

32001L0083

L 311/67

ÚRADNÝ VESTNÍK EURÓPSKÝCH SPOLOČENSTIEV

28.11.2001

**SMERNICA 2001/83/ES EURÓPSKEHO PARLAMENTU A RADY  
zo 6. novembra 2001,  
ktorým sa ustanovuje zákonník spoločenstva o humánných liekoch**

EURÓPSKY PARLAMENT A RADA EURÓPSKEJ ÚNIE

so zreteľom na Zmluvu o založení Európskeho spoločenstva a najmä na jej článok 95,

so zreteľom na návrh Komisie,

so zreteľom na stanovisko Hospodárskeho a sociálneho výboru <sup>(1)</sup>,

konajúc v súlade s postupom ustanoveným v článku 251 zmluvy <sup>(2)</sup>,

keďže:

(1) Smernica Rady 65/65/EHS z 26. januára 1965 o aproximácii ustanovení zákonov, iných právnych predpisov alebo správnych opatrení, týkajúcich sa liekov <sup>(3)</sup>, smernica Rady 75/318/EHS z 20. mája 1975 o aproximácii právnych predpisov členských štátov, týkajúcich sa analytických farmakotoxikologických a klinických noriem a protokolov, súvisiacich s testovaním liekov <sup>(4)</sup>, smernica Rady 75/319/EHS z 20. mája 1975 o aproximácii ustanovení zákonov, iných právnych predpisov alebo správnych opatrení, týkajúcich sa humánných liekov <sup>(5)</sup>, smernica Rady 89/342/EHS z 3. mája 1989, ktorou sa rozširuje pôsobnosť smerníc 65/65/EHS a 75/319/EHS a ustanovujú sa ďalšie ustanovenia pre imunologické lieky obsahujúce vakcíny, toxíny alebo séra a alergény <sup>(6)</sup>, smernica Rady 89/343/EHS z 3. mája 1989, ktorou sa rozširuje pôsobnosť smerníc 65/65/EHS a 75/319/EHS a ustanovujú sa ďalšie ustanovenia pre rádioaktívne lieky <sup>(7)</sup>, smernica Rady 89/381/EHS zo 14. júna 1989, ktorou sa rozširuje rozsah smerníc 65/65/EHS a 75/319/EHS o aproximácii ustanovení zákonov, iných právnych predpisov alebo správnych opatrení, týkajúcich sa humánných liekov

a ktoré stanovujú osobitné ustanovenia pre liečivá získané z ľudskej krvi alebo plazmy <sup>(8)</sup>, smernica Rady 92/25/EHS z 31. marca 1992 o veľkoobchodnej distribúcii liekov na humánne použitie <sup>(9)</sup>, smernica Rady 92/26/EHS z 31. marca 1992 o klasifikácii liekov určených pre použitie v humánnej medicíne <sup>(10)</sup>, smernica Rady 92/27/EHS z 31. marca 1992 o označovaní liekov pre použitie v humánnej medicíne a ich písomných informácií pre používateľov lieku <sup>(11)</sup>, smernica Rady 92/28/EHS z 31. marca 1992 o reklame liekov na humánne použitie <sup>(12)</sup>, smernica Rady 92/73/EHS z 22. septembra 1992, ktorou sa rozširuje pôsobnosť smerníc 65/65/EHS a 75/319/EHS o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení týkajúcich sa liekov, a ktorá upravuje ďalšie ustanovenia o homeopatických liekoch <sup>(13)</sup> boli často a podstatne menené a dopĺňané. V záujme jasnosti a racionálnosti je teda potrebné uvedené smernice kodifikovať ich spojením do jedného textu.

- (2) Základným cieľom všetkých pravidiel, ktorými sa riadi výroba, distribúcia a používanie liekov musí byť ochrana verejného zdravotníctva.
- (3) Tento cieľ je však potrebné dosiahnuť takými prostriedkami, ktoré neobmedzujú rozvoj farmaceutického priemyslu alebo obchod s liekmi v rámci spoločenstva.
- (4) Obchod s liekmi v rámci spoločenstva obmedzujú nezrovnalosti medzi niektorými vnútroštátnymi ustanoveniami, najmä medzi ustanoveniami týkajúcimi sa liekov (s výnimkou látok alebo kombinácií látok, ktoré sú potravou, krmivom pre zvieratá alebo toaletným prípravkom), a tieto nezrovnalosti priamo ovplyvňujú fungovanie vnútorného trhu.
- (5) Tieto prekážky sa musia preto odstrániť; na dosiahnutie tohto cieľa je potrebná aproximácia príslušných ustanovení.
- (6) Aby sa obmedzili pretrvávajúce nezrovnalosti, je potrebné ustanoviť a špecifikovať pravidlá kontroly liekov a povinnosti príslušných úradov členských štátov s cieľom zabezpečiť súlad s právnymi požiadavkami.

<sup>(1)</sup> Ú. v. ES C 368, 20. 12. 1999, s. 3.

<sup>(2)</sup> Stanovisko Európskeho parlamentu z 3. júla 2001 (ešte neuverejnené v úradnom vestníku) a rozhodnutie Rady z 27. septembra 2001.

<sup>(3)</sup> Ú. v. ES 22, 9. 2. 1965, s. 369/65. Smernica naposledy zmenená a doplnená smernicou 93/39/EHS (Ú. v. ES L 214, 24. 8. 1993, s. 22).

<sup>(4)</sup> Ú. v. ES L 147, 9. 6. 1975, s. 1. Smernica naposledy zmenená a doplnená smernicou Komisie 1999/83/ES (Ú. v. ES L 243, 15. 9. 1999, s. 9).

<sup>(5)</sup> Ú. v. ES L 147, 9. 6. 1975, s. 13. Smernica naposledy zmenená a doplnená smernicou Komisie 2000/38/ES (Ú. v. ES L 139, 10. 6. 2000, s. 28).

<sup>(6)</sup> Ú. v. ES L 142, 25. 5. 1989, s. 14.

<sup>(7)</sup> Ú. v. ES L 142, 25. 5. 1989, s. 16.

<sup>(8)</sup> Ú. v. ES L 181, 28. 6. 1989, s. 44.

<sup>(9)</sup> Ú. v. ES L 113, 30. 4. 1992, s. 1.

<sup>(10)</sup> Ú. v. ES L 113, 30. 4. 1992, s. 5.

<sup>(11)</sup> Ú. v. ES L 113, 30. 4. 1992, s. 8.

<sup>(12)</sup> Ú. v. ES L 113, 30. 4. 1992, s. 13.

<sup>(13)</sup> Ú. v. ES L 297, 13. 10. 1992, s. 8.

- (7) Pojmy neškodnosti a terapeutickú účinnosť je možné hodnotiť len vo vzájomnom vzťahu a tieto majú len relatívny význam v závislosti od pokroku vedeckého poznania a od účelu určenia daného lieku. Informácie a dokumenty, ktoré musia byť priložené k žiadosti o povolenie na uvedenie lieku na trh, musia preukázať, že terapeutická účinnosť výrobku prevažuje nad jeho potenciálnymi rizikami.
- (8) Normy a protokoly na uskutočnenie testov a skúšok liekov sú účinným prostriedkom kontroly týchto výrobkov, a teda aj ochrany verejného zdravotníctva, a môžu uľahčiť pohyb týchto výrobkov stanovením jednotných pravidiel vykonávania testov a skúšok, zostavovania spisovej dokumentácie a hodnotenia žiadostí.
- (9) Skúsenosti ukázali, že je vhodné presnejšie určiť prípady, kedy nie je nutné poskytnúť výsledky toxikologických a farmakologických testov alebo klinických skúšok kvôli získaniu povolenia na liek, ktorý je v podstate rovnaký ako iný už povolený výrobok, pričom sa zabezpečí, aby firmy ponúkajúce nové produkty neboli znevýhodnené.
- (10) Je však vo verejnom záujme, aby sa neuskutočňovali opakované testy na ľuďoch alebo zvieratách bez závažného dôvodu.
- (11) Prijatie rovnakých noriem a protokolov všetkými členskými štátmi umožní, aby príslušné úrady prijímali rozhodnutia na základe jednotných testov a s odvolaním sa na jednotné kritériá, a teda pomôže vyhnúť sa rozdielom pri hodnotení.
- (12) S výnimkou tých liekov, na ktoré sa vzťahuje centrálny povoloací postup spoločenstva, ktorý bol ustanovený nariadením Rady (EHS) č. 2309/93 z 22. júla 1993, ktorým sa ustanovujú postupy spoločenstva pre registráciu liekov a dohľad nad liekmi na humánne a veterinárne použitie a zriaďuje sa Európska agentúra pre hodnotenie liekov<sup>(1)</sup>. Povolenie na uvedenie lieku na trh vydané príslušným úradom v jednom členskom štáte majú uznávať príslušné úrady ostatných členských štátov, pokiaľ neexistujú vážne dôvody predpokladať, že povolenie dotknutého lieku môže predstavovať riziko pre verejné zdravotníctvo. V prípade, že sa členské štáty nezhodnú vo veci kvality, bezpečnosti alebo účinnosti lieku, malo by sa vykonať, v súlade s normami spoločenstva, vedecké hodnotenie v dotknutej veci, ktoré povedie k spoločnému rozhodnutiu v sporných bodoch a ktoré bude pre dotknuté členské štáty záväzné. Toto rozhodnutie sa má prijať skráteným rokovacím postupom, ktorým sa zabezpečí úzka spolupráca medzi Komisiou a členskými štátmi.
- (13) Na tento účel je potrebné vytvoriť Výbor pre farmaceutické špeciality, ktorý bude pripojený k Európskej agentúre pre hodnotenie liekov ustanovenej vo vyššie uvedenom nariadení (EHS) č. 2309/93.
- (14) Táto smernica predstavuje významné opatrenie na dosiahnutie cieľa, ktorým je voľný pohyb liekov. So zreteľom na skúsenosti získané predovšetkým vo vyššie uvedenom Výbore pre farmaceutické špeciality budú potrebné ďalšie opatrenia, ktoré môžu zrušiť všetky zostávajúce prekážky voľného pohybu farmaceutických špecialít.
- (15) V záujme lepšej ochrany verejného zdravotníctva a vylúčenia zbytočnej duplicity pri hodnotení žiadostí o povolenie na uvedenie liekov na trh budú členské štáty systematicky pripravovať hodnotiace správy vo vzťahu ku každému lieku, ktorému majú vydať povolenie, a na požiadanie si tieto správy vymieňať. Okrem toho členské štáty musia byť schopné pozastaviť hodnotenie žiadosti o povolenie umiestniť na trh liek, ktorý je práve predmetom aktívneho hodnotenia v inom členskom štáte, aby mohlo byť uznané rozhodnutie tohto členského štátu.
- (16) Po vytvorení vnútorného trhu je možné upustiť od špeciálnych kontrol zameraných na zaručenie kvality liekov dovezených z tretích krajín iba po prijatí príslušných opatrení zo strany spoločenstva, ktoré zabezpečia, že potrebnú kontrolu vykoná vyvážajúca krajina.
- (17) Je potrebné prijať osobitné opatrenia pre imunologické lieky, homeopatické lieky, rádioaktívne lieky a pre lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo ľudskej plazmy.
- (18) Všetky pravidlá platné pre rádioaktívne lieky musia zohľadňovať ustanovenia smernice Rady 84/466/Euratom z 3. septembra 1984 ustanovujúcej základné opatrenia pre ochranu pred ožiareními osôb podstupujúcich lekárske vyšetrenie alebo liečbu<sup>(2)</sup>. Je potrebné zohľadniť aj smernicu Rady 80/836/Euratom z 15. júla 1980, ktorou sa menia a dopĺňajú smernice ustanovujúcej základné bezpečnostné normy na ochranu zdravia verejnosti a

<sup>(1)</sup> Ú. v. ES L 214, 24. 8. 1993, s. 1. Nariadenie zmenené a doplnené nariadením Komisie (ES) 649/98 (Ú. v. ES L 88, 24. 3. 1998, s. 7).

<sup>(2)</sup> Ú. v. ES L 265, 5. 10. 1984, s. 1. Smernica zrušená s účinnosťou od 13. mája 2000 smernicou 97/43/Euratom (Ú. v. ES L 180, 9. 7. 1997, s. 22).

pracovníkov pred nebezpečným ionizujúcim žiarením <sup>(1)</sup>, ktorých cieľom je predchádzať vystaveniu pracovníkov alebo pacientov príliš alebo nenáležite vysokým úrovňam ionizujúceho žiarenia, a najmä jej článok 5c, v ktorom sa vyžaduje predchádzajúce povolenie na pridávanie rádioaktívnych látok do liekov, ako aj na dovoz takýchto liekov.

- (19) Spoločenstvo úplne podporuje úsilie Rady Európy podporovať dobrovoľné bezplatné darcovstvo krvi a plazmy, aby sa v celom spoločenstve dosiahla sebestačnosť v dodávkach krvných produktov a zabezpečila sa úcta k etickým princípom v obchode s terapeutickými látkami ľudského pôvodu.
- (20) Pravidlá navrhnuté na zabezpečenie kvality, bezpečnosti a účinnosti liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy sa musia vzťahovať rovnako na verejné aj na súkromné zariadenia, aj na krv a plazmu dovezenú z tretích krajín.
- (21) So zreteľom na osobitné vlastnosti homeopatických liekov, ako je veľmi nízky obsah účinných látok, ktoré obsahujú, a na zložité používanie obvyklých štatistických metód týkajúcich sa klinických skúšok je žiaduce zabezpečiť osobitný zjednodušený registračný postup pre tie homeopatické lieky, ktoré sa umiestňujú na trh bez terapeutických indikácií v liekovej forme a v dávke, ktoré pre pacienta nepredstavujú žiadne riziko.
- (22) S antroposofickými liekmi opísanými v úradnom liekopise pripravenými homeopatickou metódou treba zaobchádzať, pokiaľ ide o registráciu a povolenie na uvedenie na trh, takým istým spôsobom ako s homeopatickými liekmi.
- (23) V prvom rade je žiaduce poskytnúť používateľom homeopatických liekov veľmi jasnú indikáciu o ich homeopatickom charaktere a dostatočnú záruku ich kvality a bezpečnosti.
- (24) Pravidlá vzťahujúce sa na výrobu a kontrolu homeopatických liekov musia byť zosúladené tak, aby bola možná cirkulácia bezpečných a vysoko kvalitných liekov po celom spoločenstve.
- (25) Pre homeopatické lieky umiestnené na trhu s terapeutickými indikáciami alebo vo forme, ktorá môže predstavovať riziko, ktoré však musí byť vyvážené požadovaným terapeutickým účinkom, platia všeobecné pravidlá platné

pre povoľovanie uvedenia liekov na trh. Predovšetkým tie členské štáty, ktoré majú homeopatickú tradíciu, musia byť schopné uplatňovať osobitné pravidlá hodnotenia výsledkov skúšok a testov zameraných na stanovenie bezpečnosti a účinnosti týchto liekov za podmienky, že ich oznámia Komisii.

- (26) Aby sa uľahčil pohyb liekov, a aby sa predišlo vykonávaniu kontrol v jednom členskom štáte a ich opakovaniu v inom, je potrebné ustanoviť minimálne požiadavky na výrobu a na dovoz z tretích krajín a na poskytovanie povolení na tieto činnosti.
- (27) Je potrebné zabezpečiť, aby v členských štátoch dozor a kontrolu výroby liekov vykonávala osoba, ktorá spĺňa minimálne kvalifikačné požiadavky.
- (28) Pred udelením povolenia na uvedenie na trh pre imunologický liek alebo pre liek vyrobený z ľudskej krvi alebo ľudskej plazmy musí jeho výrobca preukázať svoju schopnosť dosiahnuť sústavnú zhodu šarží. Pred vydaním povolenia na uvedenie na trh pre liek vyrobený z ľudskej krvi alebo ľudskej plazmy musí výrobca demonštrovať aj neprítomnosť špecifickej vírovej kontaminácie v takej miere, ktorú umožňuje súčasný stav technológie.
- (29) Podmienky vzťahujúce sa na výdaj liekov verejnosti musia byť zosúladené.
- (30) V tejto súvislosti osoby pohybujúce sa v rámci spoločenstva majú právo nosiť so sebou primerané množstvo legálne získaných liekov pre svoju osobnú potrebu. Osoba, ktorá sa usadí v jednom členskom štáte, musí mať tiež možnosť dostávať z iného členského štátu primerané množstvo liekov určených na jej osobnú potrebu.
- (31) Okrem toho, v zmysle nariadenia (ES) č. 2309/93, niektoré lieky podliehajú povoleniu na umiestnenie na trh zo strany spoločenstva. V tomto kontexte je potrebné ustanoviť triedenie liekov podľa výdaja, na ktoré sa bude vzťahovať povolenie spoločenstva na uvedenie na trh. Preto je dôležité určiť kritériá, na základe ktorých bude spoločenstvo rozhodovať.
- (32) Je preto vhodné, ako prvé opatrenie, zosúladiť základné princípy platné pre triedenie podľa výdaja liekov v spoločenstve alebo v dotknutom členskom štáte, pričom východiskovým bodom môžu byť pravidlá, ktoré v tejto oblasti už zaviedla Rada Európy, ako aj ukončené práce na zosúladení v rámci Organizácie spojených národov týkajúcej sa omamných látok a psychotropných látok.

<sup>(1)</sup> Ú. v. ES L 246, 17. 9. 1980, s. 1. Smernica zmenená a doplnená smernicou 84/467/Euratom (Ú. v. ES L 265, 5. 10. 1984, s. 4), zrušená s účinnosťou od 13. mája 2000 smernicou 96/29/Euratom (Ú. v. ES L 314, 4. 12. 1996, s. 20).

- (33) Ustanovenia pojednávajúce o triedení liekov v súvislosti s ich výdajom nezasahujú do národných opatrení sociálneho zabezpečenia týkajúcich sa preplácania alebo platenia za lieky, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis.
- (34) Mnoho činností súvisiacich s veľkoobchodnou distribúciou liekov na humánne použitie môže zahŕňať súčasne niekoľko členských štátov.
- (35) Je potrebné vykonávať kontrolu nad celým reťazcom distribúcie liekov, od ich výroby alebo dovozu do spoločenstva až po ich výdaj verejnosti, aby bolo zaručené, že tieto výrobky budú skladované, dopravované a manipulované vo vhodných podmienkach. Požiadavky, ktoré musia byť na tento účel prijaté, významne uľahčia sťahovanie chybných výrobkov z trhu a umožnia účinnejšie pôsobiť proti falšovaným výrobkom.
- (36) Každá osoba podieľajúca sa na veľkoobchodnej distribúcii liekov musí vlastniť osobitné povolenie. Lekárnici a osoby oprávnené vydávať lieky verejnosti, a ktoré vykonávajú iba túto činnosť, majú byť vyňaté z povinnosti získať takéto povolenie. Z dôvodu kontroly celého distribučného reťazca liekov je však potrebné, aby lekárnici a osoby oprávnené vydávať lieky verejnosti viedli záznamy o transakciách s výrobkami, ktoré dostanú.
- (37) Pre udeľovanie povolení musia platiť určité základné podmienky a dotknutý členský štát je zodpovedný za to, že zabezpečí, aby sa tieto podmienky plnili; pričom každý členský štát musí uznávať povolenia vydané inými členskými štátmi.
- (38) Niektoré členské štáty ukladajú veľkoobchodníkom, ktorí dodávajú lieky lekárnikom, a osobám oprávneným vydávať lieky verejnosti niektoré povinnosti verejnej služby. Tieto členské štáty musia byť schopné naďalej ukladať uvedené povinnosti veľkoobchodníkom pôsobiacim na ich území. Tiež musia byť schopné ukladať ich veľkoobchodníkom v iných členských štátoch za podmienky, že neukladajú prísnejšie povinnosti, ako sú tie, ktoré ukladajú svojim vlastným veľkoobchodníkom, a že tieto povinnosti môžu byť považované za oprávnené z dôvodu ochrany záujmov verejného zdravotníctva a primerané vo vzťahu k cieľom tejto ochrany.
- (39) Je potrebné ustanoviť pravidlá na označovanie liekov a vypracovávanie príbalových letákov.
- (40) Ustanovenia platné pre informácie poskytované používateľom musia zabezpečovať vysoký stupeň ochrany spotrebiteľa, aby sa lieky mohli používať správne na základe úplných a zrozumiteľných informácií.
- (41) Uvedenie na trh liekov, ktorých označenie a príbalové informácie sú v súlade s touto smernicou nebude zakázané alebo obmedzované z dôvodov súvisiacich s označením alebo s príbalovým letákom.
- (42) Táto smernica platí bez toho, aby bolo dotknuté uplatňovanie opatrení prijatých podľa smernice Rady 84/450/EHS z 10. septembra 1984 o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa klamlivej reklamy <sup>(1)</sup>.
- (43) Všetky členské štáty prijali ďalšie osobitné opatrenia týkajúce sa reklamy liekov. Medzi týmito opatreniami sú nezrovnalosti. Je pravdepodobné, že tieto nezrovnalosti budú mať dopad na fungovanie vnútorného trhu, keďže je pravdepodobné, že reklama šírená v jednom členskom štáte má účinky aj v iných členských štátoch.
- (44) Smernica Rady 89/552/EHS z 3. októbra 1989 o koordinácii niektorých ustanovení zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení v členských štátoch, ktoré sa týkajú činnosti v oblasti televízneho vysielania <sup>(2)</sup> zakazuje televíznu reklamu liekov, ktoré sú v členskom štáte, v právomoci ktorého sa vysielajúca televízia nachádza, dostupné iba na lekársky predpis. Toto pravidlo má mať všeobecné uplatnenie tým, že sa rozšíri aj na iné médiá.
- (45) Reklama na verejnosti, dokonca aj liekov dostupných bez lekárskeho predpisu, môže v prípadoch prílišného alebo nesprávneho užívania ovplyvniť verejné zdravie. Preto, ak je reklama liekov na verejnosti povolená, musí spĺňať niektoré základné kritériá, ktoré je potrebné definovať.
- (46) Okrem toho sa musí zakázať distribúcia bezplatných vzoriek na verejnosti z dôvodu propagácie.
- (47) Reklama liekov u osôb oprávnených na ich predpisovanie alebo vydávanie prispieva k informovanosti týchto osôb. Napriek tomu aj pre tento druh reklamy musia platiť prísne podmienky a účinné sledovanie týkajúce sa predovšetkým práce vykonávanej v rámci Rady Európy.
- (48) Reklama liekov musí byť predmetom účinného a primeraného sledovania. V tomto ohľade sa odporúčajú mechanizmy sledovania uvedené v smernici 84/450/EHS.
- (49) Obchodní zástupcovia majú dôležitú úlohu pri propagovaní liekov. Preto je potrebné uložiť im niektoré povinnosti, predovšetkým povinnosť poskytnúť osobe, ktorú navštívia, súhrnné informácie o výrobku.

(1) Ú. v. ES L 250, 19. 9. 1984, s. 17. Smernica zmenená a doplnená smernicou 97/55/ES (Ú. v. ES L 290, 23. 10. 1997, s. 18).

(2) Ú. v. ES L 298, 17. 10. 1989, s. 23. Smernica zmenená a doplnená smernicou 97/36/ES (Ú. v. ES L 202, 30. 7. 1997, s. 60).

- (50) Osoby oprávnené na predpisovanie liekov musia byť schopné vykonávať tieto funkcie objektívne bez toho, aby boli priamo alebo nepriamo ovplyvnené finančnými podnetmi.
- (51) V istých obmedzených podmienkach má byť možné poskytovať bezplatné vzorky liekov osobám oprávneným na ich predpisovanie alebo vydávanie, aby sa mohli oboznámiť s novými výrobkami a nadobudnúť skúsenosti s ich používaním.
- (52) Osoby oprávnené na predpisovanie alebo vydávanie liekov musia mať prístup k neutrálnemu, objektívnemu zdroju informácií o výrobkoch dostupných na trhu. Je však na členských štátoch, aby prijali na tento účel všetky potrebné opatrenia vo vzťahu k ich vlastnej konkrétnej situácie.
- (53) Každý podnik, ktorý vyrába alebo dováža lieky, si musí vytvoriť mechanizmus, ktorý zabezpečí, aby všetky poskytnuté informácie o lieku boli v súlade so schválenými podmienkami na používanie.
- (54) Aby sa zachovala bezpečnosť používaných liekov, je potrebné zabezpečiť, aby sa systémy dohľadu nad liekmi v spoločenstve sústavne upravovali tak, aby sa zohľadnil vedecký a technický pokrok.
- (55) Je nevyhnutné zohľadniť zmeny vyplývajúce z medzinárodného zosúladenia definícií, terminológie a technického rozvoja v oblasti dohľadu nad liekmi.
- (56) Zvýšené používanie elektronických sietí na odovzdávanie informácií o nežiaducich účinkoch liekov predávaných v spoločenstve umožní príslušným orgánom aktuálne získavať tieto informácie.
- (57) Spoločenstvo má záujem zabezpečiť, aby systémy dohľadu nad centrálnne povolenými liekmi a liekmi povolenými inými postupmi boli zhodné.
- (58) Držitelia povolení na uvedenie na trh majú byť stále zodpovední za prebiehajúcu kontrolu liekov, ktoré umiestňujú na trh.
- (59) Opatrenia, ktoré sú nevyhnutné na uplatňovanie tejto smernice, je potrebné prijať v súlade s rozhodnutím Rady 1999/468/ES z 28. júna 1999, ktorým sa ustanovuje postup na uplatňovanie vykonávacích právomocí delegovaných na Komisiu <sup>(1)</sup>.

- (60) Komisia by mala mať právomoc prijať všetky nevyhnutné zmeny v prílohe I, aby bolo možné zohľadniť vedecký a technický pokrok.
- (61) Táto smernica platí bez toho, aby boli dotknuté povinnosti členských štátov týkajúce sa lehôt na zavedenie smerníc uvedených v prílohe II, časť B,

PRIJALI TÚTO SMERNICU:

## HLAVA I

### VYMEDZENIE POJMOV

#### Článok 1

Na účely tejto smernice majú nasledujúce pojmy takýto význam:

#### 1. *Farmaceutická špecialita:*

Akýkoľvek hotový liek umiestnený na trhu pod osobitným názvom a v osobitnom balení.

#### 2. *Liek:*

Akákoľvek látka alebo kombinácia látok určená na liečenie alebo na predchádzanie chorôb u človeka.

Akákoľvek látka alebo kombinácia látok, ktorá môže byť podávaná človeku s cieľom stanoviť liečebnú diagnózu alebo obnoviť, zlepšiť alebo upraviť fyziologické funkcie u človeka sa tiež považuje za liek.

#### 3. *Látka:*

Akákoľvek hmota bez ohľadu na pôvod:

— ľudský, napr.

ľudská krv a výrobky z ľudskej krvi;

— živočíšny, napr.

mikroorganizmy, celé zvieratá, časti orgánov, zvieracie sekréty, toxíny, výťažky, krvné produkty;

— rastlinný, napr.

mikroorganizmy, rastliny, časti rastlín, rastlinné sekréty, výťažky;

— chemický, napr.

prvky, prírodne sa vyskytujúce chemické látky a chemické výrobky získané chemickou zmenou alebo syntézou.

(<sup>1</sup>) Ú. v. ES L 184, 17. 7. 1999, s. 23.

4. *Imunologické lieky:*

Akýkoľvek liek zložený z vakcín, toxínov, sér alebo alergénových produktov:

(a) k vakcínam, toxínom a séram patria najmä:

- (i) činidlá používané na vyvolanie aktívnej imunity, ako je vakcína cholery, BCG, vakcíny obrny, vakcína kiahní;
- (ii) činidlá používané na diagnostikovanie stavu imunity, zahŕňajúce najmä tuberkulín a PPD tuberkulín, toxíny pre Schickove a Dickove testy, brucelín;
- (iii) činidlá používané na vyvolanie pasívnej imunity, ako je antitoxín záškrtu, protikiahňový globulín, protilymfocytický globulín;

(b) „alergénom“ sa rozumie akýkoľvek liek, ktorého úlohou je zistiť alebo navodiť špecifickú získanú zmenu imunologickej odpovede na alergizujúce činidlo.

5. *Homeopatické lieky:*

Akékoľvek lieky pripravené z produktov, látok alebo zlúčenín nazývaných homeopatický základ v súlade s homeopatickými výrobnými postupmi opísanými v európskom liekopise alebo, ak neexistuje, v liekopise, ktorý sa bežne oficiálne používa v členských štátoch.

Homeopatický liek môže tiež obsahovať viacero látok.

6. *Rádioaktívny liek:*

Akýkoľvek liek, ktorý keď je pripravený na použitie, obsahuje na liečebné účely jeden alebo viac rádionuklidov (rádioaktívnych izotopov).

7. *Rádionuklidový generátor:*

Akýkoľvek systém obsahujúci pevný materský rádionuklid, z ktorého sa tvorí dcérsky rádionuklid, ktorý sa má získať únikom alebo akoukoľvek inou metódou a použije sa v rádioaktívnom lieku.

