- f) muszą prowadzić rejestr określony w lit. e) dostępny dla właściwych władz do celów inspekcji przez okres pięciu lat;
- g) muszą przestrzegać zasad i wytycznych dobrej praktyki dystrybucyjnej w branży produktów leczniczych, ustanowionej w art. 84.

Artykuł 81

W odniesieniu do dostawy produktów leczniczych farmaceutom i podmiotom upoważnionym lub uprawnionym do dostarczania produktów leczniczych dla ludności Państwa Członkowskie nie nakładają na posiadacza pozwolenia na dystrybucję, udzielonego przez inne Państwo Członkowskie, żadnego obowiązku, w szczególności zobowiązania z tytułu świadczenia usług publicznych bardziej rygorystycznego niż te, jakie nakłada na podmioty, którym samo udzieliło pozwoleń na zajmowanie się równorzędną działalnością.

Poza tym wymienione zobowiązania powinny być uzasadnione, w zgodzie z Traktatem, z powodu ochrony zdrowia publicznego oraz pozostawać proporcjonalne w stosunku do celu takiej ochrony.

Artykuł 82

W zakresie wszystkich dostaw produktów leczniczych dla podmiotu upoważnionego lub uprawnionego do dostawy produktów leczniczych dla ludności w zainteresowanym Państwie Członkowskim upoważniony hurtownik musi dołączyć dokumenty, które umożliwiają ustalenie:

- daty,
- nazwy oraz farmaceutycznej postaci produktu leczniczego,
- dostarczonej ilości,
- nazwy i adresu dostawcy i nadawcy.

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zagwarantowania, że podmioty upoważnione lub uprawnione do dostaw produktów leczniczych dla ludności są w stanie udzielić informacji pozwalającej na prześledzenie ścieżki dystrybucyjnej każdego produktu leczniczego.

Artykuł 83

Przepisy niniejszego tytułu nie stanowią przeszkody dla stosowania bardziej rygorystycznych wymagań przewidzianych w Państwach Członkowskich w odniesieniu do dystrybucji hurtowej:

- substancji narkotycznych lub psychotropowych, w obrębie ich terytoriów,
- produktów leczniczych pozyskiwanych z krwi,
- immunologicznych produktów leczniczych,
- farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych.

Artykuł 84

Komisja opublikuje wytyczne w sprawie dobrej praktyki dystrybucyjnej. W tym celu Komisja zasięga opinii Komitetu ds. Leków Gotowych oraz Komitetu Farmaceutycznego ustanowionego na mocy decyzji Rady 75/320/EWG ⁽¹⁾.

Artykuł 85

Przepisy niniejszego tytułu stosuje się do homeopatycznych produktów leczniczych, z wyjątkiem określonych w art. 14 ust. 1.

TYTUŁ VIII

REKLAMA

Artykuł 86

1. Do celów niniejszego tytułu „reklama produktów leczniczych” obejmuje dowolną formę obwoźnej informacji, działalności agitacyjnej lub motywowania ukierunkowanego na zachęcanie do przepisywania, dostarczania, sprzedaży lub konsumpcji produktów leczniczych; w szczególności obejmuje:

- reklamę produktów leczniczych adresowaną do ogółu społeczeństwa,
- reklamę produktów leczniczych wobec osób uprawnionych do przepisywania lub dostarczania tych produktów,
- wizyty przedstawicieli handlowych ds. sprzedaży produktów leczniczych, składane osobom uprawnionym do przepisywania recept,
- dostarczanie próbek,

⁽¹⁾ Dz.U. L 187 z 9.6.1975, str. 23.

- dostarczanie zachęt do przepisywania lub dostarczania produktów leczniczych poprzez upominki, propozycje lub obietnicę dowolnej korzyści lub gratyfikacji, w formie pieniężnej lub w naturze, z wyjątkiem sytuacji, gdy ich rzeczywista wartość jest znikoma,
- sponsorowanie promocyjnych spotkań, z udziałem osób uprawnionych do przepisywania lub do dostarczania produktów leczniczych,
- sponsorowanie kongresów naukowych z udziałem osób uprawnionych do przepisywania lub do dostarczania produktów leczniczych, w szczególności pokrywanie związanych z tym kosztów podróży i zakwaterowania.

2. Niniejszy tytuł nie obejmuje:

- etykietowania opakowań i ulotek załączonych do nich, z zastrzeżeniem przepisów tytułu V,
- korespondencji, z załączonymi do niej być może materiałami nieposiadającymi charakteru promocyjnego, koniecznej dla udzielenia odpowiedzi na szczególne pytanie dotyczące konkretnego produktu leczniczego,
- opartych na faktach, bogatych w informacje ogłoszeń i materiałów referencyjnych, odnoszących się na przykład do zmian opakowania, ostrzeżenia na temat niepożądanego działania jako części ogólnych zabezpieczeń leków, katalogów handlowych i cenników, o ile nie zawierają odniesienia do właściwości konkretnego produktu,
- deklaracji odnoszących się do zdrowia ludzkiego lub chorób, o ile nie występuje odniesienie, nawet pośrednie, do produktów leczniczych.

Artykuł 87

1. Państwa Członkowskie zakazują jakiegokolwiek reklamowania produktu leczniczego, w odniesieniu do którego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie zostało udzielone zgodnie z prawem wspólnotowym.

2. Wszystkie części reklamy produktu leczniczego muszą odpowiadać danym szczegółowym wymienionym w opisie cech produktu.

3. Reklama produktu leczniczego:

- zachęca do racjonalnego stosowania produktu leczniczego poprzez przedstawianie go w sposób obiektywny i bez wyolbrzymiania jego właściwości,
- nie wprowadza w błąd.

Artykuł 88

1. Państwa Członkowskie zakazują reklamy adresowanej do ogółu społeczeństwa produktów leczniczych, które:

- dostępne są jedynie na receptę, zgodnie z tytułem VI,
- zawierają substancje psychotropowe lub narkotyczne, wymienione w konwencjach Narodów Zjednoczonych z 1961 i 1971 r.,
- mogą być przedmiotem reklamy adresowanej do ogółu społeczeństwa zgodnie z ust. 2 akapit drugi.

2. Do ogółu społeczeństwa można adresować reklamę produktów leczniczych, które ze względu na swój skład i cel są przeznaczone i opracowane do stosowania bez interwencji lekarza ogólnego, do celów diagnostycznych lub na receptę lub do monitorowania leczenia, za radą farmaceuty, jeżeli jest to konieczne.

Państwa Członkowskie zakazują wymieniania w reklamie adresowanej do ogółu społeczeństwa wskazówek terapeutycznych, takich jak:

- gruźlica,
- choroby przenoszone drogą płciową,
- inne poważne choroby zakaźne,
- nowotwory i inne choroby rozrostowe,
- chroniczna bezsenność,
- cukrzyca i inne choroby przemiany materii.

3. Państwa Członkowskie są w stanie wprowadzić zakaz na swoim terytorium reklamy adresowanej do ogółu społeczeństwa produktów leczniczych, których koszt można refundować.

4. Zakaz określony w ust. 1 nie stosuje się do kampanii szczepień prowadzonych przez przemysł i zatwierdzonych przez właściwe władze Państw Członkowskich.

5. Zakaz określony w ust. 1 stosuje się bez uszczerbku dla art. 14 dyrektywy 89/552/EWG.

6. Państwa Członkowskie zakazują bezpośredniej dystrybucji produktów leczniczych dla ludności przez przemysł, do celów promocyjnych; mogą one jednak dopuścić taką dystrybucję w przypadkach specjalnych do innych celów.

Artykuł 89

1. Bez uszczerbku dla art. 88 wszelka reklama produktu leczniczego adresowana do ogółu społeczeństwa:

a) jest określona wyraźnie w taki sposób, że odbiera się ten przekaz jako ogłoszenie reklamowe i że identyfikuje się ten produkt jednoznacznie jako produkt leczniczy;

b) zawiera jako minimum poniższe informacje:

- nazwa produktu leczniczego, a także jego nazwa zwyczajowa, jeżeli produkt zawiera tylko jedną substancję czynną,

- informacje konieczne dla prawidłowego stosowania produktu leczniczego,
- wyraźna, czytelna zachęta do uważnego przeczytania instrukcji na ulotce dołączonej do opakowania lub na opakowaniu zbiorczym zewnętrznym, w zależności od sytuacji.

2. Państwa Członkowskie mogą zdecydować, że reklama produktu leczniczego adresowana do ogółu społeczeństwa może, bez względu na ust. 1, obejmować tylko nazwę produktu leczniczego, jeżeli ma to służyć jedynie jako przypomnienie.

Artykuł 90

Reklama produktu leczniczego adresowana do ogółu społeczeństwa nie zawiera żadnego elementu, który:

- a) sprawia wrażenie, że wizyta u lekarza lub operacja chirurgiczna jest niekonieczna, w szczególności poprzez oferowanie diagnozy lub sugerowanie terapii drogą korespondencyjną;
- b) sugeruje, że wyniki stosowania lekarstwa są gwarantowane, że nie wiążą się one z niepożądanymi działaniami lub że są one lepsze niż w przypadku stosowania innego leczenia lub produktu leczniczego, albo że są w stosunku do nich równorzędne;
- c) sugeruje, że zdrowie podmiotu może poprawić się poprzez zażywanie danego lekarstwa;
- d) sugeruje, że zdrowie podmiotu mogłoby uciepnieć w wyniku niezazywania lekarstwa; ten zakaz nie ma zastosowania do kampanii szczepień określonych w art. 88 ust. 4;
- e) skierowany jest wyłącznie lub głównie do dzieci;
- f) dotyczy zalecenia przez naukowców, pracowników służby zdrowia lub osób, które nie należą do żadnej z tych grup, lecz które z racji swojej pozycji społecznej, mogłyby zachęcać do konsumpcji produktów leczniczych;
- g) sugeruje, że produkt leczniczy jest środkiem spożywczym, kosmetycznym lub innym produktem konsumpcyjnym;
- h) sugeruje, że bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego wynika z faktu, że jest on naturalny;
- i) mógłby, przy pomocy opisu lub szczegółowego przedstawienia przebiegu przypadku chorobowego prowadzić do powstania mylnej autodiagnozy;
- j) odnosi się, w formie nieodpowiedniej, zatrważającej lub wprowadzającej w błąd, do przypisywanych właściwości uzdrawiających;
- k) używa, w formie nieodpowiedniej, zatrważającej lub wprowadzającej w błąd, materiałów obrazkowych przedstawiających zmiany w ludzkim organie, spowodowane zmianami

chorobowymi lub urazem, lub przez działanie produktu leczniczego na ludzki organ lub jego część;

- l) wzmiankuje, że produkt leczniczy uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 91

1. Reklamowanie produktu leczniczego wobec osób uprawnionych do przepisywania lub dostarczania takich produktów obejmuje:

- istotne informacje zgodne ze streszczeniem cech charakterystycznych produktu,
- klasyfikację dostaw produktu leczniczego.

Państwa Członkowskie mogą także wymagać, aby taka reklama zawierała cenę sprzedaży lub orientacyjną cenę różnych prezentacji oraz warunki refundacji ze strony organów zabezpieczenia społecznego.

2. Państwa Członkowskie mogą zdecydować, że reklama produktu leczniczego adresowana do osób uprawnionych do przepisywania lub dostarczania takich produktów może, bez względu na ust. 1, obejmować tylko nazwę produktu leczniczego, jeżeli ma to służyć jedynie jako przypomnienie.

Artykuł 92

1. Jakakolwiek dokumentacja odnosząca się do produktu leczniczego, przekazywana jako część promocji tego produktu wobec osób uprawnionych do przepisywania lub dostarczania takich produktów obejmuje, jako minimum, dane szczegółowe podane w art. 91 ust. 1 oraz wskazuje datę opracowania i ostatniej aktualizacji.

2. Wszelkie informacje zawarte w dokumentacji określonej w ust. 1 są dokładne, aktualne, możliwe do sprawdzenia i wystarczająco kompletne, aby umożliwić odbiorcy wyrobienie sobie przez nią czy przez niego własnej opinii w sprawie wartości terapeutycznej danego produktu leczniczego.

3. Cytaty, jak również tabele i inne materiały ilustracyjne, pochodzące z pism medycznych lub innych prac naukowych, przeznaczone do wykorzystania w dokumentacji określonej w ust. 1 są wiernie odtworzone, z dokładnym wskazaniem źródła ich pochodzenia.

Artykuł 93

1. Przedstawiciele handlowi ds. sprzedaży produktów leczniczych otrzymują należyte przygotowanie przez firmę, która ich zatrudnia, i posiadają wystarczającą wiedzę naukową, aby móc dostarczać informacji dokładnej i możliwie najbardziej pełnej na temat promowanych przez siebie produktów leczniczych.

2. W czasie każdej wizyty przedstawiciele handlowi ds. sprzedaży produktów leczniczych przekazują osobom odwiedzanym lub im udostępniają streszczenie cech charakterystycznych produktu dotyczących każdego produktu leczniczego, który prezentują, łącznie z danymi na temat ceny i warunkami refundacji określonymi w art. 91 ust. 1, o ile pozwala na to ustawodawstwo danego Państwa Członkowskiego.

3. Przedstawiciele handlowi ds. sprzedaży produktów leczniczych przekazują służbom naukowym określonym w art. 98 ust. 1 informacje na temat stosowania produktów leczniczych, które reklamują, ze szczególnym uwzględnieniem jakichkolwiek działań niepożądanych, przedstawionym im przez osoby, które odwiedzają.

Artykuł 94

1. W przypadku gdy produkty lecznicze promuje się wobec osób uprawnionych do ich przepisywania lub do dostarczania, nie można takim osobom dostarczać, oferować lub obiecywać żadnych upominków, korzyści pieniężnych lub świadczeń w naturze, chyba że są niedrogie i wiążą się z praktyką medyczną lub farmaceutyczną.

2. Gościnność w czasie promocji sprzedaży mieści się zawsze w rozsądnych granicach i jest sprawą wtórną w stosunku do głównego celu spotkania oraz nie wolno nią obejmować szerszego grona niż pracowników służby zdrowia.

3. Osoby uprawnione do przepisywania lub do dostarczania produktów leczniczych nie zabiegają o zachęty zabronione na mocy ust. 1 lub sprzeczne z ust. 2 ani ich nie przyjmują.

4. Ustępy 1, 2 i 3 pozostają bez wpływu na istniejące środki lub praktyki handlowe w Państwach Członkowskich, odnoszące się do cen, marż i rabatów.

Artykuł 95

Przepisy art. 94 ust. 1 nie stanowią przeszkody dla gościnności oferowanej bezpośrednio lub pośrednio przy okazji wydarzeń o charakterze czysto zawodowym lub naukowym; taka gościnność mieści się zawsze w rozsądnych granicach i pozostaje podrzędna w stosunku do głównego naukowego celu spotkania; nie wolno nią obejmować szerszego grona niż pracownicy służby zdrowia.

Artykuł 96

1. Bezpłatne próbki dostarcza się na zasadzie wyjątkowej jedynie osobom uprawnionym do przepisywania lub do dostarczania produktów oraz na poniższych warunkach:

- a) ilość próbek każdego produktu leczniczego na receptę, w skali każdego roku jest ograniczona;
- b) dostarczanie próbek następuje w odpowiedzi na pisemny wniosek, podpisany i opatrzony datą, złożony przez osobę odpowiedzialną;

- c) wymienione dostarczanie próbek objęte jest systemem kontroli i sprawozdawczości;
- d) każda próbka jest identyczna z najmniejszą prezentacją na rynku;
- e) każda próbka jest oznaczona „bezpłatna próbka medyczna — nieprzeznaczona na sprzedaż” lub opatrzona innym sformułowaniem posiadającym to samo znaczenie;
- f) każdej próbce towarzyszy kopia streszczenia cech charakterystycznych produktu;
- g) nie można dostarczać żadnych próbek produktów leczniczych zawierających substancje psychotropowe lub narkotyczne w rozumieniu konwencji międzynarodowych, takich jak konwencje Narodów Zjednoczonych z 1961 i 1971 r.

2. Państwa Członkowskie mogą także wprowadzać dalsze ograniczenia w zakresie dystrybucji próbek niektórych produktów leczniczych.

Artykuł 97

1. Państwa Członkowskie gwarantują, że istnieją odpowiednie i skuteczne metody monitorowania reklamy produktów leczniczych. Metody takie, które można opierać na systemie uprzedniego weryfikowania, w każdym przypadku obejmują przepisy prawa, w którego ramach osoby lub organizacje posiadające, na mocy prawa krajowego, uzasadniony interes w zakazywaniu jakiegokolwiek reklamy niezgodnej z niniejszym tytułem, mogą podejmować działania prawne przeciwko takiej reklamie lub doprowadzić sprawę takiej reklamy do rozpatrzenia przez władzę administracyjną, właściwą do podjęcia decyzji w sprawie skarg albo do wszczęcia właściwego postępowania sądowego.

