

32001L0083

L 311/67

URADNI LIST EVROPSKIH SKUPNOSTI

28.11.2001

DIREKTIVA 2001/83/ES EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA
z dne 6. novembra 2001
o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini

EVROPSKI PARLAMENT IN SVET EVROPSKE UNIJE STA –

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske skupnosti in zlasti člena 95 Pogodbe,

ob upoštevanju predloga Komisije,

ob upoštevanju mnenja Ekonomsko-socialnega odbora ⁽¹⁾,

v skladu s postopkom, določenim v členu 251 Pogodbe ⁽²⁾,

ob upoštevanju naslednjega:

(1) Direktiva Sveta 65/65/EGS z dne 26. januarja 1965 o približevanju določb zakonov ali drugih predpisov o lastniških zdravilih ⁽³⁾, Direktiva Sveta 75/318/EGS z dne 20. maja 1975 o približevanju zakonodaje držav članic v zvezi z analiznimi, farmakološko-toksikološkimi in kliničnimi standardi ter protokoli, ki se nanašajo na preskušanje lastniških zdravil ⁽⁴⁾, Direktiva Sveta 75/319/EGS z dne 20. maja 1975 o približevanju določb zakonov ali drugih predpisov, ki se nanašajo na lastniška zdravila ⁽⁵⁾, Direktiva Sveta 89/342/EGS z dne 3. maja 1989, ki razširja obseg direktiv 65/65/EGS in 75/319/EGS in ki določa dodatne določbe za imunološka zdravila, ki obsegajo cepiva, toksine ali serume in alergene ⁽⁶⁾, Direktiva Sveta 89/343/EGS z dne 3. maja 1989, ki razširja obseg direktiv 65/65/EGS in 75/319/EGS in določa dodatne določbe za radiofarmaceutске izdelke ⁽⁷⁾, Direktiva Sveta 89/381/EGS z dne 14. junija 1989, ki razširja obseg direktiv 65/65/EGS in 75/319/EGS o približevanju določb zakonov ali drugih predpisov, ki se nanašajo na zdravila in določa posebne

določbe za lastniška zdravila, pridobljena iz človeške krvi ali človeške plazme ⁽⁸⁾, Direktiva Sveta 92/25/EGS z dne 31. marca 1992 o prometu na debelo z zdravili za ljudi ⁽⁹⁾, Direktiva Sveta 92/26/EGS z dne 31. marca 1992 o razvrščanju za izdajanje zdravil za ljudi ⁽¹⁰⁾, Direktiva Sveta 92/27/EGS z dne 31. marca 1992 o označevanju zdravil za ljudi in o navodilih za uporabo ⁽¹¹⁾, Direktiva Sveta 92/28/EGS z dne 31. marca 1992 o oglaševanju zdravil za ljudi ⁽¹²⁾, Direktiva Sveta 92/73/EGS z dne 22. septembra 1992, ki razširja obseg direktiv 65/65/EGS in 75/319/EGS o približevanju določb zakonov ali drugih predpisov, ki se nanašajo na zdravila in določajo dodatne določbe o homeopatskih zdravilih ⁽¹³⁾ so bile pogosto in znatno spremenjene. Zaradi jasnosti in smotrnosti je treba te direktive kodificirati tako, da se jih združi v enotno besedilo.

(2) Osnovni cilj vseh predpisov, ki urejajo izdelavo, promet in uporabo zdravil, mora biti varovanje javnega zdravja.

(3) Ta cilj pa je treba doseči s sredstvi, ki ne bodo ovirala razvoja farmacevtske industrije ali prometa z zdravili v Skupnosti.

(4) Promet z zdravili v Skupnosti ovirajo neskladja med nekaterimi določbami na ravni držav, zlasti med določbami v zvezi z zdravili (ki ne vključujejo snovi ali kombinacij snovi, ki so živila, živalska krma ali toaletni pripravki), taka neskladja pa neposredno vplivajo na delovanje notranjega trga.

(5) Ovire je zato treba odpraviti; to pa ima za posledico približevanje ustreznih določb.

(6) Za zmanjšanje neskladij, ki še ostajajo, je treba določiti predpise za nadzor zdravil in podrobno tudi dolžnosti, ki jih imajo pristojni organi držav članic za zagotavljanje skladnosti s pravnimi zahtevami.

⁽¹⁾ UL C 368, 20.12.1999, str. 3.

⁽²⁾ Mnenje Evropskega parlamenta z dne 3. julija 2001 (še ni objavljeno v Uradnem listu) ter sklepa Sveta z dne 27. septembra 2001.

⁽³⁾ UL 22, 9.2.1965, str. 369/65. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo 93/39/EGS (UL L 214, 24.8.1993, str. 22).

⁽⁴⁾ UL L 147, 9.6.1975, str. 1. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 1999/83/ES (UL L 243, 15.9.1999, str. 9).

⁽⁵⁾ UL L 147, 9.6.1975, str. 13. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 2000/38/ES (UL L 139, 10.6.2000, str. 28).

⁽⁶⁾ UL L 142, 25.5.1989, str. 14.

⁽⁷⁾ UL L 142, 25.5.1989, str. 16.

⁽⁸⁾ UL L 181, 28.6.1989, str. 44.

⁽⁹⁾ UL L 113, 30.4.1992, str. 1.

⁽¹⁰⁾ UL L 113, 30.4.1992, str. 5.

⁽¹¹⁾ UL L 113, 30.4.1992, str. 8.

⁽¹²⁾ UL L 113, 30.4.1992, str. 13.

⁽¹³⁾ UL L 297, 13.10.1992, str. 8.

- (7) Koncepta škodljivost in terapevtska učinkovitost lahko preučujemo samo v medsebojni povezavi in imata samo relativen pomen, odvisno od napredka znanstvenih dognanj ter namena uporabe zdravila. Ostale podrobnosti in dokumenti, ki jih je treba priložiti vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, morajo dokazovati, da je terapevtska učinkovitost izdelka veliko večja od možnih tveganj zdravila.
- (8) Standardi in protokoli za izvajanje preskusov in preskušanj zdravil so učinkovito sredstvo za kontrolo zdravil in zato tudi za varovanje javnega zdravja, ter lahko olajšajo njihov pretok z določitvijo enotnih predpisov, ki veljajo za preskuse in preskušanja, pri sestavljanju dokumentacije ter preučevanju vlog.
- (9) Na podlagi izkušenj je priporočljivo bolj podrobno določiti primere, pri katerih rezultatov toksikoloških in farmakoloških preskusov ali kliničnih preskušanj ni treba predložiti v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bistveno podobno zdravilu, ki je že pridobilo dovoljenje za promet, pri tem pa je treba zagotoviti, da inovativna podjetja ne bodo prikrajšana.
- (10) V interesu javnega reda je, da se preskusi na ljudeh ali živalih ne izvajajo ponovno brez utemeljenega razloga.
- (11) Privzemanje enakih standardov in protokolov v vseh državah članicah bo pristojnim organom omogočilo sprejemanje odločitev na podlagi enotnih preskusov in z upoštevanjem enotnih meril, da se bo mogoče izogniti razlikam pri vrednotenju.
- (12) Z izjemo tistih zdravil, pri katerih se zahteva centraliziran postopek za pridobitev dovoljenja Skupnosti za promet, ki ga določa Uredba Sveta (EGS) št. 2309/93 z dne 22. julija 1993, ki določa postopke Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za ljudi in za uporabo v veterini ter ustanavlja Evropsko agencijo za vrednotenje zdravil⁽¹⁾, morajo dovoljenje za promet z zdravilom, ki ga izda pristojni organ v eni državi članici, priznati pristojni organi v drugih državah članicah, razen če obstajajo utemeljeni razlogi za domnevo, da pridobitev dovoljenja za promet z zadevnim zdravilom lahko predstavlja tveganje za javno zdravje. Če pride do nesoglasij med državami članicami glede kakovosti, varnosti ali učinkovitosti zdravila, je treba izdelati znanstveno oceno v skladu s standardom Skupnosti, kar bo privedlo do enotne odločitve na spornem področju, ki bo zavezujoča za vpletene države članice. Ker je to odločitev treba sprejeti po hitrem postopku, je potrebno zagotoviti tesno sodelovanje med Komisijo in državami članicami.
- (13) V ta namen je treba ustanoviti Odbor za lastniška zdravila v okviru Evropske agencije za vrednotenje zdravil, ustanovljene z zgoraj omenjeno Uredbo (EGS) št. 2309/93.
- (14) Ta direktiva predstavlja pomemben korak k doseganju cilja prostega pretoka zdravil. Nadaljnji ukrepi, ki bodo odpravili vse preostale ovire pri prostem pretoku lastniških zdravil, so potrebni z vidika pridobljenih izkušenj, zlasti zgoraj omenjenega Odbora za lastniška zdravila.
- (15) Za boljše varovanje javnega zdravja ter v izogib nepotrebemu podvajanju naporov pri preučevanju vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, morajo države članice sistematično pripraviti poročila o oceni zdravila za vsako zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet in si, na zahtevo, poročila medsebojno izmenjavati. Država članica bi morala biti sposobna opustiti preučevanje vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki ga hkrati aktivno preučuje druga država članica s ciljem, da bo priznala odločitev, ki jo bo ta država članica sprejela.
- (16) Po vzpostavitvi notranjega trga se je mogoče odreči posebnemu nadzoru za zagotavljanje kakovosti zdravil, ki se uvažajo iz tretjih držav samo, če se Skupnost ustrezno dogovori in zagotovi, da bo država izvoznica izvajala potrebni nadzor.
- (17) Sprejeti je treba posebne določbe za imunološka zdravila, homeopatska zdravila, radiofarmacevtske izdelke ter zdravila iz človeške krvi ali človeške plazme.
- (18) Vsi predpisi, ki urejajo radiofarmacevtske izdelke, morajo upoštevati določbe Direktive Sveta 84/466/Euratom z dne 3. septembra 1984, ki določa osnovne ukrepe za varstvo ljudi pred sevanjem med zdravniškim pregledom ali zdravljenjem⁽²⁾. Prav tako je treba upoštevati Direktivo Sveta 80/836/Euratom z dne 15. julija 1980, ki spreminja direktive o določitvi osnovnih varnostnih standardov za varovanje zdravja ljudi ter delavcev zaradi nevarnosti

⁽¹⁾ UL L 214, 24.8.1993, str. 1. Uredba, kakor jo spreminja Uredba Komisije (ES) št. 649/98 (UL L 88, 24.3.1998, str. 7).

⁽²⁾ UL L 265, 5.10.1984, str. 1. Direktiva razveljavljena od 13. maja 2000 z Direktivo 97/43/Euratom (UL L 180, 9.7.1997, str. 22).

ionizirajočega sevanja ⁽¹⁾, katere cilj je preprečiti izpostavljenost delavcev ali bolnikov prekomernim ali nepotrebno visokim ravnem ionizirajočega sevanja, in zlasti člen 5c navedene direktive, po kateri se zahteva predhodno dovoljenje za dodajanje radioaktivnih snovi zdravilom, kot tudi za uvoz tovrstnih zdravil.

- (19) Skupnost v celoti podpira napore Sveta Evrope pri spodbujanju prostovoljnega neplačanega krvodajalstva in darovanja plazme, s čimer se ohranja samozadostnost krvnih izdelkov na celotnem območju Skupnosti, ter zagotavlja spoštovanje etičnih načel v prometu s terapevtskimi snovmi človeškega izvora.
- (20) Predpisi, ki zagotavljajo kakovost, varnost in učinkovitost zdravil, pridobljenih iz človeške krvi ali človeške plazme, se morajo na enak način uporabljati v javnih in v zasebnih ustanovah, kot tudi za kri in plazmo, uvoženo iz tretjih držav.
- (21) Ob upoštevanju določenih značilnosti homeopatskih zdravil, kot so na primer zelo nizka raven učinkovin, ki jih vsebujejo, ter da je pri teh izdelkih težko uporabljati standardne statistične metode v zvezi s kliničnimi preskušnji, je zaželeno, da se uvede poseben, poenostavljen postopek registracije za tista homeopatska zdravila, ki se dajejo v promet brez terapevtskih indikacij, v farmacevtski obliki in odmerku, ki ne predstavljata tveganja za bolnika.
- (22) Antropozofska zdravila, opisana v uradni farmakopeji in pripravljena po homeopatskem postopku, je pri registraciji in pridobivanju dovoljenja za promet treba obravnavati enako kot homeopatska zdravila.
- (23) Zaželeno je, da se uporabnike homeopatskih zdravil najprej seznanijo z zelo jasno navedbo njihovih homeopatskih lastnosti in z ustreznim jamstvom o njihovi kakovosti in varnosti.
- (24) Predpisi v zvezi z izdelavo, kontrolo in nadzorom homeopatskih zdravil, morajo biti usklajena tako, da omogočajo dajanje v obtok varnih in kakovostnih zdravil na celotnem območju Skupnosti.
- (25) Običajni predpisi, ki urejajo pridobitev dovoljenja za promet, je treba uporabiti za homeopatska zdravila, ki se

dajejo v promet s terapevtskimi indikacijami, ali v obliki, ki lahko predstavlja tveganja, kar je treba presojati v primerjavi z zaželenim terapevtskim učinkom. Zlasti države članice s tradicijo v homeopatiji bi morale uporabljati posebne predpise za vrednotenje rezultatov preskusov in preskušanj, katerih namen je ugotoviti varnost in učinkovitost teh zdravil pod pogojem, da o tem obvestijo Komisijo.

- (26) Za lažji pretok zdravil in za preprečitev podvajanja nadzora, ki se že izvaja v eni državi članici, je treba določiti minimalne zahteve za izdelavo in uvoz zdravil iz tretjih držav, ter za izdajo dovoljenj v zvezi s temi zdravili.
- (27) Zagotoviti je treba, da v državah članicah nadzor in kontrolo izdelave zdravil izvaja oseba, ki izpolnjuje minimalne pogoje glede usposobljenosti.
- (28) Pred pridobitvijo dovoljenja za promet z imunološkim zdravilom ali izdelkom, pridobljenim iz človeške krvi ali človeške plazme, mora proizvajalec dokazati sposobnost doseganja konsistentnosti med serijami. Preden se lahko izda dovoljenje za promet z zdravilom, pridobljenim iz človeške krvi ali človeške plazme, mora proizvajalec tudi dokazati odsotnost kakršne koli specifične virusne kontaminacije v obsegu, ki ga dopušča stanje tehnologije.
- (29) Uskladiti je treba pogoje, ki urejajo izdajanje zdravil javnosti.
- (30) S tem v zvezi imajo osebe, ki se gibljejo znotraj Skupnosti, pravico imeti pri sebi upravičeno količino zdravil, ki so jo za osebno uporabo pridobile na zakonit način. Prav tako mora biti osebam, nastanjenim v eni državi članici, omogočeno prejetje upravičene količine zdravil za osebno uporabo iz druge države članice.
- (31) Na podlagi Uredbe (ES) št. 2309/93 za nekatera zdravila dovoljenje za promet z zdravilom izda Skupnost. V tem okviru je treba pripraviti razvrstitev za izdajanje zdravil, ki imajo dovoljenje Skupnosti za promet z zdravilom. Pomembno je izoblikovati merila, na podlagi katerih bo Skupnost sprejemala odločitve.
- (32) Primerno je, da se najprej uskladijo osnovna načela, ki se nanašajo na razvrstitev za izdajanje zdravil v Skupnosti ali v zadevni državi članici, tako da se za izhodišče upoštevajo že uveljavljena načela, ki jih je s tem v zvezi sprejel Svet Evrope, kot tudi opravljeno delo na področju usklajevanja v okviru Združenih narodov v zvezi z narkotičnimi in psihotropnimi snovmi.

⁽¹⁾ UL L 246, 17.9.1980, str. 1. Direktiva, kakor jo spreminja Direktiva 84/467/Euratom (UL L 265, 5.10.1984, str. 4), razveljavljena od 13. maja 2000 z Direktivo 96/29/Euratom (UL L 314, 4.12.1996, str. 20).

- (33) Določbe, ki obravnavajo razvrščanje zdravil za namene izdajanja, ne kršijo nacionalnih dogovorov socialne varnosti glede nadomestila ali plačila zdravil na recept.
- (34) Številni postopki, ki vključujejo promet z zdravili za ljudi na debelo, lahko hkrati zajemajo več držav članic.
- (35) Izvajati je treba nadzor nad celotno verigo distribucije zdravil, od njihove izdelave ali uvoza v Skupnost do izdajanja javnosti, da se tako zagotovijo ustrezni pogoji shranjevanja, prevoza in rokovanja s tovrstnimi izdelki. Zahteve, ki jih je treba sprejeti v ta namen, bodo znatno olajšale umik neustreznih izdelkov iz prometa ter omogočale učinkovitejši boj proti ponarejenim izdelkom.
- (36) Vse osebe, vključene v promet z zdravili na debelo, morajo imeti posebno dovoljenje. Farmacevtom in osebam, pooblaščenim za izdajanje zdravil javnosti in vsem tistim, ki so povezani s tovrstno dejavnostjo, ni treba pridobiti tega dovoljenja. Za vzdrževanje nadzora nad celotno verigo distribucije zdravil morajo farmacevti in osebe, pooblašcene za izdajanje zdravil javnosti, voditi evidenco, ki izkazuje poslovanje s prejetimi izdelki.
- (37) Za izdajo dovoljenja morajo biti izpolnjeni nekateri bistveni pogoji in odgovornost zadevne države članice je, da zagotovi izpolnjevanje teh pogojev; pri tem pa mora vsaka država članica priznati dovoljenja, ki so jih izdale druge države članice.
- (38) Nekatere države članice trgovcem na debelo, ki zdravila dobavljajo lekarnam ter osebam z dovoljenjem za izdajanje zdravil širši javnosti, nalagajo določene obveznosti javnih storitev. Tem državam članicam mora biti omogočeno, da še naprej nalagajo te obveznosti trgovcem na debelo, ki opravljajo dejavnost na njihovem ozemlju. Omogočeno jim mora biti, da te obveznosti nalagajo tudi trgovcem na debelo v drugih državah članicah pod pogojem, da obveznosti niso strožje od obveznosti, ki jih ta država nalaga svojim trgovcem na debelo in da se obveznosti lahko obravnavajo kot zajamčene na podlagi varovanja javnega zdravja ter, da so sorazmerne s cilji tovrstnega varovanja.
- (39) Določiti je treba predpise glede označevanja in navodil za uporabo.
- (40) Določbe, ki urejajo informacije za uporabnike, morajo zagotavljati visoko stopnjo varstva potrošnika, da se na podlagi popolnih in razumljivih informacij zdravila lahko pravilno uporabljajo.
- (41) Promet z zdravili, katerih označevanje in navodila za uporabo so v skladu s to direktivo, se ne sme prepovedati ali ovirati iz razlogov, povezanih z označevanjem ali navodilom za uporabo.
- (42) Ta direktiva ne posega v uporabo sprejetih ukrepov v skladu z Direktivo Sveta 84/450/EGS z dne 10. septembra 1984 o približevanje zakonov in drugih predpisov v državah članicah glede zavajajočega oglaševanja ⁽¹⁾.
- (43) Vse države članice so sprejele dodatne posebne ukrepe v zvezi z oglaševanjem zdravil. Med temi ukrepi so neskladja, ki lahko vplivata na delovanje notranjega trga, saj ima oglaševanje v eni državi članici lahko vpliv v drugi državi članici.
- (44) Direktiva Sveta 89/552/EGS z dne 3. oktobra 1989 o koordinaciji nekaterih določb, določenih z zakonom ali drugim predpisom v državah članicah glede izvajanja dejavnosti televizijskega oddajanja ⁽²⁾ prepoveduje televizijsko oglaševanje zdravil, ki se izdajajo le na zdravniški recept v državi članici, v katere pristojnost sodi televizijska postaja. To načelo bi bilo treba razširiti na splošno še na druge medije.
- (45) Tudi pri zdravilih brez recepta bi oglaševanje za širšo javnost lahko vplivalo na javno zdravje, če gre za prekomerno oglaševanje ali če je to slabo pripravljeno. Oglaševanje zdravil širši javnosti bi moralo, kadar je dovoljeno, izpolnjevati nekatera pomembna merila, ki bi jih bilo treba opredeliti.
- (46) Prepovedati je treba brezplačno razdeljevanje vzorcev širši javnosti z namenom promocije.
- (47) Oglaševanje zdravil osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravil, prispeva k informiranosti teh oseb. Kljub temu pa morajo za tovrstno oglaševanje veljati strogi pogoji in učinkovit nadzor, ki se nanaša zlasti na delo v okviru Sveta Evrope.
- (48) Oglaševanje zdravil mora biti pod učinkovitim in ustreznim nadzorom. V tej zvezi je treba upoštevati mehanizme nadzora, ki jih opredeljuje Direktiva 84/450/EGS.
- (49) Strokovni sodelavci za prodajo zdravil imajo pomembno vlogo pri promociji zdravil. Zato je treba tem osebam naložiti nekatere obveznosti, zlasti obvezno izročanje povzetka glavnih značilnosti zdravila osebi, ki jo obiščejo.