8. *Rádionuklidová súprava:*

Akýkoľvek prípravok, ktorý sa má novo pripraviť alebo kombinovať s rádionuklidmi v konečnom rádioaktívnom lieku, zvyčajne pred jeho podaním.

9. *Prekurzor rádioaktívneho izotopu (rádionuklidu):*

Akýkoľvek iný rádionuklid vytvorený na rádioaktívne označenie inej látky pred jej podaním.

10. *Liek vyrobený z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy:*

Lieky na základe krvných zložiek, ktoré pripravujú priemyselným spôsobom štátne alebo súkromné ustanovizne, k takýmto liekom patri najmä albumín, koagulačné činidlá a imunoglobulíny ľudského pôvodu.

11. *Nežiaduci účinok:*

Reakcia na liek, ktorá je škodlivá a nežiaduca a ktorá sa vyskytne pri dávkach normálne používaných u ľudí na profylaxiu, diagnostikovanie alebo liečenie choroby, alebo na obnovenie, úpravu alebo zmenu fyziologických funkcií.

12. *Závažný nežiaduci účinok:*

Nežiaduci účinok, ktorý má za následok smrť, ohrozenie života, vyžaduje neodkladnú hospitalizáciu alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie, má za následok trvalú alebo prevažnú invaliditu alebo práceneschopnosť, alebo vrodenú chybu.

13. *Neočakávaný nežiaduci účinok:*

Nežiaduci účinok, ktorého povaha, intenzita alebo dôsledok nie sú zhodné so súhrnnými vlastnosťami výrobku.

14. *Periodická aktualizovaná správa o bezpečnosti:*

Periodická aktualizovaná správa o bezpečnosti obsahujúca záznamy, ktoré sa uvádzajú v článku 104.

15. *Štúdia o bezpečnosti po vydaní povolenia:*

Farmakoepidemiologická štúdia alebo klinická skúška vykonaná v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh, ktorá sa uskutoční s cieľom identifikovať alebo kvantifikovať riziko bezpečnosti liekov vzťahujúce sa na povolený liek.

16. *Zneužívanie liekov:*

Trvalé alebo sporadické úmyselné nadmerné používanie liekov, ktoré je sprevádzané škodlivými fyzickými alebo psychickými účinkami.

17. *Veľkoobchodná distribúcia liekov:*

Všetky činnosti pozostávajúce zo zaobstarania, držania, dodávania alebo vývozu liekov, okrem výdaja liekov verejnosti. Tieto činnosti uskutočňujú výrobcovia alebo ich sklady, dovozcovia, alebo iní veľkoobchodní distributéri alebo s lekárnici a osoby, ktoré sú oprávnené alebo majú povolenie vydávať lieky verejnosti v dotknutom členskom štáte.

18. *Povinnosť verejnej služby:*

Povinnosť uložená veľkoobchodníkom trvale zabezpečovať primeraný sortiment liekov na zabezpečenie požiadaviek určitej geografickej oblasti a doručovať požadované dodávky vo veľmi krátkom čase do celej dotknutej oblasti.

19. *Lekársky predpis:*

Akékoľvek predpísanie lieku osobou odborne oprávnenou na túto činnosť.

20. *Názov lieku:*

Názov daný lieku, ktorý môže byť buď vymysleným názvom, alebo všeobecným alebo vedeckým názvom, spolu s obchodnou značkou alebo názvom výrobcu; pri vymyslenom názve nesmie dochádzať k zámene so všeobecným názvom.

21. *Všeobecný názov:*

Medzinárodný, autorsky nechránený názov, odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou, alebo ak taký názov neexistuje, zvyčajný všeobecný názov.

22. *Síla lieku:*

Obsah aktívnych látok vyjadrený kvantitatívne v jednotke dávky, objemu alebo hmotnosti v závislosti od formy dávky.

23. *Vnútorý obal:*

Nádoba alebo iný obal, ktorý je v priamom styku s liekom.

24. *Vonkajší obal:*

Obal, do ktorého je vložený vnútorný obal.

25. *Označenie:*

Informácia na vnútornom alebo vonkajšom obale.

26. *Príbalový leták:*

Návod na použitie obsahujúci informácie pre používateľov, ktorý je priložený k lieku.

27. *Agentúra:*

Európska agentúra na hodnotenie liekov zriadená nariadením (EHS) č. 2309/93.

28. *Riziko pre verejné zdravotníctvo:*

Všetky riziká viazané na kvalitu, bezpečnosť a účinnosť lieku.

## HLAVA II

## ROZSAH PÔSOBNOSTI

## Článok 2

Ustanovenia tejto smernice sa uplatňujú na priemyselne vyrábané lieky na humánne použitie, ktoré majú byť uvedené na trh v členských štátoch.

## Článok 3

Smernica sa nevzťahuje na:

1. lieky pripravené v lekární podľa lekárskeho predpisu pre jednotlivého pacienta (bežne známe ako magistraliter lieky).
2. lieky, ktoré sú pripravené v lekární podľa liekopisného predpisu a sú určené na podávanie priamo pacientom, ktorých dotknutá lekáreň zásobuje (bežne známe ako liekopisné lieky).
3. lieky určené na výskumné a vývojové skúšky.
4. medziprodukty určené na ďalšie spracovanie autorizovaným výrobcom.
5. rádionuklidy použité v zapečatenej forme.
6. celú krv, plazmu alebo krvné bunky ľudského pôvodu.

## Článok 4

1. Žiadne ustanovenie tejto smernice sa nesmie nijako odchýliť od pravidiel spoločenstva na ochranu osôb podstupujúcich lekárske vyšetrenie alebo liečbu pred žiarením, alebo od pravidiel spoločenstva ustanovujúcich základné bezpečnostné normy pre ochranu zdravia širokej verejnosti a pracovníkov pred nebezpečenstvom ionizujúceho žiarenia.

2. Táto smernica platí bez toho, aby bolo dotknuté rozhodnutie Rady 86/346/EHS z 25. júna 1986 prijímajúce v mene spoločenstva Európsku dohodu o výmene terapeutických látok ľudského pôvodu <sup>(1)</sup>.

3. Ustanovenia tejto smernice neovplyvnia právomoci úradov členských štátov, ani pokiaľ ide o stanovovanie cien liekov, ani pokiaľ ide o ich zaradenie do národných systémov zdravotného poistenia na základe zdravotných, ekonomických alebo sociálnych podmienok.

4. Táto smernica nemá vplyv na uplatňovanie vnútroštátnych právnych predpisov zakazujúcich alebo obmedzujúcich predaj, dodávanie alebo používanie liekov ako napríklad antikoncepčných prostriedkov alebo prostriedkov vyvolávajúcich potrat. Členské štáty oznámia uvedené vnútroštátne právne predpisy Komisii.

#### Článok 5

Členský štát môže, v súlade s platnými právnymi predpismi a s cieľom naplniť osobitné potreby, vylúčiť z ustanovení tejto smernice lieky dodávané na základe objednávky, pripravené v súlade so špecifikáciami oprávneného odborníka v oblasti zdravotnej starostlivosti na použitie pre jeho jednotlivých pacientov a na jeho priamu osobnú zodpovednosť.

### HLAVA III

## UVÁDZANIE NA TRH

### KAPITOLA I

#### Povolenie na uvedenie na trh

#### Článok 6

1. Žiadny liek nesmie byť uvedený na trh členského štátu, pokiaľ preň nebolo vydané povolenie príslušnými úradmi tohto členského štátu v súlade s touto smernicou, alebo nebolo vydané povolenie podľa nariadenia (EHS) č. 2309/93.

2. Povolenie uvedené v odseku 1 sa rovnako vyžaduje aj pre rádionuklidové generátory, rádionuklidové súpravy, prekursory rádionuklidov a rádioaktívne lieky a rádioaktívne lieky pripravované priemyselne.

#### Článok 7

Povolenie na uvedenie na trh sa nevyžaduje pre rádioaktívne lieky pripravené v čase použitia osobou alebo ustanovizňou podľa

vnútroštátnych právnych predpisov, oprávnenou používať takého lieky v schválených zariadeniach zdravotnej starostlivosti výlučne z povolených rádionuklidových generátorov, rádionuklidových súprav alebo rádionuklidových prekursorov v súlade s pokynmi výrobcu.

#### Článok 8

1. Na získanie povolenia na uvedenie lieku na trh bez ohľadu na postup ustanovený nariadením (EHS) č. 2309/93 je potrebné podať žiadosť na príslušný úrad v dotknutom členskom štáte.

2. Povolenie na uvedenie na trh možno udeliť iba žiadateľovi so sídlom v spoločenstve.

3. Žiadosť sa doloží nasledujúcimi údajmi a dokumentmi a podá sa v súlade s prílohou I:

- (a) meno alebo názov právnickej osoby a trvalá adresa žiadateľa, a prípadne adresa výrobcu,
- (b) názov lieku,
- (c) kvalitatívne a kvantitatívne údaje o všetkých zložkách lieku v bežnej terminológii, ale s vylúčením empirických chemických vzorcov, s uvedením medzinárodného autorsky nechráneného názvu odporúčaného Svetovou zdravotníckou organizáciou, ak taký názov existuje,
- (d) opis výrobného postupu,
- (e) terapeutické indikácie, kontraindikácie a nežiaduce účinky,
- (f) dávkovanie, lieková forma, spôsob a cesta podávania a predpokladaný čas stálosti,
- (g) v prípade potreby vysvetlenie ochranných a bezpečnostných opatrení, ktoré treba urobiť pri skladovaní liekov, ich podávaní pacientom a pri likvidácii zvyšných výrobkov, spolu s označením všetkých možných rizík, ktoré liek predstavuje pre životné prostredie,
- (h) opis kontrolných metód použitých výrobcom (kvalitatívna a kvantitatívna analýza zložiek a hotových výrobkov, špeciálne skúšky, napr. skúšky sterility, skúšky na prítomnosť pyrogénnych látok, prítomnosť ťažkých kovov, skúšky stálosti, biologické skúšky a skúšky toxicity, kontroly medziproduktov vykonané v priebehu výrobného procesu),
- (i) výsledky:
  - fyzikálno-chemických, biologických alebo mikrobiologických skúšok,
  - toxikologických a farmakologických skúšok,
  - klinických skúšok,

<sup>(1)</sup> Ú. v. ES L 207, 30. 7. 1986, s. 1.



- (j) súhrnná charakteristika výrobku podľa článku 11, jedna alebo viac vzoriek, alebo modely vonkajšieho obalu a vnútorného obalu lieku spolu s príbalovým letákom,
- (k) dokument potvrdzujúci, že výrobca má v jeho vlastnej krajine povolenie vyrábať lieky,
- (l) kópie všetkých povolení vydaných v iných členských štátoch alebo v tretej krajine na uvedenie lieku na trh spolu so zoznamom tých členských štátov, v ktorých je podaná žiadosť o povolenie v súlade s touto smernicou a je v procese vybavovania. Kópie súhrnnej charakteristiky výrobku navrhnutej žiadateľom v súlade s článkom 11 alebo schválenej príslušným orgánom členského štátu v súlade s článkom 61. Podrobnosti o každom rozhodnutí o zamietnutí povolenia v spoločenstve alebo v tretej krajine a dôvody takého rozhodnutia.
- (ii) alebo, že zložka alebo zložky lieku majú všeobecné liečebné použitie s uznávanými účinkami a s prijateľnou úrovňou bezpečnosti prostredníctvom podrobnej vedeckej bibliografie;
- (iii) alebo, že liek je v podstate podobný ako liek, ktorý je najmenej šesť rokov v spoločenstve povolený v súlade s platnými ustanoveniami spoločenstva a predáva sa v členskom štáte, v ktorom sa žiadosť podáva. Toto obdobie sa predĺži na 10 rokov v prípade liekov s vysokou technologickou úrovňou, ktoré boli povolené podľa postupu ustanoveného v článku 2 ods. 5 smernice Rady 87/22/EHS<sup>(1)</sup>. Okrem toho členský štát môže tiež predĺžiť toto obdobie na 10 rokov jednoduchým rozhodnutím vzťahujúcim sa na všetky lieky predávané na jeho území, keď to považuje za potrebné v záujme verejného zdravotníctva. Členské štáty majú slobodnú voľbu neuplatňovať šesťročné obdobie po vypršaní platnosti patentu chrániaceho originálny liek.

Tieto informácie sa budú pravidelne aktualizovať.

#### Článok 9

Okrem požiadaviek uvedených v článkoch 8 a 10 ods. 1, žiadosť o povolenie na uvedenie rádionuklidového generátora na trh musí obsahovať aj tieto informácie:

- celkový opis systému spolu s podrobným opisom zložiek systému, ktoré môžu ovplyvniť zloženie alebo kvalitu dcérskeho nukleidového prípravku,
- kvalitatívne a kvantitatívne údaje o eluáte alebo o sublimáte.

#### Článok 10

1. Odchýliac sa od článku 8 ods. 3 písm. i) a bez toho, aby bol dotknutý zákon týkajúci sa ochrany priemyselného a obchodného vlastníctva:

(a) Od žiadateľa sa nebude požadovať poskytnúť výsledky toxikologických a farmakologických skúšok ani výsledky klinických skúšok, ak preukáže:

- (i) buď, že daný liek je v podstate podobný ako liek povolený v členskom štáte, na ktorý sa žiadosť vzťahuje, a že držiteľ povolenia na uvedenie na trh originálneho lieku súhlasí, aby sa pri posudzovaní žiadosti odkazovalo na toxikologickú, farmakologickú a/alebo klinickú dokumentáciu uvedenú v zložke o originálnom lieku;

V prípadoch, keď je liek určený na iné terapeutické použitie, ako je použitie iného predávaného lieku, alebo ak sa má podávať iným spôsobom alebo v iných dávkach, musia byť predložené výsledky príslušných toxikologických a farmakologických skúšok a/alebo príslušných klinických skúšok.

- (b) V prípade nových liekov obsahujúcich známe zložky, ktoré doposiaľ neboli používané v kombináciách na liečebné účely, výsledky toxikologických a farmakologických skúšok a klinických skúšok týkajúce sa daných kombinácií musia byť poskytnuté, ale nie je potrebné poskytnúť odkazy na každú jednotlivú zložku.

2. Príloha I sa podobne uplatňuje pri predkladaní podrobnej vedeckej bibliografie podľa odseku 1, písm. a) bodu (ii).

#### Článok 11

Súhrnná charakteristika výrobku musí obsahovať tieto informácie:

1. Názov lieku.
2. Informácia o kvalitatívnom a kvantitatívnom zložení aktívnych látok a pomocných látok, ktorá má podstatný vplyv pre správne podávanie lieku. Použije sa zvyčajný všeobecný názov alebo chemický opis.

(1) Ú. v. ES L 15, 17. 1. 1987, s. 38. Smernica zrušená smernicou 93/41/EHS (Ú. v. ES L 214, 24. 8. 1993, s. 40).

3. Lieková forma.
4. Farmakologické vlastnosti a pokiaľ je táto informácia užitočná pre terapeutické účely, farmakokinetické údaje.
5. Klinické údaje:
  - 5.1. terapeutické indikácie,
  - 5.2. kontraindikácie,
  - 5.3. nežiaduce účinky (frekvencia a závažnosť),
  - 5.4. osobitné bezpečnostné opatrenia pre používanie a, v prípade imunologických liekov, osobitné opatrenia, ktoré musia prijať osoby manipulujúce s takými výrobkami a podávajúce ich pacientom, spolu so všetkými opatreniami, ktoré musí prijať pacient,
  - 5.5. používanie počas tehotenstva a dojčenia,
  - 5.6. interakcia s inými liečivami a iné interakcie,
  - 5.7. dávkovanie a spôsob podávania pre dospelých a prípadne pre deti,
  - 5.8. predávkovanie (symptómy, prvá pomoc, antidotá),
  - 5.9. osobitné varovania,
  - 5.10. účinok na schopnosť viesť motorové vozidlo a pracovať so strojmi.
6. Farmaceutické údaje:
  - 6.1. hlavné prípady nezlučiteľnosti liekov,
  - 6.2. čas stálosti, v prípade potreby po rekonštitúcii lieku alebo po prvom otvorení vnútorného obalu,
  - 6.3. osobitné opatrenia na uchovávanie,
  - 6.4. typ a obsah vnútorného obalu,
  - 6.5. osobitné opatrenia pre zneškodnenie nepoužitých liekov alebo prípadne odpadu z týchto liekov.
7. Meno alebo názov právnickej osoby a trvalá adresa držiteľa povolenia na uvedenie na trh.
8. Podrobné údaje o dozimetrii vnútorného žiarenia v prípade rádioaktívnych liekov.

9. Pri rádioaktívnych liekoch tiež ďalšie podrobné pokyny pre prípravu v čase potreby a kontrolu kvality tohto lieku, a v prípade potreby, maximálny čas uchovávania, počas ktorého každý medziprodukt, ako eluát alebo rádioaktívny liek pripravený na použitie spĺňa požadované špecifikácie.

#### Článok 12

1. Členské štáty prijímú potrebné opatrenia a zabezpečia, aby dokumenty a údaje vymenované v článku 8 ods. 3 písm. h) a i) a v článku 10 ods. 1 písm. a) bod (ii) pred odovzdaním príslušným orgánom vypracovali odborníci, ktorí majú požadovanú odbornú alebo profesionálnu kvalifikáciu. Tieto dokumenty a údaje musia byť podpísané týmito odborníkmi.
2. Povinnosťou odborníkov podľa ich kvalifikácie je:
  - (a) vykonávať úlohy patriace do ich odboru (analýza, farmakológia a podobné experimentálne vedy, klinické skúšky) a objektívne opísať dosiahnuté výsledky (kvalitatívne a kvantitatívne);
  - (b) opísať svoje zistenia v súlade s prílohou I a uviesť najmä:
    - v prípade analytika, či sa liek zhoduje s deklarovávaným zložením a uvedie plné zdôvodnenie kontrolných metód použitých výrobcom;
    - v prípade farmakológa alebo špecialistu s podobnou experimentálnou kompetenciou, toxicitu lieku a zistené farmakologické vlastnosti;
    - v prípade klinického lekára, či bol schopný zistiť účinky na osobách liečených daným liekom, ktoré zodpovedajú údajom, ktoré uvádza žiadateľ v súlade s článkami 8 a 10; či pacient dobre toleruje liek, dávkovanie, ktoré klinický lekár odporúča a všetky kontraindikácie a nežiaduce účinky;
  - (c) v prípade potreby uviesť dôvody použitia bibliografie, ktorá sa uvádza v písm. a) bode (ii) článku 10 ods. 1.
3. Podrobné správy odborníkov sú súčasťou údajov priložených k žiadosti, ktorú žiadateľ podáva na príslušnom úrade.

#### KAPITOLA 2

### Osobitné ustanovenia platné pre homeopatické lieky

#### Článok 13

1. Členské štáty zabezpečia, aby homeopatické lieky vyrobené a umiestnené na trh v rámci spoločenstva boli registrované alebo povolené v súlade s článkami 14, 15 a 16, okrem prípadov, keď

bol výrobok registrovaný alebo povolený podľa vnútroštátneho zákona 31. decembra 1993 alebo pred týmto dňom (a či táto registrácia alebo povolenie bolo alebo nebolo obnovené po tomto dátume). Každý členský štát náležite zohľadní registrácie a povolenia vydané prv iným členským štátom.

2. Členský štát môže nepristúpiť k vytvoreniu osobitného zjednodušeného postupu registrácie homeopatických liekov, ktorý sa uvádza v článku 14. Členský štát o tom musí informovať Komisiu. Tento členský štát povolí na svojom území používanie homeopatických liekov registrovaných v iných členských štátoch v súlade s článkami 14 a 15.

#### Článok 14

1. Iba homeopatické lieky, ktoré splnia všetky nasledujúce podmienky, môžu byť predmetom osobitného zjednodušeného postupu registrácie:

- podávajú sa ústne alebo zvonka,
- na označení lieku ani v žiadnej informácii o ňom sa nenachádza špecifická terapeutická indikácia,
- stupeň zriedenia zaručuje neškodnosť lieku; liek najmä nesmie obsahovať buď viac ako jeden diel na 10 000 dielov materskej tinktúry, alebo viac ako 1/100 najmenej dávky účinnej látky použitej pri alopatii, ktorej prítomnosť v alopatickom lieku má za následok povinnosť predložiť pri výdaji lekárske predpis.

V priebehu registrácie členský štát zatriedi liek podľa výdaja.

2. Kritériá a pravidlá postupu upravené článkom 4 ods. 4, článkom 17 ods. 1 a článkami 22 až 26, 112, 116 a 125 platia podobne na osobitný zjednodušený postup registrácie homeopatických liekov s výnimkou dokazovania terapeutickú účinnosti.

3. Dokazovanie terapeutickú účinnosti sa nevyžaduje pri homeopatických liekoch registrovaných v súlade s odsekom 1 tohto článku, alebo prípadne povolených v súlade s článkom 13 ods. 2.

#### Článok 15

Žiadosť o osobitný zjednodušený postup registrácie sa môže vzťahovať na sériu liekov odvodených z toho istého homeopatického základu alebo základov. K žiadosti sa priložia tieto dokumenty,

ktoré preukážu najmä farmaceutickú kvalitu a homogenosť šarží príslušného lieku:

- vedecký názov alebo iný názov uvedený v liekopise homeopatického základu alebo základov spolu s uvedením rôznych ciest podávania, liekových foriem a stupňov zriedenia, ktoré sa majú registrovať,
- súbor dokumentov opisujúcich na základe vhodnej bibliografie, ako sa homeopatický základ alebo základy získavajú a kontrolujú, a zdôvodňujúcich ich homeopatický charakter,
- dokumentáciu o výrobe a kontrole každej liekovej formy a opis metódy riedenia a dynamizovania,
- povolenie na výrobu dotknutých liekov,
- kópie všetkých registrácií alebo povolení vydaných pre ten istý liek v iných členských štátoch,
- jednu alebo viac vzoriek alebo modelov vonkajšieho a vnútorného obalu lieku, ktorý má byť registrovaný,
- údaje o stálosti lieku.

#### Článok 16

1. Iným homeopatickým liekom ako sú tie, ktoré sú uvedené v článku 14 ods. 1, sa udelí povolenie a označia sa v súlade s článkami 8, 10 a 11.

2. Členský štát môže na svojom území zaviesť alebo ponechať v platnosti osobitné pravidlá pre toxikologické a farmakologické skúšky a klinické skúšky iných homeopatických liekov ako sú tie, ktoré sú uvedené v článku 14 ods. 1, v súlade s pravidlami a charakteristikou homeopatickej praxe v tomto členskom štáte.

V takom prípade dotknutý členský štát oznámi Komisii platné osobitné pravidlá.

3. Hlava IX platí pre homeopatické lieky s výnimkou tých, ktoré sú uvedené v článku 14 ods. 1.

### KAPITOLA 3

#### Postupy pri povoľovaní uvedenia na trh

#### Článok 17

1. Členské štáty prijímú všetky potrebné opatrenia, aby sa proces vydania povolenia na uvedenie lieku na trh ukončil do 210 dní od podania platnej žiadosti.

2. Keď členský štát skonštatuje, že žiadosť o povolenie je už v štádiu aktívneho posudzovania v inom členskom štáte v súvislosti s daným liekom, dotknutý členský štát môže rozhodnúť o pozastavení podrobného posudzovania žiadosti, aby počkal na hodnotiacu správu pripravenú iným členským štátom v súlade s článkom 21 ods. 4.

Dotknutý členský štát informuje iný členský štát a žiadateľa o svojom rozhodnutí pozastaviť podrobné posudzovanie uvedenej žiadosti. Akonáhle iný členský štát ukončí hodnotenie žiadosti a dospeje k rozhodnutiu, postúpi kópiu hodnotiacej správy dotknutému členskému štátu.

#### Článok 18

Keď členský štát dostane informáciu v súlade s článkom 8 ods. 3 písm. l), že iný členský štát udelil povolenie pre liek, ktorý je predmetom žiadosti o povolenie v tomto členskom štáte, tento členský štát bezodkladne požiada úrady členského štátu, ktorý vydal povolenie, aby mu postúpilo hodnotiacu správu, o ktorej sa zmieňuje článok 21 ods. 4.

Do 90 dní od obdržania hodnotiacej správy dotknutý členský štát buď uzná rozhodnutie prvého členského štátu a súhrnné vlastnosti lieku, ako ním boli schválené, alebo, ak sa domnieva, že sú dôvody predpokladať, že povolenie uvedeného lieku môže predstavovať riziko pre zdravie verejnosti, uplatní postupy vysvetlené v článkoch 29 až 34.

#### Článok 19

Pri hodnotení žiadosti podanej v súlade s článkami 8 a 10 ods. 1 príslušný orgán členského štátu:

1. musí overiť, či údaje predložené so žiadosťou vyhovujú uvedeným článkom 8 a 10 ods. 1 a posúdiť, či sú v súlade s podmienkami pre vydanie povolenia na uvedenie lieku na trh.
2. môže podrobiť liek, jeho vstupné suroviny a v prípade potreby jeho medziprodukty alebo iné zložky preskúšaniam v štátnom laboratóriu alebo v laboratóriu určenom na tento účel, aby sa ubezpečil, že kontrolné metódy použité výrobcom a opísané v údajoch priložených k žiadosti v súlade s článkom 8 ods. 3 písm. h) sú uspokojivé.
3. môže v prípade potreby požiadať žiadateľa o doplnenie údajov priložených k žiadosti vo vzťahu k bodom vymenovaným v článkoch 8 ods. 3 a článok 10 ods. 1. Keď príslušný orgán využije túto možnosť, plynutie časového limitu ustanoveného v článku 17 sa pozastaví až do poskytnutia požadovaných

doplnujúcich informácií. Rovnako sa v prípade potreby časový limit predĺži o čas, ktorý žiadateľ potrebuje na podanie ústneho alebo písomného vysvetlenia.

#### Článok 20

Členské štáty prijímajú príslušné opatrenia, aby zabezpečili, že:

- (a) príslušné orgány overia, či výrobcovia a dovozcovia pochádzajúci z tretích krajín sú schopní zabezpečovať výrobu v súlade s údajmi poskytnutými podľa článku 8 ods. 3 písm. d), a/alebo vykonávať kontroly podľa metód opísaných v dokumentoch priložených k žiadosti v súlade s článkom 8 ods. 3 písm. h);
- (b) príslušné orgány môžu vo výnimočných a odôvodnených prípadoch dovoliť výrobcom a dovozcom liekov pochádzajúcim z tretích krajín, aby niektoré štádiá výroby a/alebo niektoré kontroly uvedené v písm. a) pre nich vykonali tretie strany; v takých prípadoch sa aj overovanie príslušným orgánom uskutoční v poverenom zariadení.

#### Článok 21

1. Keď sa vydá povolenie na uvedenie na trh, príslušné orgány dotknutého členského štátu informujú držiteľa o súhrnnej charakteristike výrobku, ako bola nimi schválená.

2. Príslušné orgány prijímajú všetky nevyhnutné opatrenia a zabezpečia, aby informácie uvedené v súhrnnej charakteristike boli v súlade s tými, ktoré boli prijaté pri vydaní povolenia na uvedenie na trh alebo následne po ňom.

3. Príslušné orgány odovzdávajú agentúre kópiu povolenia spolu so súhrnnou charakteristikou výrobku.

4. Príslušné orgány vypracujú hodnotiacu správu a komentár k dokumentom týkajúci sa výsledkov analytických a farmakologických a toxikologických skúšok a klinických skúšok uvedeného lieku. Hodnotiacia správa sa aktualizuje vždy, keď sú k dispozícii nové informácie, ktoré sú dôležité pre hodnotenie kvality, bezpečnosti alebo účinnosti uvedeného lieku.

#### Článok 22

Vo výnimočnej situácii a po porade so žiadateľom môže byť povolenie viazané na splnenie osobitných povinností, ku ktorým patrí:

- uskutočnenie ďalších štúdií po vydaní povolenia,
- oznamovanie nežiaducich účinkov lieku.

Tieto výnimočné rozhodnutia sa môžu prijať len z objektívnych príčin a v odôvodnených prípadoch, na základe niektorého z dôvodov uvedených v časti 4 (G) prílohy I.

### Článok 23

Po vydaní povolenia musí držiteľ povolenia, vo vzťahu k výrobným a kontrolným metódam uvedeným v článku 8 ods. 3 písm. d) a h), zohľadňovať vedecký a technologický pokrok a zaviesť všetky zmeny, ktoré môžu byť nevyhnutné, aby sa liek mohol vyrábať a kontrolovať všeobecne prijatými vedeckými metódami.

Tieto zmeny podliehajú schváleniu príslušným orgánom dotknutého členského štátu.

### Článok 24

Povolenie je platné päť rokov a je možné ho obnoviť na ďalšie päťročné obdobia na základe žiadosti zo strany držiteľa podanej najmenej tri mesiace pred jeho vypršaním a po posúdení dokumentov obsahujúcich najmä podrobné údaje o dohlade nad liekmi a iné informácie dôležité pre sledovanie daného lieku príslušným orgánom.