2. Zgodnie z przepisami prawnymi określonymi w ust. 1 Państwa Członkowskie przyznają sądom i organom administracyjnym uprawnienia umożliwiające im, w przypadkach kiedy uznają takie środki za konieczne, biorąc pod uwagę interesy wszystkich zainteresowanych, w szczególności interes publiczny:

- nakazanie zaprzestania reklamy wprowadzającej w błąd lub wszczęcia właściwego postępowania sądowego w celu nakazania zaprzestania tej reklamy, lub
- jeżeli reklama wprowadzająca w błąd nie została jeszcze opublikowana, ale jej publikacja jest bliska, zakazanie takiej reklamy lub wszczęcie właściwego postępowania w celu wydania zakazu takiej publikacji,

nawet w przypadku braku dowodów straty lub szkody, lub zamiaru albo zaniedbania ze strony reklamującego.

3. Państwa Członkowskie ustanawiają przepis dotyczący środków określonych w akapicie drugim, podejmowanych w trybie przyspieszonym, ze skutkiem albo tymczasowym albo ostatecznym.

Wybór jednej z dwóch możliwości wymienionych w akapicie pierwszym pozostaje do decyzji każdego Państwa Członkowskiego.

4. Państwa Członkowskie mogą przyznać sądom lub organom administracyjnym uprawnienia umożliwiające im w celu wyeliminowania trwałych skutków reklamy wprowadzającej w błąd, której zaprzestanie zostało nakazane w wyniku ostatecznej decyzji:

- wymaganie publikacji tej decyzji w całości lub w części i w takiej formie, którą uznają za właściwą,
- wymaganie dodatkowo publikacji informacji o sprostowaniu.

5. Ustępy 1-4 nie wykluczają dobrowolnej kontroli reklamy produktów leczniczych przez organy środowiskowe oraz odwoływanie się do takich organów, jeżeli postępowanie przed takimi organami jest możliwe w uzupełnieniu do postępowania sądowego lub administracyjnego, określonego w ust. 1.

Artykuł 98

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu posiada w ramach swojego przedsiębiorstwa służby naukowe zajmujące się informacjami na temat produktów leczniczych, które wprowadza się do obrotu.

2. Posiadacz pozwolenia:

- udostępnia władzom lub organom odpowiedzialnym za monitorowanie reklamy produktów leczniczych próbki wszystkich ogłoszeń reklamowych pochodzących z jego przedsiębiorstwa, łącznie z oświadczeniem wskazującym osoby, do których są one kierowane, lub przekazuje im te próbki, sposoby upowszechniania oraz termin pierwszego upowszechniania,
- gwarantuje, że reklama produktów leczniczych przez jego przedsiębiorstwo spełnia wymagania niniejszego tytułu,
- sprawdza, czy przedstawiciele handlowi ds. sprzedaży produktów leczniczych zatrudnieni w jego przedsiębiorstwie zostali należycie przeszkoleni i czy wypełniają obowiązki na nich nałożone na mocy art. 93 ust. 2 i 3,
- dostarcza władzom lub organom odpowiedzialnym za monitorowanie reklamy produktów leczniczych informacji i pomocy, jakich wymagają w celu wykonywania swoich obowiązków,
- gwarantuje, że decyzje podejmowane przez władze lub organy odpowiedzialne za monitorowanie reklamy produktów leczniczych są niezwłocznie i całkowicie przestrzegane.

Artykuł 99

Państwa Członkowskie podejmują właściwe środki w celu zagwarantowania, że przepisy niniejszego tytułu są stosowane, oraz w szczególności ustalają, jakie kary nakłada się, w przypadku gdy przepisy przyjęte w wykonaniu tytułu są naruszane.

Artykuł 100

Reklama homeopatycznych produktów leczniczych określonych w art. 13 ust. 2 i art. 14 ust. 1 podlega przepisom niniejszego tytułu, z wyjątkiem art. 87 ust. 1.

Jednakże w reklamie takich produktów leczniczych można wykorzystywać informacje określone w art. 69 ust. 1.

Poza tym każde Państwo Członkowskie może zakazać na swoim terytorium dowolnej reklamy homeopatycznych produktów leczniczych, określonych w art. 13 ust. 2 i art. 14 ust. 1.

TYTUŁ IX

NADZÓR FARMAKOLOGICZNY

Artykuł 101

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki, aby zachęcać lekarzy i innych pracowników służby zdrowia do składania do właściwych władz sprawozdań na temat podejrzewanych niepożądanych działań.

Państwa Członkowskie mogą nałożyć szczególne wymagania na lekarzy i innych pracowników zawodowych w ochronie zdrowia odnoszące się do powiadamiania o podejrzanych poważnych lub niespodziewanych działaniach niepożądanych, w szczególności w przypadku gdy takie powiadomienie jest warunkiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 102

W celu zapewnienia przyjęcia właściwych decyzji regulujących, dotyczących produktów leczniczych dopuszczonych we Wspólnocie, uwzględniając informacje uzyskane na temat działań niepożądanych wywołanych stosowaniem produktów leczniczych w normalnych warunkach, Państwa Członkowskie ustanowią system nadzoru farmakologicznego. System ten wykorzystuje się w celu gromadzenia informacji użytecznych w nadzorowaniu produktów leczniczych, w szczególności w odniesieniu do niepożądanych działań dla ludzi oraz do naukowej oceny takich informacji.

Powyższe informacje zestawia się z danymi na temat konsumpcji produktów leczniczych.

System ten uwzględnia także dowolne informacje na temat przypadków niewłaściwego stosowania i nadużywania produktów leczniczych, które mogą mieć wpływ na bilans korzyści i ryzyka.

Artykuł 103

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu posiada stale i ciągle do swej dyspozycji odpowiednio wykwalifikowaną osobę odpowiedzialną za nadzór farmakologiczny.

Ta wykwalifikowana osoba jest odpowiedzialna za:

- a) utworzenie i utrzymywanie systemu, który zapewnia, że informacje o wszystkich podejrzanych działaniach niepożądanych, które zostały zgłoszone personelowi przedsiębiorstwa, włączając w to jego przedstawicieli, są zbierane i porównywane w taki sposób, aby były dostępne co najmniej w jednym punkcie we Wspólnocie;
- b) przygotowanie dla właściwych władz sprawozdań, określonych w art. 104, w takiej formie, jaka może być przewidziana przez te władze zgodnie z wytycznymi określonymi w art. 106 ust. 1;
- c) zapewnienie, że każdy wniosek pochodzący od właściwych władz, dotyczący dostarczenia dodatkowych informacji potrzebnych dla oceny korzyści i ryzyka płynących ze stosowania produktu leczniczego, uzyska pełną i szybką odpowiedź, łącznie z dostarczeniem informacji o wielkości sprzedaży lub ilości recept na produkt leczniczy, którego to dotyczy;
- d) dostarczenie do właściwych władz wszelkich innych informacji odnoszących się do oceny korzyści i ryzyka płynących ze stosowania produktu leczniczego, wraz z właściwą informacją dotyczącą badań nadzoru po wprowadzeniu do obrotu.

Artykuł 104

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest zobowiązany do przechowywania szczegółowych zapisów dotyczących wszystkich podejrzanych działań niepożądanych występujących albo wewnątrz Wspólnoty, albo w państwie trzecim.

2. Od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wymaga się zapisywania i zgłaszania wszystkich podejrzewanych poważnych niepożądanych działań, które zostały mu podane do wiadomości przez pracowników służby zdrowia, niezwłocznie do właściwej władzy Państwa Członkowskiego, na którego terytorium dane zdarzenie wystąpiło, a w żadnym przypadku nie później niż 15. dnia kalendarzowego następującego po dniu otrzymania informacji.

3. Od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wymaga się zapisywania i zgłaszania wszystkich podejrzewanych poważnych niepożądanych działań, które spełniają kryteria w zakresie sprawozdawczości zgodnie z wytycznymi, określonymi w art. 106 ust. 1, co do których można przypuszczać, że posiada on wiedzę, niezwłocznie do właściwej władzy Państwa Członkowskiego, na którego terytorium dane zdarzenie wystąpiło, w żadnym przypadku nie później niż 15. dnia kalendarzowego następującego po dniu otrzymania informacji.

4. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, że wszystkie podejrzewane poważne i nieoczekiwane działania niepożądane, występujące na terytorium państwa trzeciego i podane mu do wiadomości przez pracowników służby zdrowia, są zgłaszane niezwłocznie zgodnie z wytycznymi, określonymi w art. 106 ust. 1, tak aby były dostępne dla Agencji i dla właściwych władz Państw Członkowskich, w których produkt leczniczy jest wprowadzony do obrotu, a w żadnym przypadku nie później niż 15. dnia kalendarzowego następującego po dniu otrzymania informacji.

5. W przypadku produktów leczniczych, ujętych w zakresie dyrektywy 87/22/EWG lub korzystających z procedur wzajemnego uznawania przewidzianych w art. 17 i 18 oraz art. 28 ust. 4 niniejszej dyrektywy, oraz produkty lecznicze, w których przypadku mamy do czynienia z odesłaniem do procedur przewidzianych w art. 32, 33 i 34 niniejszej dyrektywy, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dodatkowo zapewnia, że wszelkie podejrzewane poważne działania niepożądane występujące we Wspólnocie są zgłaszane w formie oraz z częstotliwością uzgodnioną z Państwem Członkowskim odniesienia lub właściwej władzy działającej jak Państwo Członkowskie odniesienia, w taki sposób, aby były dostępne dla Państwa Członkowskiego odniesienia.

6. O ile nie zostały ustanowione inne wymagania stanowiące warunek przyznania pozwolenia lub następnie, jak wskazano w wytycznych określonych w art. 106 ust. 1, ewidencję wszystkich niepożądanych działań przedkłada się właściwym władzom w formie okresowego sprawozdania aktualizacyjnego w zakresie bezpieczeństwa albo niezwłocznie po otrzymaniu żądania, albo okresowo w sposób następujący: co sześć miesięcy w okresie pierwszych dwóch lat po uzyskaniu pozwolenia, w okresie kolejnych dwóch lat — raz do roku oraz w czasie pierwszego wznowienia. W okresie późniejszym okresowe sprawozdania aktualizacyjne w zakresie bezpieczeństwa przedkłada się w odstępach pięcioletnich, łącznie z wnioskiem o wznowienie pozwolenia. Okresowe sprawozdanie aktualizacyjne w zakresie bezpieczeństwa obejmuje naukową ocenę korzyści i ryzyk niesionych przez produkty lecznicze.

7. Po uzyskaniu pozwolenia jego posiadacz może wystąpić z wnioskiem o zmianę okresów, określonych w niniejszym artykule zgodnie z procedurą ustanowioną w rozporządzeniu Komisji (WE) nr 541/95⁽¹⁾.

Artykuł 105

1. Agencja, we współpracy z Państwem Członkowskim i Komisją, tworzy sieć przetwarzania danych w celu ułatwienia wymiany informacji w ramach nadzoru farmakologicznego, dotyczących produktów leczniczych wprowadzonych do obrotu we Wspólnocie. Celem sieci jest umożliwienie wszystkim właściwym władzom dzielenie się informacjami w tym samym czasie.

2. Przy wykorzystaniu sieci przewidzianej w ust. 1 Państwa Członkowskie gwarantują, że wszystkie sprawozdania na temat podejrzewanych poważnych działań niepożądanych, które wystąpiły na ich terytorium, są niezwłocznie przekazywane Agencji i pozostałym Państwom Członkowskim, a w żadnym przypadku nie później niż 15. dnia kalendarzowego następującego po dniu otrzymania informacji.

3. Państwa Członkowskie zapewniają, że sprawozdania o podejrzewanych poważnych działaniach niepożądanych, które miały miejsce na ich terytorium, są niezwłocznie udostępniane posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz w żadnym przypadku nie później niż w ciągu 15 dni kalendarzowych od ich zgłoszenia.

⁽¹⁾ Dz.U. L 55 z 11.3.1995, str. 7. Rozporządzenie zmienione rozporządzeniem (WE) nr 1146/98 (Dz.U. L 159 z 3.6.1998, str. 31).

Artykuł 106

1. W celu ułatwienia wymiany informacji o nadzorze farmakologicznym we Wspólnocie Komisja, po konsultacji z Agencją, Państwami Członkowskimi i zainteresowanymi stronami opracowuje wytyczne dotyczące zbierania, weryfikacji i przedstawiania sprawozdań o działaniach niepożądanych, wraz z wymogami technologicznymi dla wymiany elektronicznej informacji o nadzorze farmakologicznym zgodnie z uzgodnioną międzynarodowo formą i opublikują odniesienie do międzynarodowo przyjętej terminologii.

Wytyczne te opublikowane zostaną w tomie 9 zasad dotyczących produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej i uwzględnią prace międzynarodowej harmonizacji prowadzone w dziedzinie nadzoru farmakologicznego.

2. W celu interpretacji definicji określonych w art. 1 pkt 11-16 oraz zasad wymienionych w niniejszym tytule posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz właściwe władze odnoszą się do szczegółowych wytycznych określonych w ust. 1.

Artykuł 107

1. W przypadku gdy w wyniku oceny danych nadzoru farmakologicznego Państwo Członkowskie stwierdzi, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno zostać zawieszono lub zmienione zgodnie z wytycznymi określonymi w art. 106 ust. 1, niezwłocznie powiadamia Agencję, pozostałe Państwa Członkowskie oraz posiadacza pozwolenia.

2. W przypadkach nagłych Państwo Członkowskie, którego to dotyczy, może zawiesić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, pod warunkiem że Agencja, Komisja i inne Państwa Członkowskie zostaną o tym poinformowane najpóźniej w ciągu następnego dnia roboczego.

Artykuł 108

Wszelkie zmiany, jakie mogą być niezbędne dla aktualizacji przepisów art. 101-107, z uwagi na postęp naukowy i techniczny mogą być dokonane zgodnie z procedurą określoną w art. 121 ust. 2.

TYTUŁ X

PRZEPISY SPECJALNE W SPRAWIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH POCHODZĄCYCH Z LUDZKIEJ KRWI I LUDZKIEGO OSOCZA*Artykuł 109*

1. W odniesieniu do stosowania ludzkiej krwi i osocza jako materiału wyjściowego do wytwarzania produktów leczniczych Państwa Członkowskie podejmują konieczne środki mające na celu zapobieżenie przenoszeniu się chorób zakaźnych. O tyle, o ile jest to objęte zmianami określonymi w art. 121 ust. 1, jak również stosowaniem monografii Europejskiej Farmakopei dotyczącej krwi i osocza, podejmowane środki obejmują środki zalecane

przez Radę Europy i Światową Organizację Zdrowia, w szczególności w odniesieniu do wyboru i badania dawców krwi i osocza.

2. Państwa Członkowskie podejmują konieczne środki w celu zagwarantowania, że dawcy ludzkiej krwi i ludzkiego osocza oraz ośrodki pobierania można zawsze w sposób wyraźny zidentyfikować.

3. Wszelkie gwarancje bezpieczeństwa określone w ust. 1 i 2 muszą także zostać udzielone przez importerów ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza pochodzących z państw trzecich.

Artykuł 110

Państwa Członkowskie podejmują konieczne środki w celu wspierania samowystarczalności Wspólnoty w zakresie ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza. W tym celu będą zachęcać do dobrowolnego nieodpłatnego oddawania krwi lub osocza i podejmują konieczne środki w celu rozwijania produkcji i wykorzystania produktów uzyskiwanych z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza pochodzących z dobrowolnego nieodpłatnego krwiodawstwa. Państwa Członkowskie niezwłocznie powiadomią Komisję o takich środkach.

TYTUŁ XI

NADZÓR I SANKCJE*Artykuł 111*

1. Właściwe władze Państwa Członkowskiego, którego to dotyczy, zapewniają przy pomocy powtarzających się inspekcji, że wymagania prawne odnoszące się do produktów leczniczych są spełnione.

Takie inspekcje przeprowadzane są przez upoważnionych przedstawicieli właściwych władz, którzy są upoważnieni do:

- inspekcji jednostek produkcyjnych lub handlowych oraz wszelkich laboratoriów, którym posiadacz pozwolenia na wytwarzanie zlecił zadanie przeprowadzenia badań kontrolnych zgodnie z art. 20;
- pobierania próbek;
- zbadań wszelkich dokumentów odnoszących się do przedmiotu inspekcji, z zastrzeżeniem obowiązujących przepisów w Państwach Członkowskich w dniu 21 maja 1975 r., które nakładają ograniczenia na te kompetencje w odniesieniu do opisu metody wytwarzania.

2. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe kroki w celu zapewnienia, że procesy produkcyjne stosowane przy wytwarzaniu produktów immunologicznych są w odpowiedni sposób potwierdzone i że zapewniają poszczególnym partiom wyrównany poziom jakości.