(1) UL L 250, 19.9.1984, str. 17. Direktiva, kakor jo spreminja Direktiva 97/55/EGS (UL L 290, 23.10.1997, str. 18).

(2) UL L 298, 17.10.1989, str. 23. Direktiva, kakor jo spreminja Direktiva 97/36/ES (UL L 202, 30.7.1997, str. 60).

- (50) Osebe, usposobljene za predpisovanje zdravil, morajo biti sposobne opravljati svoje funkcije objektivno, nanje pa ne smejo vplivati posredni ali neposredni finančni motivi.
- (51) V določenih omejenih pogojih bi moralo biti omogočeno dajanje brezplačnih vzorcev zdravil osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravil, da bi se lahko seznanile z novimi zdravili in pridobile izkušnje pri roko- vanju z njimi.
- (52) Osebe, usposobljene za predpisovanje ali izdajanje zdravil, morajo imeti dostop do nevtralnih, objektivnih virov infor- macij o zdravilih, ki so na voljo na trgu. Kljub temu pa države članice same za ta namen sprejmejo vse potrebne ukrepe z vidika razmer v državi.
- (53) Vsa podjetja, ki izdelujejo ali uvažajo zdravila, bi morala vzpostaviti mehanizem za zagotavljanje skladnosti vseh informacij o zdravilu z odobrenimi pogoji uporabe.
- (54) Za zagotovitev stalne varnosti zdravil v uporabi je treba sisteme farmakovigilance v Skupnosti neprestano prilaga- jati ob upoštevanju znanstvenega in tehničnega napredka.
- (55) Upoštevati je treba spremembe, ki nastajajo kot posledica mednarodnega usklajevanja definicij, terminologije in teh- nološkega razvoja na področju farmakovigilance.
- (56) Naraščajoča uporaba elektronskih omrežij za posredova- nje informacij o neželenih učinkih zdravil, ki so v prometu v Skupnosti, je namenjena pristojnim organom in omo- goča, da so obveščeni vsi hkrati.
- (57) V interesu Skupnosti je, da se zagotovi konsistentnost siste- mov farmakovigilance za zdravila, ki so pridobila dovol- jenje za promet po centraliziranem postopku in tista, ki so pridobila dovoljenje za promet po drugih postopkih.
- (58) Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom morajo biti proaktivno odgovorni za tekoče spremljanje farmakovigilance zdravil, ki so v prometu.
- (59) Ukrepe, potrebne za izvajanje te direktive, je treba sprejeti v skladu z Odločbo Sveta 1999/468/ES z dne 28. junija 1999, ki določa postopke za izvrševanje poob- lastil za izvajanje, danih Komisiji ⁽¹⁾.
- (60) Komisijo je treba pooblastiti za sprejetje vseh potrebnih sprememb Priloge I ob upoštevanju znanstvenega in tehničnega napredka.
- (61) Ta direktiva ne vpliva na obveznosti držav članic v zvezi s časov- nimi roki za prenos direktiv, določenih v delu B Priloge II –

SPREJELA NASLEDNJO DIREKTIVO:

NASLOV 1

OPREDELITVE POJMOV

Člen 1

V tej direktivi imajo naslednji izrazi naslednji pomen:

1. Lastniško zdravilo:

Vsako zdravilo, pripravljeno za uporabo, ki se daje v promet pod posebnim imenom in v posebni ovojnini.

2. Zdravilo:

Vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so namenjene za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh.

Za zdravilo se šteje tudi vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko daje ljudem z namenom, da se določi diagnoza ali ponovno vzpostavijo, izboljšajo ali spremenijo fiziološke funkcije.

3. Snov:

Vsaka snov, ne glede na izvor, ki je lahko:

— človeškega izvora, npr.

človeška kri in človeški krvni izdelki,

— živalskega izvora, npr.

mikroorganizmi, cele živali, deli organov, živalski izločki, strupi, izvlečki, krvni izdelki,

— rastlinskega izvora, npr.

mikroorganizmi, rastline, deli rastlin, rastlinski izločki, izvlečki,

— kemičnega izvora, npr.

elementi, kemične snovi, ki se pojavljajo v določeni obliki v naravi, kemični izdelki, pridobljeni s kemično spre- membo ali sintezo.

(¹) UL L 184, 17.7.1999, str. 23.

4. *Imunološka zdravila:*

Vsa zdravila, ki obsegajo cepiva, toksine, serume ali alergene:

(a) cepiva, toksini in serumi zajemajo zlasti:

- (i) učinkovine, ki so sposobne izzvati aktivno imunost, kot npr. cepivo proti koleri, BCG, cepiva proti poliomielitisu, cepivo proti črnim kozam;
- (ii) učinkovine, ki se uporabljajo za diagnosticiranje stanja imunosti, vključno zlasti s tuberkulinom in tuberkulinom PPD, toksini za Schickov in Dickov test, brucelin;
- (iii) učinkovine, ki so sposobne izzvati pasivno imunost, kot npr. antitoksin za davico, globulin proti črnim kozam, antilimfocitni globulin;

(b) „alergen“ je vsako zdravilo, ki je namenjeno za določitev ali sproženje specifične pridobljene spremembe v imunološkem odzivu na alergen.

5. *Homeopatska zdravila:*

Vsako zdravilo, pripravljeno iz izdelkov, snovi ali sestavin, ki se imenujejo homeopatske surovine, v skladu s homeopatskim postopkom izdelave po določilih Evropske farmakopeje, ali v odsotnosti tega, po drugih farmakopejah, ki se uradno uporabljajo v državah članicah.

Homeopatsko zdravilo lahko vsebuje tudi več učinkovin.

6. *Radiofarmaceutski izdelek:*

Vsak izdelek, ki vsebuje, takrat ko je pripravljen za uporabo, enega ali več radionuklidov (radioaktivnih izotopov), namenjenih medicinski uporabi.

7. *Radionuklidni generator:*

Vsak sistem z vgrajenim trdo vezanim starševskim radionuklidom, iz katerega nastane hčerinski radionuklid, ki se pridobiva z eluiranjem ali drugo metodo in se uporablja v radiofarmaceutskem izdelku.

8. *Radionuklidni komplet:*

Vsak pripravek, ki ga rekonstituiramo ali kombiniramo z radionuklidi v končnem radiofarmaceutskem izdelku, običajno pred dajanjem bolniku.

9. *Radionuklidni predhodnik:*

Vsak drug radionuklid, pripravljen za označevanje sevanja druge snovi pred dajanjem bolniku.

10. *Zdravila, izdelana iz človeške krvi ali človeške plazme:*

Vsa zdravila, izdelana iz sestavin krvi, ki jih industrijsko izdelujejo javne ali zasebne ustanove, kot npr. zdravila, ki vključujejo zlasti albumin, koagulacijske faktorje in imunoglobuline človeškega izvora.

11. *Neželen učinek:*

Neželen učinek zdravila je škodljiva in nenamerna reakcija, ki se pojavi pri odmerkih, ki se običajno uporabljajo pri ljudeh za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni, ali za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spremembo fiziološke funkcije.

12. *Resen neželen učinek:*

Neželena reakcija, ki ima za posledico smrt, neposredno življenjsko ogroženost, zahteva bolnišnično zdravljenje ali podaljšanje obstoječega bolnišničnega zdravljenja, ima za posledico dolgotrajno ali izrazito nezmožnost ali nesposobnost, ali pa prirojeno anomalijo/prirojeno napako.

13. *Nepričakovan neželen učinek:*

Neželena reakcija, katere vrsta, resnost ali izid ni skladna s povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

14. *Redna poročila o varnosti zdravila:*

Redna poročila, ki vsebujejo dokumentacijo, navedeno v členu 104.

15. *Študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet:*

Farmakoepidemiološka študija ali klinično preskušanje, izvedeno v skladu s pogoji dovoljenja za promet z zdravilom, katere cilj je opredelitev ali količinska določitev tveganja glede varnosti v zvezi z odobrenim zdravilom.

16. *Zloraba zdravil:*

Trajna ali posamezna namerna prekomerna uporaba zdravil, ki jo spremljajo škodljivi fizični ali psihološki učinki.

17. *Promet z zdravili na debelo:*

Za promet z zdravili na debelo se šteje nakup zdravil, hramba ter prodaja ali izvoz zdravil, razen izdajanja zdravil širši javnosti. Promet z zdravili na debelo opravljajo proizvajalci ali njihovi depozitarji, uvozniki, drugi trgovci ali pa ga opravljajo farmacevti in osebe, ki imajo v zadevni državi članici dovoljenje za izdajanje zdravil širši javnosti.

18. *Obveznost javnih storitev:*

Obveznost veletrgovcev, da zagotavljajo stalen in ustrezen izbor zdravil, s katerim zadoščajo zahtevam določenega geografskega območja in v zelo kratkem času dostavljajo zahtevane dobave celotnemu zadevnemu območju.

19. *Zdravniški recept:*

Vsak recept, ki ga izda strokovna, za to usposobljena oseba.

20. *Ime zdravila:*

Ime zdravila, ki je lahko izmišljeno ime ali splošno ali znanstveno ime skupaj z blagovno znamko ali imenom izdelovalca. Izmišljeno ime ne sme povzročati zamenjave s splošnim imenom.

21. *Splošno ime:*

Mednarodno nelastniško ime, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ali če tega imena ni, običajno splošno ime.

22. *Jakost zdravila:*

Vsebnost zdravilnih učinkovin, izražena količinsko na enoto odmerka, na enoto prostornine ali mase, skladno s farmacevtsko obliko.

23. *Stična ovojnina:*

Vsebnik ali druga oblika ovojnine, ki je neposredno v stiku z zdravilom.

24. *Zunanja ovojnina:*

Ovojnina, v katero je vložena stična ovojnina.

25. *Označevanje:*

Podatki na stični ali zunanji ovojnini.

26. *Navodilo za uporabo:*

Zdravilu priložen listič s podatki, namenjenimi uporabniku.

27. *Agencija:*

Evropska agencija za vrednotenje zdravil, ustanovljena z Uredbo (EGS) št. 2309/93.

28. *Tveganje za javno zdravje:*

Vsa tveganja glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila.

NASLOV II

OBSEG

Člen 2

Določbe te direktive se uporabljajo za industrijsko proizvedena zdravila za ljudi, ki se dajejo v promet v državah članicah.

Člen 3

Ta direktiva se ne uporablja za:

1. Zdravilo, pripravljeno v lekarni po zdravniškem receptu za posameznega bolnika (splošno znano kot magistralno zdravilo).
2. Zdravilo, pripravljeno v lekarni v skladu z recepturami v farmakopeji, namenjeno za neposredno izdajo bolnikom, ki ga dobijo v zadevni lekarni (splošno znano kot galensko zdravilo).
3. Zdravila, namenjena za raziskave in razvojna preskušanja.
4. Intermediati, namenjeni za nadaljnjo obdelavo s strani pooblaščenega proizvajalca.
5. Vse radionuklide v obliki zaprtih virov.
6. Polno kri, plazmo ali krvne celice človeškega izvora.

Člen 4

1. Nič v tej direktivi ne sme na kakršenkoli način odstopati od pravil Skupnosti glede varstva oseb pred sevanjem zaradi zdravniških preiskav ali zdravljenja, ali od predpisov Skupnosti, ki določajo osnovne varnostne standarde za varovanje zdravja širše javnosti in delavcev pred nevarnostmi ionizirajočega sevanja.

2. Ta direktiva ne vpliva na Odločbo Sveta 86/346/EGS z dne 25. junija 1986, ki je v imenu Skupnosti sprejel Evropski Sporazum o izmenjavi terapevtskih snovi človeškega izvora ⁽¹⁾.

3. Določbe te direktive ne vplivajo na pooblastila organov držav članic kar zadeva določanje cen zdravil ali vključevanje zdravil v programe nacionalnega zdravstvenega zavarovanja, na podlagi zdravstvenih, ekonomskih in socialnih pogojev.

4. Ta direktiva ne vpliva na uporabo nacionalne zakonodaje glede prepovedi ali omejevanja prodaje, izdajanja ali uporabe zdravil kot so kontracepcijska sredstva ali sredstva za prekinitev nosečnosti. Države članice Komisijo obvestijo o zadevni nacionalni zakonodaji.

Člen 5

Država članica lahko v skladu z veljavno zakonodajo ter za zadovoljevanje posebnih potreb, izvzame iz določb te direktive tista zdravila, ki se izdajajo v odgovor na prostovoljno naročilo v dobri veri, pripravljena v skladu s specifikacijami pooblaščenega zdravstvenega strokovnjaka, ki jih bodo njegovi posamezni bolniki uporabljali na njegovo neposredno osebno odgovornost.

NASLOV III

DAJANJE ZDRAVIL V PROMET

POGLAVJE 1

Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom

Člen 6

1. Zdravilo je lahko v državi članici v prometu samo na podlagi dovoljenja za promet z zdravilom, ki ga pristojni organi države članice izdajo v skladu s to direktivo ali v skladu z Uredbo (EGS) št. 2309/93.

2. Dovoljenje iz odstavka 1 je treba zahtevati tudi za radionuklidne generatorje, radionuklidne komplete, radionuklidne predhodnike radiofarmakov ter industrijsko izdelane radiofarmaceutske izdelke.

Člen 7

Dovoljenje za promet se ne zahteva za radiofarmaceutski izdelek, pripravljen v času uporabe, ko ga pooblaščen oseba ali ustanova

uporablja v skladu z nacionalno zakonodajo za uporabo tovrstnih zdravil v zdravstveni ustanovi z dovoljenjem, in so proizvedena izključno iz dovoljenih radionuklidnih generatorjev, radionuklidnih kompletov ali radionuklidnih predhodnikov v skladu z navodili proizvajalca.

Člen 8

1. Za pridobitev dovoljenja za dajanje zdravila v promet ne glede na postopek, ki ga določa Uredba (EGS) št. 2309/93, se pri pristojnem organu zadevne države članice vložijo vloge.

2. Dovoljenje za promet z zdravilom se lahko izda samo vlagatelju, ki ima sedež oziroma stalno bivališče v Skupnosti.

3. Vlogi se priložijo naslednji podatki in dokumenti v skladu s Prilogo I:

- (a) Ime ali naziv podjetja in stalni naslov vlagatelja ter, kadar je to primerno, proizvajalca.
- (b) Ime zdravila.
- (c) Podatki o kakovostni in količinski sestavi zdravila, izraženi z običajnimi strokovnimi izrazi, vendar ne v obliki empirične kemijske formule, z navedbo mednarodnega nelastniškega imena, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, kadar tako ime obstaja.
- (d) Opis postopka izdelave.
- (e) Terapevtske indikacije, kontraindikacije in neželeni učinki.
- (f) Odmerjanje, farmacevtska oblika, način in pot uporabe zdravila in pričakovani rok uporabnosti.
- (g) Če je primerno, se navedejo razlogi za previdnostne in varnostne ukrepe pri shranjevanju zdravila, pri dajanju zdravila bolnikom ter pri odlaganju odpadkov, skupaj z navedbo vseh možnih tveganj, ki jih zdravilo predstavlja za okolje.
- (h) Opis kontrolnih metod, ki jih izdelovalec uporablja (kakovostna in količinska analiza sestavin ter končnega izdelka, posebnih preskusov, npr. preskusi sterilnosti, preskusi prisotnosti pirogenih snovi, prisotnost težkih kovin, preskusi stabilnosti, biološki in toksikološki preskusi, izvedene kontrole vmesnih faz postopka izdelave).
- (i) Rezultati:
 - fizikalno-kemijskih, bioloških in mikrobioloških preskusov,
 - toksikoloških in farmakoloških preskusov,
 - kliničnih preskušanj.

⁽¹⁾ UL L 207, 30.7.1986, str. 1.

- (j) V skladu s členom 11 povzetek glavnih značilnosti zdravila, en ali več vzorcev ovojnine ali osnutkov zunanje in stične ovojnine zdravila, skupaj z navodilom za uporabo.
- (k) Dokument, ki dokazuje, da ima proizvajalec v svoji državi dovoljenje za proizvodnjo zdravil.
- (l) Kopije vseh dovoljenj za promet z zdravilom, pridobljenih v drugi državi članici ali v tretji državi, skupaj s seznamom tistih držav članic, v katerih je bila vloga za pridobitev dovoljenja za promet predložena v skladu s to direktivo in je v postopku preučevanja. Kopije povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki jih vlagatelj predlaga v skladu s členom 11 ali ki so ga odobrili pristojni organi države članice v skladu s členom 21. Kopije navodila za uporabo, predlaganega v skladu s členom 59 ali odobrenega s strani pristojnih organov države članice v skladu s členom 61. Podrobne razloge za zavrnitev pridobitve dovoljenja v Skupnosti ali v tretji državi, ter razloge za tako odločitev.

Ti podatki se redno ažurirajo.

Člen 9

Poleg zahtev iz členov 8 in 10(1), vloga za pridobitev dovoljenja za promet radionuklidnega generatorja vsebuje tudi naslednje informacije in podrobnosti:

- splošen opis sistema in podroben opis komponent sistema, ki lahko vplivajo na sestavo ali kakovost hčerinskega nuklidnega pripravka,
- podrobnosti o kakovostni in količinski sestavi eluata ali sublimata.

Člen 10

1. Z odstopanjem od člena 8(3)(i) in brez vpliva na zakon, ki se nanaša na varstvo industrijske in poslovne lastnine:

- (a) se od vlagatelja ne zahteva predložitev rezultatov toksikoloških in farmakoloških preskusov ali rezultatov kliničnih preskušanj, če lahko dokaže, da:
- (i) je zdravilo bistveno podobno zdravilu, za katerega je že izdano dovoljenje za promet v zadevni državi članici ter, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za originalno zdravilo privolil v navedbo sklica na toksikološko, farmakološko in/ali klinično dokumentacijo, ki jo vsebuje dosje originalnega zdravila, ki je bil uporabljen pri preučitvi zadevne vloge;

- (ii) ali da je sestavina ali sestavine zdravila že dobro uveljavljena v medicinski uporabi, z znano učinkovitostjo ter sprejemljivo ravni varnosti, kar je podprto s podrobno znanstveno bibliografijo;

- (iii) ali da je zdravilo bistveno podobno zdravilu, za katerega je v Skupnosti izdano dovoljenje za promet v skladu z veljavnimi predpisi Skupnosti najmanj 6 let in je že v prometu v državi članici, v kateri je predložena vloga. To obdobje se podaljša na 10 let, če gre za visoko tehnološko zdravilo, za katerega je izdano dovoljenje za promet v skladu s postopkom iz člena 2(5) Direktive Sveta 87/22/EGS ⁽¹⁾. Država članica lahko podaljša to obdobje na 10 let z enotnim sklepom, ki zajema vsa zdravila, ki so v prometu na njenem ozemlju, kadar ocenjuje, da je to v interesu javnega zdravja. Države članice smejo odločiti, da ne uporabijo 6-letnega obdobja po datumu izteka patenta, ki štiti originalno zdravilo.