### Článok 25

Povolenie neovplyvňuje občiansku a trestno-právnu zodpovednosť výrobcu, a prípadne aj držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

### Článok 26

Vydanie povolenia na uvedenie na trh sa zamietne, ak sa po overení údajov a dokumentov vymenovaných v článkoch 8 a 10 ods. 1 dokáže/potvrdí, že:

- (a) liek je za normálnych podmienok používania škodlivý alebo
- (b) jeho terapeutická účinnosť chýba, alebo žiadateľ ju nedostatočne preukáže, alebo
- (c) kvalitatívne a kvantitatívne zloženie nie je také, aké bolo deklarované. Vydanie povolenia sa rovnako zamietne, ak údaje a dokumenty predložené na podporu

žiadosti nie sú v súlade s článkami 8 a 10 ods. 1.

## KAPITOLA 4

### Vzájomné uznávanie povolení

### Článok 27

1. Týmto sa zriaďuje Výbor pre lieky, ďalej len „výbor“, aby sa uľahčilo členským štátom prijímanie spoločných rozhodnutí

o povolení liekov na základe vedeckých kritérií kvality, bezpečnosti a účinnosti a aby sa tým dosiahol voľný pohyb liekov v rámci spoločenstva. Tento výbor je súčasťou agentúry.

2. Okrem iných zodpovedností prenesených naň zo zákona spoločenstva bude výbor hodnotiť všetky otázky týkajúce sa vydávania, zmeny, pozastavenia alebo zrušenia povolení na uvedenie na trh, ktoré mu budú predložené v súlade s touto smernicou.

3. Výbor si vypracuje vlastný rokovací poriadok.

### Článok 28

1. Pred podaním žiadosti o uznanie povolenia na uvedenie na trh držiteľ povolenia informuje členský štát, ktorý vydal predmetné povolenie, (ďalej „referenčný členský štát“), že podáva žiadosť v súlade s touto smernicou a oznámi mu všetky doplnky k pôvodnej dokumentácii; tento členský štát môže požadovať, aby mu žiadateľ poskytol všetky potrebné údaje a dokumenty, aby sa mohlo skontrolovať, či sú predložené dokumentácie identické.

Okrem toho držiteľ povolenia požiada referenčný členský štát, aby pripravil hodnotiacu správu pre dotknutý liek, alebo aby v prípade potreby aktualizoval všetky existujúce hodnotiace správy. Tento členský štát pripraví hodnotiacu správu alebo ju aktualizuje do 90 dní od prijatia žiadosti.

Súčasne s podaním žiadosti v súlade s odsekom 2 postúpi referenčný členský štát hodnotiacu správu členskému štátu alebo členským štátom, ktorých sa žiadosť dotýka.

2. Aby bolo možné získať v súlade s postupom ustanoveným v tejto kapitole uznanie povolenia na uvedenie na trh vydaného jedným členským štátom v jednom alebo vo viacerých iných členských štátoch, držiteľ povolenia podá žiadosť na príslušnom orgáne príslušného členského štátu alebo členských štátov spolu s informáciami a údajmi uvedenými v článkoch 8, 10 ods. 1 a 11. Podá úradné potvrdenie, že dokumentácia je identická s tou, ktorú prijal referenčný členský štát, alebo presne určí všetky doplnky a zmeny, ktoré sa v nej vyskytli. V prípade zmien a doplnkov musí osvedčiť, že súhrnná charakteristika výrobku, ktorú navrhol v súlade s článkom 11, je identická s tou, ktorú prijal referenčný členský štát v súlade s článkom 21. Ďalej osvedčí, že všetky zväzky dokumentácie, ktoré sú súčasťou tohto postupu, sú identické.

3. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh oznámi svoju žiadosť agentúre, informuje ju o dotknutých členských štátoch a o dátume podania žiadosti a pošle jej kópiu povolenia vydaného referenčným členským štátom. Agentúre pošle aj kópie akýchkoľvek iných podobných povolení, ktoré vydali iné členské štáty v súvislosti s dotknutým liekom, a oznámi, či je v súčasnosti nejaká iná žiadosť o povolenie v procese posudzovania v niektorom členskom štáte.

4. Okrem výnimočných prípadov upravených v článku 29 ods. 1, každý členský štát uzná povolenie na uvedenie na trh vydané referenčným členským štátom do 90 dní od prijatia žiadosti a hodnotiacej správy. Členský štát informuje referenčný členský štát, ktorý vydal pôvodné povolenie, ostatné členské štáty dotknuté žiadosťou, agentúru a držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

#### Článok 29

1. Keď členský štát usúdi, že sú dôvody predpokladať, že povolenie na uvedenie daného lieku na trh môže predstavovať riziko pre verejné zdravotníctvo, bezodkladne o tom informuje žiadateľa, referenčný členský štát, ktorý vydal pôvodné povolenie, všetky ďalšie členské štáty, ktorých sa žiadosť dotýka, a agentúru. Členský štát podrobne uvedie svoje dôvody a uvedie, čo treba podniknúť na nápravu nedostatkov v žiadosti.

2. Všetky dotknuté členské štáty sa vynasnažia dosiahnuť dohodu o činnostiach, ktoré sa podniknú v súvislosti so žiadosťou. Žiadateľovi poskytnú príležitosť vyjadriť svoje stanovisko ústne alebo písomne. Ak však členské štáty nedospievajú k dohode v časovom limite určenom v článku 28 ods. 4, bezodkladne oznámia túto vec agentúre, aby sa ňou zaoberal výbor podľa postupu ustanoveného v článku 32.

3. V časovom limite uvedenom v článku 28 ods. 4 poskytnú členské štáty výboru podrobné stanovisko vo veciach, v ktorých neboli schopní dosiahnuť dohodu, ako aj príčiny rozdielnych názorov. Žiadateľovi sa poskytne jedna kópia tejto informácie.

4. Len čo je žiadateľ informovaný, že vec bola ohlásená výboru, okamžite odošle výboru kópiu tejto informácie a údaje uvedené v článku 28 ods. 2.

#### Článok 30

Ak bolo v súlade s článkami 8, 10 ods. 1 a s článkom 11 podaných niekoľko žiadostí o povolenie na uvedenie na trh na konkrétny liek a členské štáty prijali rozdielne rozhodnutia, pokiaľ ide o povolenia na liek alebo na jeho pozastavenie alebo zrušenie, členský štát alebo Komisia, alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa môže obrátiť s vecou na výbor, aby uplatnil postup ustanovený v článku 32.

Dotknutý členský štát, držiteľ povolenia na uvedenie na trh alebo Komisia jasne označí problém, ktorý sa predkladá výboru na posúdenie a v prípade potreby informuje držiteľa.

Členský štát a držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytnú výboru všetky dostupné informácie týkajúce sa danej veci.

#### Článok 31

Členské štáty, Komisia, žiadateľ alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh môžu v osobitných prípadoch, keď ide o záujmy spoločenstva, obrátiť sa s vecou na výbor, aby uplatnil postup upravený v článku 32 predtým, než rozhodne o žiadosti na povolenie na uvedenie na trh, o pozastavení platnosti alebo zrušení povolenia, alebo o akejkoľvek inej zmene podmienok povolenia na uvedenie na trh, ktoré sa zdajú byť nutné, najmä aby sa zohľadnili informácie zhromaždené v súlade s hlavou IX.

Dotknutý členský štát alebo Komisia jasne označí problém, s ktorým sa obracajú na výbor o posúdenie a informuje o tom držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Členské štáty a držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytnú výboru všetky dostupné informácie týkajúce sa uvedeného problému.

#### Článok 32

1. Pri odkazoch na postup opísaný v tomto článku výbor posúdi uvedenú vec a do 90 dní odo dňa, keď mu bola príslušná vec predložená, vydá stanovisko s odôvodnením.

V prípadoch predložených výboru v súlade s článkami 30 a 31 sa však táto lehota môže predĺžiť o 90 dní.

V súrnych prípadoch môže výbor na návrh svojho predsedu odsúhlasiť kratšiu lehotu.

2. Na posúdenie veci môže výbor menovať jedného zo svojich členov, aby pôsobil ako spravodajca. Výbor tiež môže určiť jednotlivých odborníkov, aby mu radili v osobitných otázkach. Pri menovaní expertov výbor definuje ich úlohy a určí časový limit na splnenie týchto úloh.

3. V prípadoch uvedených v článkoch 29 a 30 pred vydaním svojho stanoviska výbor poskytne držiteľovi povolenia na uvedenie na trh príležitosť podať písomné alebo ústne vysvetlenia.

V prípade uvedenom v článku 31 môže byť držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiadaný podať vysvetlenie osobne, ústne alebo písomnou formou.

Ak to výbor považuje za vhodné, môže pozvať ktorúkoľvek inú osobu, aby pred ním poskytla informácie týkajúce sa danej veci.

Výbor môže pozastaviť plynutie časového limitu uvedeného v odseku 1, aby umožnil držiteľovi povolenia na uvedenie na trh, aby si pripravil vysvetlenia.

4. Agentúra bezodkladne informuje držiteľa povolenia na uvedenie na trh v prípade, keď stanovisko výboru je, že:

- žiadosť nespĺňa kritériá pre povolenie alebo
- súhrnnú charakteristiku výrobku navrhnutú žiadateľom je potrebné doplniť, alebo
- povolenie sa vydá len za istých podmienok vzhľadom na podmienky, ktoré sa považujú za podstatné pre bezpečné a účinné používanie lieku, vrátane dohľadu nad liekmi, alebo
- povolenie na uvedenie na trh je potrebné pozastaviť, zmeniť alebo zrušiť.

Do 15 dní od prijatia stanoviska môže držiteľ povolenia na uvedenie na trh písomne oznámiť agentúre svoj úmysel odvolať sa. V takom prípade doručí agentúre podrobné dôvody na odvolanie do 60 dní od prijatia stanoviska. Do 60 dní od prijatia dôvodov odvolania výbor posúdi, či má svoje stanovisko revidovať a závery odvolacieho konania sa priložia k hodnotiacej správe uvedenej v odseku 5.

5. Do 30 dní od prijatia konečného stanoviska ho agentúra doručí výboru a členským štátom, Komisii a držiteľovi povolenia na uvedenie na trh spolu so správou o priebehu hodnotenia lieku a s uvedením dôvodov záverov hodnotenia.

V prípade kladného stanoviska v prospech vydania alebo ponechania povolenia na umiestnenie dotknutého lieku na trhu sa k stanovisku priložia tieto dokumenty:

- (a) návrh súhrnnej charakteristiky výrobku, ako sa uvádza v článku 11;
- (b) podmienky, ktoré majú vplyv na povolenie v zmysle odseku 4.

### Článok 33

Do 30 dní od prijatia stanoviska Komisia pripraví návrh rozhodnutia, ktoré sa prijme vo vzťahu k žiadosti, zohľadňujúc pritom zákon spoločenstva.

V prípade návrhu rozhodnutia, ktoré predpokladá udelenie povolenia na uvedenie na trh sa priložia dokumenty uvedené v článku 32 ods. 5 písm. a) a b).

Keď návrh rozhodnutia výnimočne nie je v súlade so stanoviskom agentúry, Komisia tiež priloží podrobné vysvetlenie príčin vzniknutých rozdielov.

Návrh rozhodnutia sa doručí členským štátom a žiadateľovi.

### Článok 34

1. Konečné rozhodnutie o žiadosti sa prijme v súlade s postupom uvedeným v článku 121 ods. 2.
2. Rokovací poriadok stáleho výboru ustanoveného článkom 121 ods. 1 sa upraví tak, aby zohľadňoval úlohy, ktoré mu vyplývajú podľa tejto kapitoly.

Tieto úpravy sú nasledujúce:

- s výnimkou prípadov uvedených v treťom odseku článku 33, stanovisko stáleho výboru sa vyhotovuje písomne,
- každému členskému štátu sa poskytne najmenej 28 dní na doručenie písomného vyjadrenia k návrhu rozhodnutia Komisii,
- každý členský štát môže s uvedením podrobného odôvodnenia písomne požiadať, aby návrh rozhodnutia prerokoval stály výbor.

Keď sa podľa poňatia Komisie vyskytnú písomné vyjadrenia členského štátu, z ktorých vyplynú nové dôležité otázky vedeckej a technickej povahy, ktoré neboli prednesené v stanovisku agentúry, predseda odročí konanie a vráti žiadosť späť agentúre na ďalšie posúdenie.

Ustanovenia potrebné na uplatnenie tohto odseku prijme Komisia v súlade s postupom uvedeným v článku 121 ods. 2.

3. Rozhodnutie podľa odseku 1 sa doručí dotknutým členským štátom a oznámi sa držiteľovi povolenia na uvedenie na trh. Členské štáty buď udelia, alebo zrušia povolenie na uvedenie na trh, alebo zmenia podmienky povolenia na uvedenie na trh v zhode s rozhodnutím do 30 dní od jeho oznámenia. Informujú o tom Komisiu a agentúru.

### Článok 35

1. Každá žiadosť držiteľa povolenia na uvedenie na trh o zmenu povolenia na uvedenie na trh, ktoré bolo vydané v súlade s ustanoveniami tejto kapitoly, sa predloží všetkým členským štátom, ktoré predtým povolili dotknutý liek.

Komisia po porade s agentúrou prijme potrebné opatrenia na vyhodnotenie zmien podmienok povolenia na uvedenie na trh.

K týmto opatreniam patrí oznamovací systém alebo správne konanie týkajúce sa nepatrných zmien a presné definovanie pojmu „nepatrná zmena“.

Tieto opatrenia prijme Komisia formou vykonávacieho nariadenia v súlade s postupom uvedeným v článku 121 ods. 2.

2. V prípade zmierovacieho konania (arbitráže) predloženého Komisii, na uskutočnenie zmien v povolení na uvedenie na trh platí podobne postup ustanovený v článkoch 32, 33 a 34.

#### Článok 36

1. Keď členský štát usúdi, že zmena povolenia na uvedenie ne trh, ktoré bolo vydané v súlade s ustanoveniami tejto kapitoly, alebo pozastavenie jeho platnosti, alebo zrušenie je nevyhnutné z dôvodu ochrany verejného zdravia, dotknutý členský štát sa bezodkladne obráti v tejto veci na agentúru, aby uplatnila postupy ustanovené v článkoch 32, 33 a 34.

2. Bez toho, aby boli dotknuté ustanovenia článku 31, vo výnimočných prípadoch, keď je na ochranu verejného zdravia rozhodujúca rýchlosť konania, môže členský štát pozastaviť uvádzanie na trh a používanie dotknutého lieku na svojom území až do prijatia definitívneho rozhodnutia. Komisiu a ostatné členské štáty informuje o dôvodoch svojho konania najneskôr v nasledujúci pracovný deň.

#### Článok 37

Články 35 a 36 platia podobne na lieky povolené členskými štátmi po vydaní stanoviska výboru v súlade s článkom 4 smernice 87/22/EHS pred 1. januárom 1995.

#### Článok 38

1. Agentúra uverejní výročnú správu o uskutočňovaní postupov ustanovených v tejto kapitole a túto správu doručí Európskemu parlamentu a Rade ako informáciu.

2. Do 1. januára 2001 Komisia uverejní podrobný prehľad o uskutočňovaní postupov ustanovených v tejto kapitole a navrhne všetky zmeny a doplnky, ktoré môžu byť potrebné na zdokonalenie týchto postupov.

Na základe podmienok uvedených v zmluve Rada rozhodne o návrhu Komisie do jedného roka od jeho predloženia.

#### Článok 39

Ustanovenia uvedené v článkoch 27 až 34 sa nevzťahujú na homeopatické lieky uvedené v článku 16 ods. 2.

## HLAVA IV

### VÝROBA A DOVOZ

#### Článok 40

1. Členské štáty prijímajú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili, že výroba liekov na ich území sa uskutočňuje na základe držby povolenia. Toto povolenie na výrobu sa vyžaduje bez ohľadu na to, že lieky sa vyrábajú na vývoz.

2. Povolenie uvedené v odseku 1 sa vyžaduje na kompletnú aj čiastkovú výrobu, aj na rôzne procesy rozdeľovania, balenia alebo prezentácie.

Toto povolenie sa však nevyžaduje na prípravu, rozdeľovanie alebo na zmeny balenia alebo prezentácie výlučne pre maloobchodné dodávky, keď tieto činnosti vykonávajú lekárnici v lekárňach alebo osoby s legálnym povolením vykonávať tieto činnosti v členských štátoch.

3. Povolenie uvedené v odseku 1 sa vyžaduje aj na dovoz z tretích krajín do členského štátu; Táto hlava a článok 118 sa vzťahujú rovnakým spôsobom na takýto dovoz, ako aj na výrobu.

#### Článok 41

Na získanie povolenia na výrobu musí žiadateľ splniť aspoň tieto požiadavky:

- (a) špecifikovať lieky a liekové formy, ktoré sa majú vyrábať alebo dovážať, a tiež miesto, kde sa budú vyrábať a/alebo kontrolovať;
- (b) mať na výrobu alebo dovoz vyššie uvedených výrobkov vyhovujúce a vhodné priestory, technické zariadenia a kontrolné vybavenie, ktoré vyhovujú zákonným požiadavkám platným v dotknutom členskom štáte pre výrobu aj kontrolu a skladovanie liekov v súlade s článkom 20;
- (c) mať k dispozícii služby aspoň jednej kvalifikovanej osoby v zmysle článku 48.

Žiadateľ poskytne údaje o splnení vyššie uvedených podmienok vo svojej žiadosti.

#### Článok 42

1. Príslušný orgán členského štátu vydá povolenie na výrobu iba po overení správnosti údajov poskytnutých podľa článku 41 prostredníctvom šetrenia, ktoré vykonajú jeho agenti.

2. Aby sa zabezpečilo splnenie požiadaviek uvedených v článku 41, vydanie povolenia môže byť podmienené splnením istých povinností uložených buď pri vydaní povolenia, alebo v neskoršom termíne.



3. Povolenie platí len pre priestory špecifikované v žiadosti a na lieky a liekové formy špecifikované v tej istej žiadosti.

#### Článok 43

Členské štáty prijímajú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili, že proces vydávania povolenia na výrobu nebude trvať dlhšie ako 90 dní odo dňa, kedy príslušný orgán prijal žiadosť.

#### Článok 44

Ak držiteľ povolenia na výrobu požiadava o zmenu ktoréhokoľvek údajov uvedeného v písm. a) a b) prvého odseku článku 41, lehota na vybavenie tejto žiadosti nesmie byť dlhšia ako 30 dní. Vo výnimočných prípadoch sa lehota môže predĺžiť na 90 dní.

#### Článok 45

Príslušný orgán členského štátu môže požadovať od žiadateľa ďalšie informácie týkajúce sa údajov, ktoré poskytol podľa článku 41 a kvalifikovanej osoby podľa článku 48; keď si príslušný orgán uplatní toto právo, uplatnenie časového limitu uvedeného v článkoch 43 a 44 sa pozastaví, kým nebudú poskytnuté požadované údaje.

#### Článok 46

Držiteľ povolenia na výrobu je prinajmenšom povinný:

- mať k dispozícii služby zamestnancov, ktorí spĺňajú zákonné požiadavky platné v dotknutom členskom štáte, pokiaľ ide o výrobu aj kontrolu;
- nakladať s povolenými liekmi iba v súlade s právnymi predpismi dotknutého členského štátu;
- vopred oznámiť príslušnému orgánu akúkoľvek zamýšľanú zmenu ktoréhokoľvek z údajov poskytnutých podľa článku 41; príslušný orgán bude v každom prípade okamžite informovaný o neočakávanej výmene kvalifikovanej osoby uvedenej v článku 48;
- kedykoľvek umožniť agentom príslušného orgánu dotknutého členského štátu prístup do jeho priestorov;
- umožniť kvalifikovanej osobe uvedenej v článku 48 vykonávať si povinnosti, napríklad tým, že jej dá k dispozícii všetky potrebné zariadenia a vybavenie;
- byť v súlade so zásadami a pravidlami správnej výrobných praxe liekov, ako ich ustanovuje právo spoločenstva.

#### Článok 47

Zásady a pravidlá správnej výrobných praxe pre lieky uvedené v článku 46 písm. f) sa prijímajú vo forme smernice v súlade s postupom uvedeným v článku 121 ods. 2

Komisia uverejní podrobné pravidlá v zhode s týmito zásadami a podľa potreby ich reviduje, aby zohľadňovali technický a vedecký pokrok.

#### Článok 48

1. Členské štáty prijímajú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili, že držiteľ povolenia na výrobu bude mať trvale a sústavne k dispozícii služby aspoň jednej kvalifikovanej osoby, v súlade s podmienkami ustanovenými v článku 49, ktorá je zodpovedná najmä za vykonávanie povinností špecifikovaných v článku 51.

2. Ak držiteľ povolenia osobne spĺňa podmienky ustanovené v článku 49, môže on sám prevziať zodpovednosť uvedenú v odseku 1.

#### Článok 49

1. Členské štáty zabezpečia, aby kvalifikovaná osoba uvedená v článku 48 spĺňala minimálne podmienky kvalifikácie uvedené v odsekoch 2 a 3.

2. Kvalifikovaná osoba musí vlastniť diplom, osvedčenie alebo doklad o úradne uznanej kvalifikácii udeleného po absolvovaní univerzitného štúdia alebo štúdia považovaného dotknutým členským štátom za rovnocenné, a ktoré zahŕňa najmenej štyri roky teoretického a praktického štúdia v niektorej z nasledujúcich vedeckých disciplín: farmácia, medicína, veterinárna medicína, chémia, farmaceutická chémia a farmaceutická technológia, biológia.

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

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

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

- aplikovaná fyzika
- všeobecná a anorganická chémia

- organická chémia
- analytická chémia
- farmaceutická chémia, vrátane analýzy liekov
- všeobecná a aplikovaná biochémia (lekárska)
- fyziológia
- mikrobiológia
- farmakológia
- farmaceutická technológia
- toxikológia
- farmakognózia (štúdium zloženia a účinkov prírodných účinných látok rastlinného a živočíšneho pôvodu).

Štúdium týchto predmetov má byť vyvážené tak, aby dotknutá osoba mohla splniť povinnosti špecifikované v článku 51.

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

3. Kvalifikovaná osoba musí mať aspoň dvojročné praktické skúsenosti v jednom alebo dvoch podnikoch, ktoré majú povolenie vyrábať lieky, v kvalitatívnej analýze liekov, kvantitatívnej analýze účinných látok a v skúšaní a kontrole potrebnej na zabezpečenie kvality liekov.

Dĺžka praxe sa môže skrátiť o jeden rok, keď univerzitné štúdium trvá najmenej päť rokov a o jeden a pol roka, keď štúdium trvá najmenej šesť rokov.

#### Článok 50

1. Osoba vykonávajúca činnosť osoby uvedenej v článku 48 od doby uplatňovania smernice 75/319/EHS v členskom štáte bez toho, aby spĺňala ustanovenia článku 49, je spôsobilá pokračovať vo vykonávaní týchto činností v dotknutom štáte.

2. Držiteľ diplomu, osvedčenia alebo iného dokladu o úradne uznannej kvalifikácii udeleného po ukončení univerzitného štúdia – alebo štúdia, ktoré sa v dotknutom členskom štáte uznáva za rovnocenné – vo vedeckej disciplíne, ktorá mu umožňuje vykonávať činnosť osoby, ako sa uvádza v článku 48, v súlade so zákonmi daného štátu, môže – ak začal štúdium pred 21. májom 1975 – sa považovať za kvalifikovaného vykonávať v tomto štáte svoje povinnosti osoby uvedenej v článku 48 za podmienky, že

sa touto činnosťou zaoberal najmenej dva roky pred 21. májom 1985 po oznámení tejto smernice v jednom alebo vo viacerých podnikoch, ktoré majú povolenie na výrobu: pri kontrole výroby a/alebo kvalitatívnej a kvantitatívnej analýze účinných látok a pri potrebnom skúšaní a kontrole, aby sa zabezpečila kvalita liekov, pod dohľadom osoby uvedenej v článku 48.

Ak dotknutá osoba nadobudla praktické skúsenosti uvedené v prvom pododseku pred 21. májom 1965, musí, v súlade s podmienkami uvedenými v prvom pododseku, absolvovať ešte jeden rok praxe bezprostredne pred vykonávaním tejto činnosti.

#### Článok 51

1. Členské štáty prijímú všetky nevyhnutné opatrenia, aby zabezpečili, že kvalifikovaná osoba uvedená v článku 48, bez toho, aby bol dotknutý jej vzťah s držiteľom povolenia na výrobu, bude v kontexte postupov uvedených v článku 52 zodpovedná za zabezpečenie:

- (a) v prípade liekov vyrábaných v dotknutom členskom štáte, že každá šarža lieku bola vyrobená a skontrolovaná v súlade so zákonmi platnými v danom členskom štáte a v súlade s požiadavkami povolenia na uvedenie na trh;
- (b) v prípade liekov prichádzajúcich z tretích krajín, že každá vyrobená šarža lieku prešla v štáte, z ktorého sa dováža, úplnou kvalitatívnou analýzou, kvantitatívnou analýzou aspoň všetkých účinných zložiek a všetkými ostatnými skúškami alebo kontrolami potrebnými pre zabezpečenie toho, že kvalita lieku bude v súlade s požiadavkami povolenia na uvedenie na trh.

Šarže liekov, ktoré prešli takouto kontrolou v niektorom členskom štáte, sú vyňaté z kontrol, ak sa predávajú v inom členskom štáte, a prikladá sa k nim správa o kontrole podpísaná kvalifikovanou osobou.

2. V prípade liekov dovezených z tretej krajiny, keď spoločenstvo s vyvážajúcou krajinou urobilo príslušné opatrenia, ktorými zabezpečilo, že výrobca lieku používa normy správnej výrobnéj praxe minimálne rovnocenné s normami ustanovenými v spoločenstve, a že kontroly uvedené v písm. b) prvého pododseku odseku 1 sa uskutočnili vo vyvážajúcej krajine, môže byť kvalifikovaná osoba zbavená zodpovednosti za vykonávanie týchto kontrol.

3. Vo všetkých prípadoch a najmä, keď sa lieky uvoľňujú do predaja, kvalifikovaná osoba musí osvedčiť v registri alebo v rovnocennom dokumente určenom na tento účel, že každá vyrobená šarža je v súlade s ustanoveniami tohto článku; uvedený register alebo rovnocenný dokument sa musí s prebiehajúcou činnosťou

aktualizovať a musí byť k dispozícii agentom príslušného orgánu v priebehu obdobia, ktoré je určené v ustanoveniach dotknutého členského štátu, a v každom prípade najmenej päť rokov.

#### Článok 52

Členské štáty zabezpečia, aby sa plnili povinnosti kvalifikovaných osôb uvedené v článku 48 buď prostredníctvom vhodných správnych opatrení, alebo prostredníctvom profesionálneho kódexu správania, ktorý sa bude na tieto osoby vzťahovať.

Členské štáty môžu urobiť opatrenia na dočasné odvolanie takejto osoby pri začatí správneho alebo disciplinárneho konania proti nej za neplnenie si povinností.

#### Článok 53

Ustanovenia tejto hlavy platia aj na homeopatické lieky.

### HLAVA V

#### OZNAČOVANIE A PRÍBALOVÝ LETÁK

#### Článok 54

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

- názov lieku nasledovaný všeobecným názvom, keď výrobok obsahuje iba jednu účinnú látku a ak jeho názov je vymyslený názov; keď je liek dostupný vo viacerých liekových formách a/alebo viacerých silách), lieková forma a/alebo sila (batoľa, dieťa, dospelý podľa potreby) musí byť súčasťou názvu lieku;
- vymenovanie účinných látok vyjadrené kvalitatívne a kvantitatívne na jednotku dávky alebo podľa spôsobu podania na daný objem alebo hmotnosť, pričom sa použijú ich všeobecné názvy;
- lieková forma a obsah v jednotkách hmotnosti, objemu alebo počtu dávok vo výrobku;
- zoznam pomocných látok, o ktorých sa vie, že majú známy účinok alebo efekt a sú obsiahnuté v pokynoch uverejnených podľa článku 65. Ak je však výrobok určený na injekčné podávanie alebo topický alebo očný prípravok, musia byť uvedené všetky pomocné látky;
- spôsob a v prípade potreby aj cesta podávania;
- osobitné varovanie, že liek sa musí uchovávať mimo dosahu detí;

- osobitné varovanie, ak to je potrebné kvôli samotnému lieku;
- dátum trvanlivosti zrozumiteľným spôsobom (mesiac/rok);
- osobitné opatrenia pre uchovávanie, ak existujú;
- osobitné opatrenia pre zneškodňovanie nepoužitých liekov, resp. odpadu vzniknutého z liekov;
- meno a adresa držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh;
- číslo povolenia na uvedenie lieku na trh;
- číslo výrobnej šarže;
- pokyny o používaní lieku pre prípad samoliečby.

#### Článok 55

1. Údaje ustanovené v článkoch 54 a 62 musia byť uvedené na iných vnútorných obaloch, ako tých, na ktoré sa vzťahujú odseky 2 a 3.