3. Po każdej inspekcji określonej w ust. 1 urzędnicy reprezentujący właściwe władze przedkładają sprawozdanie w sprawie przestrzegania przez producenta zasad iwytycznych wyznaczających dobrą praktykę wytwarzania, ustanowioną w art. 47. Treść

sprawozdań jest przekazywana producentom, którzy zostali poddani inspekcji.

Artykuł 112

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zagwarantowania, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego oraz, gdzie stosowne, posiadacz pozwolenia na wytwarzanie, dostarczają dowodów kontroli przeprowadzonych w odniesieniu do produktu leczniczego i/lub składników oraz kontroli przeprowadzonych na pośrednim etapie procesu wytwarzania, zgodnie z metodami ustanowionymi w art. 8 ust. 3 lit. h).

Artykuł 113

Do celów wykonania art. 112 Państwa Członkowskie mogą wymagać od wytwórców produktów immunologicznych przedłożenia właściwej władzy wszelkich sprawozdań pokontrolnych, podpisanych przez osobę upoważnioną zgodnie z art. 51.

Artykuł 114

1. W przypadku gdy uznaje się to za niezbędne w interesie zdrowia publicznego, Państwo Członkowskie może wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

- szczepionek zawierających atenuowane drobnoustroje,
- immunologicznych produktów leczniczych stosowanych w początkowym uodpornianiu niemowląt lub innych grup ryzyka,
- immunologicznych produktów leczniczych stosowanych w programach szczepień w ramach publicznej służby zdrowia,
- nowych immunologicznych produktów leczniczych lub immunologicznych produktów leczniczych wytwarzanych przy użyciu nowych lub zmienionych rodzajów technologii lub nowych dla konkretnego producenta, w okresie przejściowym wymienionym zwykle w pozwoleniu,

składania próbek z każdej partii towaru ładowanego luzem i/lub produktu zbadania przez państwowe laboratorium lub laboratorium wyznaczone w tym celu, przed wprowadzeniem do obrotu, chyba że w przypadku partii wytworzonej w innym Państwie Członkowskim właściwe władze w tamtym Państwie Członkowskim uprzednio zbadały daną partię i oświadczyły, że jest ona zgodna z zatwierdzonymi wymogami. Państwa Członkowskie gwarantują, że takie badanie przeprowadzone jest w ciągu 60 dni od daty otrzymania próbek.

2. W przypadku gdy w interesie zdrowia publicznego prawo Państwa Członkowskiego to przewiduje, właściwe władze mogą wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w zakresie produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza, składania próbek z każdej partii towaru pakowanego luzem i/lub produktu leczniczego do zbadania przez

laboratorium państwowe lub laboratorium wyznaczone w tym celu, przed zwolnieniem do swobodnego obrotu, chyba że w przypadku partii wytworzonej w innym Państwie Członkowskim właściwe władze w tamtym Państwie Członkowskim uprzednio zbadały daną partię i oświadczyły, że jest ona zgodna z zatwierdzonymi wymogami. Państwa Członkowskie gwarantują, że takie badanie przeprowadzone jest w ciągu 60 dni od daty otrzymania próbek.

Artykuł 115

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zagwarantowania, że procesy wytwarzania i oczyszczania stosowane w przygotowaniu produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza są w odpowiedni sposób potwierdzone i zapewniają poszczególnym partiom wyrównany poziom jakości oraz gwarancję braku szczególnego skażenia wirusowego, o tyle o ile pozwala na to stan technologii. W tym celu producenci zgłaszają właściwym władzom metody stosowane w celu ograniczenia lub wyeliminowania wirusów chorobotwórczych, które są łatwo przenoszone przez produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza. Właściwe władze mogą złożyć próbkę towaru ładowanego luzem i/lub produktu leczniczego do zbadania przez laboratorium państwowe lub laboratorium wyznaczone w tym celu albo w czasie rozpatrywania wniosku zgodnie z art. 19 lub po udzieleniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 116

Właściwe władze Państw Członkowskich zawieszają lub wycofują pozwolenie na dopuszczenie produktów leczniczych do obrotu, w przypadku gdy została wykazana szkodliwość tego produktu w normalnych warunkach jego stosowania lub w przypadku gdy brak mu skuteczności terapeutycznej, lub w przypadku gdy jego skład jakościowy i ilościowy nie jest podany. O braku skuteczności terapeutycznej mówi się wówczas, gdy zostało ustalone, że nie można uzyskać wyników leczenia, stosując ten produkt leczniczy.

Pozwolenie jest również zawieszane lub cofnięte, w przypadku gdy dane szczegółowe stanowiące poparcie wniosku przewidzianego w art. 8, 10 ust. 1 i art. 11 są nieprawidłowe lub nie zostały zmienione zgodnie z art. 23 lub w przypadku gdy kontrole, określone w art. 112, nie zostały przeprowadzone.

Artykuł 117

1. Bez względu na środki przewidziane w art. 116 Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zagwarantowania, że dostawa produktu leczniczego nie jest dozwolona i że produkt leczniczy jest wycofany z rynku, jeżeli:

- a) została wykazana szkodliwość danego produktu leczniczego w normalnych warunkach jego stosowania; lub
- b) brak mu skuteczności terapeutycznej; lub
- c) jego jakościowy i ilościowy skład nie jest zgodny z podanym; lub

d) kontrole produktu leczniczego i/lub jego składników oraz kontrole na pośrednim etapie procesu wytwarzania nie zostały przeprowadzone lub jeżeli nie zostało spełnione inne wymaganie lub zobowiązanie odnoszące się do przyznania pozwolenia na wytwarzanie.

2. Właściwe władze mogą ograniczyć zakaz dostaw produktu lub jego wycofanie z rynku do tych partii, które są przedmiotem sporu.

Artykuł 118

1. Właściwe władze zawieszają lub cofają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla kategorii preparatów lub dla wszystkich preparatów, w przypadku gdy jedno z wymagań ustanowionych w art. 41 nie jest już spełniane.

2. W uzupełnieniu do środków określonych w art. 117 właściwe władze mogą zawiesić wytwarzanie lub przywóz produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich albo zawiesić lub cofnąć pozwolenie na wytwarzanie dla kategorii preparatów lub dla wszystkich preparatów, w przypadku gdy nie są przestrzegane art. 42, 46, 51 i 112.

Artykuł 119

Przepisy niniejszego tytułu stosuje się do homeopatycznych produktów leczniczych, z zastrzeżeniem przepisów art. 14 ust. 3.

TYTUŁ XII

STAŁY KOMITET

Artykuł 120

Wszelkie zmiany, które są niezbędne w celu dostosowania załącznika I do postępu technicznego, przyjmowane są zgodnie z procedurą, określoną w art. 121 ust. 2.

Artykuł 121

1. Komisja jest wspomagana przez Stały Komitet ds. Produktów Leczniczych i Dostosowania do Postępu Technicznego Dyrektyw w sprawie Usunięcia Barier Technicznych w Handlu w Sektorze Produktów Leczniczych (zwany dalej „Stałym Komitetem”).

2. W przypadku gdy dokonywane jest odniesienie do tego ustępu, zastosowany zostanie art. 5 i 7 decyzji 1999/468/WE, uwzględniając jej art. 8.

Okres przewidziany w art. 5 ust. 6 decyzji 1999/468/WE ustala się na trzy miesiące.

3. Stały Komitet uchwała swój regulamin.

TYTUŁ XIII

PRZEPISY OGÓLNE

Artykuł 122

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki, aby zapewnić zainteresowanym przekazywanie sobie przez właściwe władze takich informacji, jakie są odpowiednie w celu zagwarantowania, że wypełniane są wymagania w odniesieniu do pozwoleń na wytwarzanie lub wprowadzanie do obrotu.

Na podstawie uzasadnionego wniosku Państwa Członkowskie niezwłocznie przekazują sprawozdania, określone w art. 111 ust. 3, do właściwych władz innego Państwa Członkowskiego. Jeżeli po rozpatrzeniu sprawozdań Państwo Członkowskie otrzymujące sprawozdania uważa, że nie może zaakceptować wniosków przyjętych przez właściwe władze Państwa Członkowskiego, w którym powstało sprawozdanie, zawiadamia władze, których to dotyczy, o swoich powodach i może zażądać dalszych informacji. Zainteresowane Państwa Członkowskie czynią usilne starania w celu osiągnięcia porozumienia. W razie konieczności w przypadku poważnych rozbieżności opinii jedno z zainteresowanych Państw Członkowskich powiadamia Komisję.

Artykuł 123

1. Każde Państwo Członkowskie podejmuje właściwe środki w celu zagwarantowania, że decyzje w sprawie wprowadzenia do obrotu, odmowy lub cofnięcia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, anulowania decyzji odmawiającej pozwolenia lub je cofającej, zakazu dostaw lub wycofania produktu z rynku, łącznie z uzasadnieniem, na jakim takie decyzje są oparte, zostaną zgłoszone niezwłocznie do Agencji.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest zobowiązany do niezwłocznego powiadamiania Państw Członkowskich o każdym działaniu podjętym przez niego w celu zawieszenia obrotu produktu leczniczego lub wycofania produktu z rynku, łącznie z powodami takiego działania, jeśli to dotyczy skuteczności produktu leczniczego lub ochrony zdrowia publicznego. Państwa Członkowskie zapewniają, aby informacja ta została udostępniona Agencji.

3. Państwa Członkowskie zapewniają, że odpowiednie informacje o działaniach podjętych w zastosowaniu ust. 1 i 2, które mogą wpłynąć ujemnie na ochronę zdrowia publicznego w państwach trzecich, są niezwłocznie przedstawiane Światowej Organizacji Zdrowia, z kopią do Agencji.

4. Komisja publikuje co roku wykaz produktów leczniczych, które są zakazane we Wspólnocie.

Artykuł 124

Państwa Członkowskie przekazują sobie wzajemnie wszelkie informacje niezbędne do zagwarantowania jakości i bezpieczeństwa homeopatycznych produktów leczniczych produkowanych i wprowadzonych do obrotu we Wspólnocie, w szczególności informacje, określone w art. 122 i 123.

Artykuł 125

Każda decyzja, określona w niniejszej dyrektywie, podejmowana przez właściwe władze Państwa Członkowskiego zawiera szczegółowe uzasadnienia, na których jest oparta.

Taka decyzja jest notyfikowana zainteresowanej stronie, łącznie z informacją co do dostępnego jej zadośćuczynienia w ramach obowiązujących ustawodawstw i co do dopuszczalnego okresu na wystąpienie w sprawie takiego zadośćuczynienia.

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz decyzje do cofnięcia takich pozwoleń ogłaszane są przez każde Państwo Członkowskie we właściwych urzędowych publikacjach.

Artykuł 126

Nie można odmówić, zawiesić lub cofnąć pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, jak tylko z przyczyn określonych w niniejszej dyrektywie.

Nie można podjąć żadnej decyzji dotyczącej zawieszenia wytwarzania lub przywozu produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich, zakazu dostaw lub wycofania z rynku produktu leczniczego, jak tylko z przyczyn określonych w art. 117 i 118.

Artykuł 127

1. Na wniosek producenta lub eksportera produktów leczniczych, lub władz przywożącego państwa trzeciego Państwa Członkowskie zaświadczać, że dany producent znajduje się w posiadaniu pozwolenia na wytwarzanie. Wydając takie świadectwa, Państwa Członkowskie przestrzegają następujących warunków:

a) uwzględniają obowiązujące uregulowania administracyjne Światowej Organizacji Zdrowia;

b) w zakresie produktów leczniczych przeznaczonych na wywóz, które są już dopuszczone na ich terytorium, dostarczają streszczenie cech charakterystycznych produktu, zatwierdzone zgodnie z art. 21.

2. Jeżeli producent nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dostarcza władzom odpowiedzialnym za sporządzenie certyfikatu, określonego w ust. 1, oświadczenie wyjaśniające przyczyny braku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

TYTUŁ XIV

PRZEPISY KOŃCOWE*Artykuł 128*

Dyrektywy 65/65/EWG, 75/318/EWG, 75/319/EWG, 89/342/EWG, 89/343/EWG, 89/381/EWG, 92/25/EWG, 92/26/EWG, 92/27/EWG, 92/28/EWG i 92/73/EWG, zmienione dyrektywami, określonymi w części A załącznika II, uchyla się, bez uszczerbku dla zobowiązań Państw Członkowskich dotyczących ograniczeń czasowych dla wykonania, określonych w części B załącznika II.

Odniesienia do dyrektyw, które utraciły moc, traktowane są tak, jak odniesienia do niniejszej dyrektywy i odczytywane zgodnie z tabelą zgodności w załączniku III.

Artykuł 129

Niniejsza dyrektywa wchodzi w życie dwudziestego dnia po jej opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich*.

Artykuł 130

Niniejsza dyrektywa skierowana jest do Państw Członkowskich.

Sporządzono w Brukseli, dnia 6 listopada 2001 r.

W imieniu Parlamentu Europejskiego

W imieniu Rady

N. FONTAINE

D. REYNERS

Przewodniczący

Przewodniczący

ZAŁĄCZNIK I

NORMY ANALITYCZNE, FARMAKOTOKSYKOLOGICZNE I KLINICZNE ORAZ PROTOKOŁY W
ODNIESIENIU DO BADANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

WPROWADZENIE

Dane szczegółowe i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 8 i art. 10 ust. 1 składa się z czterech części zgodnie z wymaganiami określonymi w niniejszym załączniku i po uwzględnieniu wytycznych opublikowanych przez Komisję w opracowaniu *Zasady dotyczące produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej*, tom II: *Zawiadomienie dla składających wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi w Państwach Członkowskich Wspólnoty Europejskiej. Informacja dla składających wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu*.

Gromadząc dokumentację w celu przedłożenia wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu składający wniosek bierze pod uwagę wytyczne Wspólnoty odnoszące się do jakości, bezpieczeństwa oraz skuteczności produktów leczniczych ogłoszone przez Komisję w *Zasadach dotyczących produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej*, tom III i w uzupełnieniach do niego: *Wytyczne w sprawie jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych stosowanych u ludzi*.

Wszystkie informacje związane z oceną produktu leczniczego, którego dotyczą, są dołączone do wniosku, bez względu na to, czy są korzystne, czy niekorzystne dla tego produktu. W szczególności należy przedstawić wszystkie stosowne szczegóły dotyczące niepełnych lub nieprzeprowadzonych badań lub prób odnoszących się do tego produktu leczniczego. Poza tym w celu monitorowania oceny korzyści/ryzyka po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada się właściwym władzom informacje na temat jakiegokolwiek zmiany danych w dokumentacji, jakiegokolwiek nowe informacje niewystępujące w pierwotnym wniosku oraz wszelkie sprawozdania z zakresu systemu nadzoru farmakologicznego.

Części ogólne niniejszego załącznika zawierają wymagania dotyczące wszystkich kategorii produktów leczniczych; uzupełnione są przez części zawierające dodatkowe specjalne wymagania dotyczące farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych, biologicznych produktów leczniczych, takich jak immunologiczne produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza. Dodatkowe specjalne wymagania dotyczące biologicznych produktów leczniczych mają również zastosowanie do produktów leczniczych uzyskiwanych w procesach wymienionych w części A i w części B tiret pierwsze Załącznika do rozporządzenia (EWG) nr 2309/93.

Państwa Członkowskie zapewniają, że wszystkie doświadczenia przeprowadzane na zwierzętach są zgodne z dyrektywą Rady 86/609/EWG z dnia 24 listopada 1986 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich dotyczących ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów doświadczalnych lub innych naukowych (!).

CZĘŚĆ I

STRESZCZENIE DOKUMENTACJI

A. Dane administracyjne

Produkt leczniczy, będący przedmiotem wniosku, jest identyfikowany na podstawie nazwy oraz nazwy substancji czynnej(-ych), łącznie z postacią farmaceutyczną, metodą podawania, stężeniem i ostateczną prezentacją w tym opakowaniem zbiorczym.

Podane jest nazwisko i adres składającego wniosek oraz nazwisko i adres producentów oraz stron biorących udział w różnych etapach wytwarzania produktu (łącznie z producentami gotowego produktu oraz producentem(-ami) składnika czynnego), a w przypadku gdy jest to właściwe, nazwa i adres importera.

Składający wniosek określa liczbę i tytuły tomów dokumentacji przedłożonych w celu poparcia wniosku oraz wskazuje, jakie próbki, jeżeli są, zostały przedłożone.

Do zestawienia danych administracyjnych załączone są kopie pozwolenia na wytwarzanie określonego w art. 40, łącznie z wykazem krajów, w których udzielono takiego pozwolenia, kopie wszystkich streszczeń cech produktu zgodnie z art. 11, zatwierdzonych przez Państwa Członkowskie, a także wykaz krajów, w których został złożony wniosek.

B. Streszczenie cech produktu

Składający wniosek proponuje streszczenie cech produktu, zgodnie z art. 11.

(!) Dz.U. L 358 z 18.12.1986, str. 1.