Kadar je zdravilo namenjeno za drugačno terapevtsko uporabo, ki se razlikuje od uporabe zdravil, ki so že v prometu, ali bo način jemanja drugačen ali v drugačnih odmerkih, je treba predložiti rezultate ustreznih toksikoloških in farmakoloških preskusov in/ali ustreznih kliničnih preskušanj.

- (b) Če gre za nova zdravila, ki vsebujejo znane sestavine, dotlej še neuporabljene v kombinaciji za terapevtske namene, je treba predložiti rezultate toksikoloških in farmakoloških preskusov in kliničnih preskušanj za zadevno kombinacijo, ni pa jih treba predložiti za vsako posamezno sestavino.

2. Priloga 1 se smiselno uporablja, kadar se v skladu s točko (ii) odstavka 1(a) predložijo bibliografske reference k objavljenim podatkom.

Člen 11

Povzetek glavnih značilnosti zdravila vsebuje naslednje podatke:

1. Ime zdravila.
2. Kakovostno in količinsko sestavo zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi, kar je bistvenega pomena za ustrezno dajanje zdravila. Uporablja se običajno splošno ime ali kemijsko ime.

⁽¹⁾ UL L 15, 17.1.1987, str. 38. Direktiva, razveljavljena z Direktivo 93/41/EGS (UL L 214, 24.8.1993, str. 40).

3. Farmacevtsko obliko. pripravka, in kadar je to primerno, še najdaljši čas shranjevanja v katerem vmesni izdelek, kot je eluat ali na mestu pripravljeno zdravilo, ustreza specifikacijam.
4. Farmakološke lastnosti in, če je ta informacija koristna za terapevtske namene, farmakokinetične podatke.
5. Klinične podatke:
- 5.1 terapevtske indikacije;
- 5.2 kontraindikacije;
- 5.3 neželeni učinki (pogostost in resnost);
- 5.4 posebna opozorila pri uporabi in če gre za imunološka zdravila, vse posebne previdnostne ukrepe, ki jih morajo osebe, ki imajo opraviti s takimi zdravili in jih dajejo bolnikom, upoštevati skupaj z vsemi morebitnimi previdnostnimi ukrepi, ki jih mora upoštevati bolnik;
- 5.5 uporaba med nosečnostjo in dojenjem;
- 5.6 medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij;
- 5.7 odmerjanje in način uporabe zdravila za odrasle, in kadar je to potrebno, za otroke;
- 5.8 preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, antidoti);
- 5.9 posebna opozorila;
- 5.10 vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji.
6. Farmacevtski podatki:
- 6.1 glavne inkompatibilnosti;
- 6.2 rok uporabnosti, če je potrebno po rekonstituciji zdravila ali po prvem odpiranju stične ovojnine;
- 6.3 posebna navodila za shranjevanje;
- 6.4 vrsta stične ovojnine in vsebina;
- 6.5 posebni previdnostni ukrepi pri odlaganju neuporabljenih zdravil ali odpadkov, ki iz njih nastanejo, če je to primerno.
7. Ime ali naziv podjetja ter stalni naslov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.
8. Za radiofarmacevtske izdelke, podrobne podatke o interni radiacijski dozimetriji.
9. Za radiofarmacevtske izdelke veljajo dodatna podrobna navodila za sprotno pripravo in nadzor kakovosti takega

Člen 12

1. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da dokumente in podrobne podatke, navedene v členu 8(3)(h) in (i) ter členu 10(1)(a)(ii), pripravijo strokovnjaki z ustrežno tehnično ali strokovno usposobljenostjo, preden se predložijo pristojnim organom. Navedene dokumente in podrobne podatke strokovnjaki podpišejo.

2. Dolžnosti strokovnjakov, glede na njihovo ustrezno usposobljenost, so:

- (a) izvajanje nalog, ki sodijo v področje njihove stroke (analize, farmakologija in podobne eksperimentalne znanosti, klinična preskušanja) in objektivni opis dobljenih rezultatov (kakovostno in količinsko);
- (b) opis njihovih opažanj v skladu s Prilogo I, in navedba zlasti:
- če gre za analitika, ali zdravilo ustreza navedeni sestavi, kar se utemelji s kontrolnimi metodami, ki jih je proizvajalec uporabil,
 - če gre za farmakologa ali specialista s podobno usposobljenostjo za izvajanje poskusov, opažena toksičnost zdravila in farmakološke lastnosti,
 - če gre za kliničnega zdravnika, ali je lahko potrdil vpliv na osebe, zdravljene z zdravilom, ki ustreza podrobnim podatkom, ki jih je vlagatelj predložil v skladu s členoma 8 in 10, ali bolnik dobro prenaša zdravilo, odmerjanje, ki ga svetuje klinični zdravnik, ter kontraindikacije in neželene učinke;
- (c) kadar je potrebno, navedba utemeljitev za uporabo bibliografije, omenjene v točki (a)(ii) člena 10(1).

3. Podrobna poročila strokovnjakov so del podatkov, priloženih vlogi, ki jo vlagatelj predloži pristojnim organom.

POGLAVJE 2

Posebne določbe, ki se uporabljajo za homeopatska zdravila

Člen 13

1. Države članice zagotovijo, da se homeopatska zdravila, ki se proizvajajo in dajejo v promet v Skupnosti, registrirajo ali pridobijo dovoljenje za promet v skladu s členi 14, 15 in 16, razen

kadar so ti izdelki zajeti z registracijo ali pridobitvijo dovoljenja za promet po nacionalni zakonodaji na dan ali pred 31. decembrom 1993 (in če je bilo dovoljenje za promet ali registracija podaljšana po tem datumu, ali ni bila podaljšana). Vsaka država članica upošteva registracijo in izdana dovoljenja za promet, ki jih je predhodno odobrila druga država članica.

2. Država članica se lahko vzdrži uvedbe posebnega, poenostavljenega postopka registracije homeopatskih zdravil iz člena 14. Država članica o tem ustrezno obvesti Komisijo. Zadevna država članica lahko na svojem ozemlju dovoli uporabo homeopatskih zdravil, ki so jih registrirale druge države članice v skladu s členoma 14 in 15.

Člen 14

1. Po posebnem, poenostavljenem postopku je možno registrirati samo homeopatska zdravila, ki izpolnjujejo vse naslednje pogoje:

- da se dajejo peroralno ali zunanje,
- da na ovojninah izdelka niso navedene nobene posebne terapevtske indikacije ali druge informacije s tem v zvezi,
- da je izdelek dovolj razredčen, in je zajamčena njegova varnost; izdelek zlasti ne sme vsebovati več kot en del pratinkture na 10 000 delov, ali več kot 1/100 najmanjšega odmerka zdravilne učinkovine, ki se uporablja v alopatriji in katerih prisotnost v alopatskem zdravilu zahteva obvezno izdajo na zdravniški recept.

Ob času registracije, države članice določijo razvrstitev glede izdajanja homeopatskega zdravila.

2. Merila in pravila postopka, predpisana v členu 4(4), členu 17(1) in členih 22 do 26, 112, 116 in 125, se smiselno uporabljajo pri posebnem, poenostavljenem postopku registracije homeopatskih zdravil, razen dokaza o terapevtski učinkovitosti.

3. Dokaz o terapevtski učinkovitosti se ne zahteva za homeopatska zdravila, registrirana v skladu z odstavkom 1 tega člena ali, kadar je to primerno, priznana v skladu s členom 13(2).

Člen 15

Vloga za posebno poenostavljeno registracijo lahko zajema serijo zdravil, pridobljenih iz iste homeopatske surovine ali surovin. V vlogo se vključijo naslednji dokumenti, da se dokaže zlasti farmacevtska kakovost in homogenost serij zadevnih izdelkov:

- znanstveno ime ali drugo ime iz farmakopeje za homeopatsko surovino ali surovine, skupaj z navedbo različnih poti uporabe izdelka, farmacevtskih oblik ter stopnje razredčitve, ki se jo želi registrirati,
- dosje z opisom, kako se pridobiva in nadzira homeopatska surovina ali surovine, in utemeljitev homeopatske narave surovine ali surovin, na podlagi ustrezne bibliografije,
- dokumentacija o proizvodnji in nadzoru za vsako farmacevtsko obliko ter opis metode razredčevanja in potenciranja,
- dovoljenje za proizvodnjo zadevnega zdravila,
- kopije vseh registracij ali dovoljenj za promet, pridobljenih v drugih državah članicah za isto zdravilo,
- en ali več vzorcev ovojnine ali osnutkov zunanje in stične ovojnine zdravila v postopku registracije,
- podatke o stabilnosti homeopatskega zdravila.

Člen 16

1. Za homeopatska zdravila, ki niso navedena v členu 14(1), je treba pridobiti dovoljenje za promet in jih označiti v skladu s členi 8, 10 in 11.

2. Država članica na svojem ozemlju lahko uvede ali ohrani posebna pravila za toksikološke in farmakološke preskuse ter klinična preskušanja homeopatskih zdravil, ki se razlikujejo od navedenih v členu 14(1) v skladu z načeli in značilnostmi homeopatske dejavnosti, kakor se opravlja v tej državi članici.

Država članica o posebnih pravilih, ki veljajo na njenem ozemlju, obvesti Komisijo.

3. Naslov IX se uporablja za homeopatska zdravila razen navedenih v členu 14(1).

POGLAVJE 3

Postopki za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom

Člen 17

1. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da zagotovijo, da se postopek za pridobitev dovoljenja za dajanje zdravila v promet zaključi v roku 210 dni od predložitve popolne vloge.

2. Kadar država članica ugotovi, da se vloga za pridobitev dovoljenja za promet za določeno zdravilo že aktivno preučuje v drugi državi članici, se lahko zadevna država članica odloči opustiti podrobno preučevanje vloge ter počaka poročilo o oceni zdravila, ki ga pripravi druga država članica v skladu s členom 21(4).

Zadevna država članica obvesti drugo državo članico ter vlagatelja o svoji odločitvi o opustitvi podrobne preučitve vloge. Takoj ko druga država članica zaključi postopek preučevanja vloge in sprejme odločitev, zadevni državi članici pošlje izvod poročila o oceni zdravila.

Člen 18

Kadar je država članica v skladu s členom 8(3)(l) obveščena, da je druga država članica odobrila zdravilo, ki je predmet vloge za pridobitev dovoljenja za promet v zadevni državi članici, ta država članica takoj zaprosi pristojne organe države članice, ki je izdala dovoljenje za promet, da ji pošlje poročilo o oceni zdravila, navedeno v členu 21(4).

V 90 dneh od prejema poročila o oceni zdravila, zadevna država članica prizna odločitev prve države članice in povzetek glavnih značilnosti zdravila, kot ga je odobrila prva država članica, ali pa, če meni, da obstajajo razlogi za domnevo, da dovoljenje za promet z zadevnim zdravilom lahko predstavlja tveganje za javno zdravje, uporabi postopke, določene v členih 29 do 34.

Člen 19

Za preučitev vloge, predložene v skladu s členi 8 in 10(1), pristojni organ države članice:

1. mora preveriti, ali so podrobni podatki, predloženi v vlogi v skladu s členoma 8 in 10(1) in preučiti, če so izpolnjeni pogoji za izdajo dovoljenja za dajanje zdravila v promet (dovoljenje za promet z zdravilom).
2. lahko zdravilo, njegove vhodne snovi, in če je potrebno, vmesne spojine ali druge sestavine predloži v preskušanje državnemu laboratoriju ali laboratoriju, pooblaščenemu za ta namen, da se zagotovi, da so kontrolne metode, ki jih je uporabil proizvajalec in so opisane v podrobnih podatkih vloge, zadovoljive in v skladu s členom 8(3)(h).
3. lahko zahteva od vlagatelja, kadar je to primerno, da dopolni podrobne podatke v vlogi glede postavk iz členov 8(3) in 10(1). Če pristojni organ izkoristi to možnost, časovni roki iz člena 17 začasno prenehajo teči do predložitve zahtevanih dodatnih informacij. Prav tako časovni roki prenehajo teči za

čas, ki ga vlagatelj potrebuje, kadar je to primerno, za ustno ali pisno obrazložitev.

Člen 20

Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe, da zagotovijo:

- (a) da pristojni organi preverijo, da so proizvajalci in uvozniki zdravil iz tretjih držav sposobni proizvajati zdravilo v skladu s podrobnimi podatki, predloženimi po členu 8(3)(d) in/ali izvajati kontrole po metodah, opisanih v podrobnih podatkih vloge, v skladu s členom 8(3)(h);
- (b) da pristojni organi lahko dovolijo proizvajalcem in uvoznikom zdravil iz tretjih držav, v izjemnih in utemeljenih primerih, da določene faze proizvodnje in/ali določene kontrole iz točke (a) izvedejo tretje osebe; v takih primerih se preverjanje s strani pristojnih organov opravi v pooblaščeni ustanovi.

Člen 21

1. Ko pristojni organ zadevne države članice izda dovoljenje za promet z zdravilom, imetnika dovoljenja obvesti o povzetku glavnih značilnosti zdravila, kot ga je organ odobril.

2. Pristojni organi sprejmejo vse potrebne ukrepe, da zagotovijo, da so podatki v povzetku skladni s sprejetimi ob izdaji dovoljenja za promet z zdravilom ali pozneje.

3. Pristojni organi Agenciji pošljejo izvod dovoljenja za promet skupaj s povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

4. Pristojni organi izdelajo poročilo o oceni zdravila in pripombe na dosje v zvezi z rezultati analiznih in farmakološko-toksikoloških preskusov ter kliničnih preskušanj zadevnega zdravila. Poročilo o oceni zdravila se dopolnjuje vedno, ko so na voljo novi podatki, ki so pomembni za vrednotenje kakovosti, varnosti ali učinkovitosti zadevnega zdravila.

Člen 22

V izjemnih okoliščinah in po posvetu z vlagateljem se dovoljenje za promet lahko odobri ob upoštevanju nekaterih posebnih obveznosti, vključno z:

- izvajanjem nadaljnjih študij po izdaji dovoljenja za promet,
- obveščanjem o neželenih učinkih zdravila.

Ti izjemni sklepi se lahko sprejmejo samo, če obstajajo objektivni in preverljivi razlogi, ki temeljijo na enem od razlogov iz dela 4(G) Priloge I.

Člen 23

Po izdaji dovoljenja za promet mora imetnik dovoljenja, glede postopkov proizvodnje in nadzora, predpisanih v členu 8(3)(d) in (h) upoštevati znanstveni in tehnični napredek in uvajati vse zahtevane spremembe, da bi omogočil proizvodnjo in preverjanje zdravila po splošno sprejetih znanstvenih postopkih.

Tovrstne spremembe odobri pristojni organ zadevne države članice.

Člen 24

Dovoljenje za promet velja pet let in se podaljšuje za 5-letna obdobja, na predlog, ki ga imetnik predloži najmanj tri mesece pred datumom izteka in potem, ko pristojni organ preuči dosje, ki vsebuje zlasti podrobne podatke o farmakovigilanci ter druge podatke, pomembne za spremljanje zdravila.

Člen 25

Dovoljenje za promet ne vpliva na civilno in kazensko odgovornost proizvajalca, in kadar je to primerno, imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Člen 26

Dovoljenje za promet z zdravilom se zavrne, če se po preverjanju podrobnih podatkov in dokumentov, navedenih v seznamu iz členov 8 in 10(1) dokaže, da:

- (a) je zdravilo v predpisanih pogojih uporabe škodljivo; ali
- (b) da ni terapevtskega učinka, ali ga vlagatelj ni dovolj podkrepil z dokazi; ali
- (c) da kakovostna in količinska sestava zdravila ne ustreza deklarirani.

Dovoljenje za promet se zavrne tudi, če predloženi podrobni podatki in dokumenti niso skladni s členoma 8 in 10(1).

POGLAVJE 4

Medsebojno priznavanje dovoljenj za promet z zdravili

Člen 27

1. Za lažje sprejemanje skupnih odločitev držav članic glede pridobitve dovoljenj za promet z zdravili na podlagi znanstvenih meril kakovosti, varnosti in učinkovitosti, in za omogočanje

proste pretoka zdravil v Skupnosti se ustanovi Odbor za lastniška zdravila, v nadaljnjem besedilu „Odbor“. Odbor je del Agencije.

2. Poleg drugih odgovornosti, poverjenih Odboru z zakonodajo Skupnosti, Odbor preučuje vsa vprašanja v zvezi z izdajo, spremembo, preklicem veljavnosti ali ukinitvijo dovoljenja za promet z zdravilom, predložena Odboru v skladu s to direktivo.

3. Odbor pripravi svoj poslovnik.

Člen 28

1. Pred predložitvijo vloge za priznavanje dovoljenja za promet z zdravilom, imetnik dovoljenja za promet obvesti državo članico, ki je izdala dovoljenje za promet, na katerem temelji vloga (v nadaljnjem besedilu „referenčna država članica“), da je vloga pripravljena v skladu s to direktivo in jo obvesti o vseh morebitnih dopolnitvah osnovnega dosjeja; država članica od vlagatelja lahko zahteva, da predloži vse podrobne podatke in potrebne dokumente, ter državi tako omogoči, da preveri identičnost predloženih dosjejev.

Imetnik dovoljenja za promet referenčno državo članico tudi zaprosi, da pripravi poročilo o oceni zdravila za zadevno zdravilo, ali, če je potrebno, da z zadnjimi podatki dopolni obstoječe poročilo o oceni zdravila. Navedena država članica pripravi poročilo o oceni zdravila, ali ga dopolni v 90 dneh po prejemu zahteve.

Hkrati s predložitvijo vloge v skladu z odstavkom 2, referenčna država članica pošlje poročilo o oceni zdravila državi članici ali državam članicam, ki jo/jih vloga zadeva.

2. Za priznavanje dovoljenja za promet, ki ga je izdala ena država članica po postopkih iz tega poglavja, v eni ali več državah članicah, imetnik dovoljenja za promet predloži vlogo pristojnim organom zadevne države članice ali zadevnih držav članic, skupaj z informacijami in podrobnimi podatki iz členov 8, 10(1) in 11. Imetnik poda izjavo, da je dosje enak dosjeju, ki ga je prejela referenčna država članica ali pa opozori na vse dodatke ali spremembe, ki jih vsebuje. V primeru sprememb potrdi, da je povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga vlagatelj predlaga v skladu s členom 11 enak povzetku, ki ga je potrdila referenčna država članica v skladu s členom 21. Potrdi tudi, da so vsi vloženi dosjeji v navedenem postopku enaki.

3. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pošlje vlogo Agenciji, jo obvesti o zadevnih državah članicah ter o datumih predložitve vloge, ter ji pošlje kopijo dovoljenja za promet, ki ga je izdala referenčna država članica. Agenciji pošlje tudi kopije vseh dovoljenj, ki so jih izdale druge države članice v zvezi z zadevnim zdravilom in navede, če je kakšna vloga za pridobitev dovoljenja za promet trenutno v obravnavi v katerikoli državi članici.