2. Na vnútorných obaloch, ktoré majú formu blistrového balenia a sú umiestnené vo vonkajšom obale, ktorý spĺňa požiadavky ustanovené v článkoch 54 a 62 musia byť uvedené minimálne nasledujúce údaje.

- názov lieku podľa článku 54 písm. a),
- meno držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh,
- dátum trvanlivosti,
- číslo šarže.

3. Na malých vnútorných obaloch, na ktorých sa nedajú uviesť údaje ustanovené v článkoch 54 a 62 musia byť uvedené minimálne nasledujúce údaje:

- názov lieku a prípadne sila a cesta podávania,
- spôsob podávania,
- dátum trvanlivosti,
- číslo šarže,
- obsah v jednotkách hmotnosti, objemu alebo v kusových jednotkách.

#### Článok 56

Údaje uvedené v článkoch 54, 55 a 62 musia byť jasne čitateľné, zrozumiteľné a neodstrániteľné.

## Článok 57

Bez ohľadu na článok 60, členské štáty môžu vyžadovať používanie istých foriem označovania liečivých výrobkov, čo umožní zistiť:

- cenu lieku,
- podmienky hradenia organizáciami sociálneho zabezpečenia,
- právny stav pre výdaj pacientovi v súlade s hlavou VI,
- totožnosť a pravosť.

## Článok 58

Vloženie príbalového letáka do balenia všetkých liekov je povinné, pokiaľ všetky informácie požadované článkami 59 a 62 nie sú priamo uvedené na vonkajšom obale alebo na vnútornom obale.

## Článok 59

1. Príbalový leták sa vypracuje v súlade so súhrnnou charakteristikou výrobku; musí obsahovať údaje v tomto poradí:

## (a) na identifikáciu lieku:

- názov lieku, po ňom nasleduje všeobecný názov, ak výrobok obsahuje iba jednu účinnú látku a ak má vymyslený názov; keď je liek dostupný vo viacerých liekových formách a/alebo viacerých koncentráciách, lieková forma a/alebo koncentrácia (napr. batola, dieťa, dospelý) musí byť súčasťou názvu lieku,
- úplné vymenovanie účinných látok a pomocných látok vyjadrené kvalitatívne a vymenovanie účinných látok vyjadrené kvantitatívne s použitím ich všeobecných názvov v prípade každej prezentácie výrobku,
- lieková forma a obsah v jednotkách hmotnosti, objemu alebo počtu dávok výrobku v prípade každej prezentácie výrobku,
- farmako-terapeutická skupina alebo typ pôsobenia v pojmoch pre pacienta jasne zrozumiteľných,
- meno a adresa držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a výrobcu;

## (b) terapeutické indikácie;

## (c) zoznam informácií, ktoré sú dôležité pred začatím užívania lieku:

- kontraindikácie,
- príslušné opatrenia pre používanie,
- formy vzájomného pôsobenia s inými liekmi a iné vzájomné vplyvy  
(napr. s alkoholom, tabakom, potravinami), ktoré môžu ovplyvniť účinok lieku,

## — osobitné varovania;

## tento zoznam musí:

- zohľadňovať špeciálne podmienky niektorých kategórií používateľov (napr. deti, tehotné alebo dojčiace ženy, starých ľudí, osoby so zvláštnymi patologickými podmienkami),
- v prípade potreby uvádzať možné účinky na schopnosť viesť motorové vozidlá alebo pracovať so strojmi,
- detailne uvádzať tie pomocné látky, o ktorých vedomosť je dôležitá pre bezpečné a účinné používanie lieku, a nachádzajú sa v pokynoch uverejnených podľa článku 65;

## (d) potrebné a zvyčajné pokyny pre správne používanie, najmä:

- dávkovanie,
- spôsob podávania a v prípade potreby aj cestu podávania,
- frekvencia podávania, v prípade potreby s určením vhodného času, kedy sa liek môže alebo musí podať,

## a, prípadne, podľa povahy výrobku:

- dĺžku liečenia, keď je obmedzená,
- pokyny pre prípad predávkovania (napr. príznaky, prvá pomoc),
- pokyny pre prípad, ak nebola užitá jedna alebo viac dávok,
- v prípade potreby informácia o riziku prerušenia užívania;

## (e) opis nežiaducich účinkov, ktoré sa môžu vyskytnúť pri normálnom používaní lieku a, v prípade potreby, pokyny pre takýto prípad; pacient musí byť výslovne vyzvaný, aby svojmu

lekárovi alebo lekárnikovi oznámil akýkoľvek nežiaduci účink, ktorý nie je uvedený v letáku;

#### Článok 62

(f) odkaz na dátum trvanlivosti vyznačený na obale s:

- varovaním proti používaniu výrobku po uvedenom dátume,
- v prípade potreby osobitné pokyny pre uchovávanie,
- v prípade potreby varovanie proti niektorým viditeľným prejavom znehodnotenia;

(g) dátum poslednej revízie príbalového letáku.

2. Bez ohľadu na odsek 1 písm. b), príslušný orgán môže rozhodnúť, že niektoré terapeutické indikácie nebudú uvedené v príbalovom letáku, v prípadoch, keď by šírenie tejto informácie mohlo mať vážne nevýhody pre pacienta.

#### Článok 60

Členské štáty nesmú zakázať ani brániť uvedeniu lieku na trh na svojom území z dôvodov súvisiacich s označením alebo s príbalovým letákom, keď tieto vyhovujú požiadavkám tejto hlavy.

#### Článok 61

1. Pri požiadaní o povolenie na uvedenie na trh sa predloží orgánom príslušným na vydanie povolenia na uvedenie na trh jedna alebo viac vzoriek alebo modelov vonkajšieho obalu a vnútorného obalu lieku spolu s návrhom príbalového letáka.

2. Príslušný orgán odmietne vydať povolenie na uvedenie na trh, ak označenie alebo príbalový leták nezodpovedajú ustanoveniam tejto hlavy, alebo ak nie sú v súlade s údajmi uvedenými v súhrnnej charakteristike výrobku.

3. Všetky navrhnuté zmeny vzhľadu označenia alebo príbalového letáka, ktorými sa zaoberá táto hlava a nesúvisia so súhrnnou charakteristikou výrobku, musia byť predložené orgánu príslušnému na vydávanie povolení uvedenie na trh. Ak príslušný orgán nenaмиeta proti navrhovaným zmenám do 90 dní od oznámenia požiadavky, môže žiadateľ zmeny uskutočniť.

4. Skutočnosť, že príslušný orgán neodmietne vydať povolenie na uvedenie na trh podľa odseku 2 alebo zmenu označenia alebo príbalového letáka podľa odseku 3, nemení všeobecnú zákonnú zodpovednosť výrobcu alebo prípadne držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Vonkajší obal a príbalový leták môžu obsahovať symboly alebo piktogramy určené na objasnenie niektorých informácií uvedených v článkoch 54 a 59 ods. 1 a iné informácie zhodujúce sa so súhrnnou charakteristikou výrobku, ktoré sú užitočné pre zdravotnú výchovu, s výnimkou akéhokoľvek prvku reklamnej povahy.

#### Článok 63

1. Údaje pre označovanie vymenované v článkoch 54, 59 a 62 sa uvádzajú v úradnom jazyku alebo jazykoch členského štátu, v ktorom sa výrobok uvádza na trh.

Prvý pododsek nebráni, aby tieto údaje boli uvedené v niekoľkých jazykoch za predpokladu, že vo všetkých jazykoch sa uvádzajú tie isté údaje.

2. Príbalový leták musí byť napísaný spôsobom jasným a zrozumiteľným pre používateľov a musí byť jasne čitateľný v úradnom jazyku alebo jazykoch členského štátu, v ktorom sa liek uvádza na trh.

Prvý pododsek nebráni, aby bol príbalový leták vytlačený v niekoľkých jazykoch za predpokladu, že vo všetkých jazykoch sa uvádzajú tie isté údaje.

3. Príslušné orgány môžu vyňať označovanie a príbalové letáky vybraných liekov z povinnosti uvádzať niektoré údaje a povinnosti uvádzať príbalový leták v úradnom jazyku alebo jazykoch členského štátu, v ktorom sa výrobok uvádza na trh, keď príslušný produkt nie je určený na výdaj pacientovi na samostatné podávanie.

#### Článok 64

Keď sa ustanovenia tejto hlavy nedodržiavajú a upozornenie dotknutej osoby ostalo bez účinku, príslušné orgány členských štátov môžu pozastaviť platnosť povolenia na uvedenie na trh do času, kým označenie a príbalový leták dotknutého lieku nebudú uvedené do súladu s požiadavkami tejto hlavy.

#### Článok 65

V prípade potreby Komisia uverejní pokyny týkajúce sa najmä:

- formulácie niektorých osobitných varovaní pri niektorých kategóriách liekov,
- potreby osobitných informácií pre samoliečenie,
- čitateľnosti údajov pri označovaní lieku a v príbalovom letáku,

- metód identifikácie a overovania pravosti liekov,
- zoznamu pomocných látok, ktoré sa musia uvádzať pri označovaní lieku, a spôsobu, akým musia byť tieto pomocné látky uvedené.

Tieto pokyny sa prijímajú formou smernice v súlade s postupom uvedeným v článku 121 ods. 2.

#### Článok 66

1. Vonkajší obal a kontajner liekov obsahujúcich rádionuklidy musí byť označený v súlade s nariadeniami pre bezpečnú dopravu rádioaktívnych materiálov, ktoré ustanovila Medzinárodná agentúra pre atómovú energiu. Označenie musí okrem toho byť v zhode s ustanoveniami vysvetlenými v odsekoch 2 a 3.

2. Na štítku na ochrannom obale musia byť uvedené údaje uvedené v článku 54. Okrem toho označenie na ochrannom obale musí úplne vysvetliť kódovanie použité na nádobu, a v prípade potreby uvádzať množstvo rádioaktivity v dávke alebo v nádobe a počet kapsúl pre daný čas a deň, alebo počet mililitrov v kontajneri v prípade kvapalín.

3. Označenie nádoby musí obsahovať nasledujúce údaje:

- názov alebo kód lieku, vrátane názvu alebo chemickej značky rádionuklidu,
- číslo šarže a dátum trvanlivosti,
- medzinárodný symbol rádioaktivity,
- meno výrobcu,
- množstvo rádioaktivity podľa odseku 2.

#### Článok 67

Príslušný orgán zabezpečí, aby bol podrobný leták s pokynmi priložený v baleniach rádioaktívnych liekov, rádionuklidových generátorov, rádionuklidových súprav alebo rádionuklidových prekursorov. Text tohto letáku musí byť v súlade s ustanoveniami článku 59. Okrem toho leták musí obsahovať všetky opatrenia, ktoré musí prijať používateľ a pacient počas prípravy a podávania lieku, a osobitné opatrenia pre zneškodňovanie obalu a jeho nepoužitého obsahu.

#### Článok 68

Bez toho, aby boli dotknuté ustanovenia článku 69, homeopatické lieky musia byť označené v súlade s ustanoveniami tejto hlavy a na štítkoch sa jasnou a čitateľnou formou uvedie informácia o ich homeopatickej povahe.

#### Článok 69

1. Okrem jasného uvedenia slov „homeopatický liek“ na štítku, a v prípade potreby aj na príbalovom letáku sa, pri liekoch uvedených v článku 14 ods. 1, uvádzajú len nasledujúce informácie:

- vedecký názov základu alebo základov doplnený stupňom zriadenia, používajúc symboly liekopisu používané v súlade s článkom 1 ods. 5,
  - meno a adresa držiteľa registrácie a prípadne výrobcu,
  - spôsob podávania a v prípade potreby cesta podávania,
  - dátum trvanlivosti, jasne a presne (mesiac, rok),
  - lieková forma,
  - obsah predajného modelu,
  - osobitné opatrenia pre uchovávanie, ak existujú,
  - osobitné varovanie týkajúce sa lieku, ak to je potrebné,
  - číslo výrobnej šarže,
  - registračné číslo,
  - „homeopatický liek bez schválených terapeutických indikácií“,
  - varovanie, ktoré odporúča používateľovi poradiť sa s lekárom, ak symptómy počas užívania lieku pretrvávajú.
2. Bez ohľadu na odsek 1 členské štáty môžu požadovať používanie istých typov označovania, aby na nich boli uvedené:
- cena lieku,
  - podmienky preplácania organizáciami sociálneho zabezpečenia.

#### HLAVA VI

#### TRIEDENIE LIEKOV

#### Článok 70

1. Keď sa udelí povolenie na uvedenie na trh, príslušné orgány určia zatriedenie lieku ako:

- liek viazaný na lekársky predpis,
- liek neviazaný na lekársky predpis.

Na tento účel sa použijú kritériá ustanovené v článku 71 ods. 1.

2. Príslušné orgány môžu stanoviť podkategórie liekov, ktoré môžu byť vydávané len na lekársky predpis. V takom prípade vychádzajú z tejto klasifikácie:

- (a) lieky na obnoviteľný alebo neobnoviteľný lekársky predpis;
- (b) lieky viazané na osobitný lekársky predpis;
- (c) lieky viazané na obmedzený lekársky predpis vyhradené na používanie v niektorých špecializovaných zariadeniach.

#### Článok 71

1. Lieky sú viazané na lekársky predpis, keď:

- môžu predstavovať priamo alebo nepriamo nebezpečenstvo, aj keď sa používajú správne, ak sa užívajú bez lekárskeho dozoru, alebo
- sa často a vo veľkom rozsahu používajú nesprávne a v dôsledku toho predstavujú priame alebo nepriame nebezpečenstvo pre ľudské zdravie, alebo
- obsahujú látky alebo preparáty z nich, ktorých pôsobenie a/alebo nežiaduce účinky vyžadujú ďalší výskum, alebo
- zvyčajne ich predpisuje lekár na parenterálne podanie.

2. Pri zostavovaní podkategórie liekov viazaných na osobitný lekársky predpis členské štáty zohľadnia tieto faktory:

- liek obsahuje, v nevyňatom množstve látku klasifikovanú ako omamná látka alebo psychotropná látka v zmysle platných medzinárodných dohôd, ako sú dohovory Organizácie spojených národov z roku 1961 a 1971, alebo
- liek môže pri nesprávnom použití predstavovať významné riziko liečebného zneužitia, viesť k návyku alebo závislosti, alebo môže byť zneužitý na nelegálne účely, alebo
- liek obsahuje látku, ktorá sa z dôvodu svojej novosti alebo vlastností môže považovať za patriacu do skupiny uvedenej v druhej zarážke ako preventívne opatrenie.

3. Pri zostavovaní podkategórie liekov viazaných na obmedzený lekársky predpis členské štáty zohľadnia tieto faktory:

- liek kvôli svojim farmakologickým vlastnostiam alebo pre novosť, alebo v záujme verejného zdravotníctva, je vyhradený na liečbu, ktorá sa môže uskutočňovať iba v nemocničnom prostredí,
- liek sa používa pri liečbe stavov, ktoré musia byť diagnostikované v nemocničnom prostredí, alebo v ustanovizniach s primeraným diagnostickým vybavením, napriek tomu, že podávanie a sledovanie sa môže uskutočniť aj inde, alebo
- liek je určený pre ambulantných pacientov, ale jeho používanie môže vyvolať veľmi závažné nežiaduce účinky, ktoré si vyžadujú predpis vypracovaný podľa požiadaviek špecialistu a špeciálny dozor počas celej liečby.

4. Príslušný orgán môže upustiť od uplatňovania odsekov 1, 2 a 3 so zreteľom na:

- (a) maximálnu jednotlivú dávku, maximálnu dennú dávku, koncentráciu (silu), liekovú formu, niektoré typy balenia; a/alebo
- (b) iné okolnosti používania, ktoré špecifikoval.

5. Ak príslušný orgán nezaradí lieky do podkategórií uvedených v článku 70 ods. 2, bez ohľadu na to zohľadní kritériá uvedené v odsekoch 2 a 3 tohto článku pri určovaní, či niektorý liek bude zatriedený ako liek viazaný iba na lekársky predpis.

#### Článok 72

Liekmí vydávanými bez lekárskeho predpisu sú tie, ktoré nespĺňajú kritériá vymenované v článku 71.

#### Článok 73

Príslušné orgány vypracujú zoznam liekov, ktoré sú na ich území viazané na lekársky predpis, s uvedením v prípade potreby kategórie triedenia. Tento zoznam budú každoročne aktualizovať.

#### Článok 74

Pri príležitosti päťročného obnovovania povolenia na uvedenie na trh alebo, keď sa príslušné orgány dozvedia nové skutočnosti, prehodnotia a podľa potreby doplnia zatriedenie lieku uplatnením kritérií vymenovaných v článku 71.

## Článok 75

Každý rok členské štáty oznámia Komisii a ostatným členským štátom zmeny, ktoré boli vykonané v zozname uvedenom v článku 73.

## HLAVA VII

## VEĽKOOBCHODNÁ DISTRIBÚCIA LIEKOV

## Článok 76

Bez toho, aby bol dotknutý článok 6, členské štáty prijímú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili, že sa na ich území rozširujú iba také lieky, na ktoré bolo vydané povolenie na uvedenie na trh v súlade so zákonmi spoločenstva.

## Článok 77

1. Členské štáty prijímú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili, že veľkoobchodná distribúcia liekov bude viazaná na vlastnenie povolenia na vykonávanie veľkoobchodnej distribučnej činnosti s liekmi, v ktorom sa uvádza miesto, pre ktoré je platné.

2. Keď osoby, ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti môžu tiež podľa vnútroštátneho zákona vykonávať veľkoobchodnú distribučnú činnosť, vzťahuje sa na tieto osoby povinnosť vlastniť povolenie ustanovená v odseku 1.

3. Vlastníctvo povolenia na výrobu zahŕňa povolenie na veľkoobchodnú distribúciu liekov, na ktoré sa toto povolenie vzťahuje. Vlastníctvo povolenia na vykonávanie činnosti veľkoobchodného distribútora liekov neoslobodzuje od povinnosti vlastniť povolenie na výrobu a spĺňať podmienky ustanovené v tomto ohľade, dokonca aj v prípadoch, keď sú výroba alebo dovoz druhoradé.

4. Na požiadanie zo strany Komisie alebo ktoréhokoľvek členského štátu, členské štáty poskytnú všetky príslušné informácie týkajúce sa jednotlivých povolení, ktoré vydali podľa odseku 1.

5. Vykonávanie kontrol osôb vlastniacich povolenie vykonávať veľkoobchodnú distribučnú činnosť s liekmi a inšpekcie ich priestorov je v kompetencii členského štátu, ktorý vydal povolenie.

6. Členský štát, ktorý vydal povolenie uvedené v odseku 1, pozastaví platnosť tohto povolenia alebo ho zruší, ak sa prestanú plniť podmienky povolenia. Bezodkladne o tom informuje ostatné členské štáty a Komisiu.

7. Ak niektorý členský štát nadobudne názor, vo vzťahu k osobe vlastniacej povolenie vydané iným členským štátom podľa podmienok uvedených v odseku 1, že podmienky povolenia sa neplnia, alebo sa už neplnia, bezodkladne o tom informuje

Komisiu a ostatné dotknuté členské štáty. Tieto štáty prijímú potrebné opatrenia a informujú Komisiu a prvý členský štát o prijatých rozhodnutiach a o dôvodoch týchto rozhodnutí.

## Článok 78

Členské štáty zabezpečia, aby čas potrebný na proces vybavovania žiadosti o povolenie na veľkoobchodnú distribúciu nepresiahol 90 dní odo dňa, kedy príslušný orgán dotknutého členského štátu žiadosť dostal.

Príslušný orgán môže v prípade potreby požadovať, aby žiadateľ poskytol všetky potrebné informácie týkajúce sa podmienok povolenia. Keď orgán využije túto možnosť, lehota stanovená v prvom odseku sa pozastaví, kým požadované doplňujúce údaje nebudú poskytnuté.

## Článok 79

Pre získanie povolenia na distribúciu musia žiadatelia spĺňať minimálne tieto požiadavky:

- (a) musia mať k dispozícii vhodné priestory, zariadenia a vybavenie, aby zabezpečili správne uchovávanie a distribúciu liekov;
- (b) musia mať personál, a najmä kvalifikovanú osobu určenú ako zodpovedného pracovníka, ktorý spĺňa podmienky ustanovené právnymi predpismi dotknutého členského štátu;
- (c) musia sa zaviazat, že splnia povinnosti im uložené podľa podmienok článku 80.

## Článok 80

Držitelia povolenia na distribúciu musia spĺňať minimálne tieto požiadavky:

- (a) musia kedykoľvek sprístupniť priestory, zariadenia a vybavenie uvedené v článku 79 písm. a) osobám zodpovedným za ich inšpekciu;
- (b) musia dostávať dodávky liekov iba od osôb, ktoré samy vlastnia povolenie na distribúciu, alebo ktoré sú oslobodené od povinnosti vlastniť takúto povolenie podľa článku 77 ods. 3;
- (c) musia dodávať lieky iba osobám, ktoré samy vlastnia povolenie na distribúciu, alebo ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti v dotknutom členskom štáte;



- (d) musia mať pripravený plán pre mimoriadne situácie, podľa ktorého zabezpečia účinné stiahnutie z trhu, nariadené príslušnými orgánmi alebo uskutočnené v spolupráci s výrobcom alebo držiteľom povolenia na uvedenie dotknutého lieku na trh;
- (e) musia viesť záznamy buď formou faktúr o nákupe a predaji, alebo v počítači, alebo akoukoľvek inou formou, v ktorých sa uvádzajú, o každej prijatej alebo odoslanej zásielke lieku, aspoň tieto údaje:
- dátum,
  - názov lieku,
  - prijaté alebo dodané množstvo,
  - meno a adresa dodávateľa alebo prípadne príjemcu;
- (f) musia uchovať záznamy uvedené pod písm. e) k dispozícii príslušným orgánom na účel inšpekcie po dobu piatich rokov;
- (g) musia dodržiavať zásady a pravidlá správnej veľkoobchodnej distribučnej praxe liekov, ako sú ustanovené v článku 84.

#### Článok 81

Vzhľadom na dodávky liekov lekárnikom a osobám, ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti, členské štáty neuložia držiteľom povolenia na distribúciu, ktoré vydal iný členský štát, žiadnu povinnosť, a najmä povinnosť verejnej služby, ktorá je prísnejšia ako povinnosti uložené osobám, ktorým oni sami vydali povolenie vykonávať rovnocenné činnosti.

Uvedené povinnosti musia byť okrem toho oprávnené, v súlade so zmluvou, z dôvodu ochrany verejného zdravia a musia byť primerané vo vzťahu k cieľom tejto ochrany.

#### Článok 82

Pri dodávkach liekov osobe, ktorá má povolenie alebo je oprávnená vydávať lieky verejnosti v dotknutom členskom štáte musí veľkoobchodný distributér vlastiaci povolenie prikladať dokument, v ktorom je možné overiť:

- dátum,
- názov a liekovú formu lieku,
- dodané množstvo,
- meno a adresu dodávateľa a odosielateľa.

Členské štáty prijímú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili, že osoby, ktoré majú povolenie alebo sú oprávnené vydávať lieky verejnosti budú schopné poskytnúť informácie, ktoré umožnia zistiť odbytovú cestu každého lieku.

#### Článok 83

Ustanovenia tejto hlavy nebránia uplatňovaniu prísnejších požiadaviek ustanovených členskými štátmi vo vzťahu k veľkoobchodnej distribúcii:

- omamných látok alebo psychotropných látok na svojom území,
- liekov vyrobených z krvi,
- imunologických liekov,
- rádioaktívnych liekov.

#### Článok 84

Komisia uverejní pokyny pre správnu veľkoobchodnú distribučnú prax. Z tohto dôvodu sa poradí s Výborom pre lieky a s Farmaceutickým výborom založeným na základe rozhodnutia Rady 75/320/EHS <sup>(1)</sup>.

#### Článok 85

Ustanovenia tejto hlavy platia pre homeopatické lieky s výnimkou tých, ktoré sú uvedené v článku 14 ods. 1.

### HLAVA VIII

#### REKLAMA

#### Článok 86

1. Na účely tejto hlavy, „reklama liekov“ zahŕňa akúkoľvek formu podomového oboznamovania, agitačnú činnosť alebo podnecovanie smerujúce k podpore predpisovania, vydávania, predaja alebo spotreby lieku; rozumie sa ňou najmä:

- reklama liekov u širokej verejnosti,
- reklama liekov u osôb kvalifikovaných na ich predpisovanie alebo vydávanie,
- návštevy lekárskech zástupcov zabezpečujúcich odbyt liečiv u osôb kvalifikovaných na predpisovanie liekov,
- dodávanie vzoriek,

<sup>(1)</sup> Ú. v. ES L 187, 9. 6. 1975, s. 23.

- poskytovanie podnetov smerujúcich k predpisovaniu alebo dodávaniu liekov, ako sú dary, ponuky alebo prísľuby akéhokoľvek prospechu alebo mimoriadnej odmeny, či peňažnej alebo vecnej, s výnimkou tých, ktorých hodnota je minimálna,
- sponzorovanie propagačných stretnutí, na ktorých sa zúčastňujú osoby kvalifikované na predpisovanie alebo vydávanie liekov,
- sponzorovanie vedeckých kongresov, na ktorých sa zúčastňujú osoby kvalifikované na predpisovanie alebo vydávanie liekov, a najmä s tým súvisiace preplácanie ich cestovných a ubytovacích výloh.

2. Táto hlava sa nevzťahuje na:

- označovanie a príbalové letáky, ktoré sú predmetom ustanovení hlavy V,
- korešpondenciu, ktorá môže byť doplnená materiálom nepropagačnej povahy, potrebná na zodpovedanie nejakej osobitnej otázky týkajúcej sa konkrétneho lieku,
- faktické, informatívne oznamy a odkazový materiál týkajúci sa napríklad zmien balenia, varovaní pred nežiaducimi účinkami ako súčasť všeobecných preventívnych opatrení pri liekoch, obchodných katalógoch a cenníkoch, za podmienky, že neobsahujú žiadne informácie o liekoch,
- vyhlásenia týkajúce sa ľudského zdravia alebo chorôb, za podmienky, že v nich nie je žiadny odkaz, ani nepriamy, na lieky.

#### Článok 87

1. Členské štáty zakážu akúkoľvek reklamu liekov, na ktoré nebolo vydané povolenie na odbyt v súlade so zákonmi spoločenstva.
2. Reklama lieku sa musí v každej časti zhodovať s údajmi uvedenými v súhrnnej charakteristike výrobku.
3. Reklama liekov:
  - musí podporovať racionálne používanie lieku prostredníctvom objektívnej prezentácie a bez zveličovania jeho vlastností,
  - nesmie byť zavádzajúca.

#### Článok 88

1. Členské štáty zakážu reklamu pre širokú verejnosť na lieky, ktoré:
  - sú dostupné len s lekársym predpisom v súlade s hlavou VI,
  - obsahujú psychotropné látky alebo omamné látky, ako boli uvedené v dohovorech Organizácie spojených národov z rokov 1961 a 1971.

- sa nesmú propagovať na širokej verejnosti v súlade s druhým pododsekom odseku 2.

2. Na širokej verejnosti sa smú propagovať lieky, ktoré sú na základe svojho zloženia a účelu určené a navrhnuté na použitie bez zásahu praktického lekára na diagnostické účely alebo na predpisovanie, alebo sledovanie liečby, v prípade potreby s poradenstvom lekárnik.

Členské štáty zakážu uvádzanie v reklame pre širokú verejnosť terapeutické indikácie ako sú:

- tuberkulóza,
- pohlavne prenosné choroby,
- iné vážne infekčné ochorenia,
- rakovina a iné nádorové ochorenia,
- chronická nespavosť,
- cukrovka a iné metabolické ochorenia.

3. Členské štáty majú možnosť zakázať na svojom území reklamu liekov pre širokú verejnosť, ktoré sú preplácané.

4. Zákaz uvedený v odseku 1 neplatí pre očkovačie kampane uskutočnené spoločnosťami z odvetvia a schválené príslušnými orgánmi členských štátov.

5. Zákaz uvedený v odseku 1 platí bez toho, aby bol dotknutý článok 14 smernice 89/552/EHS.

6. Členské štáty zakážu priamu distribúciu liekov verejnosti spoločnosťami z odvetvia na propagačné účely; v osobitných prípadoch však môžu povoliť takú distribúciu na iné účely.

#### Článok 89

1. Bez toho, aby bol dotknutý článok 88, každá reklama lieku na verejnosti musí:

- (a) byť zostavená tak, aby bolo jasné, že správa je reklamou, a aby sa výrobok dal jasne rozpoznať ako liek;
- (b) obsahovať minimálne tieto údaje:
  - názov lieku, ako aj všeobecný názov, ak liek obsahuje iba jednu účinnú látku,

- informácie potrebné na správne používanie lieku,
- výslovnú a čitateľnú výzvu na starostlivé prečítanie pokynov na príbalovom letáku, alebo prípadne na vonkajšom obale.

2. Členské štáty môžu rozhodnúť, že reklama lieku pre širokú verejnosť môže bez ohľadu na odsek 1 obsahovať iba názov lieku, ak ide výlučne o pripomenutie.