Dodatkowo składający wniosek dostarcza próbki lub makiety opakowań zbiorczych, etykiet i ulotek dołączanych do opakowań, dla danego produktu leczniczego.

C. Sprawozdania biegłych

Zgodnie z art. 12 ust. 2 sprawozdania biegłych muszą być dostarczone odpowiednio w dziedzinie dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej, dokumentacji farmakotoksykologicznej i dokumentacji klinicznej.

Sprawozdanie biegłego składa się z krytycznej oceny jakości produktu leczniczego i z oceny badań przeprowadzonych na zwierzętach i na ludziach oraz uwypukla wszystkie dane istotne dla tej oceny. Jest ono sformułowane w taki sposób, ażeby umożliwiło czytelnikowi dobre zrozumienie właściwości, jakości, proponowane warunki techniczne i metody kontroli, bezpieczeństwa, skuteczności, korzystnych i niekorzystnych stron proponowanego produktu leczniczego.

Wszystkie ważne dane są podsumowane w dodatku do sprawozdania biegłego, w każdym przypadku gdy będzie to możliwe w formie tabelarycznej lub graficznej. Sprawozdanie biegłego oraz streszczenia zawierają precyzyjne odniesienia krzyżowe do informacji zawartych w głównej dokumentacji.

Każde sprawozdanie biegłego jest sporządzone przez osobę z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem. Jest podpisane i datowane przez biegłego, a do sprawozdania dołączona jest krótka informacja dotycząca wykształcenia, przeszkolenia oraz doświadczenia zawodowego biegłego. Musi być określony zawodowy stosunek biegłego do składającego wniosek.

CZĘŚĆ 2

BADANIE CHEMICZNE, FARMACEUTYCZNE I BIOLOGICZNE PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wszystkie procedury badawcze są zgodne ze stanem postępu naukowego w danym czasie i stanowią procedury zatwierdzone; należy dostarczyć wyniki badań zatwierdzających.

Wszystkie procedury badawcze są wystarczająco ściśle określone tak, aby w przypadku wniosku właściwych władz można było te badania powtórzyć; jakkolwiek specjalistyczna aparatura i wyposażenie, które może być zastosowane, są opisane odpowiednio szczegółowo, jeśli możliwe wraz z rysunkiem. Formuły odczynników laboratoryjnych uzupełniane są, jeżeli niezbędne, przez podanie metody wytwarzania. W przypadku procedur badawczych zawartych w *Farmakopei europejskiej* lub farmakopei Państwa Członkowskiego opis można zastąpić szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.

A. Jakościowe i ilościowe dane szczegółowe dotyczące składników

Szczegółowe dane i dokumenty, które muszą towarzyszyć wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. c) pkt 3, są przedkładane zgodnie z następującymi wymaganiami:

1. *Jakościowe dane szczegółowe*
 - 1.1. „Jakościowe dane szczegółowe” wszystkich składników produktu leczniczego oznaczają oznaczenie lub opis:
 - substancji czynnej(-ych),
 - składnika(-ów) zaróbki, niezależnie od ich istoty lub użytej ilości, włączając substancje barwiące, konserwanty, adjuwanty, stabilizatory, zagęszczacze, emulsyfikatory, substancje zapachowe i aromaty, itd.,
 - składników zewnętrznej powłoki produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania doustnego lub podawania pacjentowi w inny sposób — kapsułek, kapsułek żelatynowych, kapsułek doodbytniczych itd.
 - 1.2. W kontekście zestawu farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych, który posiadać ma oznaczenie izotopem po dostarczeniu przez producenta, za substancję czynną uznaje się tę część, która jest przeznaczona do przenoszenia lub wiązania nuklidów promieniotwórczych. Podaje się dane na temat źródła nuklidów promieniotwórczych. Ponadto podaje się związki istotne dla znakowania izotopami.

W generatorze zarówno macierzyste, jak i pochodne nuklidy promieniotwórcze uznaje się za substancje czynne.

2. „Powszechna terminologia” stosowana przy opisywaniu składników produktów leczniczych, bez względu na zastosowania innych przepisów art. 8 ust. 3 lit. c), oznacza:
 - w odniesieniu do substancji, które występują w *Farmakopei europejskiej*, lub jeżeli to nie wystarczy, w farmakopei krajowej jednego z Państw Członkowskich, tytuł główny na początku monografii, o której mowa, z odniesieniem do farmakopei, której dotyczy,
 - w odniesieniu do innych substancji niezastrzeżona nazwa międzynarodowa, zalecana przez Światową Organizację Zdrowia, której może towarzyszyć inna niezastrzeżona nazwa lub w przypadku jej braku dokładne naukowe przeznaczenie; substancje, które nie posiadają międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy lub dokładnego naukowego przeznaczenia, muszą być opisane, jak i z czego zostały przygotowane, a w przypadku gdy to wskazane, uzupełnione innymi istotnymi szczegółami,
 - w odniesieniu do substancji barwiących określenie za pomocą kodu „E” przypisanego im w dyrektywie Rady 78/25/EWG z dnia 12 grudnia 1977 r. w sprawie zbliżenia zasad Państw Członkowskich dotyczących substancji barwiących dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych⁽¹⁾.
3. *Ilościowe dane szczegółowe*
 - 3.1. W celu podania „ilościowych danych szczegółowych” wszystkich substancji czynnych produktu leczniczego konieczne jest, w zależności od danej postaci farmaceutycznej, podanie masy lub liczby jednostek aktywności biologicznej każdej substancji czynnej bądź na jednostkę dawki, bądź na jednostkę masy albo objętości.

Jednostki aktywności biologicznej są stosowane w odniesieniu do substancji, które nie mogą być określone chemicznie. W przypadku gdy jednostka międzynarodowa aktywności biologicznej została określona przez Światową Organizację Zdrowia, należy ją zastosować. W przypadku braku określenia tej jednostki należy określić jednostki aktywności biologicznej w taki sposób, aby dostarczyć jednoznacznych informacji na temat aktywności substancji.

W każdym przypadku gdy będzie możliwe, podaje się aktywność biologiczną na jednostki masy.

Omawiane informacje uzupełnia się:

 - w odniesieniu do preparatów wstrzykiwanych — o masę lub jednostki aktywności biologicznej każdej substancji czynnej w jednostkowym opakowaniu, biorąc pod uwagę, w przypadku gdzie właściwe, stosowaną objętość produktu po odtworzeniu,
 - w odniesieniu do preparatów leczniczych podawanych w kroplach — o masę lub jednostki aktywności biologicznej każdej substancji czynnej w liczbie kropli, które odpowiadają 1 ml lub 1 g preparatu,
 - w odniesieniu do syropów, zawiesin, preparatów granulowanych i innych postaci farmaceutycznych, które mają być podawane w mierzonych ilościach — o masę lub jednostki aktywności biologicznej każdej substancji czynnej na odmierzaną ilość.
 - 3.2. Substancje czynne obecne w postaci związków lub pochodnych są opisane ilościowo ich masą całkowitą, a jeżeli niezbędne lub istotne, masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekuły.
 - 3.3. Dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną, która jest przedmiotem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w którymkolwiek Państwie Członkowskim po raz pierwszy, określenie ilościowe substancji czynnej, która jest solą lub wodzianem, powinno być systematycznie wyrażone masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekuły. Wszystkie późniejsze produkty lecznicze dopuszczone w Państwach Członkowskich muszą posiadać skład ilościowy stwierdzony dla tej samej substancji czynnej w taki sam sposób.
 - 3.4. W odniesieniu do produktów alergenowych ilościowe dane szczegółowe wyrażone są w jednostkach aktywności biologicznej, z wyjątkiem dobrze zdefiniowanych produktów alergenowych, dla których stężenie można wyrażać w masie na jednostkę objętości.
 - 3.5. Wymagania dotyczące wyrażania zawartości substancji czynnych w masie czynnych jednostek, jak podano powyżej w ppkt 3.3, nie stosuje się do farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych. W odniesieniu do nuklidów promieniotwórczych promieniotwórczość wyraża się w bekerelach na dany dzień oraz jeżeli to konieczne, z podaniem czasu z odniesieniem do strefy czasowej. Podaje się rodzaj promieniowania.
4. *Leki rozwojowe*
 - 4.1. Należy podać wyjaśnienie w odniesieniu do wyboru składu, składników oraz pojemnika, a także zamierzonej funkcji zarobek w produkcie gotowym. Wyjaśnienie to musi być poparte danymi naukowymi dotyczącymi leków rozwojowych. Należy podać nadwyżki w czasie wytwarzania, z ich uzasadnieniem.

(¹) Dz.U. L 11 z 14.1.1978, str. 18. Dyrektywa ostatnio zmieniona Aktem Przystąpienia z 1985 r.

- 4.2. W odniesieniu do farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych należy uwzględnić czystość chemiczną/radiochemiczną i jej powiązanie z ich rozmieszczeniem w organizmie (biodistribution).

B. Opis metody wytwarzania

1. Opis metody wytwarzania, dołączony do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. d) jest sporządzony w taki sposób, aby podać odpowiednie streszczenie rodzaju zastosowanych działań.

W tym celu opis zawiera co najmniej:

- uwagi dotyczące różnych etapów wytwarzania, tak aby można było ocenić, czy proces zastosowany przy produkcji postaci farmaceutycznej mógł doprowadzić do niepożądanych zmian w składnikach,
 - w przypadku wytwarzania ciągłego — pełne szczegóły dotyczące środków zapobiegawczych podjętych w celu zapewnienia homogeniczności gotowego produktu,
 - aktualną formułę wytwarzania, ze szczegółowym podaniem ilości użytych substancji, ilość zarówek, jednakże podawana w odpowiednich warunkach tak dalece, jak to dotyczy postaci farmaceutycznej; należy wspomnieć o każdej substancji, która może zniknąć w trakcie wytwarzania; należy podać każdą nadwyżkę wsadu, wraz z jej uzasadnieniem,
 - podanie faz wytwarzania, na których przeprowadza się pobieranie próbek do celów badań kontrolnych procesu, w przypadku gdy pozostałe dane w dokumentach stanowiących poparcie wniosku wykazują, że takie badania mają być konieczne dla kontroli jakości produktu gotowego,
 - badania doświadczalne zatwierdzające proces wytwarzania, w przypadku gdy stosowana jest niestandardowa metoda wytwarzania lub w przypadku gdy ma to decydujące znaczenie dla produktu,
 - w odniesieniu do sterylnych produktów leczniczych — szczegóły na temat procesów wyjaławiania i/lub zastosowane procedury aseptyczne.
2. W odniesieniu do zestawów farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych opis metody wytwarzania zawiera także szczegóły dotyczące wytwarzania zestawu oraz szczegóły na temat jego zalecanego końcowego przetwarzania w celu uzyskania promieniotwórczego produktu leczniczego.

W odniesieniu do nuklidów promieniotwórczych omówione są zachodzące reakcje nuklearne.

C. Kontrole materiałów wyjściowych

1. Do celów niniejszej sekcji „materiały wyjściowe” oznaczają wszystkie składniki produktów leczniczych oraz, jeżeli to konieczne, jego pojemnika, określonego w sekcji A pkt 1 powyżej.

W przypadku:

- substancji czynnej nieopisananej w *Farmakopei europejskiej* lub w farmakopei Państwa Członkowskiego, lub
- substancji czynnej opisanej w *Farmakopei europejskiej* lub w farmakopei Państwa Członkowskiego, jeżeli jest przygotowana za pomocą metody, która może pozostawić zanieczyszczenia, o których nie wspomniano w monografii farmakopei oraz która z tego powodu nie jest odpowiednia do tego, aby można było odpowiednio kontrolować jej jakość,

która jest wytwarzana przez osobę inną niż składający wniosek, ten ostatni może spowodować, aby szczegółowy opis metody wytwarzania, kontroli jakości podczas wytwarzania oraz zatwierdzania procesu został dostarczony przez producenta substancji czynnej bezpośrednio do właściwych władz. W takim przypadku producent ten musi jednakże dostarczyć składającemu wniosek wszelkich danych, które mogą być dla niego niezbędne do wzięcia odpowiedzialności za produkt leczniczy. Producent potwierdza na piśmie składającemu wniosek, że zapewni spójność każdej partii i nie zmodyfikuje procesu produkcyjnego lub specyfikacji bez poinformowania o tym składającego wniosek. Dokumenty oraz dane szczegółowe towarzyszące wnioskowi o taką zmianę są dostarczane do właściwych władz.

Szczegółowe dane oraz dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. h) i i) oraz art. 10 ust. 1 zawierają wyniki badań, łącznie z analizami partii, w szczególności dla substancji czynnych, odnoszące się do kontroli jakości wszystkich zastosowanych składników. Przedkładane są zgodnie z następującymi przepisami.

1.1. Materiały wyjściowe wymienione w farmakopeach

Monografie *Farmakopei europejskiej* stosuje się do wszystkich substancji w niej występujących.

W odniesieniu do innych substancji każde Państwo Członkowskie może wymagać przestrzegania jego własnych krajowych farmakopei w odniesieniu do produktów wytwarzanych na jego terytorium.

Składniki spełniające wymagania *Farmakopei europejskiej* lub farmakopei jednego z Państw Członkowskich uważa się za wystarczająco zgodne z art. 8 ust. 3 lit. h). W takim przypadku opis metody analitycznej może być zastąpiony szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.

Jednakże jeżeli materiał wyjściowy podany w *Farmakopei europejskiej* lub farmakopei jednego z Państw Członkowskich został przygotowany za pomocą metody, która może pozostawić zanieczyszczenia, niekontrolowane przez monografię farmakopei, to należy zgłaszać te zanieczyszczenia oraz ich maksymalne limity tolerancji, jak również należy opisać odpowiednią procedurę badawczą.

Substancje barwiące spełniają, we wszystkich przypadkach, wymagania dyrektywy 78/25/EWG.

Rutynowe badania przeprowadzane na każdej partii materiału wyjściowego są podane we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Jeżeli zastosowano badania inne niż te podane w farmakopei, należy przedstawić dowód na to, że materiał wyjściowy spełnia wymogi jakościowe danej farmakopei.

W przypadku gdy specyfikacja zawarta w monografii *Farmakopei europejskiej* lub farmakopei krajowej Państwa Członkowskiego jest niewystarczająca do zapewnienia jakości substancji, właściwe władze mogą wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bardziej stosownych specyfikacji.

Właściwe władze informują władze odpowiedzialne za wspomnianą farmakoopę. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarcza władzom tej farmakopei szczegóły stwierdzonej niewystarczalności oraz zastosowane dodatkowe specyfikacje.

W przypadku gdy materiał wyjściowy nie jest opisany ani w *Farmakopei europejskiej*, ani w żadnej innej w Państwach Członkowskich, można zaakceptować zgodność z monografią farmakopei państwa trzeciego; w takich przypadkach składający wniosek przedkłada kopię monografii, do której dołącza, w przypadku gdy to niezbędne, zatwierdzenie procedur badawczych zawartych w monografii oraz, w przypadku gdy wskazane, tłumaczenie.

1.2. Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei

Składniki, które nie są ujęte w żadnej farmakopei, są opisane w postaci monografii przy zastosowaniu następujących pozycji:

- a) nazwa substancji spełniającej wymagania sekcji A pkt 2 jest uzupełniona wszystkimi nazwami handlowymi lub synonimami naukowymi;
- b) definicji substancji, podanej w formie podobnej do tej stosowanej w *Farmakopei europejskiej* towarzyszy konieczny dowód wyjaśniający, dotyczący w szczególności struktury molekularnej, gdzie ma to zastosowanie; towarzyszy jej także właściwy opis metody syntezy. W przypadku gdy substancje można opisać jedynie za pomocą metody wytwarzania, opis musi być na tyle szczegółowy, aby scharakteryzować substancję, która jest stała zarówno w swoim składzie, jak i działaniu;
- c) metody identyfikacji mogą być opisane w postaci kompletnych technik, które stosuje się w produkcji substancji oraz w postaci badań, które powinny być wykonane rutynowo;
- d) badania czystości są opisane w odniesieniu do całkowitej ilości przewidywanych zanieczyszczeń, w szczególności tych, które mogą mieć szkodliwy wpływ oraz, gdy niezbędne, tych, które, mając na uwadze skład substancji, których wniosek dotyczy, mogłyby mieć niekorzystny wpływ na stabilność produktu leczniczego lub zniekształcić wyniki badań analitycznych;
- e) w odniesieniu do substancji złożonych pochodzenia zwierzęcego/ludzkiego należy rozróżnić między przypadkiem, w którym wiele efektów farmakologicznych ma wpływ na chemiczną, fizyczną lub biologiczną kontrolę niezbędnych głównych składników, a przypadkiem substancji zawierających jedną lub więcej grup zasad o podobnej aktywności, w stosunku do których można zastosować ogólną metodę badań;
- f) w przypadku zastosowania materiału pochodzenia zwierzęcego/ludzkiego należy opisać środki zapewniające, że preparat jest wolny od potencjalnych czynników patogenicznych;
- g) w odniesieniu do nuklidów promieniotwórczych podaje się rodzaj nuklidu promieniotwórczego, tożsamość izotopu, prawdopodobne domieszki, nośnik, zastosowanie i konkretne działanie;
- h) należy podać wszystkie specjalne środki ostrożności, jakie mogą być niezbędne podczas przechowywania materiału wyjściowego oraz, gdy niezbędne, maksymalny okres przechowywania, zanim niezbędne będzie przeprowadzenie ponownych badań.