4. Razen v izjemnem primeru, predpisanem v členu 29(1), vse države članice v 90 dneh po prejemu vloge in poročila o oceni zdravila priznajo dovoljenje za promet z zdravilom, ki ga je izdala referenčna država članica. O tem obvestijo referenčno državo članico, ki je prva izdala dovoljenje za promet, ostale države članice, ki jih vloga zadeva, Agencijo ter imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Člen 29

1. Kadar država članica meni, da obstajajo razlogi za domnevo, da dovoljenje za promet z zadevnim zdravilom lahko predstavlja tveganje za javno zdravje, o tem takoj obvesti vlagatelja, referenčno državo članico, ki je prva izdala dovoljenje za promet, vse ostale države članice, ki jih vloga zadeva, ter Agencijo. Država članica natančno navede razloge in tudi potrebne ukrepe za odpravo pomanjkljivosti v vlogi.

2. Vse zadevne države članice se kar najbolj potrudijo, da dosežejo dogovor o potrebnem ukrepanju glede vloge. Vlagatelju dajo možnost, da izrazi svoje stališče ustno ali pisno. Če države članice ne dosežejo dogovora v časovnem roku iz člena 28(4), zadevo nemudoma predajo Agenciji z napotitvijo Odboru za uporabo postopka iz člena 32.

3. Zadevne države članice v časovnem roku iz člena 28(4) Odboru predložijo podrobno izjavo glede zadev, o katerih niso mogle doseči dogovora, ter razloge za njihovo nesoglasje. Kopija te informacije se predloži tudi vlagatelju.

4. Takoj, ko vlagatelj prejme obvestilo, da je bila zadeva predana Odboru, mu nemudoma pošlje kopijo informacij in podrobnih podatkov iz člena 28(2).

Člen 30

Če je bilo v skladu s členi 8, 10(1) in 11 predloženih več vlog za pridobitev dovoljenja za promet z določenim zdravilom in so države članice sprejele različne odločitve v zvezi dovoljenjem za promet z določenim zdravilom, ali so ga začasno preklicale ali ukinitve, lahko država članica, ali Komisija, ali pa imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zadevo predloži Odboru za uporabo postopka iz člena 32.

Zadevna država članica, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ali Komisija jasno opredelijo vprašanje, predloženo Odboru v obravnavo, in kadar je to primerno, obvestijo imetnika.

Država članica in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Odboru pošljeta vse potrebne informacije v zvezi z omenjeno zadevo.

Člen 31

Države članice, Komisija, vlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom lahko v posebnih primerih, kadar so vpleteni interesi Skupnosti, zadevo predloži Odboru za uporabo postopka iz člena 32, pred sprejetjem odločitve glede prošnje za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, glede začasnega preklica ali ukinitve dovoljenja za promet, ali kakršne koli spremembe pogojev izdaje dovoljenja za promet z zdravilom, ki je potrebna, zlasti ob upoštevanju informacij, zbranih v skladu z naslovom IX.

Zadevna država članica ali Komisija jasno opredeli vprašanje, predloženo Odboru v obravnavo, in obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Države članice in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Odboru pošljeta vse razpoložljive informacije v zvezi z omenjeno zadevo.

Člen 32

1. Pri napotitvah na postopek, opisan v tem členu, Odbor obravnava zadevo in izda mnenje z obrazložitvijo v 90 dneh od dneva predložitve zadeve.

Pri zadevah, predloženih Odboru v skladu s členoma 30 in 31, se to obdobje lahko podaljša za 90 dni.

V nujnem primeru se Odbor na predlog svojega predsednika lahko odloči tudi za krajši rok.

2. Za obravnavo zadeve Odbor lahko enega svojih članov imenuje za poročevalca. Odbor lahko tudi imenuje posamezne strokovnjake za svetovanje o posebnih vprašanjih. Pri imenovanju strokovnjakov Odbor opredeli njihove naloge in določi rok za dokončanje nalog.

3. V primerih iz členov 29 in 30, Odbor, preden da svoje mnenje, imetniku dovoljenja za promet z zdravilom da možnost, da da pisno ali ustno obrazložitve.

V primeru iz člena 31 se od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom lahko zahteva, da obrazložitve da ustno ali v pisni obliki.

Če je primerno, lahko Odbor povabi katero koli drugo osebo, da preskrbi informacije v zvezi z zadevo, ki jo Odbor obravnava.

Odbor lahko začasno prekine časovni rok iz odstavka 1, da imetniku dovoljenja za promet z zdravilom omogoči, da pripravi obrazložitve.

4. Agencija takoj obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, kadar Odbor meni:

- da vloga ne zadošča merilom za pridobitev dovoljenja za promet, ali
- da je treba dopolniti povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga predlaga vlagatelj v skladu s členom 11, ali
- da je izdajo dovoljenja treba odobriti z določenimi pogoji, glede na pogoje, ki so bistveni za varno in učinkovito uporabo zdravila, vključno s farmakovigilanco, ali
- da je treba dovoljenje za promet z zdravilom začasno preklicati, spremeniti ali ukiniti.

V roku 15 dni od prejema mnenja imetnik dovoljenja za promet z zdravilom lahko v pisni obliki uradno obvesti Agencijo, da se bo pritožil. V tem primeru v 60 dneh od prejema mnenja Agenciji pošlje podrobne utemeljitve za pritožbo. V 60 dneh po prejemu utemeljitev Odbor pretehta, ali mora svoje mnenje ponovno preučiti in sklepe, sprejete glede pritožbe, priloži k poročilu o oceni zdravila iz odstavka 5.

5. V 30 dneh od sprejetja mnenja, Agencija pošlje končno mnenje Odbora državam članicam, Komisiji in imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, skupaj s poročilom o oceni zdravila in navede razloge za tak sklep.

Če gre za mnenje, ki je v prid izdaji dovoljenja za promet ali ohranitvi dovoljenja za dajanje zadevnega zdravila v promet, se k mnenju priložijo naslednji dokumenti:

- (a) osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila, kot je določeno v členu 11;
- (b) pogoji, ki vplivajo na izdajo dovoljenja v smislu odstavka 4.

Člen 33

V 30 dneh po prejemu mnenja, Komisija pripravi osnutek odločbe, ki jo je treba sprejeti glede vloge, ob upoštevanju zakonodaje Skupnosti.

Če osnutek odločbe predvideva izdajo dovoljenja za promet z zdravilom, je treba priložiti dokumente iz člena 32(5)(a) in (b).

Kadar, izjemoma, osnutek odločbe ni v skladu z mnenjem Agencije, Komisija priloži tudi podrobno obrazložitev razlogov za razhajanja.

Osnutek odločbe pošlje državam članicam in vlagatelju.

Člen 34

1. Končna odločba glede vloge se sprejme v skladu s postopkom iz člena 121(2).

2. Poslovnik Stalnega odbora, ustanovljenega s členom 121(1), se prilagodi ob upoštevanju nalog, za katere je zadolžen v skladu s tem poglavjem.

Prilagoditve vključujejo naslednje:

- razen v primeru, navedenem v tretjem odstavku člena 33, se pridobi pisno mnenje Stalnega odbora,
- vsaka država članica imajo na voljo najmanj 28 dni, da Komisiji predloži pisne pripombe na osnutek odločbe,
- vsaka država članica sme v pisni obliki zahtevati, da o osnutku odločbe razpravlja tudi Stalni odbor, ki podrobno navede svoje razloge.

Kadar po mnenju Komisije pisne pripombe države članice odpirajo pomembna nova vprašanja znanstvene ali tehnične narave, ki niso bila navedena v mnenju Agencije, predsednik začasno ustavi postopek in vlogo vrne Agenciji v nadaljnjo obravnavo.

Določbe, potrebne za izvajanje tega odstavka, sprejme Komisija v skladu s postopkom iz člena 121(2).

3. Odločba, navedena v odstavku 1, se naslovi na države članice, ki jih odločba zadeva, obvesti pa se tudi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Države članice odobrijo ali zavrnejo izdajo dovoljenja za promet z zdravilom, ali spremenijo pogoje izdaje dovoljenja za promet z zdravilom, kot je potrebno v skladu z odločbo, v 30 dneh od uradnega obvestila. Države članice o tem obvestijo Komisijo in Agencijo.

Člen 35

1. Vsaka vloga imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za spremembo dovoljenja za promet, ki je bilo odobreno v skladu z določbami tega poglavja, se predloži vsem državam članicam, ki so predhodno izdale dovoljenje za promet z zadevnim zdravilom.

Komisija po posvetu z Agencijo sprejme ustrezne dogovore za preučitev sprememb pogojev dovoljenja za promet z zdravilom.

Dogovori vključujejo sistem obveščanja ali upravne postopke v zvezi z manjšimi spremembami in natančno opredelitev pojma „manjša sprememba“.

Komisija sprejeme dogovore v obliki izvedbene Uredbe v skladu s postopkom iz člena 121(2).

2. V primeru arbitraže, predložene Komisiji, se smiselno uporabi postopek iz členov 32, 33 in 34 tudi za spremembe dovoljenj za promet z zdravili.

Člen 36

1. Kadar država članica meni, da je potrebna sprememba dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bilo odobreno v skladu z določbami tega poglavja, ali začasni preklic ali ukinitve zaradi varovanja javnega zdravja, zadevna država članica takoj predloži zadevo Agenciji za uporabo postopkov iz členov 32, 33 in 34.

2. Brez poseganja v določbe člena 31, lahko država članica v izjemnih primerih, kadar je hitro ukrepanje bistveno za zaščito javnega zdravja, do sprejetja dokončne odločitve začasno ustavi prodajo in uporabo zadevnega zdravila na svojem ozemlju. O vzrokih takega ukrepanja obvesti Komisijo in ostale države članice najpozneje naslednji delovni dan.

Člen 37

Člena 35 in 36 se smiselno uporabljata za zdravila, za katere so države članice izdale dovoljenja na podlagi mnenja Odbora, ki ga je dal v skladu s členom 4 Direktive 87/22/EGS pred 1. januarjem 1995.

Člen 38

1. Agencija objavi letno poročilo o izvajanju postopkov iz tega poglavja ter poročilo pošlje Evropskemu parlamentu in Svetu v informacijo.

2. Do 1. januarja 2001 Komisija objavi podroben pregled izvajanja postopkov iz tega poglavja ter predlaga morebitne spremembe, potrebne za izboljšanje teh postopkov.

Svet odloča o predlogu Komisije pod pogoji, določenimi v Pogodbi, v roku enega leta po predložitvi.

Člen 39

Določbe členov 27 do 34 se ne uporabljajo za homeopatska zdravila iz člena 16(2).

NASLOV IV

PROIZVODNJA IN UVOZ

Člen 40

1. Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe, da na svojem ozemlju zagotovijo proizvodnjo zdravil na podlagi izdanega dovoljenja. Dovoljenje za proizvodnjo zdravil se zahteva tudi, če so proizvedena zdravila namenjena za izvoz.

2. Dovoljenje iz odstavka 1 se zahteva za celoten in del postopka proizvodnje, ter za različne postopke delitve zdravila na manjše enote, pakiranja ali opremljanja zdravil.

To dovoljenje se ne zahteva za pripravo, delitev zdravila na manjše enote, spremembe v pakiranju ali opremljanju zdravil, kadar se ti postopki izvajajo izključno za promet na drobno prek farmacevtov v lekarnah ali prek oseb, ki so v državah članicah zakonito pooblašene za izvajanje tovrstnih postopkov.

3. Dovoljenje iz odstavka 1 se zahteva tudi za uvoz zdravil iz tretjih držav v državo članico; ta naslov in člen 118 se uporabljata hkrati za uvoz in za proizvodnjo.

Člen 41

Za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravila mora vlagatelj izpolnjevati najmanj naslednje zahteve:

- (a) navede zdravila in farmacevtske oblike, ki jih bo proizvajal ali uvažal, ter mesto proizvodnje in/ali kontrole;
- (b) za proizvodnjo ali uvoz zdravil mora imeti na voljo primerne in ustrezne prostore, tehnično opremo ter potrebno opremo za kontrolo, ki so v skladu s pravnimi zahtevami, ki jih je zadevna država članica določila za proizvodnjo in kontrolo ter shranjevanje zdravil, skladno s členom 20;
- (c) imeti mora na voljo najmanj eno odgovorno osebo v smislu člena 48.

Vlagatelj v svoji vlogi predloži podrobne podatke o razpolaganju z zgoraj naštetim.

Člen 42

1. Pristojni organ države članice izda dovoljenje za proizvodnjo zdravil potem, ko njegovi zastopniki s pregledom preverijo točnost podrobnih podatkov, predloženih v skladu s členom 41.

2. Da se zagotovi izpolnjevanje zahtev iz člena 41, se dovoljenje lahko izda pogojno glede na izpolnjevanje nekaterih obveznosti, ki se vlagatelju naložijo ob izdaji dovoljenja ali pozneje.

3. Dovoljenje velja samo za prostore, navedene v vlogi, ter za zdravila in farmacevtske oblike, navedene v isti vlogi.

Člen 43

Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe, da zagotovijo, da čas, potreben za postopek izdaje dovoljenja za proizvodnjo ne presega 90 dni od dneva, ko pristojni organ prejme vlogo.

Člen 44

Če imetnik dovoljenja za proizvodnjo zahteva spremembo katerega koli podrobnega podatka iz točk (a) in (b) prvega odstavka člena 41, čas postopka v zvezi s to zahtevo ne presega 30 dni. V izjemnih primerih se sme rok podaljšati na 90 dni.

Člen 45

Pristojni organ države članice od vlagatelja lahko zahteva nadaljnje informacije o predloženih podrobnih podatkih na podlagi člena 41 in v zvezi z odgovorno osebo, omenjeno v členu 48; kadar zadevni pristojni organ uporabi to pravico, časovni roki iz členov 43 in 44 prenehajo teči do predložitve zahtevanih dodatnih podatkov.

Člen 46

Imetnik dovoljenja za proizvodnjo mora obvezno najmanj:

- (a) imeti na voljo storitve osebja, ki izpolnjuje pravne zahteve, ki obstajajo v državi članici, glede proizvodnje in kontrole;
- (b) imeti na voljo zdravila, za katera je bilo izdano dovoljenje za promet samo v skladu z zakonodajo zadevnih držav članic;
- (c) predhodno obvestiti pristojni organ o vseh spremembah, ki jih želi izvesti v zvezi s katerimi koli podrobnimi podatki na podlagi člena 41; pristojni organ mora biti v vsakem primeru takoj obveščen, če se odgovorna oseba iz člena 48 nepričakovano zamenja;
- (d) dovoliti zastopnikom pristojnega organa zadevne države članice dostop do prostorov ob vsakem času;
- (e) omogočiti odgovorni osebi iz člena 48, da opravlja svoje dolžnosti, na primer s tem, da so ji na voljo vsa potrebna sredstva;
- (f) upoštevati načela in smernice dobre proizvodne prakse za zdravila, kot to določa zakonodaja Skupnosti.

Člen 47

Načela in smernice dobrih proizvodnih praks za zdravila iz člena 46(f) se sprejmejo v obliki direktive v skladu s postopkom iz člena 121(2).

Podrobne smernice, usklajene s temi načeli, bo Komisija objavila in ponovno pregledala ob potrebnem upoštevanju tehničnega in znanstvenega napredka.

Člen 48

1. Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe, da zagotovijo, da ima imetnik dovoljenja za proizvodnjo trajno in nenehno na voljo najmanj eno odgovorno osebo, v skladu s pogoji iz člena 49, ki je odgovorna zlasti za izvajanje dolžnosti, opredeljenih v členu 51.

2. Če imetnik dovoljenja za proizvodnjo osebno izpolnjuje pogoje iz člena 49, lahko sam prevzame odgovornost iz odstavka 1.

Člen 49

1. Države članice zagotovijo, da odgovorna oseba iz člena 48 izpolnjuje minimalne pogoje glede usposobljenosti, določene v odstavkih 2 in 3.

2. Odgovorna oseba ima diplomu, spričevalo ali drugo dokazilo o formalnih kvalifikacijah, ki se podeljuje ob zaključku univerzitetnega študija ali programa, ki ga zadevna država članica priznava kot enakovrednega, ki obsega najmanj štiri leta teoretičnega in praktičnega študija v eni od naštetih znanstvenih strok: farmacija, medicina, veterinarska medicina, kemija, farmacevtska kemija in tehnologija, biologija.

Univerzitetni študij lahko traja najmanj tri leta in pol, kadar študiju sledi obdobje teoretičnega in praktičnega usposabljanja, ki traja najmanj eno leto in vključuje najmanj šestmesečno usposabljanje v javni lekarni in se zaključi z izpitom na univerzitetni ravni.

Kadar v državi članici obstajata hkrati dva univerzitetna programa ali dva izobraževalna programa, ki ju država priznava kot enakovredna, in kadar eden od programov traja štiri leta in drugi tri leta, in če se triletni program zaključi z diplomom, spričevalom ali drugim dokazilom o formalnih kvalifikacijah, ki se podeljuje ob zaključku univerzitetnega študija, ali priznanega enakovrednega programa, se šteje, da kandidat izpolnjuje pogoje trajanja izobraževanja, navedenega v drugem pododstavku, če država članica priznava diplome, spričevala ali druga dokazila o formalnih kvalifikacijah, ki se podeljujejo ob zaključku obeh programov študija, kot enakovredne.

Program mora obsegati teoretični in praktični del študija, ki temelji na najmanj naslednjih osnovnih predmetih:

- uporabna fizika
- splošna in anorganska kemija

- organska kemija
- analizna kemija
- farmacevtska kemija, vključno z analizo zdravil
- splošna in uporabna biokemija (medicinska)
- fiziologija
- mikrobiologija
- farmakologija
- farmacevtska tehnologija
- toksikologija
- farmakognozija (študij sestave in učinkov naravnih zdravilnih učinkovin rastlinskega in živalskega izvora).

Študij teh predmetov mora biti uravnotežen tako, da zadevni osebi omogoča izpolnjevanje pogojev, navedenih v členu 51.

Če diplome, spričevala ali druga dokazila o formalnih kvalifikacijah, omenjeni v prvem pododstavku, ne izpolnjujejo meril, ki jih določa ta odstavek, pristojni organ države članice zagotovi, da zadevna oseba predloži dokaz o ustreznem znanju iz naštetih predmetov.

3. Odgovorna oseba v najmanj dveh letih pridobi praktične izkušnje v enem ali več podjetjih, ki imajo dovoljenje za izdelavo zdravil, iz dejavnosti kakovostne analize zdravil, količinske analize zdravilnih učinkovin ter preskušanja in preverjanja za potrebe zagotavljanja kakovosti zdravil.

Trajanje praktičnega dela se lahko skrajša za eno leto, če univerzitetni program traja najmanj pet let, ter za eno leto in pol, če program traja najmanj šest let.

Člen 50

1. Oseba, vključena v dejavnosti iz člena 48, je od dneva uporabe Direktive 75/319/EGS v državi članici, ne glede na določbe člena 49, primerna za nadaljevanje opravljanja dejavnosti v zadevni državi.

2. Imetnik diplome, spričevala ali drugega dokazila o formalnih kvalifikacijah, podeljene ob zaključku univerzitetnega študija — ali programa, ki ga zadevna država članica priznava kot enakovrednega — v znanstveni stroki, ki mu omogoča, da opravlja dejavnosti osebe iz člena 48 v skladu z zakonodajo te države — se lahko, če je pričel s programom pred 21. majem 1975 — šteje

kot usposobljen za izvajanje nalog iz člena 48 v tej državi, pod pogojem, da je predhodno opravljal naslednje dejavnosti najmanj dve leti pred 21. majem 1985 po uradnem obvestilu o tej direktivi, v enem ali več podjetjih, ki imajo dovoljenje za izdelavo: nadzor proizvodnje in/ali kakovostna in količinska analiza zdravilnih učinkovin, in potrebno preskušanje in preverjanje pod neposrednim nadzorom osebe iz člena 48 za zagotavljanje kakovosti zdravil.