#### Článok 90

Reklama lieku pre širokú verejnosť nesmie obsahovať žiadny prvok, ktorý:

- (a) vyvoláva dojem, že lekárska konzultácia alebo chirurgický zákrok je nepotrebný, najmä ponúknutím diagnózy alebo navrhnutím liečenia poštou;
- (b) vyvoláva dojem, že účinky užívania lieku sú zaručené, nie sú sprevádzané žiadnymi nežiaducimi účinkami, alebo sú lepšie alebo rovnaké, ako účinky inej liečby alebo lieku;
- (c) tvrdí, že zdravie subjektu je možné zlepšiť užívaním lieku;
- (d) tvrdí, že zdravie subjektu je možné ovplyvniť neužívaním lieku; tento zákaz neplatí pre očkovacie kampane uvedené v článku 88 ods. 4;
- (e) je zameraný výlučne alebo hlavne na deti;
- (f) týka sa odporúčaní vedcov, odborníkov v oblasti zdravia alebo osôb, ktoré nepatria ani k jednej z týchto skupín, ale pre svoju popularitu môžu podporiť spotrebu liekov;
- (g) tvrdí, že liek je potravina, kozmetický alebo iný spotrebný výrobok;
- (h) tvrdí, že bezpečnosť alebo účinnosť lieku spočíva v tom, že je prírodný;
- (i) môže prostredníctvom opisu alebo podrobnej reprezentácie anamnézy viesť k mylnému samourčeniu diagnózy;
- (j) odkazuje neprimerane, alarmujúco alebo klamlivo na tvrdenie vyliečenia;

(k) používa nesprávnym, alarmujúcim alebo zavádzajúcim spôsobom zobrazenia zmien v ľudskom tele, spôsobené ochorením alebo zranením, alebo pôsobením lieku na ľudské telo alebo na jeho časti;

(l) uvádza, že lieku bolo udelené povolenie na uvedenie na trh.

#### Článok 91

1. Akákoľvek reklama lieku určená osobám kvalifikovaným na predpisovanie alebo vydávanie týchto výrobkov musí obsahovať:

- základné informácie zhodné so súhrnnou charakteristikou výrobku;
- zatriedenie lieku podľa jeho výdaja.

Členské štáty tiež môžu vyžadovať, aby takáto reklama obsahovala predajnú cenu alebo smernú cenu rôznych prezentácií a podmienky preplácania orgánmi sociálneho zabezpečenia.

2. Členské štáty môžu rozhodnúť, že reklama lieku u osôb kvalifikovaných na predpisovanie alebo vydávanie takýchto výrobkov môže, bez ohľadu na odsek 1, obsahovať iba názov lieku, ak ide výlučne o pripomenutie.

#### Článok 92

1. Celá dokumentácia týkajúca sa lieku, ktorý sa odovzdáva ako súčasť propagácie tohto výrobku osobám kvalifikovaným na jeho predpisovanie alebo vydávanie, musí obsahovať minimálne údaje vymenované v článku 91 ods. 1 a uvádzať dátum, kedy bola vypracovaná alebo naposledy revidovaná.

2. Všetky informácie obsiahnuté v dokumentácii uvedenej v odseku 1 musia byť presné, aktuálne, overiteľné a dostatočne úplné, aby príjemcovi umožnili urobiť si vlastný názor na terapeutickú hodnotu predmetného lieku.

3. Cenové ponuky, rovnako ako tabuľky a iné ilustračné prvky prevzaté z lekárskeho časopisu alebo iných vedeckých prác a použité v dokumentácii uvedenej v odseku 1, musia byť reprodukovateľné verne a musia byť presne uvedené pramene.

#### Článok 93

1. Lekárski zástupcovia dostanú vhodný výcvik od firmy, ktorá ich zamestnáva a musia mať dostatočné vedecké vedomosti, aby boli schopní poskytnúť čo najpresnejšie a najkompletnejšie informácie o lieku, ktorý propagujú.

2. Počas každej návštevy lekárske zástupcovia odovzdajú alebo dajú k dispozícii osobám, ktoré navštívili, súhrnnú charakteristiku každého lieku, ktorý predstavujú, a ak to dovoľujú právne predpisy členského štátu, spolu s podrobnými údajmi o cene a o podmienkach preplácania, ako je uvedené v článku 91 ods. 1.

3. Lekárski zástupcovia odovzdajú vedeckej službe uvedenej v článku 98 ods. 1 všetky informácie o použití lieku, ktorý propagujú, so zvláštnym odkazom na všetky nežiaduce reakcie, ktoré im ohlásili osoby, ktoré navštívili.

#### Článok 94

1. Keď sa lieky propagujú u osôb kvalifikovaných na ich predpisovanie alebo na ich vydávanie, nesmú sa týmto osobám dodávať, ponúkať ani sľubovať žiadne dary, peňažné ani vecné výhody, ani prospech, pokiaľ nie sú nízkej ceny a relevantné pre lekársku alebo lekárnickú prax.

2. Pohostenie pri propagácii predaja musí vždy byť na primeranej úrovni a druhotné vo vzťahu k hlavnému účelu stretnutia, a nesmie sa týkať iných osôb okrem odborníkov z oblasti zdravotníctva.

3. Osoby kvalifikované na predpisovanie alebo vydávanie liekov nesmú vyžadovať, ani prijať žiadny podnet zakázaný podľa odseku 1 alebo v rozpore s odsekom 2.

4. Odseky 1, 2 a 3 nemajú vplyv na zavedené opatrenia a obchodnú prax v členských štátoch, čo sa týka sa cien, obchodnej marže a zliav.

#### Článok 95

Ustanovenia článku 94 ods. 1 nebránia ponúknuť priamo alebo nepriamo pohostenie na podujatiach s čisto profesionálnym a vedeckým cieľom; takéto pohostenie musí vždy byť na primeranej úrovni a je druhoradé vo vzťahu k hlavnému, vedeckému cieľu stretnutia; nesmie sa týkať iných osôb okrem odborníkov z oblasti zdravotníctva.

#### Článok 96

1. Bezplatné vzorky sa poskytnú výnimočne iba osobám kvalifikovaným na ich predpisovanie a za týchto podmienok:

- (a) počet vzoriek každého lieku na predpis na každý rok je obmedzený;
- (b) všetky dodávky vzoriek sa uskutočnia na písomnú žiadosť predpisujúceho agenta, podpísanú a s uvedeným dátumom;

(c) dodávané vzorky musia byť evidované a musia mať primeraný systém kontroly;

(d) každá vzorka musí byť identická s najmenším balením na trhu;

(e) každá vzorka musí mať nápis „bezplatná lekárska vzorka – nepredajné“ alebo iné znenie s rovnakým významom;

(f) ku každej vzorke je priložená kópia súhrnnej charakteristiky výrobku;

(g) dodávať sa nesmú žiadne vzorky liekov obsahujúce psychotropné látky alebo omamné látky v zmysle medzinárodných dohovorov, ako sú dohovory Organizácie spojených národov z rokov 1961 a 1971.

2. Členské štáty môžu zaviesť ďalšie obmedzenia na distribúciu niektorých liekov.

#### Článok 97

1. Členské štáty zabezpečia primerané a účinné metódy sledovania reklamy liekov. Tieto metódy, ktoré môžu byť založené na systéme predchádzajúcej kontroly, musia v každom prípade obsahovať právnu úpravu, podľa ktorej osoby alebo organizácie, ktoré sa podľa vnútroštátnych právnych predpisov považujú za osoby, ktoré majú oprávnený záujem na zakázaní akejkoľvek reklamy, ktorá nie je v súlade s touto hlavou, môžu podať súdnu žalobu proti takej reklame, alebo obrátiť sa vo veci takej reklamy na príslušný správny orgán, aby buď rozhodol o sťažnosti, alebo aby začal príslušné súdne konanie.

2. Podľa právnych ustanovení uvedených v odseku 1, členské štáty prenesú na súdy alebo správne orgány právomoci, ktoré im umožnia, v prípadoch, keď sú takéto opatrenia nevyhnutné, zohľadniť všetky záujmy, najmä však verejný záujem:

— nariadiť ukončenie alebo začať príslušné súdne konanie vo veci vydania príkazu na ukončenie klamlivej reklamy, alebo

— ak klamlivá reklama ešte nebola uverejnená, ale uverejnenie sa bezprostredne blíži, nariadiť zakázanie alebo začať príslušné súdne konanie vo veci zákazu takeého uverejnenia,

dokonca bez dôkazu o skutočnej strate, škode, úmysle alebo nedbalosti na strane propagátora.

3. Členské štáty podniknú opatrenia, aby opatrenia uvedené v druhom pododseku boli prijaté v skrátenom konaní, buď s prechodným účinkom, alebo s definitívnym účinkom.

Každý členský štát sám rozhodne, ktorú z dvoch možností uvedených v prvom pododseku si zvolí.

4. Členské štáty môžu preniesť na súdy alebo správne orgány právomoci, ktoré im umožnia, s cieľom odstrániť pokračujúce účinky klamlivej reklamy, ktorej ukončenie bolo nariadené konečným rozhodnutím:

- žiadať uverejnenie tohto rozhodnutia v plnom znení alebo v časti a v takej forme, akú považujú za primeranú,
- žiadať okrem toho uverejnenie vyhlásenia o náprave.

5. Odseky 1 až 4 nevyklúčujú dobrovoľnú kontrolu reklamy liekov samoregulačnými orgánmi a okrem súdneho alebo správneho konania, uvedeného v odseku 1, obrátenie sa na také orgány, ak je konanie pred takými orgánmi možné.

#### Článok 98

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vytvorí vo svojom podniku vedeckú službu, ktorá bude mať na starosti informácie o liekoch, ktoré uvádza na trh.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má tieto povinnosti:

- sprístupniť alebo odovzdať orgánom alebo úradom zodpovedným za sledovanie reklamy liekov vzorku každej reklamy vychádzajúcej z jeho podniku, spolu s vyhlásením o osobách, ktorým je určená, o spôsobe šírenia a o dátume prvého šírenia,
- zabezpečiť súlad reklamy liekov svojho podniku s požiadavkami tejto hlavy,
- overiť, či lekárski zástupcovia, ktorých zamestnáva jeho podnik boli primerane odborne zaškolení a plnia povinnosti im uložené v článku 93 ods. 2 a 3,
- poskytnúť orgánom alebo úradom zodpovedným za sledovanie reklamy liekov informácie a pomoc, o ktoré požiadajú pri výkone svojej zodpovednosti,
- zabezpečiť, aby sa rozhodnutia orgánov a úradov zodpovedných za sledovanie reklamy liekov zrealizovali bezodkladne a v plnej miere.

#### Článok 99

Členské štáty prijímajú príslušné opatrenia na zabezpečenie uplatňovania ustanovení tejto hlavy a najmä stanovia, aké tresty sa uložia, ak sa ustanovenia prijaté na vykonávanie tejto hlavy porušia.

#### Článok 100

Na reklamu homeopatických liekov uvedených v článku 13 ods. 2 a v článku 14 ods. 1 sa vzťahujú ustanovenia tejto hlavy s výnimkou článku 87 ods. 1.

Na reklamu týchto liekov sa však môžu použiť iba informácie špecifikované v článku 69 ods. 1.

Okrem toho každý členský štát môže na svojom území zakázať akúkoľvek reklamu homeopatických liekov uvedených v článku 13 ods. 2 a článku 14 ods. 1.

### HLAVA IX

#### DOHLAD NAD LIEKMI (FARMAKOBDELOSŤ)

#### Článok 101

Členské štáty prijímajú príslušné opatrenia, aby podnietili lekárov a iných zdravotníckych pracovníkov, aby hlásili podozrenie na nežiaduce účinky príslušným orgánom.

Členské štáty môžu uložiť lekárom a iným zdravotníckym pracovníkom povinnosti súvisiace s hlásením podozrenia na závažné alebo neočakávané nežiaduce účinky, najmä v prípade, keď je toto hlásenie jednou z podmienok povolenia na uvedenie na trh.

#### Článok 102

Aby sa zabezpečilo prijatie príslušných regulačných rozhodnutí, týkajúcich sa liekov povolených v rámci spoločenstva, so zreteľom na informácie získané o nežiaducich účinkoch liekov pri normálnych podmienkach použitia, členské štáty ustanovia systém dozoru nad liekmi. Tento systém sa využíva na zhromažďovanie informácií užitočných pre dozor nad liekmi, zameraný hlavne na nežiaduce účinky u ľudí, a na vedecké vyhodnocovanie týchto informácií.

Tieto informácie sa porovnávajú s údajmi o spotrebe liekov.

Tento systém tiež zohľadní všetky dostupné informácie o nesprávnom používaní alebo zneužívaní liekov, ktoré môžu mať vplyv na hodnotenie ich prospešnosti a rizík.

#### Článok 103

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh musí mať trvale a nepretržite k dispozícii primerane kvalifikovanú osobu zodpovednú za dozor nad liekmi (farmakobdelosť).

Táto kvalifikovaná osoba je zodpovedná za:

- (a) vybudovanie a udržiavanie systému, pomocou ktorého sa zabezpečí, že informácie o všetkých podozreniach na nežiaduce účinky, ktoré sa nahlásia personálu spoločnosti a lekárskeho zástupcom, sa zhromaždia a porovnajú, aby boli prístupné aspoň na jednom mieste v rámci spoločenstva;
- (b) prípravu správ uvedených v článku 104 pre príslušné orgány, v takej forme akú tieto orgány stanovujú, v súlade s pokynmi uvedenými v článku 106 ods. 1;
- (c) zabezpečenie rýchlej a úplnej informácie na každú požiadavku od príslušných orgánov na poskytnutie doplňujúcich informácií potrebných pre hodnotenie prospešnosti alebo rizík lieku, vrátane poskytnutia informácií o objeme predaja alebo o počte liekov predpísaných na lekárske predpis;
- (d) poskytnutie akýchkoľvek ďalších informácií príslušným orgánom, ktoré sú dôležité pre vyhodnotenie prospešnosti a rizík liekov, vrátane príslušných informácií o štúdiách bezpečnosti po vydaní povolenia.

#### Článok 104

1. Od držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa žiada viesť podrobné záznamy o všetkých podozreniach na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli buď v spoločenstve, alebo v tretej krajine.

2. Od držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa žiada zaznamenávať a bezodkladne hlásiť všetky podozrenia na závažné nežiaduce účinky, o ktorých sa dozvie od zdravotníckeho pracovníka, príslušnému orgánu členského štátu, na ktorého území sa incident vyskytol, v žiadnom prípade nie neskôr ako 15 kalendárnych dní po obdržaní informácie.

3. Od držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa žiada zaznamenávať a bezodkladne hlásiť všetky podozrenia na závažné nežiaduce účinky, ktoré spĺňajú kritériá pre nahlásenie v súlade s pokynmi uvedenými v článku 106 ods. 1, o ktorých sa dá dôvodne predpokladať, že o nich vedel, príslušnému orgánu členského štátu, na ktorého území sa prípad vyskytol, v žiadnom prípade nie neskôr ako 15 kalendárnych dní po obdržaní informácie.

4. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zabezpečí, aby všetky podozrenia na závažné a neočakávané nežiaduce účinky vyskytujúce sa na území tretej krajiny, o ktorých sa dozvie od zdravotníckych pracovníkov, boli bezodkladne hlásené v súlade s pokynmi uvedenými v článku 106 ods. 1, aby boli dostupné agentúre a príslušným orgánom členských štátov, v ktorých je tento liek povolený, v žiadnom prípade nie neskôr ako 15 kalendárnych dní po obdržaní informácie.

5. V prípade liekov, na ktoré sa vzťahuje pôsobnosť smernice 87/22/EHS, alebo pri ktorých sa využila možnosť vzájomného uznávania upravená v článkoch 17 a 18 tejto smernice, článok 28 ods. 4 tejto smernice, a liekov, pri ktorých bol odkaz na postupy upravené v článkoch 32, 33 a 34 tejto smernice, držiteľ povolenia na uvedenie na trh dodatočne zabezpečí, aby všetky podozrenia na závažné nežiaduce účinky vyskytujúce sa v spoločenstve sa hlásili formou a v intervaloch podľa dohody s referenčným členským štátom alebo s príslušným orgánom pôsobiacim ako referenčný členský štát tak, aby boli prístupné referenčnému členskému štátu.

6. Pokiaľ neboli ustanovené ďalšie požiadavky ako podmienka vydania povolenia, alebo následne ako sa uvádza v pokynoch uvedených v článku 106 ods. 1, sa musia záznamy o všetkých nežiaducich účinkoch predkladať príslušným orgánom formou periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti, buď okamžite po vyžiadaní, alebo periodicky takto: šesťmesačne v priebehu prvých dvoch rokov po vydaní povolenia, ročne po ďalších dvoch rokoch a v čase prvého predĺženia. Potom sa v päťročných intervaloch odovzdávajú periodické aktualizované správy o bezpečnosti spolu so žiadosťou o predĺženie povolenia. Periodické aktualizované správy o bezpečnosti obsahujú vedecké vyhodnotenie prospešnosti a rizík liekov.

7. Po udelení povolenia na uvedenie na trh môže držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiadať o doplnenie obdobia uvedených v tomto článku podľa postupu ustanoveného nariadením Komisie (ES) č. 541/95 <sup>(1)</sup>.

#### Článok 105

1. Agentúra, v spolupráci s členskými štátmi a Komisiou, vytvorí informačnú sieť na spracovanie údajov, ktorá uľahčí výmenu informácií o dozore nad liekmi týkajúcich sa liekov, ktoré sa predávajú v spoločenstve, a ktorej cieľom je umožniť všetkým príslušným orgánom mať informácie v rovnakom čase.

2. Využívaním siete, ako sa predpokladá v odseku 1, členské štáty zabezpečia, že správy o podozreniach na závažné nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli na ich území, sa okamžite sprístupnia agentúre a iným členským štátom, v každom prípade najneskôr do 15 kalendárnych dní od ich oznámenia

3. Členské štáty zabezpečia, že správy o podozreniach na závažné nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli na ich území, sa bezodkladne poskytnú držiteľovi povolenia na uvedenie na trh, najneskôr do 15 kalendárnych dní od ich oznámenia.

(1) Ú. v. ES L 55, 11. 3. 1995, s. 7. Nariadenie zmenené a doplnené nariadením (ES) 1146/98 (Ú. v. ES L 159, 3.6.1998, s. 31).

### Článok 106

1. Aby sa uľahčila výmena informácií o dozore nad liekmi v rámci spoločenstva, Komisia, po porade s agentúrou, členskými štátmi a zainteresovanými stranami, vypracuje pokyny pre zhromažďovanie, overovanie a prezentáciu správ o nežiaducich účinkoch, vrátane technických požiadaviek na elektronickú výmenu informácií o dozore nad liekmi, v súlade s medzinárodne odsúhlasenou formou, a vydá príručku medzinárodne odsúhlasenej lekárskej terminológie.

Tieto pokyny sa uverejnia vo zväzku 9 Pravidiel pre lieky v Európskom spoločenstve a zohľadnia aj práce na medzinárodnej harmonizácii, ktoré sa uskutočnili v oblasti dozoru nad liekmi.

2. Pokiaľ ide o výklad definícií uvedených v článku 1, bodoch 11 až 16 a princípov načrtnutých v tejto hlave, držiteľ povolenia na uvedenie na trh a príslušné orgány sa musia riadiť pokynmi uvedenými v odseku 1.

### Článok 107

1. Keď sa na základe výsledkov hodnotenia údajov o dozore nad liekmi členský štát domnieva, že je potrebné pozastaviť platnosť povolenia na uvedenie na trh, zrušiť ho alebo zmeniť v súlade s pokynmi uvedenými v článku 106 ods. 1, bezodkladne o tom informuje agentúru, ostatné členské štáty a držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

2. V prípade naliehavosti môže dotknutý členský štát pozastaviť platnosť povolenia na uvedenie na trh lieku za predpokladu, že o tom informuje agentúru, Komisiu a ostatné členské štáty, najneskôr v nasledujúci pracovný deň.

### Článok 108

Akékoľvek zmeny a doplnky, ktoré môžu byť potrebné na aktualizáciu ustanovení článkov 101 až 107, aby sa zohľadnil vedecký a technický pokrok, musia byť prijaté v súlade s postupom uvedeným v článku 121 ods. 2.

## HLAVA X

### OSOBITNÉ USTANOVENIA PRE LIEKY VYROBENÉ Z ĽUDSKEJ KRVÍ A PLAZMY

### Článok 109

1. Vo vzťahu k používaniu ľudskej krvi alebo ľudskej plazmy ako vstupnej suroviny na výrobu liekov členské štáty prijímajú potrebné opatrenia, aby predišli prenosu infekčných chorôb. Pokiaľ sa na to vzťahujú zmeny a doplnky uvedené v článku 121 ods. 1, rovnako

ako monografie Európskeho liekopisu týkajúce sa krvi a plazmy, k týmto opatreniam budú patriť aj tie, ktoré odporúča Rada Európy a Svetová zdravotnícka organizácia, najmä s odkazom na výber a testovanie darcov krvi a plazmy.

2. Členské štáty prijímajú potrebné opatrenia, aby zabezpečili, že darcovia ľudskej krvi a ľudskej plazmy a centrá na odber krvi budú vždy jasne rozoznateľné.

3. Všetky záruky bezpečnosti uvedené v odsekoch 1 a 2 musia dať aj dovozcovia ľudskej krvi alebo ľudskej plazmy z tretích krajín.

### Článok 110

Členské štáty prijímajú všetky potrebné opatrenia na podporu sebestačnosti spoločenstva v ľudskej krvi alebo ľudskej plazme. S týmto cieľom podporujú dobrovoľné bezplatné darcovstvo krvi a plazmy a prijímajú potrebné opatrenia na rozvoj a výrobu a použitia výrobkov vyrobených z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy pochádzajúcej z dobrovoľného bezplatného darcovstva. Tieto opatrenia oznámia Komisii.

## HLAVA XI

### DOZOR A SANKCIE

### Článok 111

1. Príslušný orgán dotknutého členského štátu sa prostredníctvom opakovaných inšpekcií ubezpečí, že právne predpisy vzťahujúce sa na lieky sa dodržia.

Tieto inšpekcie vykonávajú úradné osoby zastupujúce príslušný orgán, ktorý má právomoc:

- kontrolovať výrobné alebo obchodné zariadenia a ktorékoľvek laboratória poverené držiteľom povolenia na výrobu úlohou vykonávať kontroly podľa článku 20;
- odoberať vzorky;
- prezrieť akékoľvek dokumenty týkajúce sa predmetu inšpekcie, okrem dokumentov, na ktoré sa vzťahujú ustanovenia platné v členských štátoch od 21. mája 1975, a ktoré obmedzujú tieto právomoci v oblasti opisov spôsobu prípravy.

2. Členské štáty prijímajú potrebné opatrenia, aby výrobné postupy použité pri výrobe imunologických liekov boli starostlivo validované, a aby umožnili zabezpečiť stálu zhodu šarží.

3. Po každej inšpekcii, ako sa uvádza v odseku 1, úradné osoby zastupujúce príslušný orgán podajú správu o tom, či výrobca dodržiava zásady správnej výrobnéj praxe ustanovené v článku

47. Obsah tejto správy sa oznámi výrobcovi, u ktorého sa vykonala inšpekcia.

#### Článok 112

Členské štáty prijímajú všetky príslušné opatrenia, aby zabezpečili, že držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, a v prípade potreby aj držiteľ povolenia na výrobu, podajú dôkaz o vykonaných kontrolách lieku a/alebo zložiek a medziproduktov výrobného procesu v súlade s postupmi ustanovenými v článku 8 ods. 3 písm. h).

#### Článok 113

Za účelom uplatňovania článku 112 členské štáty vyžadujú od výrobcov imunologických liekov, aby príslušnému orgánu predložili kópie všetkých správ o kontrole podpísané kvalifikovanou osobou v súlade s článkom 51.

#### Článok 114

1. Členský štát môže v prípadoch, keď to považuje za potrebné v záujme verejného zdravia, vyžadovať od držiteľa povolenia na uvedenie na trh:

- živej vakcíny,
- imunologického lieku používaného pri primárnej imunizácii malých detí/kojencov alebo iných rizikových skupín,
- imunologického lieku používaného v imunizačných programoch verejného zdravia,
- nových imunologických liekov alebo imunologických liekov vyrobených novými alebo zmenenými technológiami alebo nových výrobkov u konkrétneho výrobcu v priebehu prechodného obdobia, ktoré sa bežne určuje v povolení na uvedenie na trh,

aby predložil vzorky z každej šarže výrobku a/alebo lieku pred jeho uvedením na trh na preskúšanie v štátnom laboratóriu alebo v laboratóriu určenom na tento účel, pokiaľ, v prípade šarže vyrobenej v inom členskom štáte, príslušný orgán tohto členského štátu už prv nepreskúšal uvedenú šaržu a nepodal vyhlásenie o jej zhode so schválenými technickými požiadavkami. Členské štáty zabezpečia, aby sa každé také preskúmanie ukončilo do 60 dní od prijatia vzoriek.

2. Keď to je v záujme verejného zdravia ustanovené právnym predpisom niektorého členského štátu, príslušné orgány môžu vyžadovať od držiteľa povolenia na uvedenie liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy na trh, aby predložil vzorky

z každej šarže výrobku a/alebo lieku na kontrolu v štátnom laboratóriu alebo v laboratóriu určenom na tento účel pred ich uvedením do voľného obehu, pokiaľ príslušné orgány iného členského štátu už prv nepreskúšali danú šaržu a nepodal vyhlásenie o jej zhode so schválenými technickými požiadavkami. Členské štáty zabezpečia, aby sa každé také preskúmanie ukončilo do 60 dní od prijatia vzoriek.

#### Článok 115

Členské štáty prijímajú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili dôkladnú validáciu výrobných a čistiacich procesov používaných pri príprave liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy, dosahovania rovnorodosti jednotlivých šarží a zaručili, pokiaľ to dovoľuje stav technológie, neprítomnosť špecifickej vírusovej kontaminácie. Z tohto dôvodu výrobcovia oznámia príslušným orgánom metódu použitú na zníženie alebo vylúčenie patogénnych vírusov, ktoré sa prenášajú liekmi vyrobenými z ľudskej krvi alebo z ľudskej plazmy. Príslušný orgán môže predložiť vzorky výrobku a/alebo liek na kontrolu štátnemu laboratóriu alebo inému laboratóriu určenému na tento účel, buď v priebehu preskúmania žiadosti podľa článku 19, alebo po vydaní povolenia na uvedenie na trh.

#### Článok 116

Príslušné úrady členských štátov pozastavia platnosť povolenia na uvedenie lieku na trh alebo ho zrušia, keď sa tento liek ukáže byť škodlivým v normálnych podmienkach použitia, keď nie je terapeuticky účinný, alebo keď jeho kvalitatívne a kvantitatívne zloženie nezodpovedá deklarovaným údajom. Terapeuticky nie je účinný, keď sa zistí, že terapeutické výsledky nie je možné s daným liekom dosiahnuť.

Platnosť povolenia sa pozastaví alebo sa povolenie zruší, aj keď údaje priložené k žiadosti, ako je upravené v článkoch 8, 10 ods. 1 a 11, sú nesprávne alebo neboli doplnené v súlade s článkom 23, alebo keď neboli vykonané kontroly uvedené v článku 112.

#### Článok 117

1. Bez ohľadu na opatrenia upravené v článku 116, členské štáty prijímajú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili, že výdaj lieku sa zakáže a liek sa siahne z trhu, ak:

- (a) sa liek ukáže byť škodlivý v normálnych podmienkach použitia, alebo
- (b) nemá terapeutickú účinnosť, alebo
- (c) jeho kvalitatívne a kvantitatívne zloženie nezodpovedá deklarovaným údajom, alebo



(d) kontroly lieku a/alebo jeho zložiek a medziproduktov výrobného procesu neboli vykonané, alebo ak nebola splnená niektorá iná požiadavka alebo povinnosť týkajúca sa vydania povolenia na výrobu.

2. Príslušný orgán môže obmedziť zákaz vydávať liek alebo jeho stiahnutie z trhu na tie šarže, ktoré sú predmetom sporu.

#### Článok 118

1. Príslušný orgán pozastaví alebo zruší platnosť povolenia na výrobu na niektorú kategóriu prípravkov alebo na všetky prípravky, keď sa prestane plniť ktorákoľvek z požiadaviek ustanovených v článku 41.

2. Okrem opatrení špecifikovaných v článku 117, príslušný orgán môže pozastaviť výrobu alebo dovoz liekov prichádzajúcich z tretích krajín, alebo pozastaviť platnosť povolenia na výrobu alebo povolenie zrušiť pre kategóriu prípravkov alebo pre všetky prípravky, keď nie sú v zhode s článkami 42, 46, 51 a 112.

#### Článok 119

Ustanovenia tejto hlavy platia pre homeopatické lieky, s výhradou ustanovení článku 14 ods. 3.

### HLAVA XII

#### STÁLÝ VÝBOR

#### Článok 120

Akékoľvek zmeny potrebné na prispôbenie prílohy 1 tak, aby zohľadňovala vedecký a technický pokrok, sa prijímajú v súlade s postupom uvedeným v článku 121 ods. 2.