1.3. Cechy fizykochemiczne mogące wpływać na dostępność biologiczną

Bez względu na to, czy są one wyszczególnione w farmakopei, czy nie, należy przedstawić następujące informacje dotyczące substancji czynnych, jako część ogólnego opisu tych substancji czynnych, jeżeli dostępność biologiczna produktu leczniczego jest od nich zależna:

- postać krystaliczna i współczynniki rozpuszczalności,
- wielkość cząsteczki, gdzie wskazane, po sproszkowaniu,
- stan solwatacji,
- współczynnik cząstek olej/woda ⁽¹⁾.

Trzy pierwsze tiret nie stosuje się w przypadku substancji stosowanych jedynie w roztworze.

2. W odniesieniu do biologicznych produktów leczniczych, takich jak immunologiczne produkty lecznicze oraz produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza, stosuje się wymagania niniejszego punktu.

Do celów niniejszego punktu materiały wyjściowe oznaczają dowolną substancję wykorzystywaną w wytwarzaniu produktu leczniczego; pojęcie to obejmuje składniki produktu leczniczego oraz, jeżeli to konieczne, jego pojemnika, jak to zostało określone w sekcji A pkt 1 powyżej, jak również materiały źródłowe, takie jak mikroorganizmy, tkanki pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego, komórki lub płyny (łącznie z krwią) pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, oraz biotechnologiczne konstrukcje komórkowe. Pochodzenie i historia materiałów wyjściowych jest opisana i udokumentowana.

Opis materiału wyjściowego zawiera strategię wytwarzania, procedury oczyszczania/unieczynniania wraz z ich zatwierdzeniem oraz wszelkie kontrole przeprowadzane podczas trwania procesu, stworzone w celu zapewnienia jakości, bezpieczeństwa i spójności każdej partii gotowego produktu.

2.1. W przypadku korzystania z banku komórek należy podać charakterystykę komórki, aby wykazać, że pozostały niezmienione na poziomie pasażowania, stosowanym w produkcji i później.

2.2. Materiały siewne, banki komórek, zbiorniki surowicy i inne materiały pochodzenia biologicznego oraz, w każdym przypadku gdy będzie to możliwe, materiały źródłowe, z którego zostały pozyskane, muszą zostać przebadane na obecność czynników przypadkowych.

Jeżeli obecność potencjalnie patogenicznych czynników przypadkowych jest nieunikniona, materiał może być użyty jedynie wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni ich usunięcie oraz/lub unieczynnienie i musi to zostać zatwierdzone.

2.3. W każdym przypadku, gdy będzie możliwe, produkcja szczepionki opiera się na systemie partii nasienia, na uznanych bankach komórek; w odniesieniu do surowicy wykorzystuje się określone zbiory materiałów wyjściowych.

W odniesieniu do szczepionek bakteryjnych i wirusowych cecha czynnika zakaźnego wykazywana jest na nasieniu. Ponadto jeżeli chodzi o szczepionki zawierające atenuowane drobnoustroje, trwałość cech osłabienia wykazuje się na nasieniu; jeżeli ten dowód nie jest wystarczający, cechy osłabienia wykazuje się również na etapie produkcyjnym.

2.4. W odniesieniu do produktów alergenowych warunki techniczne, metody kontroli, materiały wyjściowe opisuje się z największym możliwym stopniem szczegółowości. Opis obejmuje dane szczegółowe dotyczące gromadzenia, wstępnej obróbki i składowania.

2.5. W odniesieniu do produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub z ludzkiego osocza opisuje się i dokumentuje pochodzenie oraz kryteria i procedury gromadzenia, przewozu i składowania materiału wyjściowego.

Korzysta się z określonych zbiorów materiału wyjściowego.

3. W odniesieniu do farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych materiały wyjściowe obejmują materiały przeznaczone do napromieniowania.

D. Szczególne środki dotyczące zapobiegania przenoszeniu się zwierzęcej encefalopatii gąbczastej

Składający wniosek musi wykazać, że produkt leczniczy wytwarzany jest zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez Komisję w tomie 3 jej publikacji *Zasady dotyczące produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej* i ich uaktualnieniami, dotyczącymi zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze.

⁽¹⁾ Właściwe władze mogą zwrócić się o podanie wartości pK i pH, jeśli uważają tę informację za istotną.

E. Badania kontrolne przeprowadzane na etapach pośrednich procesu wytwórczego

1. Szczegółowe dane i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zawierają zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. h) i i) oraz art. 10 ust. 1 niniejszej dyrektywy szczegółowe dane odnoszące się do badań kontrolnych produktu, które mogą być wykonywane na etapach pośrednich procesu produkcyjnego, mające na celu zapewnienie spójności właściwości technicznych oraz procesu produkcyjnego.

Badania te są istotne dla sprawdzania zgodności produktu leczniczego z formułą, gdy w drodze wyjątku składający wniosek proponuje dla zbadania gotowego produktu metodę analityczną, która nie obejmuje prób dla wszystkich substancji czynnych (lub wszystkich składników zaródek, które podlegają tym samym wymaganiom jak substancje czynne).

To samo odnosi się do przypadku, gdy kontrola jakości gotowego produktu zależy od badań kontrolnych podczas procesu, zwłaszcza jeżeli substancja jest istotnie określona przez jej metodę wytwarzania.

2. W odniesieniu do biologicznych produktów leczniczych, takich jak immunologiczne produkty lecznicze i produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza, procedury i kryteria dopuszczalności, opublikowane jako zalecenia WHO (*Wymagania w odniesieniu do substancji biologicznych*) służą jako wytyczne dla wszystkich kontroli etapów produkcyjnych, które nie są wymienione w *Farmakopei europejskiej*, lub jeżeli to nie wystarczy, w *farmakopei Państwa Członkowskiego*.

W odniesieniu do szczepionek dezaktywowanych lub pozbawionych toksyn skuteczną dezaktywację lub detoksykację weryfikuje się w czasie każdego ciągu procesu produkcyjnego, chyba że ta kontrola zależna jest od badania, dla którego dostępność podatnych zwierząt jest ograniczona. W takim przypadku badanie przeprowadza się do czasu ustalenia spójności produkcji oraz korelacji z właściwymi kontrolami w trakcie procesu i wkrótce potem zrównoważonymi przez właściwe kontrole w trakcie procesu.

3. W odniesieniu do modyfikowanych lub wchłanianych produktów alergenowych określa się ich charakterystyki ilościowe i jakościowe na etapie pośrednim, możliwie jak najpóźniej w procesie wytwarzania.

F. Badania kontrolne produktu gotowego

1. Do kontroli produktu gotowego partia produktu gotowego zawiera wszystkie jednostki postaci farmakologicznej, które są wykonane z tej samej początkowej ilości materiału i które przeszły te same serie operacji wytwarzania i/lub sterylizacji lub, w przypadku produkcji ciągłej, wszystkie jednostki wyprodukowane w danej jednostce czasu.

Wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wymienia te badania, które są wykonywane rutynowo dla każdej partii produktu gotowego. Podaje się częstotliwość wykonywania badań, które nie są przeprowadzane rutynowo. Należy wskazać limity dopuszczenia.

Dane szczegółowe i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. h) i i) oraz art. 10 ust. 1 niniejszej dyrektywy obejmują dane szczegółowe odnoszące się do badań kontrolnych produktu gotowego w momencie jego wypuszczenia. Składa się je zgodnie z poniższymi wymogami.

Przepisy zawarte w monografiach *Farmakopei europejskiej* co do postaci farmaceutycznych, surowic immunologicznych, szczepionek i farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych lub, w przypadku ich braku, w *farmakopei Państwa Członkowskiego* stosuje się w odniesieniu do wszystkich produktów w niej określonych. Co do wszystkich kontroli biologicznych produktów leczniczych, takich jak immunologiczne produkty lecznicze oraz produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi i ludzkiego osocza, które nie są wymienione w *Farmakopei europejskiej* lub jeżeli to nie wystarczy, w *farmakopei Państwa Członkowskiego*, jako wytyczne służą procedury i kryteria dopuszczalności opublikowane jako zalecenia w opracowaniu WHO (*Wymagania w odniesieniu do substancji biologicznych*).

Jeżeli stosuje się procedury oraz limity inne niż podane w ogólnych monografiach *Farmakopei europejskiej* lub, w przypadku ich braku, krajowej *farmakopei Państwa Członkowskiego*, należy dostarczyć dowody na to, że produkt gotowy, w przypadku przeprowadzenia badań zgodnie z tymi monografiami, sprostałby wymaganiom jakości *farmakopei* dla tej postaci farmaceutycznej, której to dotyczy.

1.1. Ogólne cechy produktu gotowego

Niektóre badania ogólnych cech produktu są zawsze związane z badaniem produktu gotowego. Badania te odnoszą się, gdy mają zastosowanie, do kontroli średniej masy i maksymalnych odchyień, do badań mechanicznych, fizycznych lub mikrobiologicznych, charakterystyk organoleptycznych, charakterystyk fizycznych, takich jak gęstość, pH, współczynnik załamania światła itd. W każdym szczególnym przypadku składający wniosek wyszczególnia dla każdej z tych charakterystyk normy i limity tolerancji.

Warunki tych badań, gdzie stosowne, zastosowane urządzenia/aparaty oraz normy opisane są szczegółowo w każdym przypadku, gdy nie są podane w *Farmakopei europejskiej* lub farmakopei Państw Członkowskich; to samo dotyczy przypadków, w których metody zalecone przez te farmakopee nie mogą być zastosowane.

Ponadto farmaceutyczne postacie stałe, które mają być podawane doustnie, podlegają badaniom *in vitro* dotyczącym tempa uwalniania i rozpuszczania substancji czynnej (substancji czynnych); badania te są wykonywane także w przypadku innego sposobu podawania, jeżeli właściwe władze Państwa Członkowskiego uznają to za niezbędne.

1.2. Identyfikacja i oznaczanie substancji czynnej(-ych)

Identyfikację i próby aktywności biologicznej substancji czynnej(-ych) przeprowadza się albo na reprezentatywnych próbkach z partii towaru, albo na pewnej ilości jednostek dawkowania analizowanych indywidualnie.

Jeżeli nie istnieje właściwe uzasadnienie, to maksymalne dopuszczalne odchylenie w zawartości substancji czynnej w produkcie gotowym nie może przekraczać w momencie wytwarzania $\pm 5\%$.

Na podstawie badań stabilności producent musi zaproponować i uzasadnić maksymalne dopuszczalne limity tolerancji dotyczące zawartości substancji czynnej w produkcie gotowym aż do końca proponowanej daty ważności.

W niektórych wyjątkowych przypadkach, w szczególności złożonych mieszanek, w których badanie substancji czynnych, których jest bardzo dużo albo które występują w bardzo niewielkich ilościach, powodowałyby konieczność zastosowania skomplikowanych, trudnych do przeprowadzenia badań w odniesieniu do każdej partii, analiza jednej lub więcej substancji czynnych w produkcie gotowym może zostać pominięta, jednakże pod warunkiem że takie analizy są przeprowadzane na etapach pośrednich procesu produkcyjnego. To rozluźnienie nie może zostać rozszerzone na charakterystykę substancji, których to dotyczy. Ta uproszczona technika zostaje uzupełniona metodą oceny ilościowej, pozwalającą właściwym władzom na stwierdzenie zgodności produktu leczniczego ze specyfikacją potwierdzoną po wprowadzeniu preparatu do obrotu.

W przypadku gdy fizykochemiczne metody nie mogą dostarczyć wystarczających informacji na temat jakości produktu, obowiązkowe jest przeprowadzenie analizy biologicznej *in vivo* lub *in vitro*. Taka analiza musi, w każdym przypadku gdy będzie to możliwe, zawierać materiały referencyjne oraz analizę statystyczną pozwalającą na obliczenie przedziałów ufności. W przypadku gdy przeprowadzenie takich badań produktu gotowego nie jest możliwe, można je przeprowadzić na etapach pośrednich procesu produkcyjnego, jednak należy tego dokonać jak najpóźniej w trakcie procesu.

W przypadku gdy szczegółowe dane podane w sekcji B wskazują na znaczną nadwyżkę wsadu substancji czynnej użytej do wytworzenia produktu leczniczego, opis badań kontrolnych produktu gotowego zawiera, gdzie stosowne, badania chemiczne, a gdy niezbędne, toksykofarmakologiczne zmiany, jakie zaszły w tej substancji, oraz cechy charakterystyczne i/lub analizę produktów degradacji.

1.3. Identyfikacja i oznaczanie składników zaróbki

W stopniu, w jakim to niezbędne, zaróbka(-i) podlega(-ją) co najmniej badaniom identyfikacyjnym.

Proponowana procedura badawcza służąca do identyfikacji substancji barwiących musi umożliwiać przeprowadzenie weryfikacji, że takie środki są umieszczone w wykazie dołączonym do dyrektywy 78/25/EWG.

Obowiązkowe jest badanie dotyczące dolnego oraz górnego limitu w stosunku do czynników konserwujących i badanie górnego limitu dla każdego innego składnika zaróbki, jeżeli może on mieć niekorzystny wpływ na funkcje fizjologiczne; obowiązkowe jest badanie dolnego oraz górnego limitu w odniesieniu do zaróbki, jeżeli może on mieć wpływ na dostępność biologiczną substancji czynnej, chyba że dostępność biologiczna jest zagwarantowana przez inne właściwe badania.

1.4. Badanie bezpieczeństwa

1. Poza badaniami toksykofarmakologicznymi przedłożonymi wraz z wnioskiem o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu szczegółowe dane dotyczące badań bezpieczeństwa, takich jak sterylność, endotoksyny bakteryjne, gorączkotwórczość oraz miejscowa tolerancja u zwierząt zawarte są w szczegółowych danych analitycznych za każdym razem, gdy takie badanie musi zostać wykonane rutynowo w celu potwierdzenia jakości produktu.
2. Co do wszystkich kontroli biologicznych produktów leczniczych, takich jak immunologiczne produkty lecznicze oraz produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi i ludzkiego osocza, które nie są wymienione w *Farmakopei europejskiej* lub jeżeli to nie wystarczy, w krajowej farmakopei Państwa Członkowskiego, jako wytyczne służą procedury i kryteria dopuszczalności opublikowane jako zalecenia w opracowaniu Światowej Organizacji Zdrowia (*Wymagania w odniesieniu do substancji biologicznych*).

3. W odniesieniu do farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych opisuje się czystość nuklidów promieniotwórczych, czystość radiochemicznej i szczególne oddziaływanie. Co do zakresu promieniotwórczości odchylenie od podanej wielkości na etykiecie nie powinno przekraczać $\pm 10\%$.

W odniesieniu do generatorów wymagane są dane szczegółowe na temat wyników badań dla macierzystych i pochodnych nuklidów promieniotwórczych. W odniesieniu do eluatów generatora przedstawia się badania macierzystych nuklidów promieniotwórczych oraz innych części składowych systemu generatora.

W odniesieniu do zestawów specyfikacje dotyczące produktu gotowego obejmują badania na wydajność produktów po oznakowaniu izotopem. Włączone są właściwe badania czystości radiochemicznej składnika oznaczonego izotopem. Dowolny materiał istotny dla oznaczania izotopem zostaje zidentyfikowany i oznaczony.

G. **Badania stabilności**

1. Szczegółowe dane i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. g) i h) są przedkładane zgodnie z poniższymi wymogami.

Podaje się opis badań, dzięki którym ustalono proponowane przez składającego wniosek: okres ważności, zalecane warunki przechowywania oraz specyfikacje przy końcu okresu ważności.

W przypadku gdy produkt gotowy może być podatny na wystąpienie produktów degradacji, składający wniosek musi je określić i wskazać metody charakterystyki oraz procedury badawcze.

Wnioski zawierają wyniki analiz uzasadniające proponowany okres ważności w przypadku stosowania zalecanych warunków przechowywania oraz specyfikację produktu gotowego pod koniec okresu ważności produktu gotowego w przypadku stosowania zalecanych warunków przechowywania.

Należy wskazać maksymalny dopuszczalny poziom produktów degradacji występujący pod koniec okresu ważności.

W każdym przypadku gdy istnieje ryzyko wystąpienia interakcji między produktem a pojemnikiem należy przedłożyć badanie tej interakcji, zwłaszcza gdy dotyczy to preparatów dających się wstrzykiwać lub aerozoli do użytku wewnętrznego.