Če je zadevna oseba pridobila praktične izkušnje iz prvega pododstavka pred 21. majem 1965, se, v skladu s pogoji iz prvega pododstavka, od osebe zahteva, da pridobi še eno dodatno leto praktičnih izkušenj pred začetkom opravljanja navedene dejavnosti.

Člen 51

1. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da zagotovijo, da je odgovorna oseba iz člena 48 brez poseganja v njen odnos z imetnikom dovoljenja za proizvodnjo, odgovorna v smislu postopkov iz člena 52, za zagotavljanje naslednjega:

- (a) pri zdravilih, ki se proizvajajo v zadevnih državah članicah, da je vsaka posamezna serija zdravil proizvedena in preverjena v skladu z veljavno zakonodajo v tej državi članici ter v skladu z zahtevami dovoljenja za promet z zdravilom;
- (b) pri zdravilih iz tretjih držav, da je bila v državi članici uvoza v celoti izvedena kakovostna analiza vsake posamezne serije, količinska analiza vsaj vseh zdravilnih učinkovin ter vsi ostali preskusi ali preverjanja, potrebni za zagotavljanje kakovosti zdravil v skladu z zahtevami dovoljenja za promet z zdravilom.

Serije zdravil, na katerih so bile v državi članici izvedene take kontrole, so oproščene kontrol, če se dajejo v promet v drugi državi članici, priložijo pa se jim poročila o kontroli, s podpisom odgovorne osebe.

2. Pri zdravilih, uvoženih iz tretje države, kadar se Skupnost ustrezno dogovori z državo izvoznico, ki zagotovi, da za proizvajalca zdravila veljajo standardi dobre proizvodne prakse, ki so najmanj enakovredni standardom, predpisanim v Skupnosti, ter da se kontrole iz točke (b) prvega pododstavka odstavka 1 izvedejo v državi izvoznici, je odgovorna oseba razbremenjena odgovornosti za izvedbo teh kontrol.

3. V vseh primerih, zlasti kadar se zdravila dajo v promet, mora usposobljena oseba potrditi v registru ali enakovrednem dokumentu, predpisanim za ta namen, da vsaka posamezna proizvodna serija izpolnjuje določbe tega člena; ta register ali enakovredni dokument je treba ažurirati z zadnjimi podatki v zvezi z

opravljenim delom in mora biti na voljo zastopnikom pristojnega organa tako dolgo, kot to predvidevajo določbe zadevne države članice, v vsakem primeru pa najmanj pet let.

Člen 52

Države članice z ustreznimi upravnimi ukrepi ali z zavezo, da je odgovorna oseba dolžna ravnati v skladu s strokovnim kodeksom ravnanja, zagotovijo, da odgovorna oseba iz člena 48 izpolnjuje svoje dolžnosti.

Države članice lahko predpišejo, da se taka oseba začasno suspendira, če je bil proti njej sprožen upravni ali disciplinski postopek zaradi neizpolnjevanja obveznosti.

Člen 53

Določbe tega naslova se uporabljajo tudi za homeopatska zdravila.

NASLOV V

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Člen 54

Na zunanji ovojnini ali, kadar zunanje ovojnine ni, na stični ovojnini zdravil se navedejo naslednji podatki:

- ime zdravila, ki mu sledi splošno ime, kadar zdravilo vsebuje samo eno zdravilno učinkovino in če je ime izmišljeno; kadar je zdravilo na voljo v več farmacevtskih oblikah in/ali jakostih, je treba farmacevtsko obliko in/ali jakost (za dojenčka, otroka ali odraslo osebo, kakor je primerno), navesti v imenu zdravila;
- kakovostna in količinska navedba zdravilnih učinkovin, izražena na enoto odmerka, ali glede na način uporabe zdravila za dano prostornino ali maso, z uporabo splošnih imen;
- farmacevtsko obliko in vsebino, izraženo v enotah mase, prostornine ali v številu odmerkov zdravila;
- seznam pomožnih snovi, za katera je znano, da imajo priznano delovanje ali učinek in so vključena v smernice, objavljene v skladu s členom 65. Če se zdravilo injicira ali je namenjeno topikalni uporabi ali uporabi za oči, je treba navesti vse pomožne snovi;
- postopek, in če je potrebno, pot uporabe zdravila;
- posebno opozorilo, da je zdravilo treba shranjevati nedosegljivo otrokom;

- posebno opozorilo, če je glede na zdravilo to potrebno;
- jasno izražen datum izteka roka uporabnosti (mesec/leto);
- posebna navodila za shranjevanje, če obstajajo;
- posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neuporabljenih zdravil ali iz njih nastalih odpadnih snovi, če je primerno;
- ime in naslov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom;
- številko dovoljenja za promet z zdravilom;
- proizvajalčeva številka serije;
- če gre za zdravila, namenjena samozdravljenju, navodila za uporabo zdravil.

Člen 55

1. Vsi podrobni podatki iz členov 54 in 62 se navedejo na stičnih ovojninah, razen tistih, omenjenih v odstavkih 2 in 3.

2. Na stični ovojnini v obliki pretisnega omota, ki je vloženo v zunanjo ovojnino, ki je v skladu z zahtevami iz členov 54 in 62, se navedejo najmanj naslednji podatki:

- ime zdravila, kakor je določeno v členu 54(a),
- ime imetnika dovoljenja za promet z zdravilom,
- datum izteka roka uporabnosti,
- številka serije.

3. Na majhnih stičnih ovojninah, na katerih podatkov iz členov 54 in 62 ni mogoče navesti, se navedejo najmanj naslednji podatki:

- ime zdravila, in če je to potrebno, jakost in pot uporabe,
- postopek uporabe zdravila,
- datum izteka roka uporabnosti,
- številka serije,
- vsebina, izražena z maso, prostornino ali enoto.

Člen 56

Podatki iz členov 54, 55 in 62 morajo biti čitljivi, razumljivi in neizbrisljivi.

Člen 57

Ne glede na člen 60, lahko države članice zahtevajo uporabo nekaterih posebnih oznak zdravil, da s tem omogočijo ugotavljanje:

- cene zdravila,
- pogojev za nadomestilo stroškov organizacij socialne varnosti,
- pravni status glede izdajanja zdravila bolniku v skladu z naslovom VI,
- identifikacijo in avtentičnost.

Člen 58

V pakiranje zdravila je treba obvezno priložiti navodilo za uporabo, če niso vse informacije, ki jih zahtevata člena 59 in 62, neposredno navedene na zunanji ali na stični ovojnini.

Člen 59

1. Navodilo za uporabo je sestavljeno v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila; v naslednjem vrstnem redu vsebuje:

(a) za identifikacijo zdravila:

- ime zdravila, ki mu sledi splošno ime, če zdravilo vsebuje samo eno zdravilno učinkovino in če je ime zdravila izmišljeno; če je zdravilo na voljo v več farmacevtskih oblikah in/ali jakostih, je treba farmacevtsko obliko in/ali jakost (npr. za dojenčka, otroka, odraslega) vključiti v ime zdravila,
- kakovostno navedbo vseh zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi, ter količinsko navedbo zdravilnih učinkovin, izraženih s splošnim imenom za vsako posamezno obliko pakiranja zdravila,
- farmacevtsko obliko in vsebino, izraženo v enotah mase, prostornine ali s številom odmerkov zdravila za vsako posamezno obliko pakiranja zdravila,
- farmakoterapevtsko skupino ali način delovanja v bolniku lahko razumljivem jeziku,
- ime in naslov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ter proizvajalca;

(b) terapevtske indikacije;

(c) podatki, ki jih je treba poznati pred uporabo zdravila:

- kontraindikacije,
- ustrezni previdnostni ukrepi pri uporabi,
- oblike medsebojnega delovanja z drugimi zdravili ter druge oblike interakcij
(npr. alkohol, tobak, hrana), ki lahko vplivajo na delovanje zdravila,
- posebna opozorila;

seznam mora:

- upoštevati posebno stanje nekaterih skupin uporabnikov (npr. otroci, nosečnice ali doječe matere, starostniki, osebe s posebnimi patološkimi stanji),
- navajati, če je primerno, možen vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji,
- navajati tiste pomožne snovi, katerih poznavanje je pomembno za varno in učinkovito uporabo zdravila in so vključene v smernice, objavljene v skladu s členom 65;

(d) običajni podatki, ki so potrebni za pravilno uporabo, zlasti:

- odmerjanje,
- postopek, in če je potrebno, pot uporabe zdravila,
- pogostost uporabe zdravila, po potrebi z navedbo primernega časa, ko se zdravilo sme ali mora dajati,

in, kadar je primerno, odvisno od vrste zdravila:

- trajanje zdravljenja, kadar bi moralo biti omejeno,
- ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru prevelikega odmerjanja (npr. simptomi, nujni ukrepi),
- način ukrepanja, če je bolnik izpustil enega ali več odmerkov,
- navedba, če je to potrebno, glede tveganja zaradi učinkov ob prenehanju jemanja zdravila;

(e) opis neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo pri običajni uporabi zdravila, in če je potrebno, ukrepe, ki jih je treba sprejeti v takem primeru; bolnika je treba izrecno pozvati, da

o vseh neželenih učinkih, ki niso navedeni v navodilu, takoj obvesti zdravnika ali farmacevta;

Člen 62

(f) napotitev glede datuma izteka roka uporabnosti, navedenega na ovojnini, z:

— opozorilom, da se zdravilo po navedenem datumu izteka roka uporabnosti ne sme uporabljati,

— kadar je primerno, posebna navodila za shranjevanje,

— če je potrebno, opozorilo v zvezi z določenimi vidnimi znaki kvarjenja;

Člen 63

(g) datum zadnje revizije navodila za uporabo.

2. Ne glede na odstavek 1(b) lahko pristojni organ odloči, da se nekatere terapevtske indikacije ne navedejo v navodilu za uporabo, če bi bilo širjenje tovrstnih informacij lahko zelo neugodno za bolnika.

Zunanja ovojnina in navodilo za uporabo lahko vsebujeta simbole ali piktograme, katerih namen je razjasnitev nekaterih informacij iz členov 54 in 59(1) in drugih informacij v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, ki so koristne za zdravstveno vzgojo, z izjemo vseh elementov, ki so promocijske narave.

1. Podrobni podatki za označevanje iz členov 54, 59 in 62 so napisani v uradnem jeziku ali jezikih države članice, kjer je zdravilo v prometu.

Prvi pododstavek ne preprečuje navedbe teh podrobnih podatkov v več jezikih pod pogojem, da se isti podatki navedejo v vseh jezikih, ki se uporabljajo.

2. Navodilo za uporabo mora biti napisano z izrazi, ki so uporabnikom jasni in razumljivi, in biti čitljivi v uradnem jeziku ali jezikih države članice, kjer je zdravilo v prometu.

Člen 60

Na svojem ozemlju države članice ne smejo prepovedati ali ovirati dajanja zdravil v promet v zvezi z označevanjem ali navodilom za uporabo, kadar sta v skladu z zahtevami tega naslova.

Prvi pododstavek ne preprečuje tiskanja navodila za uporabo v več jezikih pod pogojem, da se iste informacije navedejo v vseh jezikih, ki se uporabljajo.

Člen 61

1. V vlogi za pridobitev dovoljenja za promet se organom, pristojnim za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom, predloži en ali več vzorcev ovojnine ali osnutkov zunanje in stične ovojnine zdravila ter osnutek navodila za uporabo.

Člen 64

2. Pristojni organ zavrne pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, če označevanje ali navodilo za uporabo nista v skladu z določbami tega naslova ali če nista v skladu s podrobnimi podatki iz povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Kadar se določbe tega naslova ne upoštevajo in se zadevna oseba ne odzove na poslani opomin, pristojni organi države članice lahko začasno umaknejo dovoljenje za promet z zdravilom, dokler sporna ovojnina in navodilo za uporabo zdravila nista v skladu z zahtevami tega naslova.

3. Vse predlagane spremembe z vidika označevanja ali navodila za uporabo, zajete v tem naslovu, ki niso povezane s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, se predložijo organom, pristojnim za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom. Če pristojni organi ne nasprotujejo predlagani spremembi v 90 dneh po predložitvi vloge, vlagatelj spremembo lahko uveljavi.

Člen 65

4. Dejstvo, da pristojni organ ne zavrne pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi odstavka 2, ali spremembe označevanja ali navodila za uporabo na podlagi odstavka 3, ne spremeni splošne pravne odgovornosti proizvajalca ali, kadar je primerno, imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Kadar je potrebno Komisija objavi zlasti smernice o:

— obliki navajanja nekaterih posebnih opozoril za določene skupine zdravil,

— potrebah po posebnih informacijah v zvezi s samozdravljenjem,

— čitljivosti podrobnih podatkov na ovojnini in navodilu za uporabo,

- načinov za identifikacijo in ugotavljanje avtentičnosti zdravil,
- seznam pomožnih snovi, ki jih je treba navesti na ovojnini zdravil, ter način, kako je treba te pomožne snovi navesti.

Smernice se sprejmejo v obliki direktive, v skladu s postopkom iz člena 121(2).

Člen 66

1. Zunanja ovojnina in vsebnik zdravil, ki vsebujejo radionuklide, se označita v skladu s predpisi o varnem prevozu radioaktivnih snovi, ki jih je določila Mednarodna agencija za atomsko energijo. Oznaka mora biti tudi v skladu z določbami odstavkov 2 in 3.

2. Nalepka na zaščitni ovojnini vsebuje podrobne podatke iz člena 54. Nalepka na zaščitni ovojnini v celoti pojasnjuje uporabljene kode na viali in navaja, kadar je to potrebno, za navedeni čas in datum, skupno radioaktivnost na odmerek ali na vialo, ter število kapsul ali, pri tekočinah, število mililitrov v vsebniku.

3. Na viali so oznake z naslednjimi informacijami:

- ime ali koda zdravila, vključno z imenom ali kemijskim simbolom radionuklida,
- identifikacija serije ter datum izteka roka uporabnosti,
- mednarodni simbol za radioaktivnost,
- ime proizvajalca,
- skupno radioaktivnost, kakor je navedeno v odstavku 2.

Člen 67

Pristojni organ zagotovi, da je v vsakem pakiranju pri radiofarmaceutskih izdelkih, radionuklidnih generatorjih, radionuklidnih kompletih ali radionuklidnih predhodnikih priloženo podrobno navodilo za uporabo. Besedilo navodila za uporabo je sestavljeno v skladu z določbami člena 59. Navodilo za uporabo poleg tega vključuje tudi varnostne ukrepe, ki jih morata uporabnik in bolnik upoštevati med pripravo in dajanjem zdravila, ter posebne varnostne ukrepe za odstranjevanje ovojnine in neuporabljene vsebine.

Člen 68

Brez poseganja v določbe člena 69 se homeopatska zdravila označujejo v skladu z določbami tega naslova, na ovojnini pa mora biti v jasni in čitljivi obliki oznaka o homeopatski naravi izdelka.

Člen 69

1. Poleg jasne navedbe besed „homeopatsko zdravilo“, ovojnina, in kadar je to primerno, navodilo za uporabo zdravila iz člena 14(1), vsebuje tudi naslednje in nobenih drugih informacij:

- znanstveno ime homeopatske surovine ali surovin, ki mu sledi stopnja razredčitve z uporabo simbolov iz farmakopeje, v skladu s členom 1(5),
- ime in naslov osebe, odgovorne za dajanje zdravila v promet, in kadar je to primerno, proizvajalca,
- postopek uporabe homeopatskega zdravila, in če je potrebno, pot,
- jasno naveden datum izteka roka uporabnosti (mesec, leto),
- farmacevtsko obliko,
- vsebina pakiranja, ki je v prodaji,
- posebna navodila za shranjevanje, če obstajajo,
- posebno opozorilo za zdravilo, če je potrebno,
- proizvajalčeva številka serije,
- številko registracije,
- „homeopatsko zdravilo brez odobrenih terapevtskih indikacij“,
- opozorilo z nasvetom uporabniku, da se posvetuje z zdravnikom, če se med uporabo zdravila znaki bolezni ne izboljšajo.

2. Ne glede na odstavek 1, države članice lahko zahtevajo uporabo nekaterih vrst oznak za prikaz:

- cene zdravila,
- pogoje za nadomestilo s strani organov socialnega varstva.

NASLOV VI

RAZVRŠČANJE ZDRAVIL

Člen 70

1. Ko je dovoljenje za promet z zdravilom izdano, pristojni organi razvrstijo zdravilo v skupino:

- zdravil, ki se izdajajo le na recept,
- zdravil, ki se izdajajo brez recepta.

V ta namen se uporabljajo merila iz člena 71(1).

2. Pristojni organi lahko določijo podskupine za zdravila, ki se izdajajo le na recept. Podskupine so naslednje:

- (a) zdravila, ki se izdajajo na obnovljiv ali neobnovljiv zdravniški recept;
- (b) zdravila, ki se izdajajo na poseben zdravniški recept;
- (c) zdravila, ki se izdajajo na zdravniški recept in so namenjena izključno za uporabo na določenih specializiranih področjih.

Člen 71

1. Zdravila so predmet zdravniškega recepta, kadar:

- bi verjetno lahko predstavljala neposredno ali posredno nevarnost tudi ob pravilni uporabi, če bi se uporabljala brez zdravniškega nadzora, ali
- se pogosto in v veliki meri nepravilno uporabljajo, kar bi kot posledica verjetno lahko predstavljalo neposredno ali posredno nevarnost za človekovo zdravje, ali
- vsebujejo snovi ali pripravke iz teh snovi, katerih delovanje in/ali neželene učinke je treba nadalje raziskati, ali
- jih običajno predpisuje zdravnik in so namenjena parenteralni uporabi.

2. Kadar države članice določijo podskupine zdravil, ki so predmet zdravniškega recepta, upoštevajo naslednje dejavnike:

- zdravilo vsebuje snov v količini, ki ni izvzeta iz posebnih določil konvencije in se uvršča med narkotične in psihotropne snovi v smislu mednarodno veljavnih konvencij, kot sta konvenciji Združenih narodov iz leta 1961 in 1971, ali
- zdravilo verjetno lahko ob nepravilni uporabi predstavlja precejšnje tveganje za medicinsko zlorabo, vodi do zasvojenosti ali zlorabe v nedovoljene namene, ali
- zdravilo vsebuje snov, ki bi se zaradi svoje novosti ali lastnosti lahko obravnavala kot da sodi v skupino, predvideno v drugi alineji kot previdnostni ukrep.

3. Kadar države članice določijo podskupine zdravil, ki so namenjena izključno za uporabo na določenih specializiranih področjih, upoštevajo naslednje dejavnike:

— zdravilo je, zaradi svojih farmacevtskih lastnosti ali novosti ali zaradi varovanja javnega zdravja, namenjeno za zdravljenja, ki jih je mogoče spremljati samo v bolnišničnem okolju,

— zdravilo se uporablja za zdravljenje stanj, ki jih je treba diagnosticirati v bolnišničnem okolju ali v institucijah z ustrežno diagnostično opremo, čeprav se dajanje zdravila in spremljanje lahko izvajata drugod, ali

— zdravilo je namenjeno za ambulantne bolnike, toda njegova uporaba lahko povzroči zelo resne neželene učinke, kar zahteva recept zdravnika specialista in poseben nadzor med zdravljenjem.