#### Článok 121

1. Komisii pomáha Stály výbor pre lieky na humánne použitie pri prispôbovaní smerníc technickému pokroku a pri odstraňovaní technických prekážok v sektore obchodu s liekmi, (ďalej len „stály výbor“).

2. V prípade odkazu na tento odsek platia články 5 a 7 rozhodnutia 1999/468/ES, so zreteľom na jeho článok 8.

Časové obdobie uvedené v článku 5 ods. 6 rozhodnutia 1999/468/ES sa stanovuje na tri mesiace.

3. Stály výbor prijme svoj rokovací poriadok.

### HLAVA XIII

#### VŠEOBECNÉ USTANOVENIA

#### Článok 122

Členské štáty prijímajú všetky potrebné opatrenia, aby zabezpečili, že dotknuté príslušné orgány si navzájom odovzdávajú informácie, ktoré zaručia plnenie požiadaviek na vydanie povolenia na výrobu alebo povolenia na uvedenie na trh.

Pri zdôvodnenej žiadosti členské štáty bezodkladne odovzdajú správy uvedené v článku 111 ods. 3 príslušným orgánom iného členského štátu. Ak po zvážení správ členský štát, ktorý dostane správy, zistí, že nemôže prijať závery, ku ktorým dospeli príslušné orgány členského štátu, v ktorom bola správa vypracovaná, informuje príslušné zodpovedné orgány o príčinách a môže žiadať ďalšie informácie. Dotknuté členské štáty vyvinú čo najväčšie úsilie na dosiahnutie dohody. Ak to je potrebné, v prípade vážnych rozdielov v názoroch, jeden z dotknutých členských štátov o tom informuje Komisiu.

#### Článok 123

1. Každý členský štát prijme všetky potrebné opatrenia, aby agentúru bezodkladne upozornil na rozhodnutia o povolení na uvedenie na trh, zamietnutí alebo zrušení povolenia na uvedenie na trh, na zrušenie rozhodnutia o zamietnutí alebo zrušení povolenia na uvedenie na trh, o zákaze dovozu alebo o stiahnutí lieku z trhu, spolu s dôvodmi, na ktorých sú tieto rozhodnutia založené.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh je povinný bezodkladne oznámiť dotknutým členským štátom všetky opatrenia, ktoré podnikol na pozastavenie alebo na stiahnutie lieku z trhu, spolu s dôvodmi týchto opatrení, ak sa pozastavenie lieku týka jeho účinnosti alebo ochrany verejného zdravia. Členské štáty zabezpečia, že sa na tieto informácie upozorní agentúra.

3. Členské štáty zabezpečia, aby sa na príslušné informácie o opatreniach podniknutých podľa odsekov 1 a 2, ktoré môžu ovplyvniť ochranu verejného zdravia v tretích krajinách, bezodkladne upozornila Svetová zdravotnícka organizácia, s kópiou pre agentúru.

4. Komisia každoročne uverejní zoznam liekov, ktoré sú v spoločenstve zakázané.

## Článok 124

Členské štáty si navzájom odovzdajú všetky informácie potrebné na zaručenie kvality a bezpečnosti homeopatických liekov vyrobených a predávaných v spoločenstve, a najmä informácie uvedených v článkoch 122 a 123.

## Článok 125

Každé rozhodnutie uvedené v tejto smernici, ktoré urobí príslušný orgán členského štátu, musí uvádzať podrobné dôvody, na ktorých sa zakladá.

Také rozhodnutie sa oznámi zúčastneným stranám spolu s informáciami o možnostiach odvolania sa podľa platných zákonov a o časovom limite na odvolanie sa.

Povolenia na uvedenie na trh a rozhodnutia o zrušení takých povolení uverejní každý členský štát v príslušnom úradnom vestníku (publikačnom prostriedku).

## Článok 126

Povolenie na uvedenie lieku na trh sa nezamietne, nezruší a nepozastaví sa jeho platnosť z iných dôvodov okrem tých, ktoré sú uvedené v tejto smernici.

Žiadne rozhodnutie týkajúce sa pozastavenia výroby alebo dovozu liekov pochádzajúcich z tretích krajín, žiadny zákaz výdaja alebo stiahnutie lieku z trhu sa nemôže uskutočniť z iných dôvodov okrem tých, ktoré sú uvedené v článkoch 117 a 118.

## Článok 127

1. Na požiadanie výrobcu, vývozcu alebo orgánov dovážajúcej tretej krajiny, členské štáty osvedčia, že výrobca liekov vlastní povolenie na výrobu. Pri vydávaní takéhoto osvedčenia členské štáty musia splňať tieto podmienky:

(a) zohľadnia platné ustanovenia Svetovej zdravotníckej organizácie;

(b) pri liekoch určených na vývoz, ktoré už sú povolené na ich území, poskytnú súhrnnú charakteristiku výrobku, ktorá je schválená v súlade s článkom 21.

2. Keď výrobca nevlastní povolenie na uvedenie na trh, poskytne orgánom zodpovedným za vystavenie osvedčenia uvedeného v odseku 1 vyhlásenie, v ktorom vysvetlí, prečo nemá žiadne povolenie na uvedenie na trh.

## HLAVA XIV

## ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

## Článok 128

Smernice 65/65/EHS, 75/318/EHS, 75/319/EHS, 89/342/EHS, 89/343/EHS, 89/381/EHS, 92/25/EHS, 92/26/EHS, 92/27/EHS, 92/28/EHS a 92/73/EHS, zmenené a doplnené smernicami uvedenými v prílohe II, časť A, sa rušia bez toho, aby boli dotknuté povinnosti členských štátov týkajúce sa lehôt uplatňovania stanovené v prílohe II, časť B.

Odkazy na zrušené smernice sa chápu ako odkazy na túto smernicu a čítajú sa podľa tabuľky zhody v prílohe III.

## Článok 129

Táto smernica nadobúda účinnosť v dvadsiaty deň po jej uverejnení v Úradnom vestníku Európskych spoločenstiev.

## Článok 130

Táto smernica je adresovaná členským štátom.

V Bruseli 6. novembra 2001

za Európsky parlament

predsedkyňa

N. FONTAINE

za Radu

predseda

D. REYNERS

## PRÍLOHA I

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

## ÚVOD

Údaje a dokumenty priložené k žiadosti o povolenie na uvedenie na trh podľa článkov 8 a 10 ods. 1 sa predkladajú v štyroch častiach v súlade s požiadavkami vysvetlenými v tejto prílohe a zohľadňujú sa v nich pokyny uverejnené Komisiou v *Pravidlách pre lieky v Európskom spoločenstve*, zväzok II: *Upozornenie pre žiadateľov o povolenie na uvedenie liekov na humánne použitie na trh v členských štátoch Európskeho spoločenstva*.

Pri zhromažďovaní dokumentov ku žiadosti o povolenie na uvedenie na trh žiadateľa zohľadnia pokyny spoločenstva týkajúce sa kvality, bezpečnosti a účinnosti liekov uverejnené Komisiou v *Pravidlách pre lieky v Európskom spoločenstve*, zväzok III a jeho dodatky: *Metodické pokyny o kvalite, bezpečnosti a účinnosti liekov na humánne použitie*.

V žiadosti sa uvádzajú všetky informácie, ktoré sú rozhodujúce pre hodnotenie príslušného lieku, či sú priaznivé alebo nepriaznivé pre liek. Uvedú sa predovšetkým všetky dôležité podrobnosti o všetkých nekompletných alebo neuskutočnených farmakologických a toxikologických alebo klinických skúškach lieku. Okrem toho, aby bolo možné sledovať a vyhodnotiť vzťah prospešnosť/riziko po vydaní povolenia na uvedenie na trh, predložia sa príslušným orgánom všetky zmeny údajov v dokumentoch, všetky nové informácie, ktoré nie sú v pôvodnej žiadosti a všetky správy o dozore nad liekmi (farmakobdelosti).

Vo všeobecných oddieloch tejto prílohy sa uvádzajú požiadavky na všetky kategórie liekov; dopĺňujú ich oddiely obsahujúce ďalšie osobitné požiadavky na rádioaktívne lieky a na biologické lieky, ako sú imunologické lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy. Ďalšie osobitné požiadavky na biologické lieky sú použiteľné aj na lieky získané procesmi uvedenými v časti A a v prvej zarážke časti B prílohy nariadenia (EHS) č. 2309/93.

Členské štáty tiež zabezpečia, aby sa všetky pokusy na zvieratách vykonávali v súlade so smernicou Rady 86/609/EHS z 24. novembra 1986 o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa ochrany zvierat používaných na experimentálne a iné vedecké účely<sup>(1)</sup>.

## ČASŤ 1

**PREHLAD DOKUMENTOV****A. Správne údaje**

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

Meno a adresa žiadateľa sa uvádza spolu s menami a adresami výrobcov a miest, na ktorých sa uskutočňujú jednotlivé etapy výroby (vrátane výrobcu hotového výrobku a výrobcu (výrobcov) účinnej látky (látok)), a v prípade potreby aj meno a adresa dovozcu.

Žiadateľ označí počet zväzkov dokumentov predložených na podporu žiadosti a uvedie, a v prípade poskytnutia vzoriek uvedie, o aké vzorky ide.

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

**B. Súhrnná charakteristika výrobku**

Žiadateľ navrhne súhrnnú charakteristiku výrobku v súlade s článkom 11.

(<sup>1</sup>) Ú. v. ES L 358, 18. 12. 1986, s. 1.

Okrem toho žiadateľ poskytne vzorky alebo modely obalov, ich označovania a príbalových letákov príslušného lieku.

### C. Správy odborníkov

V súlade s článkom 12 ods. 2 sa musia poskytnúť odborné správy jednotlivo o chemickej, farmaceutickej a biologickej dokumentácii, farmakologicko-toxikologickej dokumentácii a o klinickej dokumentácii.

Odborné správy sa skladajú z kritického hodnotenia kvality lieku a z výskumov uskutočnených na zvieratách a ľuďoch a prinášajú všetky údaje dôležité pre hodnotenie. Sú napísané tak, aby umožnili čitateľovi dobre pochopiť vlastnosti, kvalitu, navrhnuté technické požiadavky a metódy kontroly, bezpečnosť, účinnosť, výhody a nevýhody lieku.

Všetky dôležité údaje sa zhrnú do prílohy k odbornej správe, pokiaľ je to možné vo forme tabuliek a grafov. V odbornej správe a v prehľade musia byť presné odkazy na údaje obsiahnuté v základnej dokumentácii.

Každú odbornú správu vypracuje primerane kvalifikovaná a skúsená osoba. Odborník ju podpíše a uvedie dátum, a ku správe sa pripojí krátka informácia o vzdelaní, odbornej príprave a profesionálnej praxi odborníka. Uvedie sa profesionálny vzťah odborníka ku žiadateľovi.

## ČASŤ 2

### CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ SKÚŠANIE LIEKOV

Všetky skúšobné postupy musia zodpovedať stavu vedeckého pokroku v danom čase a musia to byť validované postupy; poskytnú sa výsledky validačného skúmania.

Všetky skúšobné postupy sa opíšu s dostatočne presnými podrobnosťami, aby boli reprodukovateľné pri kontrolných skúškach, ktoré sa uskutočnia na žiadosť príslušného orgánu; podrobne sa opíše každý špeciálny prístroj a každé zariadenie, ktoré sa použije, a môže sa pripojiť aj nákres. Vzorce laboratórnych činidiel sa podľa potreby doplnia o údaje o spôsobe ich výroby. V prípade skúšobných postupov obsiahnutých v Európskom liekopise alebo v liekopise niektorého členského štátu sa tento opis môže nahradiť presným odkazom na príslušný liekopis.

#### A. Kvalitatívne a kvantitatívne údaje o zložkách

Údaje a dokumenty, ktoré musia byť priložené k žiadosti o povolenie na uvedenie na trh podľa bodu 3 článku 8 ods. 3 písm. c) sa predložia v súlade s týmito požiadavkami:

##### 1. Kvalitatívne údaje

##### 1.1. „kvalitatívnymi údajmi“ o všetkých zložkách lieku sa rozumie označenie a opis:

- účinnej látky (látok),
- pomocnej látky (látok), bez ohľadu na ich povahu alebo použité množstvo, vrátane farbiva, konzervačných látok, prísad, stabilizačných látok, zahusťovacích látok, emulzifikátorov, príchutí a aromatických látok, atď.
- zložky formulácie liekovej formy určenej na prehĺtnutie alebo vo všeobecnosti na podanie pacientovi, ako sú kapsule, želatínové kapsule, obal rektálnych kapsúl, atď.

Tieto údaje sa doplnia o všetky dôležité údaje týkajúce sa kontajnera a v prípade potreby spôsobu jeho zatvárania, a o podrobnosti o pomôckach, pomocou ktorých sa liek používa alebo podáva a ktoré sa dodávajú spolu s liekom.

##### 1.2. Pri súpravách rádioaktívnych liekov, ktoré sa rádioaktívne označujú po dodaní výrobcom, sa účinná látka považuje za súčasť zloženia, ktorá má niesť alebo viazať rádionuklid. Uvedú sa podrobnosti o zdroji rádionuklidu. Okrem toho sa uvedú všetky zložky rozhodujúce pre rádioaktívne označenie.

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

2. „Zvyčajnou terminológiou“ používanou pri opise zložiek lieku sa bez ohľadu na uplatňovanie ostatných ustanovení v článku 8 ods. 3 písm. c) rozumie:
- pri výrobkoch, ktoré sa nachádzajú v *Európskom liekopise*, alebo, ak nie sú v ňom, tak v národných liekopisoch niektorého z členských štátov, hlavný názov, podľa príslušnej monografie s odkazom na príslušný liekopis,
  - pri iných výrobkoch medzinárodný nechránený názov odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou, ktorý môže byť doplnený iným nechráneným názvom, alebo ak tak nie je, presné vedecké označenie; látky, ktoré nemajú medzinárodný nechránený názov alebo presné vedecké označenie, sa opíšu vo vyhlásení o tom, ako a z čoho sa pripravili a v prípade potreby sa doplnia akékoľvek iné dôležité podrobnosti,
  - pri farbivách označenie kódom „E“, ktorý im bol pridelený v smernici Rady 78/25/EHS z 12. decembra 1977 o aproximácii právnych predpisov členských štátov týkajúcich sa farbív povolených na použitie v liekoch<sup>(1)</sup>.

### 3. *Kvantitatívne údaje*

- 3.1. Aby bolo možné uviesť „kvantitatívne údaje“ účinných látok liekov, je potrebné v závislosti od príslušnej liekovej formy, určiť množstvo alebo počet jednotiek biologickej aktivity buď na jednotku dávky, alebo na jednotku hmotnosti alebo objemu každej účinnej látky.

Jednotky biologickej aktivity sa použijú pri látkach, ktoré sa nemôžu definovať chemicky. V prípadoch, keď bola Svetovou zdravotníckou organizáciou definovaná medzinárodná jednotka biologickej aktivity, použije sa táto jednotka. Keď medzinárodná jednotka nebola definovaná, jednotky biologickej aktivity sa vyjadria takým spôsobom, ktorý poskytne jednoznačnú informáciu o aktivite látok.

Kedykoľvek je to možné, uvedie sa biologická aktivita na jednotku hmotnosti.

Poskytnú sa tieto informácie:

- pri injekčných prípravkoch, jednotky hmotnosti alebo jednotky biologickej aktivity každej účinnej látky v jednotkovom kontajneri, zohľadňujúc v prípade potreby použiteľný objem lieku po rekonštitúcii,
  - pri liekoch, ktoré sa podávajú po kvapkách, jednotky hmotnosti alebo jednotky biologickej aktivity každej účinnej látky obsiahnutej v počte kvapiek zodpovedajúcim 1 ml alebo 1 g prípravku,
  - pri sirupoch, emulziách, zrných práškoch a iných liekových formách, ktoré sa majú podávať v odmeraných množstvách, jednotky hmotnosti alebo jednotky biologickej aktivity každej účinnej látky na odmerané množstvo.
- 3.2. Účinné látky prítomné vo forme zlúčenín alebo derivátov sa kvantitatívne označia ich hmotnosťou a, keď to je potrebné alebo dôležité, hmotnosťou aktívnej frakcie molekuly.
- 3.3. Pri liekoch obsahujúcich účinnú látku, ktorá je po prvýkrát predmetom žiadosti o povolenie na uvedenie na trh v ktoromkoľvek členskom štáte, kvantitatívne stanovenie účinnej látky, ktorá je soľou alebo hydrátom, sa systematicky vyjadruje hmotnosťou frakcie alebo účinných frakcií molekuly. Všetky následne povolené lieky v členských štátoch budú mať kvantitatívne zloženie uvedené pre tú istú účinnú látku tým istým spôsobom.
- 3.4. Pri alergénoch sa kvantitatívne údaje vyjadria jednotkami biologickej aktivity, okrem dobre známych alergénov, pri ktorých sa koncentrácia môže vyjadriť hmotnosťou v jednotke objemu.
- 3.5. Požiadavka vyjadriť obsah účinných látok hmotnosťou účinných frakcií, ako je uvedené vyššie v bode 3.3., nemusí platiť pre rádioaktívne lieky. Pri rádionuklidoch sa rádioaktivita vyjadri v becquereloch k určenému dátumu a, v prípade potreby, presným časom s odkazom na časové pásmo. Určí sa typ žiarenia.

### 4. *Galenický vývoj*

- 4.1. Je potrebné poskytnúť vysvetlenie vzhľadom na výber zloženia, zložiek a obalu liekovej formy a predpokladanú funkciu pomocných látok v hotovom lieku. Toto vysvetlenie sa doloží vedeckými údajmi o galenickom vývoji. Je potrebné uviesť prebytok obsahu vznikajúci počas výroby a jeho zdôvodnenie.

(<sup>1</sup>) Ú. v. ES L 11, 14. 1. 1978, s. 18. Smernica naposledy zmenená a doplnená v roku 1985 Aktom o pristúpení.

- 4.2. Pri rádioaktívnych liekoch musí byť uvedená aj chemická a rádiochemická čistota a jej vzťah k biologickej distribúcii.

#### B. Opis spôsobu výroby

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

Na tento účel musí obsahovať aspoň:

- zmienku o rôznych štádiách výroby, aby bolo možné posúdiť, či procesy použité pri výrobe liekovej formy by mohli vyvolať nepriaznivé zmeny v zložkách,
  - v prípade nepretržitej výroby všetky podrobnosti týkajúce sa opatrení na zabezpečenie homogenosti hotového lieku,
  - vlastný výrobný predpis s kvantitatívnymi údajmi o všetkých použitých látkach, množstvách pomocných látok, ktoré sa môžu uvádzať približne, pokiaľ to vyžaduje lieková forma; uvedú sa všetky látky, ktoré sa môžu stratiť počas výroby; uvedú a zdôvodnia sa všetky prebytky obsahu,
  - vymenovanie štádií výroby, v ktorých sa odoberajú vzorky pre kontrolné skúšky počas výrobného procesu, keď ostatné údaje v dokumentoch priložených k žiadosti ukazujú nevyhnutnosť týchto skúšok pre kontrolu kvality hotového lieku,
  - experimentálne štúdie validácie výrobného procesu, keď sa použije neštandardná výrobná metóda, alebo keď to je kritické pre liek,
  - pri sterilných liekoch podrobnosti o procese sterilizácie a/alebo použitých aseptických postupoch.
2. Pri súpravách rádioaktívnych liekov opis výrobnej metódy obsahuje podrobnosti o výrobe súpravy a podrobnosti o odporúčanom postupe pri príprave rádioaktívneho lieku v čase potreby.

Pri rádionuklidoch sa uvedú jadrové reakcie, ku ktorým dochádza.

#### C. Kontrola vstupných surovín

1. Na účely tohto oddielu „vstupnými surovinami“ sa rozumejú všetky zložky lieku a v prípade potreby aj jeho kontajner, ako sa uvádza vyššie v oddieli A, bod 1.

V prípade:

- účinnej látky neopísanej v *Európskom liekopise* alebo v liekopisoch členského štátu, alebo
- účinnej látky opísanej v *Európskom liekopise* alebo v liekopise členského štátu, keď je pripravená metódou, pri ktorej nemožno vylúčiť zanechanie nečistôt neuvedených v monografiách niektorého z uvedených liekopisov, a ktorej primeranú kontrolu kvality tieto monografie neumožňujú,

ktorú vyrába iná osoba ako je žiadateľ, tento môže zariadiť, aby podrobný opis výrobnej metódy, kontroly kvality v priebehu výroby a procesu validácie dodal priamo príslušným orgánom výrobcu účinnej látky. V tomto prípade však výrobca poskytne žiadateľovi údaje, ktoré môžu byť pre neho nevyhnutné vzhľadom na prevzatie zodpovednosti za liek. Výrobca písomne potvrdí žiadateľovi, že zabezpečí zhodu jednotlivých šarží a že neupraví výrobný proces alebo technické podmienky bez toho, aby o tom informoval žiadateľa. Dokumenty a údaje, ktoré sú podkladom k žiadosti o takú zmenu sa poskytnú príslušným orgánom.

Údaje a dokumenty priložené k žiadosti o povolenie na uvedenie na trh podľa článku 8 ods. 3 písm. h) a i) a 10 ods. 1 musia obsahovať výsledky skúšok, vrátane analýz šarží zameraných najmä na účinné látky, týkajúce sa kontroly kvality všetkých použitých zložiek. Tieto sa predložia v súlade s nasledujúcimi ustanoveniami.

##### 1.1. Vstupné suroviny vymenované v liekopisoch

Monografie *Európskeho liekopisu* sú použiteľné na všetky látky, ktoré sa v nich vyskytujú.

Vo vzťahu k iným látkam môže každý členský štát vyžadovať dodržiavanie svojho vlastného liekopisu, pokiaľ ide o výrobky vyrábané na jeho území.

Zložky, ktoré spĺňajú požiadavky Európskeho liekopisu alebo liekopisu niektorého z členských štátov, sa považujú za dostatočne zhodné s článkom 8 ods. 3 písm. h). V tomto prípade sa opis analytických metód môže nahradiť podrobným odkazom na príslušný liekopis.

Keď však východiskový materiál v Európskom liekopise alebo v liekopise členského štátu bol pripravený metódou, pri ktorej nemožno vylúčiť zanechávanie nečistôt nekontrolovaných v liekopisej monografii, musia byť tieto nečistoty a maximálne prípustné limity ich obsahu uvedené a musí sa opísať vhodný analytický postup.

Farbivá musia v každom prípade spĺňať požiadavky smernice 78/25/EHS.

Rutinné skúšky každej šarže vstupných surovín sa vykonávajú podľa toho, ako sú uvedené v žiadosti o povolenie na uvedenie na trh. Ak sa použijú iné skúšky ako tie, ktoré sú uvedené v liekopise, je potrebné predložiť dôkaz, že vstupné suroviny spĺňajú požiadavky liekopisu na kvalitu.

V prípadoch, keď technické požiadavky uvedené v monografii Európskeho liekopisu alebo v národnom liekopise členského štátu sú nedostatočné na zabezpečenie kvality látky, príslušné orgány môžu žiadať od držiteľa povolenia na uvedenie na trh primeranejšie technické požiadavky.

Príslušné orgány o tom informujú orgány zodpovedné za príslušný liekopis. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytne liekopisným orgánom podrobnosti o údajnej nedostatočnosti a ďalšie použité technické požiadavky.

V prípadoch, keď vstupné suroviny nie sú opísané ani v Európskom liekopise ani v liekopise členského štátu, môže sa uznať aj zhoda s liekopisnou monografiou tretej krajiny; v takých prípadoch žiadateľ predloží kópiu monografie, v prípade potreby doloženú validáciou skúšobných postupov obsahnutých v monografii a prípadne jej preklad.

## 1.2. Vstupné suroviny neuvedené v liekopise

Zložky, ktoré nie sú uvedené v žiadnom liekopise sa opíšu formou monografie v tomto člení:

- (a) názov látky, ktorá spĺňa požiadavky z oddielu A, bod 2 sa doplní o všetky obchodné a vedecké synonymá;
- (b) definícia látky, ktorá je zhodná s definíciou, ktorá sa používa v Európskom liekopise, sa doplní akýmkoľvek potrebným vysvetľujúcim dôkazom, ktorý sa podľa potreby týka najmä molekulárnej štruktúry; musí k nej byť priložený primeraný opis metódy syntézy. Keď sa látky dajú opísať iba spôsobom ich výroby, opis musí byť dostatočne podrobný, aby charakterizoval látku, ktorá je stála aj zložením aj účinkami;
- (c) metódy identifikácie sa môžu opísať formou kompletných techník, ako sa použili pri vývoji lieku, a formou skúšok, ktoré by sa mali vykonať rutinným spôsobom.
- (d) skúšky čistoty sa opíšu vo vzťahu ku všetkým predpokladaným nečistotám, najmä tým, ktoré majú škodlivý účinok, a v prípade potreby tým, ktoré so zreteľom na kombináciu látok, ktorej sa žiadosť týka, môžu nepriaznivo ovplyvniť stálosť lieku alebo skresľovať analytické výsledky;
- (e) pri komplexných látkach rastlinného, živočíšneho alebo ľudského pôvodu, sa musia rozlišovať prípady, keď viacnásobné farmakologické účinky si nevyhnutne vyžadujú chemickú, fyzickú alebo biologickú kontrolu hlavných zložiek, a v prípade látok obsahujúcich jednu alebo viac reakčných skupín s podobnými aktivitami; vtedy sa môže akceptovať celková metóda skúšky;
- (f) keď sa použijú materiály zvieracieho alebo ľudského pôvodu, musia sa opísať opatrenia zabezpečujúce neprítomnosť potenciálne patogénnych agensov;
- (g) pri rádionuklidoch sa musí uviesť povaha rádionuklidu, identita izotopu, predpokladané nečistoty, nosič, použitie a špecifická aktivita;
- (h) prípadné osobitné opatrenia, ktoré môžu byť potrebné počas skladovania vstupných surovín a, v prípade potreby, maximálny čas skladovania pred opätovným preskúšaním.

### 1.3. Fyzikálno-chemické charakteristiky ovplyvňujúce biologickú dostupnosť

V rámci všeobecného opisu účinných látok je potrebné poskytnúť nasledujúce informácie týkajúce sa účinných látok, bez ohľadu na to, či sú alebo nie sú uvedené v liekopisoch, ak od nich závisí biologická dostupnosť lieku:

- kryštalická forma a koeficienty rozpustnosti,
- veľkosť častíc, prípadne po rozdrobení,
- hydratačný stav,
- rozdeľovací koeficient olej/voda <sup>(1)</sup>.

Prvé tri zarážky neplatia pri látkach, ktoré sa používajú iba v roztoku.

### 2. Pri biologických liekoch, ako sú imunologické lieky a lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy platia požiadavky tohto odseku.

Na účely tohto odseku sa vstupnou surovinou rozumie akákoľvek látka používaná pri výrobe lieku; patria sem zložky lieku a v prípade potreby aj jeho kontajnera, ako sa uvádza vyššie v odseku A, bod 1, rovnako ako východiskové materiály, ako sú mikroorganizmy, tkanivá rastlinného alebo živočíšneho pôvodu, bunky alebo kvapaliny (vrátane krvi) ľudského alebo živočíšneho pôvodu a bunkové konštrukcie pripravené biotechnologicky. Opíše sa a zdokumentuje pôvod a história vstupných surovín.

V opise vstupných surovín sa uvedie výrobná stratégia, postupy čistenia/inaktivácie s ich validáciou a všetky kontrolné postupy vykonané v priebehu procesu zamerané na zabezpečenie kvality, bezpečnosti a zhody jednotlivých šarží hotového lieku.

- 2.1. Keď sa používajú bunkové banky, je potrebné preukázať, že charakteristiky buniek zostali nezmenené počas výroby a po nej.
- 2.2. Semená, bunkové banky, zmesi séra alebo plazmy a iné materiály biologického pôvodu a vždy, keď je to možné, východiskové materiály, z ktorých sú vyrobené, sa skúšajú na cudzorodé látky.

Ak sa prítomnosti patogénnych cudzorodých látok nedá vyhnúť, príslušný materiál sa použije, iba ak sa ich eliminácia/inaktivácia zabezpečí ďalším spracovaním, čo sa musí validovať.

- 2.3. Vždy, keď to je možné, výroba vakcín vychádza zo systému semenných šarží a vytvorených bunkových bánk; pri sérach sa používajú definované zmesi vstupných surovín.

Pri bakteriálnych a vírusových vakcínach sa charakteristika infekčného činiteľa musí demonštrovať na semene. Okrem toho pri živých vakcínach sa na zárodkoch musí demonštrovať stabilita charakteristík, ak je tento dôkaz nedostatočný, charakteristiky sa demonštrujú aj vo výrobnom štádiu.

- 2.4. Pri alergénoch sa opisujú technické požiadavky a kontrolné metódy východiskových materiálov čo možno najpodrobnejšie. V opise sa uvádzajú údaje o zbere, predbežnej úprave a skladovaní.
- 2.5. Pri liekoch vyrobených z ľudskej krvi alebo z plazmy sa opisuje a dokumentuje pôvod a kritériá a postupy odberov, dopravy a skladovania východiskového materiálu.