2. W przypadku gdy w odniesieniu do biologicznych produktów leczniczych, takich jak immunologiczne produkty lecznicze oraz produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza, nie mogą być przeprowadzane badania bezpieczeństwa na produktach gotowych, jest do przyjęcia przeprowadzenie badań dotyczących bezpieczeństwa na pośrednim etapie produkcji możliwie jak najpóźniej w procesie wytwarzania. Ponadto powinno być dokonane oszacowanie bezpieczeństwa produktu gotowego przy pomocy badań ubocznych.
3. W odniesieniu do farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych podawane są informacje w sprawie trwałości w odniesieniu do generatorów nuklidów promieniotwórczych, zestawów nuklidów promieniotwórczych oraz produktów oznaczonych izotopem. Dokumentuje się trwałość podczas wykorzystywania farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych w wielodawkowych fiolkach.

CZĘŚĆ 3

BADANIA TOKSYKOLOGICZNE I FARMAKOLOGICZNE

I. **Wprowadzenie**

1. Szczegółowe dane i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. i) i art. 10 ust. 1 są przedłożone zgodnie z wymogami podanymi poniżej.

Państwa Członkowskie zapewniają, że badania bezpieczeństwa przeprowadza się zgodnie z przepisami odnoszącymi się do dobrej praktyki laboratoryjnej, przewidzianej w dyrektywach Rady 87/18/EWG⁽¹⁾ i 88/320/EWG⁽²⁾.

Badania toksykologiczne i farmakologiczne muszą wykazać:

- a) potencjalną toksyczność produktu leczniczego oraz każdy skutek niebezpieczny lub niepożądany, który może wystąpić w przypadku stosowania u ludzi przy zastosowaniu proponowanych warunków; musi to być oceniane w odniesieniu do powagi warunków patologicznych, których dotyczy;

⁽¹⁾ Dz.U. L 15 z 17.1.1987, str. 29.

⁽²⁾ Dz.U. L 145 z 11.6.1988, str. 35. Dyrektywa zmieniona dyrektywą 90/18/EWG (Dz.U. L 11 z 13.1.1990, str. 37).

- b) właściwości farmakologiczne produktu zarówno w powiązaniu jakościowym, jak i ilościowym z proponowanym zastosowaniem u ludzi. Wszystkie wyniki muszą być wiarygodne i ogólnego stosowania. W każdym przypadku gdy jest to wskazane, należy przy opracowywaniu metod eksperymentalnych oraz przy ocenie wyników stosować procedury matematyczne i statystyczne.

Dodatkowo konieczne jest dla klinicystów, aby otrzymywali informacje o możliwościach leczniczych produktu.

2. W przypadku gdy produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania miejscowego, musi być badane wchłanianie ogólnoustrojowe, przy jednoczesnym należyтым uwzględnieniu możliwego zastosowania produktu na uszkodzonej skórze oraz wchłanianie poprzez inne istotne powierzchnie. Jedynie w sytuacji, gdy udowodnione jest nieistotne wchłanianie ogólnoustrojowe w tych warunkach, można pominąć badania ogólnoustrojowej toksyczności powtarzanych dawek, badania toksyczności płodowej oraz badania funkcji rozrodczych.

Jeżeli jednak wykazane jest wchłanianie ogólnoustrojowe podczas eksperymentowania leczniczego, badania toksyczności przeprowadza się na zwierzętach, włączając, gdzie konieczne, badania toksyczności płodowej.

We wszystkich przypadkach badania tolerancji miejscowej po powtarzonym stosowaniu przeprowadza się ze szczególną starannością i ujmuje wyniki histopatologiczne; badana jest możliwość uczulenia oraz jakiegokolwiek możliwości rakotwórcze badane w przypadkach określonych w rozdziale II sekcja E niniejszej części.

3. W przypadku gdy w odniesieniu do biologicznych produktów leczniczych, takich jak immunologiczne produkty lecznicze oraz produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza, wymagania niniejszej części mogą być dostosowane do indywidualnych produktów; w związku z tym składający wniosek uzasadnia potrzebę przeprowadzania programu badań.

Tworząc program badań, bierze się pod uwagę następujące elementy:

- wszystkie badania wymagające powtarzanego podawania produktu opracowane są w sposób uwzględniający możliwość indukowania przeciwciał oraz ich ingerencję;
 - rozważa się badanie funkcji rozrodczych, toksyczności embrionalno-płodowej oraz okołoporodowej, możliwości mutagenicznych i rakotwórczych. W przypadku gdy składniki inne niż substancja(-e) czynna(-e) są obciążone, uzasadnienie ich usunięcia może zastąpić badania.
4. W odniesieniu do farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych ocenia się, że toksyczność można łączyć z dawką napromieniowania. W diagnostyce stanowi to konsekwencję stosowania farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych; w terapii stanowi to pożądaną właściwość. W związku z tym przy dokonywaniu oceny bezpieczeństwa i efektywności farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych wymagania kierowane są do produktów leczniczych oraz aspektów dozymetrii promieniowania. Dokumentuje się stopień narażenia organu/tkanki na promieniowanie. Szacowane przyjęte dawki promieniowania wylicza się według określonego, uznanego w skali międzynarodowej, systemu poprzez konkretny sposób podawania.
5. Poddaje się badaniu zaróbkę stosowaną po raz pierwszy w dziedzinie farmaceutycznej, pod kątem toksykologii i farmakokinetyki.
6. W przypadku gdy występuje możliwość znaczącego rozkładu podczas składowania produktu leczniczego, bierze się pod uwagę toksykologię produktów rozkładowych.

II. WYKONYWANIE BADAŃ

A. Toksyczność

1. Toksyczności wywołane pojedynczą dawką

Badanie ostrej toksyczności jest badaniem jakościowym i ilościowym reakcji toksycznych, które mogą powstać z jednostkowego podania substancji czynnej lub substancji czynnych zawartych w produkcie leczniczym, w porównaniach i w stanie fizykochemicznym, w jakim występują w rzeczywistym produkcie.

Badanie ostrej toksyczności musi być przeprowadzone u dwóch lub więcej gatunków ssaków znanej rasy, chyba że można uzasadnić wykorzystanie jednego gatunku. Stosuje się zwykle co najmniej dwa sposoby podawania, z czego jeden jest podobny do wykorzystywanego u ludzi lub identyczny z nim, a drugi zapewnia ogólnoustrojowe wystawienie na działanie substancji.

Te badania będą obejmować zaobserwowane objawy, łącznie z reakcjami miejscowymi. Okres, podczas którego badane zwierzęta pozostają pod obserwacją, ustala badacz jako osoba odpowiedzialna mogąca wykryć uszkodzenie tkanki lub narządu lub ozdrowienie, zwykle jest to okres 14 dni, lecz nie mniej niż 7 dni, jednakże bez wystawiania zwierząt na przedłużane cierpienie.

Zwierzęta padające w okresie obserwacji poddawane są sekcji, podobnie jak wszystkie zwierzęta przeżywające do końca okresu obserwacji. Badania histopatologiczne powinny być brane pod uwagę, jeżeli chodzi o każdy narząd wykazujący w czasie sekcji makroskopowe zmiany, należy uzyskać maksymalną ilość informacji ze zwierząt wykorzystanych w badaniu.

Badania toksyczności metodą pojedynczej dawki powinny być prowadzone w taki sposób, aby ujawniły się oznaki ostrej toksyczności, a przyczyny śmierci w miarę możliwości zostały określone. W przypadku nadających się do tego gatunków ilościowa ocena przybliżonej śmiertelnej dawki oraz informacja na temat powiązania dawki ze skutkiem powinny być uzyskane, jakkolwiek nie wymaga się zbyt wysokiego poziomu dokładności.

Te badania mogą dawać pewną wskazówkę na temat prawdopodobnych skutków ostrego przedawkowania przez człowieka oraz mogą być użyteczne dla projektowania badań toksyczności wymagających powtarzanego dawkowania, na nadających się do tego gatunkach.

W przypadku występowania substancji czynnych w połączeniu badanie musi być przeprowadzone w taki sposób, aby sprawdzić, czy istnieje wzrost toksyczności, czy też nie, albo czy wystąpi nowy efekt toksyczny.

2. *Toksyczności wskutek powtarzanego dawkowania (toksyczność podostra lub przewlekła)*

Badania toksyczności metodą powtarzanego dawkowania przeznaczone są do ujawniania dowolnych zmian fizjologicznych i/lub anatomo-patologicznych, wywołanych powtarzaniem podawaniem substancji czynnej lub kombinacji substancji czynnych w ramach badania oraz do ustalenia, w jaki sposób te zmiany powiązane są z dawkowaniem.

Ogólnie rzecz biorąc, pożądane jest, aby były wykonane dwa badania: jedno krótkoterminowe, trwające dwa do czterech tygodni, drugie długoterminowe. Czas trwania drugiego doświadczenia zależy od warunków klinicznych. Jego celem jest ustalenie w sposób doświadczalny przedziału nietoksycznej dawki produktu i zwykle trwa od trzech do sześciu miesięcy.

Jeżeli chodzi o produkty lecznicze podawane człowiekowi tylko jeden raz, wykonuje się jedno badanie trwające od dwóch do czterech tygodni.

Jeżeli jednak uwzględniając proponowany okres stosowania u ludzi, badacz widzi celowość prowadzenia eksperymentu przez dłuższy lub krótszy okres niż określony powyżej, musi podać do tego uzasadnienie.

Uzasadnienia wymaga także wybrana wielkość dawek.

Badania toksyczności metodą powtarzanego dawkowania przeprowadza się na dwóch gatunkach ssaków, z których jeden musi być spoza grupy gryzoni. Wybór sposobu (sposobów) podawania zależy od założonego zastosowania terapeutycznego i możliwości wchłaniania ogólnoustrojowego. Podaje się dokładnie metodę i częstotliwość dawkowania.

Dawka maksymalna powinna być wybrana w taki sposób, aby spowodować wystąpienie objawów szkodliwych. Niższe dawki następnie pozwolą ustalić tolerancję zwierzęcia na produkt.

Tam, gdzie jest to możliwe oraz zawsze w przypadku doświadczeń na małych gryzoniach, projekt eksperymentu i procedur kontrolnych musi odpowiadać skali rozwiązywanego problemu oraz umożliwiać ustalenie limitów opartych na zaufaniu.

Ocena skutków toksycznych oparta jest na obserwacji zachowań, wzrostu, badaniach hematologicznych i biochemicznych, w szczególności tych odnoszących się do organów wydzielania, a także na sprawozdaniach z autopsji i towarzyszących im danych histologicznych. Wybór i zakres każdej grupy badań zależy od gatunków wykorzystanych zwierząt oraz od stanu wiedzy w danej chwili.

W przypadku nowych kombinacji znanych substancji, które były przebadane zgodnie z przepisami niniejszej dyrektywy, badania dawek powtarzanych mogą, z wyjątkiem przypadków gdzie badania toksyczności wykazały zwiększenie lub nowe skutki toksyczności, zostać odpowiednio zmienione przez badającego, który musi podać swoje powody dla takich zmian.

B. **Badanie funkcji rozrodczych**

Jeżeli wyniki badań nie ujawniają żadnych wskazanych szkodliwych skutków dla potomstwa lub upośledzenia rozrodczych funkcji samców lub samic, jest to poddane badaniu przy zastosowaniu właściwych metod.

C. Toksyczność płodowa i okołoporodowa

To badanie obejmuje wykazanie skutków toksycznych, w szczególności skutków teratogennych dostrzeżonych w kwestii zapłodnienia, gdy produkt leczniczy objęty badaniem podawany był kobiecie w czasie ciąży.

Jakkolwiek do chwili obecnej powyższe badania mają jedynie ograniczoną wartość, jeżeli chodzi o przewidywanie, co do stosowania ich wyników w odniesieniu do ludzi, przewidziane są jako źródło ważnych informacji, w przypadku gdy wyniki wskażą na takie skutki jak resorpcje lub inne anomalie.

Pominięcie tych badań albo dlatego że produkt leczniczy nie będzie zwykle używany przez kobiety w wieku prokreacyjnym, albo z innych przyczyn musi zostać należycie uzasadnione.

Badania toksyczności płodowej prowadzi się zwykle na dwóch gatunkach ssaków, z których jeden powinien być inny niż gryzonie. Badanie okołoporodowe i poporodowe prowadzi się u zwierząt co najmniej jednego gatunku. W przypadku gdy metabolizm produktu leczniczego u konkretnego gatunku jest podobny do metabolizmu u człowieka, wskazane jest, aby włączyć te gatunki zwierząt do badań. Jest także pożądane, aby jeden z gatunków był taki sam jak gatunek występujący w badaniu toksyczności metodą powtarzanego dawkowania.

Dane szczegółowe na temat badania (liczba zwierząt, ilości zaaplikowane, rozłożenie dawkowania w czasie i kryteria oceny wyników) zależą od stanu wiedzy naukowej w czasie przedłożenia wniosku oraz od poziomu statystycznej istotności, jaki wyniki muszą osiągnąć.

D. Możliwości mutageniczne

Celem badania możliwości mutagenicznych jest ujawnienie zmian, jakie substancja może spowodować w materiale genetycznym jednostek lub w komórkach oraz która w efekcie sprawia, że potomstwo stale i dziedzicznie różni się od swoich przodków. Badanie jest obowiązkowe w odniesieniu do jakiegokolwiek nowej substancji.

Liczba i rodzaje badań oraz kryteria ich oceny zależą od stanu wiedzy naukowej w momencie przedkładania wniosku.

E. Możliwości rakotwórcze

Badania ujawniające skutki rakotwórcze zwykle są wymagane w odniesieniu do substancji:

- a) wykazujących bliskie podobieństwo chemiczne ze znanymi związkami rakotwórczymi lub kokarcynogennymi;
- b) które zapoczątkowały podejrzane zmiany w czasie długoterminowych badań toksykologicznych;
- c) które zapoczątkowały podejrzane wyniki w badaniach możliwości mutagenicznych lub innych krótkoterminowych badaniach występowania chorób nowotworowych.

Takich badań można także wymagać w odniesieniu do substancji, które mają być włączone do produktów leczniczych o prawdopodobnym regularnym dawkowaniu w wydłużonym okresie życia pacjenta.

Stan wiedzy naukowej w czasie złożenia wniosku bierze się pod uwagę przy wyznaczaniu szczegółów badań.

F. Farmakodynamika

Ta pozycja obejmuje zmiany spowodowane przez produkt leczniczy w funkcjach systemów fizjologicznych, bez względu na to, czy dane funkcje są normalne, czy modyfikowane doświadczalnie.

Badanie przebiega zgodnie z dwiema odrębnymi ścieżkami podejścia.

Po pierwsze, działania, na których opiera się zalecane stosowanie w praktyce terapeutycznej, opisuje się w odpowiedni sposób. Wyniki podaje się w wyrażeniu ilościowym (np. krzywe efektów dawki, krzywe efektu czasu itd.), a gdzie to możliwe, w porównaniu z danymi odnoszącymi się do substancji, której działanie jest znane. W przypadku gdy wyższa terapeutyczna skuteczność przypisywana jest substancji, wykazuje się różnicę i wskazuje, że jest ona statystycznie istotna.

Po drugie, badacz przedstawia ogólną farmakologiczną charakterystykę danej substancji, ze specjalnym odniesieniem do niepożądanych działań. Ogólnie rzecz biorąc, należy zbadać główne funkcje systemów fizjologicznych. Badanie musi być pogłębione, ponieważ dawki odpowiedzialne za niepożądane działania zbliżają się do tych, wywołujących główny skutek, dla którego dana substancja jest proponowana.

Techniki eksperymentalne, o ile nie są procedurami standardowymi, są opisane z takimi szczegółami, które pozwalają na ich powtórzenie, a badający ustala ich ważność. Wyniki doświadczalne są określone jasno, a dla pewnych rodzajów badań podaje się ich istotność statystyczną.

Jeżeli nie podano istotnych powodów przeciwnych, bada się również każdą ilościową modyfikację reakcji wynikającą z powtórnego podawania substancji.

Przyspiesza się badania w sprawie kombinacji substancji czynnych albo z przesłanek farmakologicznych, albo wskutek wskazań co do efektów terapeutycznych.

W pierwszym przypadku badanie farmakodynamiczne wykazuje te wzajemne oddziaływania, które mogłyby powodować wartość terapeutyczną takiego połączenia substancji.

W drugim przypadku, gdy uzasadnienie naukowe dla mieszanki produktów leczniczych uzyskuje się poprzez eksperymenty terapeutyczne, badanie określa, czy wyniki oczekiwane mogą być przedstawiane na zwierzętach oraz przynajmniej sprawdza się znaczenie każdego działania niepożądanego.

Jeżeli mieszanka zawiera nową substancję czynną, to musi ona zostać przedtem dokładnie przebadana.