4. Pristojni organ lahko opusti uporabo odstavkov 1, 2 in 3 ob upoštevanju:

- (a) največjega enkratnega odmerka, največjega dnevnega odmerka, jakosti, farmacevtske oblike, nekaterih vrst pakiranja; in/ali
- (b) drugih okoliščin uporabe, ki jih podrobno navede.

5. Če pristojni organ zdravil ne razvrsti v podskupine iz člena 70(2), mora kljub temu pri odločanju upoštevati merila iz odstavkov 2 in 3 tega člena, ali zdravilo razvrstiti kot zdravilo, ki se izdaja le na recept.

Člen 72

Zdravila, ki niso predmet recepta, so tista zdravila, ki ne ustrezajo merilom iz člena 71.

Člen 73

Pristojni organi pripravijo seznam zdravil, ki se na njihovem ozemlju izdajajo le na recept in, če je potrebno, podrobno navedejo skupino razvrstitve. Seznam letno ažurirajo.

Člen 74

Ob petletnem podaljšanju dovoljenja za promet z zdravilom ali ko so obveščeni o novih dejstvih, pristojni organi preučijo in, kot je primerno, spremenijo razvrstitev zdravil ob upoštevanju meril iz člena 71.

Člen 75

Vsako leto države članice obvestijo Komisijo in druge države članic o spremembah seznama iz člena 73.

NASLOV VII

PROMET Z ZDRAVILI NA DEBELO

Člen 76

Brez poseganja v člen 6, države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da na svojem ozemlju zagotovijo distribucijo samo tistih zdravil, za katere je bilo izdano dovoljenje za promet v skladu z zakonodajo Skupnosti.

Člen 77

1. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da zagotovijo, da je promet z zdravili na debelo mogoč le na podlagi dovoljenja za promet z zdravilom, ki trgovcu na debelo omogoča vključitev v promet z zdravili na debelo z navedbo kraja, za katerega velja.

2. Da se osebe, ki so po nacionalni zakonodaji pooblašene za izdajo zdravil ali so jih upravičene izdajati širši javnosti, lahko vključijo v promet z zdravili na debelo, morajo pridobiti dovoljenje, predpisano v odstavku 1.

3. Posedovanje dovoljenja za izdelavo zdravil vključuje dovoljenje za promet z zdravili na debelo, ki jih dovoljenje obsega. Posedovanje dovoljenja za opravljanje dejavnosti trgovca na debelo na področju zdravil ne daje oprostitve obveznosti posedovanja dovoljenja za proizvodnjo ter obveznosti prilagajanja za to določenim pogojem, četudi sta proizvodnja ali uvoz sekundarna.

4. Na zahtevo Komisije ali katere koli države članice, države članice dostavijo vse ustrezne informacije o posameznih dovoljenjih, ki so jih izdale v skladu z odstavkom 1.

5. Preverjanja oseb, ki so pooblašene za opravljanje dejavnosti prometa z zdravili na debelo, ter inšpekcijski pregled njihovih prostorov je odgovornost države članice, ki je izdala dovoljenje.

6. Država članica, ki je izdala dovoljenje iz odstavka 1, dovoljenje začasno prekliče ali ukine, če niso izpolnjeni pogoji dovoljenja. Država članica o tem takoj obvesti ostale države članice in Komisijo.

7. Če država članica meni, da oseba, ki ima dovoljenje, ki ga je izdala druga država članica po pogojih odstavka 1, pogojev dovoljenja ne izpolnjuje, ali ne izpolnjuje več, o tem takoj obvesti

Komisijo in vpleteno državo članico. Ta sprejme potrebne ukrepe in obvesti Komisijo in prvo državo članico o sprejetih odločitvah ter razlogih zanje.

Člen 78

Države članice zagotovijo, da čas postopka za preučitev vloge za dovoljenje za promet z zdravili na debelo ne preseže 90 dni od dneva, ko pristojni organ zadevne države članice prejme vlogo.

Če je potrebno, pristojni organ od vlagatelja lahko zahteva, da predloži vse potrebne informacije glede pogojev dovoljenja. Če organ uporabi to možnost, rok, ki ga določa prvi odstavek, preneha teči do predložitve zahtevanih dodatnih informacij.

Člen 79

Za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili na debelo morajo vlagatelji izpolnjevati naslednje minimalne zahteve:

- (a) imeti morajo ustrezne in primerne prostore, instalacije in opremo, tako da zagotovijo ustrezno shranjevanje in distribucijo zdravil;
- (b) imeti morajo osebo in zlasti usposobljeno osebo, ki je uradno imenovana kot odgovorna in izpolnjuje pogoje, predpisane z zakonodajo zadevne države članice;
- (c) zagotavljati morajo izpolnjevanje pogojev, ki so njihova dolžnost po določbah člena 80.

Člen 80

Imetniki dovoljenja za promet z zdravili na debelo morajo izpolnjevati naslednje minimalne pogoje:

- (a) prostori, instalacije in oprema iz člena 79(a) morajo biti vedno dostopni osebam, odgovornim za inšpekcijski pregled;
- (b) z zdravili se smejo oskrbovati samo pri osebah, ki so tudi same imetniki dovoljenja za promet z zdravili na debelo ali pa jim v skladu z določbami člena 77(3) takega dovoljenja ni treba pridobiti;
- (c) zdravila smejo izdajati samo osebam, ki imajo tudi dovoljenje za promet z zdravili na debelo, ki imajo v zadevni državi članici uradno dovoljenje za izdajanje ali imajo pravico izdajati zdravila širši javnosti;

- (d) imeti morajo načrt ukrepov ob izrednih dogodkih, ki zagotavlja učinkovito izvajanje vsakega odpoklica zdravila iz prometa, ki ga odredi pristojni organ ali ga izvede v sodelovanju s proizvajalcem zdravila ali z imetnikom dovoljenja za promet z zadevnim zdravilom;
- (e) voditi morajo dokumentacijo v obliki nabavnih/prodajnih računov, na računalniku ali v katerikoli drugi obliki, ki o vsakem izvršenem prejetju ali odpremi zdravil vsebuje najmanj naslednje podatke:
- datum,
 - ime zdravila,
 - prejeta ali izdana količina,
 - ime in naslov dobavitelja ali prejemnika, kot je primerno;
- (f) dokumentacijo, navedeno pod (e), ki mora biti na voljo pristojnim organom za inšpekcijski pregled, morajo hraniti za obdobje petih let;
- (g) ravnati morajo v skladu z načeli in smernicami dobre distribucijske prakse za zdravila, kot jih določa člen 84.

Člen 81

V zvezi z dobavo zdravil farmacevtom in osebam z dovoljenjem za izdajo ali ki imajo pravico izdajati zdravila širši javnosti, države članice imetniku dovoljenja za promet z zdravili na debelo, ki mu ga je izdala druga država članica, ne nalagajo nobenih obveznosti, zlasti obveznosti javnih storitev, ki bi bile strožje od obveznosti, naloženih osebam, katerim so same izdale dovoljenje za opravljanje enakovrednih dejavnosti.

Omenjene odgovornosti morajo biti opravičljive, in v skladu s Pogodbo, na podlagi varovanja javnega zdravja in v sorazmerju s ciljem varovanja.

Člen 82

K vsem dobavam zdravil osebi, ki ima dovoljenje ali pravico izdajati zdravila javnosti v zadevni državi članici, mora pooblaščen trgovec na debelo priložiti dokument, na podlagi katerega je možno ugotoviti:

- datum,
- ime zdravila in farmacevtsko obliko,
- dobavljeno količino,
- ime in naslov dobavitelja in pošiljatelja.

Države članice sprejmejo ustrezne ukrepe, da zagotovijo, da so osebe, ki so pooblaščen za izdajanje ali imajo pravico izdajati zdravila širši javnosti, sposobne predložiti informacije, ki omogočajo sledljivost distribucijske poti vsakega zdravila.

Člen 83

Določbe tega naslova ne smejo preprečiti uporabe strožjih zahtev, ki jih države članice določijo v zvezi s prometom na debelo za:

- narkotične ali psihotropne snovi na svojem ozemlju,
- zdravila, pridobljena iz krvi,
- imunološka zdravila,
- radiofarmacevtske izdelke.

Člen 84

Komisija objavi smernice o dobri distribucijski praksi. V ta namen se posvetuje z Odborom za lastniška zdravila in Odborom za farmacijo, ustanovljenim z Direktivo Sveta 75/320/EGS (1).

Člen 85

Določbe tega naslova se uporabljajo za homeopatska zdravila, razen navedenih v členu 14(1).

NASLOV VIII

OGLAŠEVANJE

Člen 86

1. Za namen tega naslova izraz „oglaševanje zdravil“ vključuje vse oblike obveščanja, vključno z obveščanjem od vrat do vrat, agitiranjem ali spodbujanjem z namenom, da se spodbuja predpisovanje, izdajanje, prodaja ali potrošnja zdravil; vključuje zlasti:

- oglaševanje zdravil širši javnosti,
- oglaševanje zdravil osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravil,
- obiske strokovnih sodelavcev za prodajo zdravil pri osebah, usposobljenih za predpisovanje zdravil,
- dajanje vzorcev,

(1) UL L 187, 9.6.1975, str. 23.

- določila glede spodbujanja k predpisovanju ali izdajanju zdravil z darili, ponujanjem ali obljubljanjem koristi ali premij, v denarju ali v naravi, razen če je dejanska vrednost daril majhna,
 - sponzoriranje promocijskih srečanj, ki jih obiskujejo osebe, usposobljene za predpisovanje ali izdajanje zdravil,
 - sponzoriranje znanstvenih kongresov, ki se jih udeležujejo osebe, usposobljene za predpisovanje ali izdajanje zdravil, zlasti v obliki plačila stroškov njihovih potovanj in bivanja s tem v zvezi.
2. Naslov ne vključuje:
- označevanja in priloženega navodila za uporabo, kar urejajo določbe naslova V,
 - dopisovanja, po možnosti s priloženimi gradivi, ki niso promocijske narave in so potrebna kot odgovor na specifična vprašanja o določenem zdravilu,
 - informativnih objav o dejstvih ter referenčna gradiva, na primer v zvezi s spremembami na ovojnici, opozorili o neželenih učinkih kot delu splošnih previdnostnih ukrepov, prodajnih katalogov in cenikov, ki ne vključujejo navedb o lastnostih zdravila,
 - izjave v zvezi z zdravjem ljudi ali boleznimi pod pogojem, da ni nobenega napotila, tudi posrednega, na zdravila.

Člen 87

1. Države članice prepovejo vsakršno oglaševanje zdravila, za katerega dovoljenje za promet ni bilo pridobljeno v skladu z zakonodajo Skupnosti.
2. Vsi elementi oglaševanja zdravila morajo biti v skladu s podrobnimi podatki, navedenimi v povzetku glavnih značilnosti zdravila.
3. Oglaševanje zdravila:
 - spodbuja smotrno uporabo zdravila, s tem da zdravilo predstavlja objektivno in brez pretiravanja o njegovih lastnostih,
 - ni zavajajoče.

Člen 88

1. V državah članicah je prepovedano oglaševanje širši javnosti zdravil:
 - ki se izdajajo le na recept, v skladu z naslovom VI,
 - ki vsebujejo psihotropne ali narkotične snovi, kot so navedene v konvencijah Združenih narodov iz leta 1961 in 1971,

- s katerih lastnostmi se ne sme seznanjati širše javnosti v skladu z drugim pododstavkom odstavka 2.

2. Širši javnosti je dovoljeno oglaševati zdravila, ki so zaradi svoje sestave in namena, namenjena in oblikovana za uporabo brez posredovanja zdravnika za diagnostične namene ali za predpisovanje ali spremljanje zdravljenja, po nasvetu farmacevta, če je to potrebno.

Države članice v oglaševanju širši javnosti prepovejo omenjanje terapevtskih indikacij, kot so:

- tuberkuloza,
- spolno prenosljive bolezni,
- druge resne nalezljive bolezni,
- rak in druge bolezni tumorskega izvora,
- kronična nespečnost,
- sladkorna bolezen in druge presnovne bolezni.

3. Državam članicam se omogoči, da na svojem ozemlju prepovejo oglaševanje zdravil širši javnosti, za katere je možno nadomestilo stroškov.

4. Prepoved iz prvega odstavka se ne uporablja za kampanje o cepljenju, ki jih izvaja industrija in jihodobrijo pristojni organi držav članic.

5. Prepoved iz odstavka 1 se uporablja brez vpliva na člen 14 Direktive 89/552/EGS.

6. Države članice prepovejo neposredno razdeljevanje zdravil javnosti s strani industrije v promocijske namene; tako razdeljevanje pa je lahko dovoljeno v posebnih primerih za druge namene.

Člen 89

1. Brez poseganja v člen 88, se celotno oglaševanje širši javnosti zdravila:

- (a) pripravi tako, da je jasno, da gre za reklamno sporočilo ter, da je izdelek jasno predstavljen kot zdravilo;
- (b) da vključuje najmanj naslednje podatke:
 - ime zdravila, kot tudi splošno ime, če zdravilo vsebuje samo eno zdravilno učinkovino,

- informacije, potrebne za pravilno uporabo zdravila,
- jasno čitljivo povabilo uporabniku, da natančno prebere navodila na navodilu za uporabo ali na zunanji ovojnini, odvisno od primera.

2. Države članice se lahko odločijo, da oglaševanje zdravila širši javnosti lahko, ne glede na odstavek 1, vključuje samo ime zdravila, če služi izključno kot opomnik.

Člen 90

Oglaševanje zdravila širši javnosti ne sme vsebovati podatkov, ki:

- (a) dajejo vtis, da sta posvet z zdravnikom ali kirurški poseg nepotrebna, zlasti z nudenjem diagnoze ali predlogom zdravljenja po pošti;
- (b) nakazujejo, da so učinki jemanja zdravila zagotovljeni, da ni neželenih učinkov ali da je boljše kot ali enakovredno drugemu zdravljenju ali drugemu zdravilu;
- (c) nakazujejo, da se zdravje osebe lahko izboljša z jemanjem zdravila;
- (d) nakazujejo, da bi zdravje osebe lahko bilo prizadeto brez jemanja zdravila; ta prepoved se ne uporablja za kampanje o cepljenju iz člena 88(4);
- (e) je usmerjen izključno ali pretežno k otrokom;
- (f) se sklicuje na priporočila znanstvenikov, zdravstvenih strokovnjakov ali oseb, ki niso ne eno ne drugo, pa bi zaradi svoje slave lahko spodbujali potrošnjo zdravil;
- (g) nakazujejo, da je zdravilo živilo, kozmetični ali drug potrošniški izdelek;
- (h) nakazujejo, da se varnost in učinkovitost zdravila pripisuje dejstvu, da je naravnega izvora;
- (i) bi zaradi opisa ali podrobne predstavitve anamneze lahko privedel do napačne samodiagnoze;
- (j) ob uporabi neprimernih, vznemirljivih ali zavajajočih izrazov o možnostih okrevanja;

- (k) uporablja neprimerne, vznemirljive ali zavajajoče izraze, slikovne predstavitve sprememb v človeškem telesu, ki jih je povzročila bolezen ali poškodba, ali delovanje zdravila na človeško telo ali dele telesa;
- (l) navaja, da je za zdravilo bilo izdano dovoljenje za promet z zdravilom.

Člen 91

1. Oglaševanje zdravil osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravil, vsebuje:

- osnovne informacije v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila,
- razvrstitev zdravila glede na izdajanje.

Države članice lahko tudi zahtevajo, da oglaševanje zdravila osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravila, vključuje prodajno ceno ali okvirno ceno za različne oblike pakiranja ter pogoje za nadomestilo stroškov s strani organov socialnega varstva.

2. Države članice se lahko odločijo, da oglaševanje zdravila osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravil, ne glede na odstavek 1, vključuje samo ime zdravila, če to služi izključno kot opomnik.

Člen 92

1. Dokumentacija v zvezi z zdravilom, ki se kot del njegove promocije pošilja osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravil, vsebuje najmanj podatke iz člena 91(1) in navaja datum, ko je bila pripravljena ali nazadnje revidirana.

2. Vse informacije v dokumentaciji iz odstavka 1, morajo biti točne, usklajene z zadnjim stanjem, preverljive in dovolj popolne, da prejemniku omogočijo, da si ustvari lastno mnenje o terapevtski vrednosti zadevnega zdravila.

3. Navedbe in preglednice ter ostalo slikovno gradivo iz medicinskih revij ali drugih znanstvenih del se v dokumentaciji iz odstavka 1 verodostojno povzame s točno navedbo virov.

Člen 93

1. Podjetje, ki zaposluje strokovne sodelavce za prodajo zdravil, jim mora omogočati ustrezno usposabljanje; imeti morajo dovolj strokovnega znanja, da lahko posredujejo informacije, ki so v največji možni meri natančni in popolni podatki o zdravilu, ki je predmet njihove promocije.

2. Ob vsakem obisku strokovni sodelavci za prodajo zdravil obiskanim osebam posredujejo ali jim dajo na voljo povzetke glavnih značilnosti zdravila za vsako predstavljeno zdravilo, skupaj s podrobnostmi o ceni in pogojih za nadomestilo plačila, navedenega v členu 91(1), če zakonodaja države članice to dovoljuje.

3. Strokovni službi, navedeni v členu 98(1), strokovni sodelavci za prodajo zdravil prenesajo vse informacije o uporabi zdravil, ki jih oglašujejo, s posebno navedbo kakršnih koli neželenih učinkov, o katerih so jim poročale obiskane osebe.

Člen 94

1. Pri promocijah zdravil se ne sme dajati, ponujati ali obljubljeni daril, denarnih ugodnosti ali nuditi materialne koristi osebam, usposobljenim za predpisovanje ali izdajanje zdravil, razen če so ti majhne vrednosti in se lahko uporabljajo za opravljanje zdravstvene ali lekarniške dejavnosti.

2. Gostoljubnost med promocijskimi srečanji mora biti zmerna in sekundarnega pomena glede na glavni namen srečanja, deležni pa je smejo biti samo zdravstveni strokovnjaki.

3. Osebe, usposobljene za predpisovanje ali izdajanje zdravil, se ne smejo potegovati za ali sprejemati kakršnih koli materialnih spodbud, ki so prepovedane na podlagi odstavka 1 ali so v nasprotju z odstavkom 2.

4. Odstavki 1, 2 in 3 ne vplivajo na obstoječe ukrepe ali poslovno prakso držav članic v zvezi s cenami, maržami ali popusti.

Člen 95

Določbe člena 94(1) ne preprečujejo gostoljubnosti, neposredne ali posredne, ob dogodkih, katerih cilji so v celoti strokovni ali znanstveni; ponujeno gostoljubje mora biti zmerno in podrejeno glavnemu znanstvenemu cilju srečanja; deležni so ga lahko samo zdravstveni strokovnjaki.

Člen 96

1. Brezplačne vzorce se izjemoma daje samo osebam, usposobljenim za njihovo predpisovanje, pod naslednjimi pogoji:

- (a) število vzorcev za vsako zdravilo na recept mora biti vsako leto omejeno;
- (b) vse vzorce se dostavi na pisno prošnjo, ki jo predpisovalec podpiše in opremi z datumom;

(c) o prejetih vzorcih se vodi ustrezen sistem nadzora in odgovornosti;

(d) vsak vzorec mora biti popolnoma enak najmanjšemu pakiranju na trgu;

(e) vsak vzorec mora biti označen z napisom „brezplačen zdravniški vzorec — ni za prodajo“, ali z drugimi besedami z enakim pomenom;

(f) vsem vzorcem je priložen izvod povzetka glavnih značilnosti zdravila;

(g) ne sme se dajati vzorcev zdravil, ki vsebujejo psihotropne ali narkotične snovi v smislu mednarodnih konvencij, kot sta konvenciji Združenih narodov iz leta 1961 in 1971.