Používajú sa definované zmesi východiskových materiálov.

3. Pri rádioaktívnych liekoch k vstupným surovinám patria cieľové materiály ožiarenia.

### D. Osobitné opatrenia týkajúce sa prevencie prenosu živočíšnych špongiotvorných encefalopatií

Žiadateľ musí preukázať, že liek sa vyrába v súlade s metodickým pokynom pre minimalizovanie rizika prenosu živočíšnych špongiotvorných encefalopatií liekmi, a s jeho aktualizovanými doplnkami, ktoré vydala Komisia vo zväzku 3 svojej publikácie *Pravidiel pre lieky v Európskom spoločenstve*.

<sup>(1)</sup> Príslušné orgány môžu požadovať aj hodnoty pK a pH, ak považujú tieto informácie za dôležité.



**E. Kontrolné skúšky vykonané na polotovaroch výrobného procesu**

1. Údaje a dokumenty priložené k žiadosti o povolenie na uvedenie na trh podľa článku 8 ods. 3 písm. h) a i) a článku 10, odsek 1 tejto smernice musia obsahovať údaje týkajúce sa kontrolných skúšok, ktoré sa môžu vykonávať na polotovaroch výrobného procesu s cieľom zabezpečiť nemennosť technologických vlastností praveľnosti výrobného procesu.

Tieto skúšky sú nevyhnutné pre kontrolu zhody lieku s výrobným predpisom, keď vo výnimočných prípadoch žiadateľ navrhuje analytickú metódu skúšania hotového výrobku, ktorá nezahrňuje skúšanie účinných látok (alebo zložiek pomocných látok, ktoré sa podrobujú rovnakým požiadavkám ako účinné látky).

To isté platí, keď kontrola kvality hotového výrobku závisí od kontrolných skúšok v priebehu výrobného procesu, najmä ak sa liek definuje v podstate výrobnou metódou alebo prípravou.

2. Pri biologických liekoch, ako sú imunologické lieky a lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo z plazmy, slúžia ako smernica pre kontrolu výrobných štádií, ktoré nie sú špecifikované v *Európskom liekopise*, alebo ak to tak nie je, v národných liekopisoch členského štátu, postupy a kritériá prípustnosti uverejnené ako odporúčania Svetovej zdravotníckej organizácie (*Normy na biologické látky*).

Pri inaktivovaných alebo detoxikovaných vakcínach sa účinná inaktivácia alebo detoxikácia overuje počas celého výrobného postupu, pokiaľ táto kontrola nezávisí od skúšky, pre ktorú je obmedzená dostupnosť vhodných zvierat. V takom prípade sa skúška vykonáva, až kým sa nedosiahne nemennosť výroby a vzájomný vzťah s príslušnými skúškami vykonanými v priebehu výrobného procesu, a táto skúška sa môže kompenzovať príslušnými kontrolami v priebehu výrobného procesu.

3. Modifikované alebo adsorbované alergény sa charakterizujú kvalitatívne a kvantitatívne v štádiu polotovaru, ale čo možno najneskôr vo výrobnom procese.

**F. Kontrolné skúšky hotového výrobku**

1. Pri kontrolných skúškach hotového výrobku šarža lieku je súbor jednotiek jednej liekovej formy, ktoré sa robia z rovnakého počiatocného množstva materiálu a prešli rovnakou sériou výrobných a/alebo sterilizačných operácií, alebo v prípade nepretržitého výrobného procesu, súbor jednotiek vyrobený v určitom časovom intervale.

V žiadosti o povolenie na uvedenie na trh sa uvedú tie skúšky, ktoré sa vykonávajú rutinne na každej šarži hotového výrobku. Uvedie sa frekvencia tých skúšok, ktoré sa nevykonávajú rutinne. Určia sa limity na prepustenie šarže.

V údajoch a dokumentoch priložených k žiadosti o povolenie na uvedenie na trh podľa článku 8 ods. 3 písm. h) a i) a článku 10 ods. 1 tejto smernice sa uvedú údaje týkajúce sa kontrolných skúšok hotového výrobku po prepustení šarže. Predložia sa v súlade s nasledujúcimi požiadavkami.

Ustanovenia monografií pre liekové formy, imunoséra, vakcíny a rádioaktívne farmaceutické prípravky z *Európskeho liekopisu*, alebo ak tak nie je, tak z liekopisu členského štátu sú použiteľné pre všetky výrobky v ňom definované. Pre všetky kontroly biologických liekov, ako sú imunologické lieky a lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo z plazmy, ktoré nie sú špecifikované v *Európskom liekopise*, alebo ak tak nie je, v liekopise členského štátu, slúžia ako pokyny, postupy a kritériá prijateľnosti uverejnené ako odporúčania Svetovej zdravotníckej organizácie (*Normy na biologické látky*).

Ak sú použité skúšobné postupy a limity iné ako sú tie, ktoré sú uvedené v monografiách *Európskeho liekopisu*, alebo ak tak nie je, je potrebné poskytnúť v národnom liekopise členského štátu dôkaz, že hotový výrobok, ak by bol skúšaný v súlade s uvedenými monografiami, by spĺňal požiadavky na kvalitu príslušného liekopisu pre uvedenú liekovú formu.

**1.1. Všeobecné vlastnosti hotového výrobku**

Určité skúšky všeobecných vlastností výrobku sú vždy zaradené medzi skúškami hotového výrobku. Tieto skúšky sa vždy, keď to je možné, vzťahujú na kontrolu priemernej hmotnosti a maximálnych odchýlok, na mechanické, fyzikálne alebo mikrobiologické skúšky, organoleptické vlastnosti, fyzikálne vlastnosti, ako je hustota, hodnota pH, index lomu, atď. Pre každú z týchto vlastností určí žiadateľ v každom jednotlivom prípade normy a limity tolerancie.

V presných podrobnostiach sa opíšu podmienky vykonania skúšok a v prípade potreby aj použité zariadenia a prístroje a normy vždy, keď nie sú uvedené v *Európskom liekopise*, ani v liekopise členských štátov; to isté platí aj v prípadoch, keď metódy predpísané v liekopisoch nie sú použiteľné.

Okrem toho, tuhé liekové formy, ktoré sa musia podávať ústami, sa podrobia štúdiu *in vitro* na rýchlosť uvoľňovania a rozpúšťania účinnej látky alebo látok; tieto štúdie sa uskutočnia aj v prípade podávania iným spôsobom, ak to príslušný orgán dotknutého členského štátu považuje za nevyhnutné.

#### 1.2. Totožnosť a stanovenie účinnej látky (látok)

Totožnosť a stanovenie účinnej látky (látok) sa uskutočňuje vždy buď na priemernej reprezentatívnej vzorke z výrobných šarží, alebo na niekoľkých jednotkách dávky analyzovaných jednotlivito.

Pokiaľ neexistuje primerané zdôvodnenie, maximálna prípustná odchýlka obsahu účinnej látky hotového výrobku nesmie prevýšiť  $\pm 5\%$  v čase výroby.

Na základe skúšok stálosti musí výrobca navrhnuť a zdôvodniť maximálnu prípustnú medzu tolerancie obsahu účinnej látky hotového výrobku až do konca navrhnutého času skladovateľnosti.

V niektorých výnimočných prípadoch zvlášť zložitých zmesí, keď by rozbor účinných látok, ktoré sú veľmi početné alebo prítomné vo veľmi malých množstvách, vyžadoval zložité a ťažko uskutočniteľné bádanie vo vzťahu ku každej výrobnej šarži, sa môže vynechať rozbor jednej alebo viacerých účinných látok v hotovom výrobku za výslovnej podmienky, že sa tieto rozbor uskutočnia na medzistupni výrobného procesu. Táto výnimka sa nesmie rozšíriť na charakterizáciu uvedených látok. Tento zjednodušený postup sa doplní o metódu kvantitatívneho hodnotenia, ktorá umožňuje príslušnému orgánu overiť zhodu lieku s jeho technickými požiadavkami po tom, čo bol uvedený na trh.

Biologický rozbor *in vivo* alebo *in vitro* je povinný, keď sa fyzikálno-chemickými metódami nedajú získať potrebné informácie o kvalite výrobku. Takýto rozbor vždy, keď to je možné, zahŕňa referenčné materiály a štatistickú analýzu, ktorá umožňuje výpočet hranice významnosti. Keď sa tieto skúšky nemôžu uskutočniť na hotovom výrobku, môžu sa vykonať čo najneskoršie na medzistupni výrobného procesu.

Keď údaje uvedené v oddieli B ukazujú, že pri výrobe lieku sa používa značný prebytok účinnej látky, do opisu kontrolných skúšok hotového výrobku sa v prípade potreby zahrnú chemické a prípadne toxikologicko-farmaceutické štúdie zmien, ktorými prešla táto látka, a podľa možnosti charakterizácia a/alebo stanovenie rozkladných produktov.

#### 1.3. Totožnosť a stanovenie pomocných látok

Pokiaľ je to nevyhnutné, pomocné látky sa podrobia aspoň skúškam totožnosti.

Skúšobný postup navrhnutý na totožnosť farbív musí umožňovať overenie, či sa také látky nachádzajú na zozname priloženom ku smernici 78/25/EHS.

Skúška hornej a dolnej medze je povinná vo vzťahu ku konzervačným látkam a skúška hornej medze pre všetky ostatné pomocné látky, ktoré často negatívne ovplyvňujú organické funkcie; skúška hornej a dolnej medze je povinná vo vzťahu k pomocným látkam, ak tieto môžu negatívne ovplyvňovať biologickú dostupnosť účinnej látky, pokiaľ biologická dostupnosť nie je zaručená inými vhodnými skúškami.

#### 1.4. Skúšky neškodnosti

1. Okrem farmakologicko-toxikologických skúšok predložených so žiadosťou o povolenie na uvedenie na trh sa do analytických údajov zaradia aj údaje o skúškach neškodnosti, ako je sterilita, bakteriálny endotoxín, pyrogénnosť a miestna znášanlivosť u zvierat, vždy, keď sa tieto skúšky musia vykonať ako rutinná záležitosť na overenie kvality výrobku.
2. Pri všetkých kontrolách biologických liekov, ako sú imunologické lieky a lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo z plazmy, ktoré nie sú špecifikované v *Európskom liekopise*, alebo ak to nie je tak, slúžia postupy a kritériá prípustnosti uverejnené ako odporúčania Svetovej zdravotníckej organizácie (*Normy na biologické látky*) ako pokyny v národnom liekopise členského štátu.

3. Pri rádioaktívnych liekoch sa opíše rádionuklidová čistota, rádiochemická čistota a špecifické aktivity. Pri obsahu rádioaktivity odchýlka od hodnoty uvedenej na označení nesmie prekročiť  $\pm 10\%$ .

Pri generátoroch sa požadujú podrobnosti o skúškach na materské a dcérske rádionuklidy. Pri generátoroch - eluátoch je potrebné vykonať skúšky na materské rádionuklidy a iné zložky systému generátora.

Pri súpravách musia technické požiadavky hotového výrobku obsahovať skúšky účinnosti výrobkov po označení rádioaktivity. Uvedené musia byť príslušné kontroly rádiochemickej a rádionuklidovej čistoty zlúčeniny označenej rádioaktivitou. Akýkoľvek materiál rozhodujúci pre označenie rádioaktivity sa identifikuje a podrobí analýze.

#### G. Skúšky stálosti

1. Údaje a dokumenty priložené k žiadosti o povolenia na uvedenie na trh podľa článku 8 ods. 3 písm. g) a h) sa predložia v súlade s nasledujúcimi požiadavkami.

Uvedie sa opis výskumov, na základe ktorých sa stanovila skladovateľnosť, odporúčané podmienky skladovania a technické požiadavky na konci času skladovateľnosti navrhnuté žiadateľom.

Keď má hotový výrobok sklon vytvárať rozkladné produkty, žiadateľ ich musí uviesť a oznámiť metódy charakterizácie a skúšobné postupy.

Záveru obsahujú výsledky analýz, ktoré zdôvodňujú navrhnutý čas skladovateľnosti pri odporúčaných podmienkach skladovania a technické požiadavky hotového výrobku na konci skladovateľnosti v týchto odporúčaných podmienkach skladovania.

Oznámi sa maximálna prípustná hladina rozkladných produktov na konci času skladovateľnosti.

Predloží sa popis vzájomného pôsobenia medzi výrobkom a obalom vždy, keď sa riziko takého pôsobenia považuje za možné, najmä keď ide o injekčne podávané prípravky alebo o aerosóly na vnútorné použitie.

2. Keď sa pri biologických liekoch, ako sú imunologické lieky a lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo z plazmy nemôžu vykonať skúšky stálosti hotového výrobku, je prípustné vykonať indikačnú skúšku čo najneskoršie na medzistupni výrobného procesu. Okrem toho sa musí vykonať hodnotenie stálosti hotového výrobku prostredníctvom iných skúšok.
3. Pri rádioaktívnych liekoch sa poskytnú informácie o stálosti rádionuklidových generátorov, rádionuklidových súprav a rádioaktivitou označených výrobkov. Zdokumentuje sa stálosť v priebehu používania rádioaktívnych liekov v mnohodávkových obaloch.

### ČASŤ 3

#### TOXIKOLOGICKÉ A FARMAKOLOGICKÉ SKÚŠKY

##### I. Úvod

1. Údaje a dokumenty priložené k žiadosti o povolenie na uvedenie na trh podľa článkov 8 ods. 3 písm. i) a 10 ods. 1 sa uvedú v súlade s nižšie uvedenými požiadavkami.

Členské štáty zabezpečia, aby sa skúšky bezpečnosti vykonali v súlade s ustanoveniami týkajúcimi sa správnej laboratórnej praxe ustanovenými v smerniciach Rady 87/18/EHS <sup>(1)</sup> a 88/320/EHS <sup>(2)</sup>.

Toxikologické a farmakologické skúšky musia preukázať:

- (a) limity toxicity produktu a jeho nebezpečné alebo nežiaduce účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u ľudí pri odporúčaných podmienkach použitia; tieto účinky sa musia posúdiť vo vzťahu k patologickému stavu;

<sup>(1)</sup> Ú. v. ES L 15, 17. 1. 1987, s. 29.

<sup>(2)</sup> Ú. v. ES L 145, 11. 6. 1988, s. 35. Smernica zmenená a doplnená smernicou 90/18/EHS (Ú. v. ES L 11, 13. 1. 1990, s. 37).

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

Ďalej je pre klinických lekárov potrebné uviesť informáciu o terapeutickom potenciáli výrobku.

2. Keď je liek určený na topické použitie, musí sa preskúmať systémová absorpcia, primerane sa musí zohľadniť aj možné použitie produktu na poškodenú pokožku a absorpcia cez iné relevantné povrchy. Iba keď sa dokáže, že systémová absorpcia v týchto podmienkach je zanedbateľná, môžu sa vynechať systémové skúšky toxicity po opakovanom podaní, skúšky plodovej toxicity a štúdie reprodukčnej funkcie.

Ak sa však prejaví systémová absorpcia počas terapeutických pokusov, uskutočnia sa skúšky toxicity na zvieratách, vrátane skúšok plodovej toxicity v prípade potreby.

Vo všetkých prípadoch sa vykonajú veľmi starostlivo skúšky miestnej znášanlivosti po opakovanom podaní, vrátane histologických hodnotení; preskúma sa možnosť senzibilizácie a akýkoľvek karcinogénny potenciál sa preskúma v prípadoch uvedených v oddieli II E tejto časti.

3. Pri biologických liekoch ako sú imunologické lieky a lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo z plazmy môže byť potrebné prispôsobiť požiadavky tejto časti jednotlivým výrobkom; preto žiadateľ odôvodní uskutočnený program skúšok.

Pri stanovovaní programu skúšok sa vezmú do úvahy nasledujúce skutočnosti:

- všetky skúšky vyžadujúce opakované podanie produktu sa navrhnu tak, aby zohľadnili možnú indukciu protilátok a ich vzájomné pôsobenie;
- zohľadní sa hodnotenie reprodukčnej funkcie, zárodkovej/plodovej a perinatálnej toxicity, mutagénneho potenciálu a karcinogénneho potenciálu. Keď okrem účinných látok sú aj iné zložky podozrivé, validácia ich zneškodnenia môže nahradiť štúdie.

4. Pri rádioaktívnych liekoch sa uznáva, že toxicita môže byť spojená s dávkou žiarenia. Pri diagnóze je to dôsledkom používania rádioaktívnych liekov; pri terapii je to žiaduca vlastnosť. Hodnotenie bezpečnosti a účinnosti rádioaktívnych liekov sa preto zameria na požiadavky na lieky a na aspekty dozimetrie žiarenia. Zdokumentuje sa vystavenie orgánov a tkanív žiareniu. Vypočíta sa odhadovaná absorbovaná dávka žiarenia podľa špecifikovaného medzinárodne uznávaného systému pre každý jednotlivý spôsob podania.
5. Preskúma sa toxikológia a farmakokinetika pomocnej látky použitej vo farmaceutickej oblasti po prvýkrát.
6. Keď je možný značný rozklad počas skladovania lieku, posúdi sa toxikológia rozkladných produktov.

## II. VYKONÁVANIE SKÚŠOK

### A. Toxicita

#### 1. Toxicita po jednorazovom podaní

Skúška akútnej toxicity je kvalitatívna a kvantitatívna štúdia toxických reakcií, ktoré môžu vzniknúť po jednorazovom podaní účinnej látky alebo látok obsiahnutých v lieku v proporciách a vo fyzikálno-chemickom stave, v akom sú prítomné v skutočnom výrobku.

Skúška akútnej toxicity sa musí uskutočniť na dvoch alebo viacerých druhoch cicavcov, pokiaľ nie je možné zdôvodniť iba jeden druh. Normálne sa použijú dve rôzne cesty podania, pričom jedna musí byť rovnaká alebo podobná ako tá, ktorá je navrhnutá pre používanie u ľudí, a druhá musí zabezpečiť systémové vystavenie látke.

Táto štúdia sa zaoberá pozorovanými prejavmi, vrátane miestnych reakcií. Výskumník stanoví čas, počas ktorého sa pokusné zvieratá pozorujú, tak aby bol primeraný na odhalenie poškodenia alebo uzdravenia tkanív alebo orgánov, zvyčajne to býva čas 14 dní, ale nie menej ako 7 dní, ale bez vystavenia zvierat príliš dlhému utrpeniu.

Zvieratá, ktoré uhynuli počas pozorovania, sa podrobia pitve, rovnako ako všetky zvieratá, ktoré prežili do konca pozorovania. Treba zvážiť histologicko-patologické vyšetrenie každého orgánu, ktorý pri pitve mŕtvol vykazuje makroskopické zmeny. Zo zvierat použitých pri štúdiu je potrebné získať maximálne množstvo informácií.

Skúšky toxicity po jednorazovom podaní sa vykonávajú takým spôsobom, aby sa odhalili prejavy akútnej toxicity a spôsob smrti sa posúdil pokiaľ to je racionálne možné. U vhodných druhov je potrebné urobiť kvantitatívne vyhodnotenie približnej smrteľnej dávky a získať informácie o vzťahu dávka/účinnosť, ale nevyžaduje sa vysoká úroveň presnosti.

Tieto štúdie môžu poskytnúť istý náznak pravdepodobných účinkov akútneho predávkovania u človeka, a môžu byť užitočné pre návrh štúdia toxicity po opakovanom podaní na vhodných zvieracích druhoch.

V prípade účinných látok v kombinácii, sa musí výskum uskutočniť takým spôsobom, aby sa dalo skontrolovať, či dochádza k zvýšeniu toxicity alebo nie, alebo či sa vyskytli nové toxické účinky.

## 2. Toxicita po opakovanom podaní (subakútna alebo chronická toxicita)

Cieľom skúšok toxicity po opakovanom podaní je odhaliť akékoľvek fyziologické a/alebo anatomicko-patologické zmeny vyvolané opakovaným podávaním účinnej látky alebo kombinácie účinných látok, ktoré sa skúmajú, a stanoviť, aký vzťah majú tieto zmeny k dávkovaniu.

Všeobecne je žiaduce, aby sa vykonali dve skúšky: jedna krátkodobá, trvajúca od dvoch do štyroch týždňov, druhá dlhodobá. Trvanie tejto skúšky závisí od podmienok klinického použitia. Jej cieľom je experimentálne stanoviť netoxické rozpätie dávok produktu a bežne trvá od troch do šiestich mesiacov.

Pri liekoch podaných človeku iba raz, sa uskutoční jediná skúška trvajúca dva až štyri týždne.

Ak však, so zreteľom na navrhovanú dĺžku používania u ľudí, výskumník považuje za vhodné uskutočniť dlhšie alebo kratšie trvajúce pokusy, ako je uvedené vyššie, musí uviesť pre takéto konanie primerané dôvody.

Dôvody sa musia uviesť aj pre zvolené dávky.

Skúšky toxicity po opakovanom podaní sa uskutočnia na dvoch druhoch cicavcov, pričom jeden z nich musí byť nehlodavec. Výber použitej cesty (ciest) podania závisí od plánovaného terapeutického použitia a od možnosti systémovej absorpcie. Jasne sa určí spôsob a frekvencia dávkovania.

Zvolí sa maximálna dávka, aby sa odhalili škodlivé účinky. Nižšie dávky potom umožnia stanoviť toleranciu zvierat na produkt.

Keď je to možné, a vždy pri pokusoch na malých hlodavcoch, musia byť návrh pokusu a kontrolné postupy zladené so škálou problémov, ktoré sa riešia a musia umožňovať stanovenie prípustných limitov.

Hodnotenie toxických účinkov sa zakladá na pozorovaní správania, rastu, výsledkoch hematologických a biochemických skúšok, najmä tých, ktoré sa týkajú mechanizmu vylučovania, na pitevných správach a zhromažďovaní histologických údajov. Výber a rozsah každej skupiny skúšok závisí od použitého druhu zvierat a od stavu vedeckého poznania v danom čase.

V prípade nových kombinácií známych látok, ktoré boli preskúvané v súlade s ustanoveniami tejto smernice, môže výskumník vhodne modifikovať dlhodobé skúšky chronickej toxicity, s výnimkou prípadov, keď skúšky akútnej a subakútnej toxicity preukázali zosilnené alebo nové toxické účinky, musí však predložiť zdôvodnenie tejto úpravy.

## B. Hodnotenie reprodukčnej funkcie

Ak výsledky iných skúšok odhalia nejaký náznak škodlivých účinkov na potomstvo alebo poškodenie samčej alebo samičej reprodukčnej funkcie, preskúma sa tento náznak vhodnými skúškami.

### C. Zárodková/plodová a perinatálna toxicita

Tento výskum zahŕňa prejavy toxických a najmä teratogénnych účinkov pozorovaných pri počasí, keď sa skúmaný liek podával samiciam počas tehotenstva.

Hoci až do súčasnosti mali tieto skúšky len obmedzenú prediktívnu hodnotu vo vzťahu k aplikácii ich výsledkov na ľudí, považujú sa za zdroj dôležitých informácií v prípadoch, keď výsledky poukazujú na nehody ako sú resorpcia a iné anomálie.

Vynechanie týchto skúšok, buď preto, že liek sa bežne nepoužíva u žien schopných porodiť dieťa, alebo z iných dôvodov, sa musí primerane zdôvodniť.

Štúdie zárodkovej/plodovej toxicity sa normálne uskutočňujú na dvoch druhoch cicavcov, z ktorých jeden má byť iný ako hlodavec. **Perinatálne a postnatálne štúdie sa uskutočňujú aspoň na jednom druhu. Keď je známe, že metabolizmus lieku u niektorého druhu je podobný ako u človeka, je žiaduce zaradiť tento druh. Tiež je žiaduce, aby bol jeden druh rovnaký, ako pri štúdiu toxicity po opakovanom podaní.**

Podrobnosti skúšky (počet zvierat, podané množstvá, časovanie podávania a kritériá hodnotenia výsledkov) závisia od stavu vedeckého poznania v čase podania žiadosti a od úrovne štatistickej významnosti, ktorú musia výsledky dosiahnuť.

### D. Mutagenita

Účelom štúdia mutagenity je odhaliť zmeny, ktoré môže látka spôsobiť v genetickom materiáli jednotlivcov alebo buniek, a ktorých účinok je, že zapríčínujú trvalú a dedičnú odlišnosť potomkov od ich predkov. Tento výskum je povinný pri akejkoľvek novej látke.

Počet a druh výsledkov a kritériá na ich hodnotenie závisia od stavu vedeckého poznania v čase podania žiadosti.

### E. Karcinogenita

Skúšky, zamerané na odhalenie karcinogenity sa normálne požadujú:

- (a) pri látkach, ktoré majú blízku chemickú analógiu so známymi karcinogénnymi alebo kokarcinogénnymi zlúčeninami;
- (b) pri látkach, ktoré spôsobili pri dlhodobých toxikologických skúškach podozrivé zmeny;
- (c) pri látkach, ktoré viedli pri skúškach mutagenity alebo pri iných krátkodobých skúškach karcinogenity k podozrivým výsledkom.

Tieto skúšky sa vyžadujú aj pri látkach obsiahnutých v liekoch, pri ktorých sa predpokladá pravidelné používanie v priebehu veľmi dlhého obdobia života pacienta.

Pri stanovovaní podrobností týchto skúšok sa zohľadní stav vedeckého poznania v čase podania žiadosti.

### F. Farmakodynamika

Tento názov zahŕňa variácie vo funkciách fyziologických systémov zapríčinené liekom bez ohľadu na to, či sú tieto funkcie normálne alebo experimentálne modifikované.

Tento výskum sa ubera po dvoch líniách prístupu.

Po prvé, primerane sa opíšu akcie, na ktorých je založené odporúčané použitie v terapeutickú praxi. Výsledky sa vyjadria kvantitatívne (napr. krivkami závislosti dávka - účinok, krivkami závislosti čas - účinok, atď.), a vždy, keď to je možné sa porovnávajú s údajmi týkajúcimi sa látky, ktorej aktivita je známa. Keď sa pri látke uvádza vyšší terapeutický koeficient, rozdiel sa musí demonštrovať a preukázať ako štatistický významný.

Po druhé, výskumník poskytne všeobecnú farmakologickú charakteristiku látky s osobitnými odkazmi na nežiaduce účinky. Vo všeobecnosti sa skúmajú hlavné funkcie fyziologických systémov. Tieto výskumy idú do tým väčšej hĺbky, čím viac sa dávky spôsobujúce nežiaduce účinky približujú dávkam, ktoré majú hlavný účinok, pre ktorý sa látka navrhuje.

Experimentálne techniky, pokiaľ nie sú štandardnými postupmi, sa musia opísať tak podrobne, aby ich bolo možné reprodukovat' a výskumník musí stanoviť ich validitu. Experimentálne výsledky sa jasne vysvetlia a keď je to dôležité pre skúšku, udá sa aj ich štatistická významnosť.

Akákoľvek modifikácia účinkov vyplývajúca z opakovaného podávania látky sa preskúma, pokiaľ sa neuvedú pádne dôvody pre opak.

Skúšky s kombináciami účinných látok sa môžu odporúčať buď na základe farmakologických predpokladov alebo klinických indikácií.

V prvom prípade farmakodynamické štúdium musí objasniť interakcie, ktoré by mohli mať pri klinickom použití hodnotu.

V druhom prípade, keď sa vedecké odôvodnenie kombinácie hľadá prostredníctvom klinického experimentovania, sa výskumom stanoví, či účinky očakávané od kombinácie možno demonštrovať na zvieratách, a preskúma sa minimálne význam akýchkoľvek vedľajších účinkov.

Ak sa v kombinácii vyskytuje nová účinná látka, musí sa kombinácia vopred do hĺbky preskúmať.

#### G. Farmakokinetika

Farmakokinetika znamená štúdium správania sa účinnej látky v organizme, patrí sem štúdium absorpcie, distribúcie, biotransformácie a vylučovania látky.

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

Informácie o distribúcii a vylučovaní (t. j. biotransformácii a vylučovaní) sú potrebné vo všetkých prípadoch, keď sú tieto údaje nevyhnutné pre stanovenie dávky pre ľudí, a vo vzťahu k chemoterapeutickým látkam (antibiotikám, atď.) a látkam, ktorých použitie závisí od ich nefarmakodynamických účinkov (napr. viaceré diagnostické činidlá, atď.).

Potrebný je farmakodynamický výskum farmakologicky účinných látok.

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

#### H. Miestna znášanlivosť

Účelom štúdia miestnej znášanlivosti je určiť, či lieky (účinné látky aj pomocné látky) sú znášané na tých miestach tela, ktoré môžu s liekom prísť do styku v dôsledku jeho podávania pri klinickom použití. Stratégia skúšok je taká, že akékoľvek mechanické účinky podávania alebo čisto fyzikálno-chemické pôsobenie produktu treba odlišiť od toxikologických alebo farmakodynamických účinkov.