G. Farmakokinetyka

Farmakokinetyka oznacza badanie losów substancji czynnej w organizmie oraz obejmuje badanie wchłaniania, rozmieszczenia, biotransformacji i wydalania tej substancji.

Badanie tych różnych faz można przeprowadzać zarówno przy pomocy metod fizycznych, chemicznych lub biologicznych, jak i poprzez obserwację rzeczywistego farmakodynamicznego działania samej substancji.

Informacje w sprawie rozmieszczenia i eliminacji (tj. biotransformacja i wydalanie) są konieczne we wszystkich przypadkach, gdy takie dane są niezbędne do ustalenia dawkowania dla ludzi oraz w odniesieniu do substancji chemioterapeutycznych (antybiotyki itd.) i substancji, których stosowanie zależy od ich rezultatów farmakodynamicznych (np. liczne czynniki diagnostyczne itd.).

Konieczne jest badanie farmakokinetyczne substancji czynnych farmakologicznie.

W przypadku nowych połączeń znanych substancji, które były badane zgodnie z przepisami niniejszej dyrektywy, badania farmakokinetyczne mogą nie być wymagane, jeżeli badania toksyczności i terapeutycznego eksperymentowania uzasadniają takie pominięcie.

H. Tolerancja miejscowa

Celem badania tolerancji miejscowej jest upewnienie się, czy produkty lecznicze (zarówno substancje czynne, jak i zaróbki) są tolerowane w częściach ciała, które mogą zetknąć się z produktem leczniczym w wyniku jego podawania w warunkach szpitalnych. Strategia badania jest taka, że jakiegokolwiek mechaniczne efekty dawkowania lub działanie czysto fizykochemiczne produktu może być odróżnione od toksykologicznych lub farmakodynamicznych.

I. Utrwalone zastosowanie lecznicze

Do celów wykazania, zgodnie z art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt ii), że składnik(-i) produktu leczniczego ma(mają) utrwalone zastosowanie, z dającym się zaakceptować poziomem bezpieczeństwa, stosuje się następujące zasady szczególnie:

- a) Czynniki, które muszą być brane pod uwagę w celu ustalenia „utrwalonego zastosowania leczniczego” składników produktów leczniczych, są czas, w którym substancja jest stosowana, ilościowe aspekty stosowania tej substancji, stopień naukowego zainteresowania stosowaniem danej substancji (odzwierciedlone w publikacjach literatury naukowej) oraz spójność ocen naukowych. W związku z tym potrzebne będą różne okresy czasu dla ustalenia „utrwalonego zastosowania” różnych substancji. W każdym razie jednak okres czasu wymagany dla ustalenia „utrwalonego zastosowania leczniczego” składnika produktu leczniczego musi wynosić nie mniej niż jedna dekada od pierwszego systematycznego i udokumentowanego zastosowania tamtej substancji jako produktu leczniczego we Wspólnocie.

- b) Dokumentacja przedkładana przez składającego wniosek powinna obejmować wszystkie aspekty oceny bezpieczeństwa i musi zawierać lub powoływać się na przegląd odpowiedniej literatury, biorąc pod uwagę badania przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu do obrotu oraz publikację literatury naukowej dotyczące doświadczenia w postaci badań epidemiologicznych, w szczególności porównawcze badania epidemiologiczne. Cała dokumentacja, zarówno pozytywna, jak i negatywna, powinna być zgłoszona.
- c) Szczególna uwaga musi być poświęcona wszelkim brakującym informacjom oraz musi być podane wyjaśnienie, dlaczego wykazywanie nadającego się do przyjęcia poziomu bezpieczeństwa może być kontynuowane, mimo że niektórych badań brakuje.
- d) Sprawozdanie biegłego musi wyjaśniać przydatność przedłożonych danych, które dotyczą produktu różnego od produktu przeznaczonego do wprowadzenia do obrotu. Musi być dokonana ocena, czy produkt badany można uznać za podobny do produktu, któremu będzie udzielone pozwolenie na dopuszczenie do obrotu pomimo istniejących różnic.
- e) Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu z innymi produktami zawierającymi te same składniki ma szczególne znaczenie i składający wniosek powinien położyć nacisk na to zagadnienie.

CZĘŚĆ 4

DOKUMENTACJA KLINICZNA

Szczegółowe dane i dokumenty załączone do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. i) i art. 10 ust. 1 niniejszej dyrektywy składa się zgodnie z poniższymi przepisami.

Próba kliniczna stanowi systematyczne badanie produktów leczniczych na ludziach, pacjentach i osobach niebędących pacjentami, przystępującymi na zasadzie dobrowolności w celu wykrycia lub zweryfikowania skutków i/lub zidentyfikowania działań niepożądanych, wywołanych przez badane produkty i/lub badanie ich wchłaniania, rozmieszczenia, metabolizmu i wydalania w celu upewnienia się co do skuteczności i bezpieczeństwa produktów.

Ocena wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu opiera się na próbach klinicznych, łącznie z próbami farmakologicznymi mającymi ustalić skuteczność i bezpieczeństwo produktu w normalnych warunkach stosowania, przy uwzględnieniu wskazań terapeutycznych do stosowania u ludzi. Korzyści terapeutyczne muszą przeważać potencjalne ryzyko.

A. Ogólne wymagania

Kliniczne dane szczegółowe, dostarczane zgodnie z art. 8 ust. 3 lit. i) i art. 10 ust. 1 muszą umożliwić sformułowanie wystarczająco dobrze uzasadnionej i naukowo potwierdzonej opinii co do spełniania przez produkt kryteriów obowiązujących przy udzielaniu pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. W konsekwencji zasadniczym wymogiem jest, aby były podane do wiadomości wyniki wszystkich prób klinicznych, zarówno pozytywne jak i negatywne.

Próby kliniczne muszą być zawsze poprzedzone odpowiednimi badaniami farmakologicznymi i toksykologicznymi, przeprowadzonymi na zwierzętach zgodnie z wymaganiami części 3 niniejszego załącznika. Badacz musi się zapoznać z wnioskami wypływającymi z badań farmakologicznych i toksykologicznych, tak więc składający wniosek musi mu dostarczyć przynajmniej broszurę badawczą, zawierającą wszystkie istotne informacje znane przed rozpoczęciem próby klinicznej, łącznie z danymi chemicznymi, farmaceutycznymi i biologicznymi, z danymi toksykologicznymi, farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi dotyczącymi zwierząt oraz z wynikami wcześniejszych prób klinicznych, z odpowiednimi danymi uzasadniającymi charakter, skalę i czas trwania proponowanych prób; na żądanie dostarcza się pełne sprawozdania farmakologiczne i toksykologiczne. W odniesieniu do materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego należy przedsięwziąć wszystkie możliwe kroki w celu zagwarantowania zabezpieczenia przeciwko przeniesieniu czynników zakaźnych przed rozpoczęciem próby.

B. Prowadzenie prób

1. Dobra praktyka kliniczna

- 1.1. Wszystkie fazy badania klinicznego, łącznie z badaniami dostępności biologicznej i równoważności biologicznej, są planowane, prowadzone i publikowane zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej.
- 1.2. Wszystkie próby kliniczne przeprowadza się zgodnie z zasadami etycznymi ustanowionymi w aktualnej wersji Deklaracji helsińskiej. W zasadzie uzyskuje się i dokumentuje swobodnie wyrażoną zgodę każdego podmiotu uczestniczącego w próbie.

Protokół próby (łącznie z modelem statystycznym), techniczny wniosek oraz dokumentacja składane są przez sponsora i/lub badacza w celu uzyskania opinii odpowiedniego komitetu etyki. Próby nie rozpoczynają się przez otrzymaniem pisemnej opinii tego komitetu.

- 1.3. Wymagane są ustanowione wstępnie, pisemne, systematyczne procedury dotyczące organizacji, przeprowadzenia, zbierania danych, dokumentacji oraz weryfikacji prób klinicznych.
- 1.4. W odniesieniu do farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych próby kliniczne przeprowadza się pod nadzorem lekarza medycyny upoważnionego do stosowania nuklidów promieniotwórczych do celów medycznych.

2. Archiwizacja

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu organizuje archiwizację dokumentów.

- a) Badacz organizuje przechowanie kodów identyfikacyjnych pacjentów przez okres co najmniej 15 lat po zakończeniu lub zaniechaniu próby.
- b) Akta pacjentów i inne dane źródłowe przechowywane są przez maksymalny okres dozwolony przez szpital, instytucję lub prywatną praktykę.
- c) Sponsor lub inny właściciel danych przechowuje pozostałą dokumentację dotyczącą próby, tak długo jak produkt jest wprowadzony do obrotu:
 - protokół zawierający uzasadnienie, cele i model statystyczny oraz metodologię próby, łącznie z opisem warunków, w jakich jest wykonywany i zarządzany, oraz dane szczegółowe na temat badanego produktu, produktu leczniczego odniesienia i/lub wykorzystywane placebo,
 - standardowe procedury działania,
 - wszystkie pisemne opinie na temat protokołu i procedury,
 - broszura badawcza,
 - formularze sprawozdawcze na temat każdego podmiotu próby,
 - sprawozdanie końcowe,
 - certyfikat(y) kontrolny(-e), jeżeli jest dostępny.
- d) Sprawozdanie końcowe przechowuje sponsor lub następny właściciel przez okres pięciu lat, po okresie ważności pozwolenia dla danego produktu.

Dokumentuje się jakąkolwiek zmianę właściciela danych.

Wszystkie dokumenty i dane zostają udostępnione na wniosek właściwych władz.

C. Prezentacja wyników

1. Dane szczegółowe każdej klinicznej próby muszą zawierać wystarczające informacje, pozwalające na obiektywną ocenę:
 - protokół zawierający uzasadnienie, cele i model statystyczny oraz metodologię próby, łącznie z opisem warunków, w jakich jest wykonywany i zarządzany, oraz dane szczegółowe na temat badanego użytego produktu leczniczego,
 - certyfikat(y) kontroli, jeżeli jest dostępny(-e),
 - lista badaczy, każdy z badaczy podaje swoje nazwisko, adres, nominacje, kwalifikacje i obowiązki kliniczne, państwo, w którym próba była przeprowadzona, oraz zbiór informacji o każdym pacjencie indywidualnie, łącznie z formularzami sprawozdawczymi z przebiegu przypadku, dotyczącymi indywidualnie każdego podmiotu próby,
 - sprawozdanie końcowe podpisywane przez badacza, a w przypadku prób prowadzonych w kilku ośrodkach, przez wszystkich badaczy lub koordynującego (głównego) badacza.
2. Dane szczegółowe na temat prób klinicznych, o których mowa powyżej, przekazuje się właściwym władzom. Jednakże w porozumieniu z właściwymi władzami składający wniosek może pominąć część niniejszej informacji. Pełna dokumentacja jest dostarczana niezwłocznie na żądanie.

3. Kliniczne spostrzeżenia podsumowuje się dla każdej próby, wskazując:
 - a) liczbę i płeć leczonych pacjentów;
 - b) wybór i rozkład wiekowy grup pacjentów poddawanych badaniu i badanie porównawcze;
 - c) liczbę pacjentów wycofanych przedwcześnie z prób oraz powody tego wycofania;
 - d) tam, gdzie kontrolowane próby zostały przeprowadzone na powyższych warunkach, gdy kontrolowana grupa:
 - nie była leczona,
 - otrzymała placebo,
 - otrzymała inny produkt leczniczy o znanym skutku,
 - była leczona inaczej niż poprzez stosowanie produktów leczniczych;
 - e) częstotliwość obserwowanych działań niepożądanych;
 - f) szczegóły dotyczące pacjentów, którzy należą do grupy wyższego ryzyka, np. ludzie starsi, dzieci, kobiety w ciąży lub w czasie menstruacji, lub których warunki fizjologiczne lub patologiczne wymagają specjalnej uwagi;
 - g) parametry lub kryteria oceny skuteczności oraz wyniki w wyrażeniu tych parametrów;
 - h) ocena statystyczna wyników, jeżeli wymaga tego projekt prób oraz występujące zmieniające się czynniki.
4. W swoich wnioskach w sprawie doświadczalnych dowodów badacz wyraża własną opinię w sprawie bezpieczeństwa produktu w normalnych warunkach stosowania, jego tolerancji, jego skuteczności i innych użytecznych informacji odnoszących się do przeciwwskazań, dawkowania i średniego okresu kuracji, jak również specjalne środki ostrożności podejmowane w czasie leczenia, a także kliniczne objawy przedawkowania. Przy sporządzaniu sprawozdania na temat wyników badań kilku ośrodków główny badacz w swoich wnioskach wyraża opinię na temat bezpieczeństwa i skuteczności badanego produktu leczniczego w imieniu wszystkich wydziałów.
5. Ponadto badacz zawsze sygnalizuje swoje uwagi w zakresie:
 - a) oznak przyzwyczajania, uzależnienia lub trudności w odzwyczajaniu pacjentów od stosowania produktu leczniczego;
 - b) zauważonych interakcji z innymi produktami leczniczymi podawanymi równolegle;
 - c) kryteriów wyłączenia niektórych pacjentów z prób;
 - d) zgonów, które wystąpiły w czasie próby lub w okresie po jej zakończeniu.
6. Dane szczegółowe dotyczące nowych połączeń substancji leczniczych muszą pokrywać się z danymi wymaganymi dla nowych produktów leczniczych oraz muszą uzasadniać bezpieczeństwo i skuteczność tego połączenia.
7. Całkowite lub częściowe pominięcie danych musi być wyjaśnione. W razie pojawienia się zaskakujących wyników w czasie prób dalsze badania przedkliniczne toksykologiczne i farmakologiczne muszą być podjęte i przejrane.

Jeżeli produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania długoterminowego, przekazuje się dane szczegółowe na temat modyfikacji działania farmakologicznego następującego po powtarzającym dawkowaniu, jak również ustalenie dawkowania długoterminowego.

D. Farmakologia kliniczna

1. Farmakodynamika

Działanie farmakodynamiczne powiązane ze skutecznością jest wykazywane łącznie z:

- powiązaniem dawki z reakcją na nią oraz jej czas,
- uzasadnieniem dawkowania i warunków podawania,
- sposobem działania, jeżeli możliwe.

Opisuje się działanie farmakodynamiczne nieodnoszące się do skuteczności.

Wykazanie skutków farmakodynamicznych u ludzi samo w sobie nie jest wystarczające dla uzasadnienia wniosków dotyczących konkretnego potencjalnego efektu.

2. *Farmakokinetyka*

Opisywane są następujące cechy farmakokinetyczne:

- wchłanianie (stopień i zakres),
- rozmieszczenie,
- metabolizm,
- wydalanie.

Opisuje się klinicznie znaczące cechy, łącznie z zastosowaniem danych kinetycznych do reżimu dawkowania, w szczególności u pacjentów z grupy ryzyka, oraz różnicę między człowiekiem a gatunkami zwierząt wykorzystanych w badaniach przedklinicznych.

3. *Interakcje*

Jeżeli produkt leczniczy ma być normalnie podawany wspólnie z innymi produktami leczniczymi, przekazuje się dane szczegółowe na temat badań łącznego podawania, wykonanych w celu wykazania możliwej modyfikacji działania farmakologicznego.

Jeżeli interakcje farmakodynamiczne/farmakokinetyczne istnieją między substancją a innym produktem leczniczym lub między substancją, taką jak alkohol, kofeina, tytoń lub nikotyna, może być brane równocześnie lub jeżeli takie interakcje są prawdopodobne, powinny być opisane i omówione; w szczególności z punktu widzenia klinicznej przydatności oraz powiązania z oświadczeniem dotyczącym interakcji, znajdującym się w zestawieniu cech produktu wymienionych zgodnie z art. 11 ppkt 5.6.

E. **Dostępność biologiczna/równoważność biologiczna**

Ocena dostępności biologicznej musi być podjęta we wszystkich wypadkach, gdy jest to konieczne, np. w przypadku gdy dawka lecznicza zbliża się do dawki toksycznej lub gdy poprzednie badania ujawniły anomalie, które mogą być związane z farmakodynamicznymi właściwościami, takimi jak zmienne wchłanianie.

Ponadto ocena dostępności biologicznej jest podejmowana w miarę potrzeby w celu wykazania równoważności biologicznej produktów leczniczych określonych w art. 10 ust. 1 lit. a).

F. **Kliniczna skuteczność i kliniczne bezpieczeństwo**

1. Ogólnie biorąc, kliniczne próby odbywają się jako „kontrolowane próby kliniczne”, a jeżeli jest to możliwe, zapewniona jest im losowość, inny model może być uzasadniony. Leczenie grup kontrolowanych będzie się różnić w zależności od przypadku, a także będzie zależeć od wagi przywiązywanej do etyki; tak więc w niektórych przypadkach może być bardziej związane ze sprawą, aby porównywać skuteczność nowego produktu leczniczego ze skutecznością znanego produktu leczniczego o udowodnionej wartości terapeutycznej zamiast ze skutkiem placebo.