2. Države članice lahko še dodatno omejijo razdeljevanje vzorcev nekaterih zdravil.

Člen 97

1. Države članice zagotovijo ustrezne in učinkovite postopke za nadzor oglaševanja zdravil. Postopki, ki lahko temeljijo na sistemu predhodnega preučevanja in presoje, v vsakem primeru vključujejo pravne predpise, na podlagi katerih osebe ali organizacije, ki se po zakonodaji države članice štejejo, da imajo pravno utemeljen interes za prepoved vsakega oglaševanja, ki je v neskladju s tem naslovom, lahko pravno ukrepajo proti tovrstnemu oglaševanju ali prijavijo tak oglas upravnemu organu, ki je pristojen za odločanje o pritožbah ali za sprožitev ustreznega sodnega postopka.

2. Po pravnih predpisih iz odstavka 1 države članice dodelijo sodiščem ali upravnim organom pristojnosti, ki jim omogočajo, da v primerih, kadar sodijo, da so taki ukrepi potrebni, in ob upoštevanju vseh vpletenih interesov, zlasti interesa javnosti:

— odredijo prenehanje oglaševanja, ali sprožijo ustrezen sodni postopek za izdajo odredbe o prenehanju zavajajočega oglaševanja, ali

— če zavajajoči oglas še ni objavljen, se pa objava bliža, zahtevajo prepoved ali sprožijo ustrezen sodni postopek za prepoved take objave,

tudi brez dokaza o dejanski izgubi ali škodi ali nameri ali malomarnosti s strani oglaševalca.

3. Države članice pripravijo določbe, da se ukrepi iz drugega pododstavka sprejmejo po pospešenem postopku z začasnimi ali dokončnimi učinki.

Države članice same odločijo, katero od obeh možnosti iz prvega pododstavka bodo izbrale.

4. S ciljem odstranitve nadaljnjih učinkov zavajajočega oglaševanja, za prenehanje katerega je bil izdan dokončen sklep, države članice lahko dodelijo sodiščem ali upravnim organom pristojnosti, ki jim omogočajo:

- da zahtevajo objavo takega sklepa v celoti ali delno in v obliki kakršni menijo, da je ustrezna,
- da dodatno zahtevajo objavo popravka.

5. Odstavki 1 do 4 ne izključujejo prostovoljnega nadzora oglaševanja zdravil, ki ga opravljajo samonadzorni organi in možnosti, da se zatečejo k takim organom, če je poleg sodnih ali upravnih postopkov iz odstavka 1, postopek pred takim organom možen.

Člen 98

1. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v svojem podjetju vzpostavi strokovno službo, odgovorno za informacije o zdravilih, ki jih daje v promet.

2. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

- da na voljo ali sporoči organom ali službam, odgovornim za nadzor oglaševanja zdravil, vzorec vsakega oglasa, ki prihaja iz njegovega podjetja skupaj z izjavo, v kateri so navedene osebe, na katere je oglas naslovljen, način razširjanja oglasa ter datum prvega oglaševanja,
- zagotovi, da je oglaševanje zdravil, ki ga izvaja podjetje, v skladu z zahtevami tega naslova,
- preveri, da so strokovni sodelavci za prodajo zdravil, ki jih podjetje zaposluje, ustrezno usposobljeni in izpolnjujejo zahteve iz člena 93(2) in (3),
- organom ali službam za nadzor oglaševanja zdravil predloži zahtevane informacije in nudi pomoč, ki jo zahtevajo za izvajanje svojih pristojnosti,
- zagotovi, da se sklepi organov ali služb za nadzor oglaševanja zdravil, takoj in v celoti upoštevajo.

Člen 99

Države članice sprejmejo ustrezne ukrepe, da zagotovijo, da se določbe tega naslova izvajajo ter določijo zlasti kazni za kršitve določb, sprejetih za izvajanje tega naslova.

Člen 100

Za oglaševanje homeopatskih zdravil iz člena 13(2) in člena 14(1) se uporabljajo določila tega naslova, z izjemo člena 87(1).

Za oglaševanje homeopatskih zdravil se smejo uporabljati le informacije, navedene v členu 69(1).

Države članice na svojem ozemlju lahko prepovejo kakršno koli oglaševanje homeopatskih zdravil, navedenih v členu 13(2) in členu 14(1).

NASLOV IX

FARMAKOVIGILANCA

Člen 101

Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe za spodbujanje zdravnikov in drugih zdravstvenih strokovnjakov, da pristojnim organom poročajo o vseh domnevnih neželenih učinkih.

Države članice lahko uvedejo posebne zahteve do zdravnikov in drugih zdravstvenih strokovnjakov v zvezi s poročanjem o domnevnih resnih ali nepričakovanih neželenih učinkih, zlasti kadar je tovrstno poročanje pogoj pri izdaji dovoljenja za promet z zdravilom.

Člen 102

Da zagotovijo sprejetje ustreznih ureditvenih odločb o zdravilih, za katere je bilo izdano dovoljenje v Skupnosti, ter ob upoštevanju informacij o neželenih učinkih zdravila v predpisanih pogojih uporabe, države članice vzpostavijo sistem farmakovigilance. Sistem se uporablja za zbiranje podatkov, koristnih pri nadzoru zdravil, s posebno navedbo neželenih učinkov pri ljudeh, ter za znanstveno ovrednotenje teh informacij.

Te informacije se primerja s podatki o porabi zdravil.

Sistem upošteva vse razpoložljive informacije o nepravilni uporabi in zlorabi zdravil, ki lahko vplivajo na vrednotenje koristi in tveganj zdravila.

Člen 103

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ima nenehno na voljo ustrezno usposobljeno osebo, ki je odgovorna za farmakovigilanco.

Ta usposobljena oseba je odgovorna za naslednje:

- (a) vzpostavitev in vzdrževanje sistema, ki zagotavlja zbiranje in primerjavo podatkov o vseh domnevnih neželenih učinkih, o katerih se poroča osebju podjetja, ter zdravstvenim sodelavcem, da so dostopni vsaj na enem mestu v Skupnosti;
- (b) pripravo poročil za pristojne organe iz člena 104, v obliki, kot jo določijo organi v skladu z navodili iz člena 106(1);
- (c) zagotavljanje, da se na vse zahteve pristojnih organov za predložitev dodatnih informacij, potrebnih za vrednotenje koristi in tveganj, povezanih z zdravilom, odgovori v celoti in takoj, vključno s predložitvijo podatkov o obsegu prodaje ali številu receptov, predpisanih za zadevno zdravilo;
- (d) predložitev pristojnim organom vseh drugih informacij, ki so pomembne za vrednotenje koristi in tveganj, povezanih z zdravilom, vključno z ustreznimi informacijami iz študij o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet.

Člen 104

1. Od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom se zahteva, da vodi podrobno dokumentacijo o vseh domnevnih neželenih učinkih, ki se pojavljajo v Skupnosti ali v tretji državi.

2. Od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom se zahteva, da vodi dokumentacijo o vseh domnevnih resnih neželenih učinkih, ki se pojavijo na njenem ozemlju in na katere je bil opozorjen s strani zdravstvenih strokovnjakov, in pristojnemu organu v državi članici poroča takoj, najpozneje pa v 15 koledarskih dneh po prejetju informacije.

3. Od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom se zahteva, da vodi dokumentacijo in takoj poroča o vseh drugih domnevnih resnih neželenih učinkih, ki izpolnjujejo merila o poročanju v skladu z navodili, navedenimi v členu 106(1), za katere se od njega lahko smiselno pričakuje, da bo o njih obveščen, pristojnemu organu države članice, na katere ozemlju se pojavijo, najpozneje pa v 15 koledarskih dneh po prejetju informacije.

4. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi, da o vseh domnevnih resnih in nepričakovanih neželenih učinkih, ki se pojavijo na ozemlju tretje države in na katere ga opozori zdravstveni strokovnjak, takoj poroča v skladu z navodili, navedenimi v členu 106(1), tako da so informacije na voljo Agenciji ter pristojnim organom držav članic, kjer ima zdravilo dovoljenje za promet, najpozneje pa v 15 koledarskih dneh po prejetju informacije.

5. Če gre za zdravila, ki jih obravnava Direktiva 87/22/EGS, ali za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po postopku medsebojnega priznavanja, predvidenega v členih 17 in 18 te direktive, v členu 28(4) te direktive, ter za zdravila, pri katerih je šlo za napotitev na postopke, predvidene s členi 32, 33 in 34 te direktive, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dodatno zagotovi, da se o vseh domnevnih resnih neželenih učinkih, ki se pojavijo v Skupnosti, poroča v obliki in v časovnih razmikih, o katerih se je treba dogovoriti z referenčno državo članico ali pristojnim organom, ki zastopa referenčno državo članico, na način, da je dostopna referenčni državi članici.

6. Če kot pogoj za izdajo dovoljenja niso bile postavljene drugačne zahteve, ali pozneje kakor določajo navodila, navedena v členu 106(1), se dokumentacija o vseh neželenih učinkih predloži pristojnim organom v obliki z zadnjimi podatki dopoljenih rednih poročil o varnosti zdravila takoj na zahtevo, ali redno, kot sledi: vsakih šest mesecev v prvih dveh letih po izdaji dovoljenja za promet, enkrat letno v naslednjih dveh letih in ob prvem podaljšanju dovoljenja za promet. Po tem obdobju se z zadnjimi podatki dopolnjena redna poročila o varnosti zdravila dostavljajo vsakih pet let, skupaj z vlogo za podaljšanje dovoljenja za promet. Redna poročila o varnosti zdravila vsebujejo znanstveno vrednotenje koristi in tveganj, povezanih z zdravili.

7. Po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom lahko imetnik dovoljenja za promet zaprosi za spremembo obdobja, ki jih določa ta člen, v skladu s postopkom določenim z Uredbo Komisije (ES) št. 541/95 ⁽¹⁾.

Člen 105

1. Agencija v sodelovanju z državami članicami ter Komisijo vzpostavi mrežo za obdelavo podatkov, ki bo omogočalo izmenjavo informacij o farmakovigilanci zdravil, ki so v prometu v Skupnosti in katerega namen je omogočiti hkratno delitev podatkov med vsemi pristojnimi organi.

2. Z uporabo mreže predvidene v odstavku 1, države članice zagotovijo, da so poročila o domnevnih resnih neželenih učinkih, ki so se pojavili na njihovem ozemlju, takoj na voljo Agenciji ter drugim državam članicam, najpozneje pa v 15 koledarskih dneh od njihovega obvestila.

3. Države članice zagotovijo, da so poročila o domnevnih resnih neželenih učinkih, ki so se pojavili na njihovem ozemlju, takoj na voljo imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, najpozneje pa najmanj v 15 koledarskih dneh od njihovega obvestila.

⁽¹⁾ UL L 55, 11.3.1995, str. 7. Uredba, spremenjena z Uredbo (ES), št. 1146/98 (UL L 159, 3.6.1998, str. 31).

Člen 106

1. Za lažjo izmenjavo informacij o farmakovigilanci v Skupnosti, Komisija, v posvetovanju z Agencijo, državami članicami in zainteresiranimi strankami, izdela navodila za zbiranje, preverjanje in predstavitev poročil o neželenih učinkih, vključno s tehničnimi zahtevami za elektronsko izmenjavo podatkov o farmakovigilanci v skladu z mednarodno dogovorjenimi oblikami ter objavi napotilo na mednarodno sprejeto medicinsko terminologijo.

Navodila se objavijo v 9. zvezku Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti ob upoštevanju mednarodne harmonizacije na področju farmakovigilance.

2. Za razlago opredelitev pojmov navedenih v točkah 11 do 16 člena 1 ter načel, opisanih v tem naslovu, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ter pristojni organi upoštevajo navodila iz odstavka 1.

Člen 107

1. Kadar država članica glede na rezultate vrednotenja podatkov o farmakovigilanci meni, da je treba dovoljenje za promet z zdravilom začasno preklicati, ga ukiniti ali spremeniti v skladu z navodili iz člena 106(1), o tem takoj obvesti Agencijo, ostale države članice ter imetnika dovoljenja za promet.

2. Če gre za nujen primer, lahko zadevna država članica dovoljenje za promet z zdravilom umakne, o tem pa obvesti Agencijo, Komisijo in druge države članice najpozneje naslednji delovni dan.

Člen 108

Vse morebitne spremembe, potrebne za dopolnitev z zadnjimi podatki določb členov 101 do 107 zaradi upoštevanja znanstvenega in tehničnega napredka, se sprejme v skladu s postopkom iz člena 121(2).

NASLOV X

POSEBNE DOLOČBE O ZDRAVILIH, PRIDOBLENJIH IZ ČLOVEŠKE KRVI IN PLAZME

Člen 109

1. Glede uporabe človeške krvi ali človeške plazme kot vhodne snovi za izdelavo zdravil države članice sprejmejo potrebne ukrepe za preprečevanje prenašanja nalezljivih boleznih. Kolikor je to zajeto s spremembami, navedenimi v členu 121(1), kot tudi z uporabo monografij Evropske farmakopeje glede krvi in plazme,

ukrepi držav članic vključujejo ukrepe, ki jih priporočata Svet Evrope in Svetovna zdravstvena organizacija, zlasti kar se tiče izbora in preiskovanja darovalcev krvi in plazme.

2. Države članice sprejmejo potrebne ukrepe, da zagotovijo, da so darovalci človeške krvi in človeške plazme ter centri za darovanje krvi vedno jasno prepoznavni.

3. Prav tako morajo uvozniki človeške krvi ali človeške plazme iz tretjih držav dati vsa jamstva glede varnosti iz odstavkov 1 in 2.

Člen 110

Države članice sprejmejo potrebne ukrepe za spodbujanje samozadostnosti Skupnosti pri oskrbi s človeško krvjo ali človeško plazmo. V ta namen spodbujajo prostovoljno, neplačano darovanje krvi in plazme ter sprejmejo potrebne ukrepe za razvoj proizvodnje in uporabe zdravil, pridobljenih iz človeške krvi ali človeške plazme, ki prihaja iz prostovoljnega in neplačanega darovanja. O takih ukrepih obvestijo Komisijo.

NASLOV XI

NADZOR IN SANKCIJE

Člen 111

1. Pristojni organ zadevne države članice s ponavljajočimi inšpekcijskimi pregledi zagotovi, da se pravne zahteve, ki urejajo področje zdravil, izpolnjujejo.

Inšpekcijske preglede opravljajo uradne osebe, ki predstavljajo pristojni organ, in so pooblaščenice za:

- (a) inšpekcijski pregled proizvodnih ali poslovnih zgradb in laboratorijev, ki jim je imetnik dovoljenja za proizvodnjo zaupal nalogo izvajanja nadzora v skladu s členom 20;
- (b) jemanje vzorcev;
- (c) pregled vseh dokumentov v zvezi s predmetom inšpekcijskega pregleda ob upoštevanju določb, ki so v državah članicah bile v veljavi na dan 21. maja 1975 in ki omejujejo ta pooblastila glede na opis metode priprave.

2. Države članice ustrezno ukrepajo, da zagotovijo, da se proizvodni procesi, uporabljeni pri proizvodnji imunoloških zdravil, primerno validirajo in da se dosega konsistentnost med serijami.

3. Po vsakem inšpekcijskem pregledu iz odstavka 1, uradne osebe, ki predstavljajo pristojni organ, poročajo, ali izdelovalec ravna po načelih in smernicah dobre proizvodne prakse, določene

v členu 47. Vsebina poročil se pošlje tudi proizvajalcu, pri katerem je bil opravljen inšpekcijski pregled.

Člen 112

Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da zagotovijo, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in kadar je to primerno, imetnik dovoljenja za proizvodnjo, predloži dokaz o opravljenih nadzorih zdravila in/ali sestavin ter o nadzorih vmesnih faz postopka proizvodnje, v skladu s postopki, določenimi v členu 8(3)(h).

Člen 113

Za izvajanje člena 112 države članice lahko zahtevajo od proizvajalcev imunoloških zdravil, da pristojnemu organu predložijo izvode vseh poročil o nadzoru, ki jih podpiše odgovorna oseba v skladu s členom 51.

Člen 114

1. Kadar država članica meni, da je to potrebno v interesu javnega zdravja, lahko od imetnika dovoljenja za promet z:

- živimi cepivi,
- imunološkimi zdravili, ki se uporabljajo v primarni imunizaciji dojenčkov ali drugih skupin s tveganjem,
- imunološkimi zdravili, ki se uporabljajo v javnih zdravstvenih programih imunizacije,
- novimi imunološkimi zdravili ali imunološkimi zdravili, proizvedenimi z uporabo novih ali spremenjenih vrst tehnologije ali novimi za določenega proizvajalca, med prehodnim obdobjem, ki je običajno navedeno v dovoljenju za promet z zdravilom,

zahteva, da predloži vzorce vsake serije iz zbirnega vsebnika in/ali zdravila za pregled v državnem laboratoriju ali laboratoriju, pooblaščenem za ta namen, pred dajanjem v promet, razen v primeru serije, proizvedene v drugi državi članici, ki jo je pristojni organ te države članice predhodno že pregledal ter potrdil, da ustreza odobrenim specifikacijam. Države članice zagotovijo, da se tak pregled opravi v 60 dneh od prejema vzorcev.

2. Če v interesu javnega zdravja zakonodaja države članice tako predpisuje, pristojni organi od imetnika dovoljenja za promet z zdravili, pridobljenimi iz človeške krvi ali človeške plazme, lahko zahtevajo, da predloži vzorce vsake serije iz zbirnega vsebnika

in/ali zdravila za preskušanje v državnem laboratoriju ali laboratoriju, pooblaščenem za ta namen, pred sprostitvijo v prost promet, razen če niso zadevne serije pred tem že pregledali pristojni organi druge države članice in potrdili, da ustreza odobrenim specifikacijam. Države članice zagotovijo, da se tak pregled opravi v 60 dneh od prejema vzorcev.

Člen 115

Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe, da zagotovijo, da se proizvodni proces in proces čiščenja pri pripravi zdravil, pridobljenih iz človeške krvi ali človeške plazme, pravilno validirata, da se dosega konsistentnost med serijami ter jamčijo, če stanje tehnologije to dopušča, da ni prišlo do specifične virusne kontaminacije. V ta namen proizvajalci uradno obvestijo pristojne organe o uporabljenem postopku za zmanjšanje ali odstranitev patogenih virusov, ki se lahko prenašajo z zdravili, pridobljenimi iz človeške krvi ali človeške plazme. Pristojni organ lahko predloži vzorce iz zbirnega vsebnika in/ali zdravila za preskus v državnem laboratoriju ali laboratoriju, pooblaščenem za ta namen, med preučevanjem vloge na podlagi člena 19 ali po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom.

Člen 116

Pristojni organi držav članic začasno prekličejo ali ukinejo dovoljenje za dajanje zdravila v promet, kadar se pokaže, da je zdravilo škodljivo v predpisanih pogojih uporabe ali če ni terapevtsko učinkovito ali kadar njegova kakovostna in količinska sestava ne ustreza deklarirani. Zdravilo terapevtsko ni učinkovito, če se ugotovi, da z njim ni mogoče doseči terapevtskih rezultatov.

Dovoljenje za promet se začasno prekliče ali ukine, če so podrobni podatki v vlogi, kot to določajo členi 8, 10(1) in 11, nepravilni ali niso bili dopolnjeni v skladu s členom 23 ali kadar kontrole, navedene v členu 112, niso bile opravljene.