#### I. Dobré zaužívané liečebné použitie

Pre preukázanie podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod (ii), že zložka(y) lieku majú dobre zaužívané použitie s prijateľnou mierou bezpečnosti platia tieto osobitné pravidlá:

- (a) Faktory, ktoré treba vziať do úvahy pri stanovovaní „dobre zaužívaného použitia“ zložiek lieku, sú čas, počas ktorého sa látka používa, kvantitatívne aspekty použitia látky, stupeň vedeckého záujmu o používanie látky (odráža sa v uverejnenej vedeckej literatúre) koherencia vedeckých hodnotení. Preto na stanovenie „dobre zaužívaného použitia“ rôznych látok môžu byť potrebné rôzne dlhé časové obdobia. V každom prípade však časové obdobie potrebné na stanovenie „dobre zaužívaného liečebného použitia“ zložky lieku nesmie byť kratšie ako jedno desaťročie od prvého systémového a zdokumentovaného použitia látky ako lieku v spoločenstve.

- (b) Dokumentácia predložená žiadateľom má zahŕňať všetky aspekty hodnotenia bezpečnosti a musí obsahovať alebo uvádzať prehľad relevantnej literatúry zohľadňujúcej predpredajné a popredajné štúdie a uverejnenú vedeckú literatúru vo forme epidemiologických štúdií týkajúcich sa skúseností, a najmä komparatívne epidemiologické štúdie. Odovzdať sa musí celá dokumentácia, priaznivá aj nepriaznivá.
- (c) Osobitnú pozornosť je potrebné venovať akýmkoľvek chýbajúcim informáciám a treba zdôvodniť, prečo je možné dosiahnuť prijateľnú úroveň bezpečnosti, hoci chýbajú niektoré štúdie.
- (d) V správe odborníka (experta) musí byť vysvetlená závažnosť všetkých predložených údajov, ktoré sa týkajú iného výrobku, ako je ten, ktorý sa má predávať. Je potrebné rozhodnúť, či sa skúmaný produkt dá považovať za podobný výrobku, pre ktorý bude vydané povolenie, napriek existujúcim rozdielom.
- (e) Skúsenosti s inými výrobkami obsahujúcimi tie isté zložky po začatí ich predaja sú veľmi dôležité a žiadateľ má klásť dôraz na túto vec.

#### ČASŤ 4

### KLINICKÁ DOKUMENTÁCIA

Údaje a dokumenty pripojené k žiadostiam o povolenie na uvedenie na trh podľa článkov 8 ods. 3 písm. i) a 10 ods. 1 tejto smernice sa predložia v súlade s nižšie uvedenými ustanoveniami.

Klinický pokus je akákoľvek systémová štúdia lieku na ľudských jedincoch, či sú to pacienti alebo zdraví dobrovoľníci, ktorá má objaviť alebo overiť účinky a/alebo určiť akýkoľvek nežiaduci účinok na skúmaný produkt, a/alebo štúdium ich absorpcie, distribúcie, metabolizmu a vylučovania, zamerané na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti produktu.

Hodnotenie žiadosti o povolenie na uvedenie na trh sa zakladá na klinických pokusoch, vrátane klinických farmakologických pokusov zameraných na stanovenie účinnosti a bezpečnosti produktu v normálnych podmienkach používania, so zreteľom na terapeutické indikácie pre použitie na človeku. Terapeutické výhody musia prevažovať nad možnými rizikami.

#### A. Všeobecné požiadavky

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

Klinickým pokusom musia vždy predchádzať príslušné farmakologické a toxikologické skúšky vykonané na zvieratách v súlade s požiadavkami časti 3 tejto prílohy. Výskumník sa musí zoznámiť so závermi odvodenými z farmakologických a toxikologických štúdií, a z tohto dôvodu mu žiadateľ musí poskytnúť aspoň brožúru pre výskumníka, pozostávajúcu zo všetkých dôležitých informácií, ktoré sú známe pred začiatkom klinických pokusov, vrátane chemických, farmaceutických a biologických údajov, toxikologických, farmakokinetických a farmakodynamických údajov u zvierat a výsledkov predchádzajúcich klinických pokusov, s príslušnými údajmi zdôvodňujúcimi povahu, rozsah a trvanie navrhnutého pokusu; Kompletne farmakologické a toxikologické správy sa musia na požiadanie poskytnúť k dispozícii. Pri materiáloch ľudského alebo živočíšneho pôvodu sa použijú všetky dostupné prostriedky na zaručenie bezpečnosti pred prenosom infekčných činiteľov pred začatím pokusu.

#### B. Priebeh skúšok

##### 1. Správna klinická prax

- 1.1. Všetky klinické výskumy vrátane štúdií biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti sa navrhnu, uskutočnia a zdokumentujú v súlade so správnou klinickou praxou.
- 1.2. Všetky klinické pokusy sa uskutočnia v súlade s etickými princípmi ustanovenými v platnej verzii Helsinskej deklarácie. V princípe je potrebné získať dobrovoľne daný informovaný súhlas každého pokusného jedinca zúčastňujúceho sa na klinickom pokuse a zdokumentovať ho.



Protokol z pokusu (vrátane štatistického návrhu), technickú aplikáciu a dokumentáciu predloží zadávateľ a/alebo výskumník príslušnému etickému výboru na zaujatie stanoviska. Pokusy sa nezačnú pred obdržaním písomného stanoviska od tohto výboru.

- 1.3. Vopred sa požadujú vypracované, systémové písomné postupy pre organizáciu, vykonanie, zhromažďovanie údajov, dokumentáciu a overovanie klinických pokusov.
- 1.4. V prípade rádioaktívnych liekov sa klinické pokusy uskutočnia v zodpovednosti lekára oprávneného na používanie rádionuklidov na lekárske účely.

## 2. Archivovanie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh prijme opatrenia na archivovanie dokumentácie.

- (a) Výskumník zabezpečí uchovanie identifikačných kódov pacienta najmenej na 15 rokov po skončení alebo prerušení pokusu.
- (b) Zdravotná dokumentácia pacienta a iné zdroje údajov sa uchovávajú na maximálnu dobu povolenú nemocnicou, inštitúciou alebo súkromnou praxou.
- (c) Zadávatel' alebo iný vlastník údajov uchová všetku ostatnú dokumentáciu patriacu k pokusu po dobu, kým je liek povolený. K týmto postupom patrí:
  - protokol obsahujúci odôvodnenie, ciele a štatistický návrh a metodológiu pokusu s podmienkami, v ktorých sa uskutočnili a viedli, a podrobnosti o skúšanom lieku, referenčný liek a/alebo použité placebo.
  - štandardné pracovné postupy,
  - všetky písomné stanoviská k protokolu a postupom,
  - brožúra pre výskumníka,
  - záznam o pozorovaní každého pokusného jedinca zúčastňujúceho sa na pokuse,
  - záverečná správa,
  - osvedčenie(a) o audite, ak je k dispozícii.
- (d) Záverečnú správu musí zadávateľ alebo nasledujúci vlastník uchovať päť rokov po tom, čo liek stratil povolenie.

Akákoľvek zmena vlastníctva údajov sa zdokumentuje.

Všetky údaje a dokumenty sa na požiadanie sprístupnia príslušným orgánom.

## C. Predkladanie výsledkov

1. Údaje z každého klinického pokusu musia obsahovať dostatok podrobností, aby bolo možné urobiť objektívne posúdenie:
  - protokol vrátane odôvodnenia, ciele a štatistický návrh a metodológia pokusu s podmienkami, v ktorých sa uskutočnil a viedol, a podrobnosti o použitom skúšanom lieku,
  - osvedčenie(a) o audite, ak je k dispozícii,
  - zoznam výskumníkov; každý výskumník uvedie svoje meno, adresu, funkcie, tituly, kvalifikáciu a klinické povinnosti, miesto, v ktorom bol pokus uskutočnený a súbor informácií jednotlivo o každom pacientovi, vrátane záznamu o pozorovaní každého jedinca zúčastňujúceho sa na pokuse,
  - záverečná správa podpísaná výskumníkom a, pri multicentrických pokusoch, všetkými výskumníkmi alebo koordinujúcim (hlavným) výskumníkom.
2. Údaje o klinických pokusoch uvedené vyššie sa doručia príslušným orgánom. Po dohode s príslušnými orgánmi však môže žiadateľ vynechať časť informácií. Na požiadanie sa bezodkladne poskytne kompletná dokumentácia.

3. Za každý pokus sa zhrnú klinické poznatky a uvedie sa:
  - (a) počet a pohlavie liečených pacientov;
  - (b) výber a rozdelenie pacientov zaradených do výskumu do skupín podľa veku a porovnávacie skúšky;
  - (c) počet pacientov predčasne stiahnutých z pokusov a príčiny tohto ich stiahnutia;
  - (d) keď sa riadené pokusy uskutočnili vo vyššie uvedených podmienkach, či kontrolná skupina:
    - nedostávala žiadnu liečbu,
    - dostávala placebo,
    - dostávala iný liek so známym účinkom,
    - dostávala inú liečbu, ako je liečba pomocou liekov;
  - (e) častosť výskytu pozorovaných nežiaducich účinkov;
  - (f) podrobnosti týkajúce sa pacientov, ktorí môžu byť vystavení väčšiemu riziku, napr. starí ľudia, deti, ženy počas tehotenstva alebo menštruácie alebo tí, ktorých patologické podmienky vyžadujú osobitnú pozornosť;
  - (g) parametre alebo kritériá hodnotenia účinnosti a výsledkov podľa týchto parametrov;
  - (h) štatistické vyhodnotenie výsledkov, keď si to vyžaduje návrh pokusov, a vyskytujúcich sa premenných činiteľov.
4. Výskumník vo svojich záveroch o experimentálnych poznatkoch vyjadří názor na neškodnosť produktu pri normálnych podmienkach používania, na jeho toleranciu, účinnosť a akékoľvek užitočné informácie týkajúce sa indikácií a kontraindikácií, dávkovania a priemernej dĺžky liečby, rovnako ako všetky osobitné opatrenia, ktoré je potrebné urobiť počas liečby, a klinické prejavy predávkovania. Pri správe o výsledkoch multicentrickej štúdie hlavný výskumník vo svojich záveroch vyjadří názor na neškodnosť a účinnosť skúmaného lieku v mene všetkých centier.
5. Okrem toho výskumník vždy uvedie svoje poznatky o:
  - (a) akýchkoľvek náznakoch návyku, narkománii alebo problémov u pacientov po vysadení lieku;
  - (b) akýchkoľvek pozorovaných interakciách s inými liekmi, ktoré boli podávané súčasne;
  - (c) kritériách pre vylúčenie určitých pacientov z pokusov;
  - (d) akýchkoľvek úmrtiach, ktoré sa vyskytli počas pokusov alebo po nich v nasledujúcom období.
6. Údaje, týkajúce sa nových kombinácií liečiv, musia byť identické s tými, ktoré sa požadujú pre nové liečivá, a musia dokazovať bezpečnosť a účinnosť kombinácie.
7. Úplné alebo čiastkové vynechanie údajov musí byť zdôvodnené. Ak by sa v priebehu pokusov vyskytli neočakávané výsledky, musia sa vykonať ďalšie predklinické toxikologické a farmakologické skúšky.

Ak je liek určený na dlhodobé podávanie, musia sa uviesť všetky modifikácie farmakologického účinku po opakovanom podávaní, rovnako ako stanovenie dávkovania pre dlhodobé podávanie.

#### D. **Klinická farmakológia**

##### 1. *Farmakodynamika*

Je potrebné preukázať farmakodynamický účinok vo vzťahu k účinnosti vrátane:

- vzťahu medzi dávkou a účinkom a jeho vývoji s časom,
- odôvodnenia dávky a podmienok podávania,
- ak to je možné, spôsobu pôsobenia.

Opíšu sa aj farmakodynamické účinky, ktoré nesúvisia s účinnosťou.

Demonštrovanie farmakodynamických účinkov u ľudí samo osebe nie je dostatočné na odôvodnenie záverov týkajúcich sa akéhokolvek jednotlivého možného terapeutického účinku.

## 2. Farmakokinetika

Opíšu sa nasledujúce farmakokinetické vlastnosti:

- absorpcia (rýchlosť a rozsah),
- distribúcia,
- metabolizmus,
- vylučovanie.

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

## 3. Vzájomné pôsobenie

Ak sa má liek podávať súbežne s inými liekmi, uvedú sa údaje o skúškach spoločného podávania, aby sa preukázala možnosť zmeny farmakologického účinku.

Ak existujú farmakodynamické a/alebo farmakokinetické interakcie medzi látkou a inými liekmi alebo látkami ako je alkohol, kofeín, tabak alebo nikotín, ktoré sa s pravdepodobnosťou požívajú súčasne, alebo ak sú také interakcie pravdepodobné, mali by sa opísať a prediskutovať; najmä z hľadiska klinickej závažnosti a vzťahu k vyhláseniam týkajúcim sa interakcií v súhrnnej charakteristike výrobku predloženej v súlade s článkom 11, bod 5.6.

## E. Biologická dostupnosť/biologická rovnocennosť

Hodnotenie biologickej dostupnosti sa musí urobiť vo všetkých prípadoch, kde to je potrebné, napr. keď sa terapeutická dávka blíži k toxickej dávke, alebo keď predchádzajúce skúšky odhalili anomálie, ktoré môžu mať súvislosť s farmakodynamickými vlastnosťami, ako je premenlivá absorpcia.

Okrem toho hodnotenie biologickej dostupnosti sa robí vtedy, keď je potrebné preukazovať biologickú rovnocennosť liekov uvedených v článku 10 ods. 1 písm. a).

## F. Klinická účinnosť a bezpečnosť

1. Vo všeobecnosti sa klinické pokusy uskutočňujú ako „kontrolované/riadené klinické pokusy“, a ak to je možné konajú sa námatkovo; každý iný návrh sa musí zdôvodniť. Liečba kontrolných skupín sa mení od prípadu k prípadu a tiež závisí od etických požiadaviek; teda môže byť v niektorých prípadoch viac zameraná na porovnanie účinnosti nového lieku s účinnosťou už zavedeného lieku s overenou terapeutickou hodnotou, než na porovnanie s účinkom placebo.

Pokiaľ to je možné, a najmä v pokusoch, kde nie je možné objektívne merať účinok, je potrebné podniknúť opatrenia, aby nedošlo k zaujatosti/skreslovaniu, vrátane metód náhodnosti a dvojitého porovnávacieho pokusu.

2. Protokol o pokuse musí obsahovať podrobný opis štatistických metód, ktoré sa použijú, počet pacientov a dôvody pre ich zaradenie do pokusu (vrátane výpočtov štatistickej významnosti pokusu), použitú úroveň významnosti a opis jednotky štatistického výpočtu. Zdokumentujú sa opatrenia na zabránenie zaujatosti/skreslenia, najmä metódy náhodnosti. Zaradenie veľkého počtu subjektov do pokusu sa nesmie považovať za primeranú náhradu za správne vykonaný kontrolovaný pokus.
3. Klinické vyhlásenia týkajúce sa účinnosti alebo bezpečnosti lieku v normálnych podmienkach používania, ktoré nie sú vedecky zdôvodnené sa nemôžu prijať ako platný dôkaz.

4. Hodnota údajov o účinnosti a bezpečnosti lieku v normálnych podmienkach používania sa veľmi zvýši, ak tieto údaje pochádzajú od niekoľkých príslušných výskumníkov pracujúcich samostatne.
5. Pri vakcínach a sérach sú kritický dôležitý imunologický stav, vek pokusnej populácie a miestna epidemiológia, a tieto sa musia v priebehu pokusu sledovať a podrobne opísať.

Pri živých zriedených vakcínach sa klinické pokusy navrhnu tak, aby odhalili možný prenos imunizujúceho činidla z očkovaných na neočkované subjekty. Ak je prenos možný, preskúma sa genotypová a fenotypová stabilita imunizujúceho činidla.

Pri vakcínach a alergénoch zahŕňajú dodatočné štúdie príslušné imunologické skúšky a v prípade potreby rozboru protilátok.

6. V každej správe odborníka sa vysvetlí vhodnosť rôznych pokusov na hodnotenie bezpečnosti a platnosť metód hodnotenia.
7. Všetky nežiaduce udalosti vrátane abnormálnych laboratórnych hodnôt sa musia uviesť a vysvetliť oddelene pri každom jedincovi, najmä:
  - ako celková nepriaznivá skúsenosť a
  - vo vzťahu k povahe, závažnosti a príčinnosti účinkov.
8. Kritické hodnotenie relatívnej bezpečnosti, zohľadňujúcej nežiaduce účinky sa vykoná v súvislosti s:
  - chorobou, ktorá sa má liečiť,
  - inými terapeutickými prístupmi,
  - osobitnými vlastnosťami v podskupinách pacientov,
  - predklinickými údajmi o toxikológii a farmakológii.
9. Odporúčia sa podmienky používania s cieľom obmedziť výskyt nežiaducich účinkov.

#### G. Dokumentácia pri žiadostiach za výnimočných okolností

Keď vo vzťahu k jednotlivým terapeutickým indikáciám žiadateľ môže preukázať, že nie je schopný poskytnúť komplexné údaje o účinnosti a bezpečnosti v normálnych podmienkach používania, pretože:

- indikácie, pre ktoré je dotknutý výrobok určený, sa vyskytujú tak zriedka, že od žiadateľa sa logicky nemôže očakávať, že poskytne úplné dôkazy, alebo
- pri súčasnom stave vedeckého poznania nie je možné poskytnúť úplné informácie, alebo
- zhromažďovanie takých údajov nedovoľujú všeobecne uznané zásady lekárskej etiky,

sa povolenie na uvedenie na trh môže udeliť za týchto podmienok:

- (a) žiadateľ dokončí určitý program výskumov v priebehu časového obdobia stanoveného príslušným orgánom, ktorého výsledky budú podkladom pre prehodnotenie profilu prospešnosti a rizika,
- (b) uvedený liek sa vydáva iba na lekársky predpis, a v určitých prípadoch sa smie podávať iba pod prísny lekárskym dohľadom, podľa možnosti v nemocnici, a v prípade rádioaktívnych liekov oprávnenou osobou,
- (c) príbalový leták a akákoľvek lekárska informácia upozorní praktického lekára na skutočnosť, že dostupné údaje o danom lieku ešte nie sú v niektorých aspektoch dostatočné.

**H. Skúsenosti po uvedení na trh**

1. Ak už je liek povolený v iných krajinách, uvedú sa informácie týkajúce sa nežiaducich účinkov daného lieku a liekov obsahujúcich tú istú účinnú látku(y) a údaje o spotrebe lieku v týchto krajinách. Uvedú sa aj informácie zo svetových štúdií dôležité pre bezpečnosť lieku.

Pre tento účel nežiaduci účinok je účinok, ktorý je škodlivý a nechcený, a ktorý sa vyskytuje pri dávkach bežne používaných u ľudí na profylaxiu, diagnostikovanie alebo liečenie ochorení, alebo na zmenu fyziologických funkcií.

2. V prípade vakcín už povolených v iných krajinách sa predložia informácie o sledovaní očkovaných subjektov, aby sa posúdilo rozšírenie príslušného ochorenia pri porovnaní s neočkovanými subjektami, ak sú dostupné.
3. Pri alergénoch sa uvedú účinky v obdobiach zvýšeného vystavenia pôsobeniu alergénov.

**I. Všeobecné lekárske použitie**

Na účely preukázania podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod (ii), že zložka(y) lieku má(majú) všeobecné lekárske použitie s uznávanou účinnosťou platia tieto osobitné pravidlá:

- (a) Faktory, ktoré je potrebné zohľadniť, aby sa ustanovilo „všeobecné lekárske použitie“ zložiek liekov, sú obdobie, v ktorého priebehu sa látka používala, kvantitatívne aspekty používania látky, stupeň vedeckého záujmu o použitie látky (odráža sa v uverejnenej vedeckej literatúre) a koherentnosť vedeckého hodnotenia. Preto na stanovenie „všeobecného použitia“ rôznych látok môže byť potrebné rôzne dlhé časové obdobia. V každom prípade však časové obdobie potrebné na stanovenie „všeobecného lekárskeho použitia“ nesmie byť kratšie ako jedno desaťročie od prvého systémového a zdokumentovaného použitia danej látky ako lieku v spoločnosti.
- (b) Dokumentácia predložená žiadateľom musí pokrývať všetky aspekty hodnotenia účinnosti a musí obsahovať alebo odkazovať na prehľad dôležitej literatúry, zohľadňujúci výskum pred uvedením na trh a po ňom a vedeckú literatúru týkajúcu sa skúseností vo forme epidemiologických štúdií, a najmä porovnávacích epidemiologických štúdií. Celá dokumentácia, priaznivá aj nepriaznivá, sa musí odovzdať.
- (c) Osobitná pozornosť sa musí venovať akýmkoľvek chýbajúcim informáciám a musí sa uviesť dôvod, prečo je demonštrácia účinnosti podložená, aj keď niektoré štúdie chýbajú.
- (d) V správe odborníka musí byť vysvetlená dôležitosť akýchkoľvek predložených údajov, ktoré sa týkajú iného výrobku ako je výrobok, ktorý sa má uviesť na trh. Musí sa urobiť rozhodnutie, či sa skúmaný výrobok, napriek existujúcim rozdielom, môže považovať za podobný výrobku, ktorému už bolo udelené povolenie na uvedenie na trh.
- (e) Skúsenosti získané po uvedení iných výrobkov obsahujúcich tie isté zložky na trh sú osobitne zaujímavé a žiadateľ má klásť na túto vec zvláštny dôraz.

## PRÍLOHA II

## ČASŤ A

**Zrušené smernice s ich následnými zmenami a doplnkami (podľa článku 128)**

- Smernica Rady 65/65/EHS (Ú. v. ES 22, 9. 2. 1965, s. 369/65)
- Smernica Rady 66/454/EHS (Ú. v. ES 144, 5. 8. 1966, s. 2658/66)
- Smernica Rady 75/319/EHS (Ú. v. ES L 147, 9. 6. 1975, s. 13)
- Smernica Rady 83/570/EHS (Ú. v. ES L 332, 28. 11. 1983, s. 1)
- Smernica Rady 87/21/EHS (Ú. v. ES L 15, 17. 1. 1987, s. 36)
- Smernica Rady 89/341/EHS (Ú. v. ES L 142, 25. 5. 1989, s. 11)
- Smernica Rady 92/27/EHS (Ú. v. ES L 113, 30. 4. 1992, s. 8)
- Smernica Rady 93/39/EHS (Ú. v. ES L 214, 24. 8. 1993, s. 22)
- Smernica Rady 75/318/EHS (Ú. v. ES L 147, 9. 6. 1975, s. 1)
- Smernica Rady 83/570/EHS
- Smernica Rady 87/19/EHS (Ú. v. ES L 15, 17. 1. 1987, s. 31)
- Smernica Rady 89/341/EHS
- Smernica Komisie 91/507/EHS (Ú. v. ES L 270, 26. 9. 1991, s. 32)
- Smernica Rady 93/39/EHS
- Smernica Komisie 1999/82/ES (Ú. v. ES L 243, 15. 9. 1999, s. 7)
- Smernica Komisie 1999/83/ES (Ú. v. ES L 243, 15. 9. 1999, s. 9)
- Smernica Rady 75/319/EHS
- Smernica Rady 78/420/EHS (Ú. v. ES L 123, 11. 5. 1978, s. 26)
- Smernica Rady 83/570/EHS
- Smernica Rady 89/341/EHS
- Smernica Rady 92/27/EHS
- Smernica Rady 93/39/EHS
- Smernica Komisie 2000/38/ES (Ú. v. ES L 139, 10. 6. 2000, s. 28)
- Smernica Rady 89/342/EHS (Ú. v. ES L 142, 25. 5. 1989, s. 14)
- Smernica Rady 89/343/EHS (Ú. v. ES L 142, 25. 5. 1989, s. 16)
- Smernica Rady 89/381/EHS (Ú. v. ES L 181, 28. 6. 1989, s. 44)
- Smernica Rady 92/25/EHS (Ú. v. ES L 113, 30. 4. 1992, s. 1)
- Smernica Rady 92/26/EHS (Ú. v. ES L 113, 30. 4. 1992, s. 5)
- Smernica Rady 92/27/EHS
- Smernica Rady 92/28/EHS (Ú. v. ES L 113, 30. 4. 1992, s. 13)
- Smernica Rady 92/73/EHS (Ú. v. ES L 297, 13. 10. 1992, s. 8)

## ČASŤ B

## Lehota na zavedenie do vnútroštátnych právnych predpisov (podľa článku 128)

Smernica	Termín pre zavedenie
Smernica 65/65/EHS	31. december 1966
Smernica 66/454/EHS	-
Smernica 75/318/EHS	21. november 1976
Smernica 75/319/EHS	21. november 1976
Smernica 78/420/EHS	-
Smernica 83/570/EHS	31. október 1985
Smernica 87/19/EHS	1. júl 1987
Smernica 87/21/EHS	1. júl 1987. január 1992 <sup>(1)</sup>
Smernica 89/341/EHS	1. január 1992
Smernica 89/342/EHS	1. január 1992
Smernica 89/343/EHS	1. január 1992
Smernica 89/381/EHS	1. január 1992
Smernica 91/507/EHS	1. január 1992 <sup>(2)</sup> 1. január 1995 <sup>(3)</sup>
Smernica 92/25/EHS	1. január 1993
Smernica 92/26/EHS	1. január 1993
Smernica 92/27/EHS	1. január 1993
Smernica 92/28/EHS	1. január 1993
Smernica 92/73/EHS	31. december 1993
Smernica 93/39/EHS	1. január 1995 <sup>(4)</sup> 1. január 1998 <sup>(5)</sup>
Smernica 1999/82/ES	1. január 2000
Smernica 1999/83/ES	1. marec 2000
Smernica 2000/38/ES	5. december 2001

(1) Termín pre zavedenie týkajúci sa Grécka, Španielska a Portugalska.

(2) Okrem oddielu A, bod 3.3 v časti II prílohy.

(3) Termín na zavedenie týkajúci sa oddielu A, bod 3.3 v časti II prílohy.

(4) S výnimkou ohľadne článku 1 ods. 6.

(5) Termín na zavedenie týkajúci sa článku 1 ods. 7.

## PRÍLOHA III

TABUĽKA ZHODY

Táto smernica	65/165/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 1 ods. 1 až 3	Čl. 1 ods. 1 až 3										
Čl. 1 ods. 4			príloha	Čl. 1 ods. 1 a 2							
Čl. 1 ods. 5											Čl. 1
Čl. 1 ods. 6 až 9					Čl. 1 ods. 2						
Čl. 1 ods. 10						Čl. 1 ods. 1					
Čl. 1 ods. 11 až 16			Čl. 29b, prvý odsek								
Čl. 1 ods. 17 a 18							Čl. 1 ods. 2				
Čl. 1 ods. 19								Čl. 1 ods. 2, druhá veta			
Čl. 1 ods. 20 až 26									Čl. 1 ods. 2		
Čl. 1 ods. 27			Čl. 8 ods. 1								
Čl. 1 ods. 28			Čl. 10 ods. 1								
Čl. 2	Čl. 2 ods. 1										
Čl. 3 ods. 1 a 2	Čl. 1 ods. 4 a 5 Čl. 2 ods. 3, 1. zarážka										
Čl. 3 ods. 3 a 4	Čl. 2 ods. 3, 2. a 3. zarážka										
Čl. 3 ods. 5					Čl. 1 ods. 1						
Čl. 3 ods. 6						Čl. 1 ods. 2					
Čl. 4 ods. 1					Čl. 1 ods. 3						
Čl. 4 ods. 2						Čl. 1 ods. 3					









Táto smernica	65/65/EHS	75/318/EHS	75/319/EHS	89/342/EHS	89/343/EHS	89/381/EHS	92/25/EHS	92/26/EHS	92/27/EHS	92/28/EHS	92/73/EHS
Čl. 63 ods. 1									Čl. 4 ods. 2		
Čl. 63 ods. 2									Čl. 8		
Čl. 63 ods. 3									Čl. 10 ods. 5		
Čl. 64									Čl. 11 ods. 1		
Čl. 65									Čl. 12		
Čl. 66				Čl. 5							
Čl. 67				Čl. 6 ods. 1							
Čl. 68											Čl. 2 ods. 2
Čl. 69											Čl. 7 ods. 2 a 3
Čl. 70								Čl. 2			
Čl. 71								Čl. 3			
Čl. 72								Čl. 4			
Čl. 73								Čl. 5 ods. 1			
Čl. 74								Čl. 5 ods. 2			
Čl. 75								Čl. 6 ods. 2			
Čl. 76							Čl. 2				
Čl. 77							Čl. 3				
Čl. 78							Čl. 4 ods. 1				
Čl. 79							Čl. 5				
Čl. 80							Čl. 6				
Čl. 81							Čl. 7				
Čl. 82							Čl. 8				
Čl. 83							Čl. 9				
Čl. 84							Čl. 10				
Čl. 85											Čl. 9
Čl. 86										Čl. 1 ods. 3 a 4	
Čl. 87										Čl. 2	
Čl. 88										Čl. 3 ods. 1 až 6	