Zależnie od możliwości, a szczególnie w próbach, gdzie skutek produktu nie może być efektywnie zmierzony, kolejne czynności będą podejmowane, aby uniknąć tendencji, łącznie z metodami randomizacji i ślepych prób.

2. Protokół próby musi obejmować dokładny opis wykorzystywanych metod statystycznych, liczbę pacjentów i uzasadnienie włączenia ich do badania (łącznie z wyliczeniami siły próby), zastosowany poziom istotności oraz opis jednostki statystycznej. Dokumentuje się środki podjęte w celu uniknięcia tendencji, w szczególności metodę randomizacji. Włączenie dużej liczby podmiotów do próby klinicznej nie wolno uznawać za odpowiedni substytut dla prawidłowo kontrolowanej próby klinicznej.
3. Deklaracje kliniczne w sprawie skuteczności lub bezpieczeństwa produktu leczniczego w normalnych warunkach stosowania, które nie są dostatecznie silnie poparte naukowo, nie mogą być uznane za ważne dowody.

4. Wartość danych w sprawie skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego w normalnych warunkach stosowania znacznie wzrosnąć, jeżeli takie dane pochodzą od kilku kompetentnych badaczy pracujących niezależnie.
5. W odniesieniu do szczepionek i surowicy status immunologiczny i wiek populacji próby klinicznej oraz miejscowa epidemiologia mają bardzo duże znaczenie i są monitorowane w czasie próby klinicznej, jak również dokładnie opisane.

Dla szczepionek zawierających atenuowane drobnoustroje próbę kliniczną planuje się w ten sposób, aby ujawniła możliwe przeniesienie czynnika uodporniającego z podmiotu zaszczepionego na podmiot nieszczepiony. Jeżeli takie przeniesienie jest możliwe, trwałość genotypowa i fenotypowa czynnika uodporniającego jest przedmiotem badania.

W odniesieniu do szczepionek i produktów alergenowych kontynuacja badań obejmuje właściwe badania immunologiczne, a w przypadku gdy ma to zastosowanie, oznaczenia przeciwciał.
6. Znaczenie różnych prób klinicznych dla oceny bezpieczeństwa i ważności metod oceny jest omówiona w sprawozdaniu biegłego.
7. Wszystkie niepożądane wydarzenia, w tym nienormalnie wysokie wartości laboratoryjne, są przedstawiane indywidualnie i omawiane, a zwłaszcza:
 - w sensie ogólnego doświadczenia z niepożądanymi działaniami, i
 - jako funkcja charakteru, powagi i przyczynowości skutków.
8. Krytyczna ocena względnego bezpieczeństwa, przy uwzględnieniu niepożądanych działań, dokonana jest w stosunku do:
 - choroby, która ma być leczona,
 - innego podejścia terapeutycznego,
 - szczegółowej podgrupy pacjentów,
 - danych przedklinicznych w zakresie toksykologii i farmakologii.
9. Będą wydane zalecenia w sprawie warunków stosowania w celu ograniczenia występowania niepożądanych działań.

G. Dokumentacja w sprawie wniosków dotyczących okoliczności wyjątkowych

Jeżeli ze względu na szczególne wskazania terapeutyczne składający wniosek wykaże, że nie jest w stanie dostarczyć wyczerpujących danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa w normalnych warunkach stosowania, ponieważ:

- wskazania, dla których dany produkt jest przeznaczony, występują tak rzadko, że od składającego wniosek nie można w sposób racjonalny oczekiwać dostarczenia wyczerpujących dowodów, lub
- przy obecnym stanie wiedzy naukowej wyczerpujące informacje nie mogą być dostarczone, lub
- zbieranie takich informacji byłoby sprzeczne z ogólnie przyjętymi zasadami etyki medycznej,

pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może być udzielone na następujących warunkach:

- a) składający wniosek uzupełnia w ramach określonego programu badań w okresie podanym przez właściwe władze wyniki, które będą stanowić podstawę do ponownej oceny charakterystyki korzyści i ryzyka,
- b) dany produkt leczniczy można dostarczać jedynie na podstawie recepty lekarskiej i może w niektórych przypadkach być podawany jedynie pod ścisłym nadzorem lekarskim, być może w szpitalu, a w przypadku farmaceutycznego preparatu promieniotwórczego — przez osobę upoważnioną,
- c) ulotka znajdująca się wewnątrz opakowania i inne informacje medyczne zwracają uwagę lekarza ogólnego na fakt, że dostępne dane szczegółowe dotyczące danego produktu leczniczego są jeszcze niewystarczające pod niektórymi wymienionymi względami.

H. Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

1. Jeżeli produkt leczniczy został już dopuszczony w innych krajach, informacja taka jest podawana w odniesieniu do niepożądanych działań danego produktu leczniczego oraz produktów leczniczych zawierających tę(-e) samą(-e) substancję(-e) w stosunku do stawek zwyczajowych, jeżeli jest to możliwe. Dołącza się informacje z badań światowych mających istotne znaczenie dla bezpieczeństwa produktu leczniczego.

W tym celu niepożądane działanie stanowi działanie, które jest szkodliwe i niezamierzone i które zdarza się przy dawkach normalnie stosowanych przez ludzi dla profilaktyki, diagnozy, leczenia chorób lub zmodyfikowania funkcji fizjologicznej.

2. W przypadku szczepionek już dopuszczonych w innych krajach przedkłada się informacje, jeżeli są, w sprawie monitorowania zaszczepionych podmiotów, aby ocenić powszechne występowanie danej choroby w porównaniu z podmiotami niezaszczepionymi.
3. W odniesieniu do produktów alergenowych identyfikuje się reakcję w okresach nasilonego wystawienia na działanie antygeny.

I. Utrwalone zastosowanie lecznicze

Do celów wykazywania zgodnie z art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt ii), że składnik produktu leczniczego ma utrwalone zastosowanie, z uznaną skutecznością stosuje się następujące zasady szczególne:

- a) Czynniki, które muszą być brane pod uwagę w celu ustalenia „utrwalonego zastosowania medycznego” składników produktów leczniczych, są czas, w którym substancja jest stosowana, ilościowe aspekty stosowania tej substancji, stopień naukowego zainteresowania stosowaniem danej substancji (odzwierciedlone w publikacjach literatury naukowej) oraz spójność ocen naukowych. W związku z tym potrzebne będą różne okresy czasu dla ustalenia „utrwalonego zastosowania” różnych substancji. W każdym razie jednak okres czasu wymagany dla ustalenia „utrwalonego zastosowania medycznego” składnika produktu leczniczego musi wynosić nie mniej niż jedną dekadę od pierwszego systematycznego i udokumentowanego zastosowania tamtej substancji jako produktu leczniczego we Wspólnocie.
 - b) Dokumentacja przedkładana przez składającego wniosek powinna obejmować wszystkie aspekty oceny bezpieczeństwa i musi zawierać lub powoływać się na przegląd odpowiedniej literatury, biorąc pod uwagę badania przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu do obrotu oraz publikacje literatury naukowej dotyczące doświadczenia w postaci badań epidemiologicznych, w szczególności porównawcze badania epidemiologiczne. Cała dokumentacja, zarówno pozytywna, jak i negatywna, powinna być zgłoszona.
 - c) Szczególna uwaga musi być poświęcona wszelkim brakującym informacjom oraz musi być podane wyjaśnienie, dlaczego wykazywanie nadającego się do przyjęcia poziomu bezpieczeństwa może być wspierane, mimo że niektórych badań brakuje.
 - d) Sprawozdanie biegłego musi wyjaśniać przydatność przedłożonych danych, które dotyczą produktu różnego od produktu przeznaczonego do wprowadzenia do obrotu. Musi być dokonana ocena, czy produkt badany można uznać za podobny do produktu, któremu będzie udzielone pozwolenie na dopuszczenie do obrotu pomimo istniejących różnic.
 - e) Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu z innymi produktami zawierającymi te same składniki ma szczególne znaczenie i składający wnioski powinni położyć szczególny nacisk na to zagadnienie.
-

ZAŁĄCZNIK II

CZĘŚĆ A

Uchylone dyrektywy, z kolejnymi zmianami (określonymi w art. 128)

- Dyrektywa Rady 65/65/EWG (Dz.U. 22 z9.2.1965, str. 369/65)
- Dyrektywa Rady 66/454/EWG (Dz.U. 144 z5.8.1966, str. 2658/66)
- Dyrektywa Rady 75/319/EWG (Dz.U. L 147 z9.6.1975, str. 13)
- Dyrektywa Rady 83/570/EWG (Dz.U. L 332 z28.11.1983, str. 1)
- Dyrektywa Rady 87/21/EWG (Dz.U. L 15 z17.1.1987, str. 36)
- Dyrektywa Rady 89/341/EWG (Dz.U. L 142 z25.5.1989, str. 11)
- Dyrektywa Rady 92/27/EWG (Dz.U. L 113 z30.4.1992, str. 8)
- Dyrektywa Rady 93/39/EWG (Dz.U. L 214 z24.8.1993, str. 22)
- Dyrektywa Rady 75/318/EWG (Dz.U. L 147 z9.6.1975, str. 1)
- Dyrektywa Rady 83/570/EWG
- Dyrektywa Rady 87/19/EWG (Dz.U. L 15 z17.1.1987, str. 31)
- Dyrektywa Rady 89/341/EWG
- Dyrektywa Komisji 91/507/EWG (Dz.U. L 270 z26.9.1991, str. 32)
- Dyrektywa Rady 93/39/EWG
- Dyrektywa Komisji 1999/82/WE (Dz.U. L 243 z15.9.1999, str. 7)
- Dyrektywa Komisji 1999/83/WE (Dz.U. L 243 z15.9.1999, str. 9)
- Dyrektywa Rady 75/319/EWG
- Dyrektywa Rady 78/420/EWG (Dz.U. L 123 z11.5.1978, str. 26)
- Dyrektywa Rady 83/570/EWG
- Dyrektywa Rady 89/341/EWG
- Dyrektywa Rady 92/27/EWG
- Dyrektywa Rady 93/39/EWG
- Dyrektywa Komisji 2000/38/WE (Dz.U. L 139 z10.6.2000, str. 28)
- Dyrektywa Rady 89/342/EWG (Dz.U. L 142 z25.5.1989, str. 14)
- Dyrektywa Rady 89/343/EWG (Dz.U. L 142 z25.5.1989, str. 16)
- Dyrektywa Rady 89/381/EWG (Dz.U. L 181 z28.6.1989, str. 44)
- Dyrektywa Rady 92/25/EWG (Dz.U. L 113 z30.4.1992, str. 1)
- Dyrektywa Rady 92/26/EWG (Dz.U. L 113 z30.4.1992, str. 5)
- Dyrektywa Rady 92/27/EWG
- Dyrektywa Rady 92/28/EWG (Dz.U. L 113 z30.4.1992, str. 13)
- Dyrektywa Rady 92/73/EWG (Dz.U. L 297 z13.10.1992, str. 8)

CZĘŚĆ B

Terminy dla transpozycji do prawa krajowego (określone w art. 128)

Dyrektywa	Nieprzekraczalny termin przeniesienia
dyrektywa 65/65/EWG	31 grudnia 1966 r.
dyrektywa 66/454/EWG	—
dyrektywa 75/318/EWG	21 listopada 1976 r.
dyrektywa 75/319/EWG	21 listopada 1976 r.
dyrektywa 78/420/EWG	—
dyrektywa 83/570/EWG	31 października 1985 r.
dyrektywa 87/19/EWG	1 lipca 1987 r.
dyrektywa 87/21/EWG	1 lipca 1987 r.
	1 stycznia 1992 r. ⁽¹⁾
dyrektywa 89/341/EWG	1 stycznia 1992 r.
dyrektywa 89/342/EWG	1 stycznia 1992 r.
dyrektywa 89/343/EWG	1 stycznia 1992 r.
dyrektywa 89/381/EWG	1 stycznia 1992 r.
dyrektywa 91/507/EWG	1 stycznia 1992 r. ⁽²⁾
	1 stycznia 1995 r. ⁽³⁾
dyrektywa 92/25/EWG	1 stycznia 1993 r.
dyrektywa 92/26/EWG	1 stycznia 1993 r.
dyrektywa 92/27/EWG	1 stycznia 1993 r.
dyrektywa 92/28/EWG	1 stycznia 1993 r.
dyrektywa 92/73/EWG	31 grudnia 1993 r.
dyrektywa 93/39/EWG	1 stycznia 1995 r. ⁽⁴⁾
	1 stycznia 1998 r. ⁽⁵⁾
dyrektywa 1999/82/WE	1 stycznia 2000 r.
dyrektywa 1999/83/WE	1 marca 2000 r.
dyrektywa 2000/38/WE	5 grudnia 2001 r.

⁽¹⁾ Nieprzekraczalny termin dla transpozycji mający zastosowanie do Grecji, Hiszpanii i Portugalii.

⁽²⁾ Z wyjątkiem części II sekcja A ppkt 3.3 załącznika.

⁽³⁾ Nieprzekraczalny termin transpozycji mający zastosowanie do części II sekcja A ppkt 3.3 załącznika.

⁽⁴⁾ Z wyjątkiem odniesienia do art. 1 ust. 6.

⁽⁵⁾ Nieprzekraczalny termin transpozycji mający zastosowanie do art. 1 ust. 7.

ZAŁĄCZNIK III

TABELA KORELACJI

	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
Niniejsza dyrektywa											
art. 1 ust. 1-3	art. 1 ust. 1-3										
art. 1 ust. 4		Załącznik	Załącznik	art. 1 ust. 1 i 2							
art. 1 ust. 5											art. 1
art. 1 ust. 6-9					art. 1 ust. 2						
art. 1 ust. 10						art. 1 ust. 1					
art. 1 ust. 11-16			art. 29b ust. 1								
art. 1 ust. 17 i 18							art. 1 ust. 2				
art. 1 ust. 19								art. 1 ust. 2 zdanie drugie			
art. 1 ust. 20-26									art. 1 ust. 2		
art. 1 ust. 27			art. 8 ust. 1								
art. 1 ust. 28			art. 10 ust. 1								
art. 2	art. 2 ust. 1										
art. 3 ust. 1 i 2	art. 1 ust. 4 i 5 art. 2 ust. 3 tęret pierwsze										
art. 3 ust. 3 i 4	art. 2 ust. 3 tęret drugie trzecie										
art. 3 ust. 5					art. 1 ust. 1						
art. 3 ust. 6						art. 1 ust. 2					
art. 4 ust. 1					art. 1 ust. 3						
art. 4 ust. 2						art. 1 ust. 3					

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 36			art. 15a								
art. 37			art. 15b								
art. 38			art. 15c								
art. 39			art. 14 ust. 5								
art. 40			art. 16								
art. 41			art. 17								
art. 42			art. 18								
art. 43			art. 20 ust. 1								
art. 44			art. 20 ust. 2								
art. 45			art. 20 ust. 3								
art. 46			art. 19								
art. 47			art. 19a								
art. 48			art. 21								
art. 49			art. 23								
art. 50			art. 24								
art. 51 ust. 1 i 2			art. 22 ust. 1								
art. 51 ust. 3			art. 22 ust. 2								
art. 52			art. 25								
art. 53											art. 3
art. 54									art. 2 ust. 1		
art. 55									art. 3		
art. 56									art. 4 ust. 1		
art. 57									art. 5 ust. 2		
art. 58									art. 6		
art. 59									art. 7 ust. 1 i 2		
art. 60									art. 5 ust. 1 i art. 9		
art. 61									art. 10 ust. 1-4		
art. 62									art. 2 ust. 2 i art. 7 ust. 3		

Niniejsza dyrektywa	65/65/ EWG	75/318/ EWG	75/319/ EWG	89/342/ EWG	89/343/ EWG	89/381/ EWG	92/25/ EWG	92/26/ EWG	92/27/ EWG	92/28/ EWG	92/73/ EWG
art. 63 ust. 1									art. 4 ust. 2		
art. 63 ust. 2									art. 8		
art. 63 ust. 3									art. 10 ust. 5		
art. 64									art. 11 ust. 1		
art. 65									art. 12		
art. 66					art. 5						
art. 67					art. 6 ust. 1						
art. 68											art. 2 ust. 2
art. 69											art. 7 ust. 2 i 3
art. 70								art. 2			
art. 71								art. 3			
art. 72								art. 4			
art. 73								art. 5 ust. 1			
art. 74								art. 5 ust. 2			
art. 75								art. 6 ust. 2			
art. 76							art. 2				
art. 77							art. 3				
art. 78							art. 4 ust. 1				
art. 79							art. 5				
art. 80							art. 6				
art. 81							art. 7				
art. 82							art. 8				
art. 83							art. 9				
art. 84							art. 10				
art. 85											art. 9
art. 86										art. 1 ust. 3 i 4	
art. 87										art. 2	
art. 88										art. 3 ust. 1-6	