Člen 117

1. Ne glede na ukrepe, predpisane v členu 116, države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da zagotovijo prepoved izdajanja ali umik zdravila iz prometa, če:

- (a) se pokaže, da je zdravilo v predpisanih pogojih uporabe škodljivo, ali
- (b) nima terapevtskega učinka, ali
- (c) kakovostna in količinska sestava zdravila ne ustreza deklarirani, ali

(d) če niso bile opravljene kontrole zdravila in/ali sestavin ter kontrole vmesnih faz proizvodnega procesa ali če niso bile izpolnjene nekatere druge zahteve ali obveznosti v zvezi z izdanim dovoljenjem za proizvodnjo.

2. Pristojni organ lahko omeji prepoved izdajanja zdravila ali umakne zdravilo iz prometa samo za sporne serije.

Člen 118

1. Pristojni organ ukine ali začasno prekliče dovoljenje za promet za skupino pripravkov ali vse pripravke, kadar katera koli od zahtev iz člena 41 ni več izpolnjena.

2. Poleg ukrepov, navedenih v členu 117, pristojni organ lahko začasno prekine proizvodnjo ali uvoz zdravil iz tretjih držav ali ukine ali začasno prekliče dovoljenje za proizvodnjo za skupino pripravkov ali za vse pripravke, kadar določbe členov 42, 46, 51 in 112 niso izpolnjene.

Člen 119

Določbe tega člena se uporabljajo za homeopatska zdravila ob upoštevanju določb člena 14(3).

NASLOV XII

STALNI ODBOR

Člen 120

Vse spremembe, ki so potrebne za prilagoditev Priloge 1 ob upoštevanja znanstvenega in tehničnega napredka, se sprejmejo v skladu s postopkom iz člena 121(2).

Člen 121

1. Komisiji pomaga Stalni odbor za zdravila za ljudi glede prilaganja tehničnemu napredku direktiv o odstranjevanju tehničnih ovir v trgovanju na področju zdravil (v nadaljnjem besedilu „Stalni odbor“).

2. Pri sklicevanju na ta odstavek se ob upoštevanju člena 8 Odločbe 1999/468/ES uporabljata člena 5 in 7, navedene odločbe.

Obdobje iz člena 5(6) Odločbe 1999/468/ES so trije meseci.

3. Stalni odbor sprejme svoj poslovnik.

NASLOV XIII

SPLOŠNE DOLOČBE

Člen 122

Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da zagotovijo medsebojno obveščanje med zadevnimi pristojnimi organi o informacijah, kot je ustrezno, da se zagotavlja izpolnjevanje zahtev za izdajo dovoljenj za proizvodnjo zdravil ali dovoljenj za promet z zdravili.

Na utemeljeno zahtevo države članice takoj pošljejo poročila iz člena 111(3) pristojnim organom druge države članice. Če država članica po pregledu prejetih poročil meni, da ne more sprejeti odločitev, ki jih je sprejel pristojni organ države članice, v kateri je bilo poročilo pripravljeno, zadevne pristojne organe obvesti o razlogih in lahko zahteva dodatne informacije. Zadevne države članice si prizadevajo doseči soglasje. Po potrebi in če gre za resno razhajanje mnenj, ena od zadevnih držav članic o tem obvesti Komisijo.

Člen 123

1. Vsaka država članica sprejme ustrezne ukrepe, da zagotovi takojšnje obveščanje Agencije o odločitvah glede odobritve dovoljenja za promet, zavrnitve ali preklica dovoljenja za promet z zdravilom, o razveljavitvi odločitve glede zavrnitve ali preklica dovoljenja za promet z zdravilom, o prepovedi izdajanja ali umiku zdravila iz prometa, skupaj z razlogi za take odločitve.

2. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je dolžan takoj obvestiti zadevne države članice o vseh ukrepih, ki jih je sprejel glede umika zdravila iz prometa ali ukinitve zdravila v prometu, skupaj z razlogi za tako ukrepanje, če je to v zvezi z učinkovitostjo zdravila ali varovanjem javnega zdravja. Države članice zagotovijo, da je Agencija obveščena o takih informacijah.

3. Države članice zagotovijo, da se Svetovno zdravstveno organizacijo, ter s kopijo tudi Agencijo, takoj ustrezno obvesti o ukrepih, sprejetih v skladu z odstavkoma 1 in 2, ki lahko vplivajo na varovanje javnega zdravja v tretjih državah.

4. Komisija vsako leto objavi seznam zdravil, ki so v skupnosti prepovedana.

Člen 124

Države članice se medsebojno obveščajo o vseh potrebnih informacijah za zagotavljanje kakovosti in varnosti homeopatskih zdravil, ki se proizvajajo in dajejo v promet v Skupnosti, zlasti o informacijah iz členov 122 in 123.

Člen 125

Pristojni organ države članice navede podrobne razloge za vsako odločitev, sprejeto na podlagi te direktive.

O odločitvi obvesti zainteresirano stranko skupaj z informacijo o možnosti poprave, ki je stranki na voljo po veljavni zakonodaji in o časovnem roku, v katerem je omogočeno koriščenje dane možnosti.

Vsaka država članica v ustrezni uradni publikaciji objavi izdana dovoljenja za promet z zdravilom, ter sklepe o njihovem preklicu.

Člen 126

Dovoljenje za promet z zdravilom se sme zavrniti, umakniti ali preklicati samo na podlagi določb iz te direktive.

Sklep o začasni prekinitvi proizvodnje ali uvoza zdravil iz tretjih držav, o prepovedi izdajanja ali umiku zdravila iz prometa se sme sprejeti samo na podlagi določb iz členov 117 in 118.

Člen 127

1. Na zahtevo proizvajalca, izvoznika ali organov tretje države uvoznice, države članice potrdijo, da ima proizvajalec zdravil dovoljenja za proizvodnjo zdravil. Pri izdajanju teh potrdil države članice upoštevajo naslednje pogoje:

- (a) obstoječe upravne dogovore Svetovne zdravstvene organizacije;
- (b) za zdravila, namenjena za izvoz, za katera že imajo dovoljenje za promet na svojem ozemlju, predložijo povzetek glavnih značilnosti zdravila, kot je odobren v skladu s členom 21.

2. Če proizvajalec nima dovoljenja za promet z zdravilom, organom za izdajo potrdil iz odstavka 1 predloži izjavo z obrazložitvijo razloga, zakaj dovoljenje za promet z zdravilom ni na voljo.

NASLOV XIV**KONČNE DOLOČBE****Člen 128**

Direktive 65/65/EGS, 75/318/EGS, 75/319/EGS, 89/342/EGS, 89/343/EGS, 89/381/EGS, 92/25/EGS, 92/26/EGS, 92/27/EGS, 92/28/EGS in 92/73/EGS, spremenjene z direktivami iz dela A Priloge II, se razveljavijo, ne da bi posegale v obveznosti držav članic, kar zadeva časovne roke za izvajanje, določene v delu B Priloge II.

Sklici na razveljavljene direktive pomenijo sklice na to direktivo in se berejo v skladu s korelacijsko preglednico v Prilogi III.

Člen 129

Ta direktiva začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropskih skupnosti*.

Člen 130

Ta direktiva je naslovljena na države članice.

V Bruslju, 6. novembra 2001

Za Evropski parlament

Predsednica

N. FONTAINE

Za Svet

Predsednik

D. REYNERS

PRILOGA 1

ANALIZNI, FARMAKOLOŠKO-TOKSIKOLOŠKI IN KLINIČNI STANDARDI TER PROTOKOLI ZA PRESKUŠANJE ZDRAVIL

UVOD

Podrobni podatki in dokumenti, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi členov 8 in 10(1), se predložijo v štirih delih v skladu z zahtevami, določenimi v tej prilogi ter ob upoštevanju navodil, ki jih je Komisija objavila v *Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti*, zvezek II : *Obvestilo vlagateljem za pridobitev dovoljenj za promet z zdravili za ljudi v državah članicah Evropske skupnosti*.

Pri sestavljanju dosjeja za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom vlagatelj upošteva smernice Skupnosti glede kakovosti, varnosti ter učinkovitosti zdravil, ki jih je Komisija objavila v *Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti*, zvezek III , in dodatkih: *Smernice o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil za ljudi*.

V vlogo se vključijo vse informacije, ki so pomembne za vrednotenje zadevnega zdravila, če so zanj ugodne ali neugodne. Zlasti se podajo vsi pomembni podatki za vsak nepopoln ali izpuščen farmakološko-toksikološki ali klinični preskus ali preskušanje v zvezi z zdravilom. Za spremljanje ocene razmerja med koristjo in tveganjem po izdaji dovoljenja za promet se pristojnim organom predložijo vse spremembe podatkov v dosjeju, vse nove informacije, ki niso v osnovni vlogi, in vsa poročila o farmakovigilanci.

Splošni oddelki te priloge navajajo zahteve za vse skupine zdravil; dopolnjujejo jih oddelki, ki vsebujejo dodatne posebne zahteve za radiofarmacevtske izdelke ter biološka zdravila, kot so imunološka zdravila, pridobljena iz človeške krvi ali plazme. Dodatne posebne zahteve za biološka zdravila se uporabljajo tudi za zdravila, ki se pridobivajo po postopkih, navedenih v delu A in prvi alineji dela B Priloge k Uredbi (EGS) št. 2309/93.

Države članice zagotovijo, da se vsi poskusi na živalih izvajajo v skladu z Direktivo Sveta 86/609/EGS z dne 24. novembra 1986 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic, ki se nanašajo na zaščito živali za poskusne in druge znanstvene namene ⁽¹⁾.

DEL 1

POVZETEK DOSJEJA**A. Administrativni podatki**

Zdravilo, ki je predmet vloge, se opredeli z imenom ter z imenom zdravilne učinkovine (zdravilnih učinkovin), skupaj s farmacevtsko obliko, načinom dajanja zdravila, jakostjo ter končno obliko pakiranja zdravila, vključno z ovojnino.

Navede se ime in naslov vlagatelja, skupaj z imeni in naslovi proizvajalcev in mest, vključenimi v različne faze proizvodnje (vključno s proizvajalcem končnega izdelka ter proizvajalcem/proizvajalci zdravilne učinkovine (zdravilnih učinkovin)), in kadar je to primerno, imenom in naslovom uvoznika.

Vlagatelj navede število zvezkov predložene dokumentacije, ki je priložena vlogi, ter navede kateri vzorci so tudi priloženi, če so.

K administrativnim podatkom se priložijo kopije dovoljenja za proizvodnjo, kot je določeno v členu 40, skupaj s seznamom držav, v katerih je bilo izdano dovoljenje za promet, kopije vseh povzetkov glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 11, kot so jih odobrile države članice, ter seznam držav, v katerih je bila vloga predložena.

B. Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Vlagatelj predlaga povzetek glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 11.

⁽¹⁾ UL L 358, 18.12.1986, str. 1.

Vlagatelj predloži tudi vzorce ali osnutke ovojnine, nalepke in navodila za uporabo za zadevno zdravilo.

C. Strokovna poročila

V skladu s členom 12(2) je treba predložiti strokovna poročila o kemijski, farmacevtski in biološki dokumentaciji ter ustrezno farmakološko-toksikološko in klinično dokumentacijo.

Strokovno poročilo je sestavljeno iz kritičnega ovrednotenja kakovosti zdravila ter raziskav, izvedenih na živalih in ljudeh, ter osvetluje vse pomembne podatke za vrednotenje. Napisano je tako, da bralcu omogoča dobro razumevanje lastnosti, kakovosti predlaganih specifikacij in kontrolnih metod, varnosti, učinkovitosti, prednosti in slabosti zdravila.

Vsi pomembni podatki se povzamejo v dodatku k ekspertnemu poročilu, ki vključuje, kadarkoli je to mogoče, poročila v tabelarični ali grafični obliki. Strokovno poročilo ter povzetki vsebujejo natančne sklice na podatke v glavni dokumentaciji.

Vsako strokovno poročilo pripravi ustrezna usposobljena in izkušena oseba. Podpiše in z datumom opremi ga strokovnjak, poročilu pa se priloži kratka informacija o izobrazbi, usposobljenosti in strokovnih izkušnjah strokovnjaka. Z izjavo se navede tudi poslovna povezava med strokovnjakom in vlagateljem.

DEL 2

KEMIJSKO, FARMACEVTSKO IN BIOLOŠKO PRESKUŠANJE ZDRAVIL

Vsi postopki preskušanja ustrezajo stanju znanstvenega napredka v času preskušanja in so validirani; predložijo se rezultati študij validacije.

Vse postopke preskušanja se opiše tako natančno in podrobno, da jih je mogoče ponoviti v kontrolnih preskusih, ki se izvajajo na zahtevo pristojnega organa; vse posebne naprave in oprema, ki se lahko uporabljajo, se na primeren način podrobno opišejo, po možnosti se priloži shema. Sestava laboratorijskih reagentov se, če je potrebno, dopolni s postopkom proizvodnje. Pri postopkih preskušanja, vključenih v *Evropsko farmakopejo* ali farmakopejo države članice, se ta opis lahko nadomesti s podrobnim napotilom na zadevno farmakopejo.

A. Podatki o kakovostni in količinski sestavi zdravila

Podrobni podatki in dokumenti, ki morajo spremljati vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi točke 3 člena 8(3)(c), se predložijo v skladu z naslednjimi zahtevami.

1. Podrobni podatki o kakovostni sestavi

1.1 „Podrobni podatki o kakovostni sestavi“ vseh sestavin zdravila vsebujejo navedbo ali opis:

- zdravilne učinkovine (zdravilnih učinkovin),
- sestavin(e) pomožnih snovi, ne glede na njihovo vrsto ali uporabljeno količino, vključno z barvili, konzervansi, dodatki, stabilizatorji, zgoščevalci, emulgatorji, snovmi za izboljšanje okusa in aromami, itd.,
- sestavin, ki jih bolnik zaužije ali prejme na kak drug način, zunanjih delov zdravil — kapsul, želatinskih kapsul, rektalnih kapsul, itd.

Ti podrobni podatki se dopolnijo z vsemi ustreznimi podatki o vsebniku in, kadar je primerno, o načinu zapiranja vsebnika, skupaj s podatki o pripomočkih, s pomočjo katerih se zdravilo uporablja ali daje, in se izdajajo skupaj z zdravilom.

1.2 V radiofarmaceutskem kompletu, ki ga je treba radioaktivno označiti po dobavi proizvajalca, se šteje za zdravilno učinkovino tisti del formulacije, ki nosi ali veže nase radionuklid. Navedejo se podrobnosti o izvoru radionuklida. Navedejo se tudi vse sestavine, ki so bistvene za radioaktivno označevanje.

V generatorju se kot zdravilne učinkovine štejejo starševski in hčerinski radionuklidi.

2. „Običajni strokovni izrazi“, ki se uporabljajo pri opisovanju sestavin zdravil, so, ne glede na uporabo drugih določb člena 8(3)(c):
 - pri snoveh, ki so navedene v *Evropski farmakopeji* ali, če ne v tej, v farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov v glavi zadevne monografije, z naporilom na zadevno farmakopejo,
 - pri ostalih snoveh mednarodno nelastniško ime, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ki ga lahko spremlja drugo nelastniško ime, ali če tega ni, natančna znanstvena oznaka; snovi, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančnega znanstvenega imena, se opišejo z navedbo, kako in iz česa se pripravljajo in kadar je to primerno, dopolnijo z vsemi drugimi potrebnimi podrobnostmi,
 - pri barvilih število „E“, ki jim je bilo dodeljeno v Direktivi Sveta 78/25/EGS z dne 12. decembra 1977 o približevanju pravil držav članic o barvilih, ki jih je dovoljeno uporabljati v zdravilih ⁽¹⁾.
3. *Podrobni podatki o količinski sestavi*
 - 3.1 V „podrobnih podatkih o količinski sestavi“ zdravilnih učinkovin v zdravilih je treba, odvisno od zadevne farmacevtske oblike, navesti maso ali število enot biološke aktivnosti na enoto odmerka ali enoto mase ali prostornine za vsako zdravilno učinkovino.

Enote biološke aktivnosti se uporabljajo za učinkovine, ki jih kemijsko ni mogoče opredeliti. Če je Svetovna zdravstvena organizacija opredelila mednarodno enoto biološke aktivnosti, se ta uporablja. Če mednarodna enota ni opredeljena, se enote biološke aktivnosti izrazijo tako, da dajejo nedvoumno informacijo o aktivnosti učinkovin.

Kadarkoli je mogoče, se označi biološka aktivnost na enote mase.

Ta informacija se dopolni:

 - pri zdravilih za injiciranje, z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako zdravilno učinkovino v enoti vsebnika, ob upoštevanju uporabne prostornine zdravila po dopolnitvi, kadar je to ustrezno,
 - pri zdravilih, ki se odmerjajo po kapljicah, z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako zdravilno učinkovino, ki jo vsebuje število kapljic, ki ustrezajo 1 ml ali 1 g pripravka,
 - pri sirupih, emulzijah, pripravkih v obliki granul ter drugih farmacevtskih oblikah, ki se dajejo v odmerjenih količinah, z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako zdravilno učinkovino na odmerjeno količino.
 - 3.2 Zdravilne učinkovine, ki so prisotne v obliki spojin ali derivatov, morajo biti navedene količinsko s celotno maso in, če je potrebno ali primerno, z maso učinkovitega dela ali delov molekule.
 - 3.3 Pri zdravilih, ki vsebujejo zdravilno učinkovino, ki je prvič predmet vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v katerikoli državi članici, se navedba količine zdravilne učinkovine, ki je sol ali hidrat, sistematično izrazi v smislu mase učinkovitega dela ali delov molekule. Pri vseh zdravilih, za katera se pozneje izda dovoljenje za promet v državah članicah, se količinska sestava za isto zdravilno učinkovino navede na enak način.
 - 3.4 Pri alergenih se podrobni podatki o količinski sestavi izrazijo z enotami biološke aktivnosti, razen pri točno definiranih alergenih, pri katerih se koncentracija lahko izrazi z maso/enoto prostornine.
 - 3.5 Zahteva, da se vsebnost zdravilnih učinkovin izrazi z maso učinkovitih delov, kot v točki 3.3 zgoraj, se ne sme uporabljati za radiofarmacevtske izdelke. Pri radionuklidih se radioaktivnost izrazi v becquerelih, izmerjenih na določen datum, in če je to potrebno, na čas, z navedbo časovnega območja. Navede se tip sevanja.
4. *Farmacevtski razvoj*
 - 4.1 Predložiti je treba obrazložitev glede izbire sestave, sestavin in vsebnika ter predvidene funkcije pomožnih snovi v končnem izdelku. Obrazložitev se podpre z znanstvenimi podatki o farmacevtskem razvoju. Navesti je treba presežek med proizvodnjo in ga utemeljiti.

(¹) UL L 11, 14.1.1978, str. 18. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Aktom o pristopu iz leta 1985.

- 4.2 Pri radiofarmaceutskih izdelkih mora to vključevati upoštevanje kemične/radiokemične čistote ter njeno pove-zavo z biološko porazdelitvijo.

B. Opis postopka proizvodnje

1. Opis postopka proizvodnje, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi člena 8(3)(d), je zasnovan tako, da daje ustrezen strnjen pregled vrste uporabljenih postopkov.

V ta namen opis vsebuje najmanj:

- navedbo različnih faz proizvodnje tako, da se lahko naredi ocena, ali bi uporabljeni postopki za proizvodnjo farmacevtske oblike lahko povzročili neželeno spremembo sestavin,
 - v primeru neprekinjene proizvodnje, vse podrobnosti o previdnostnih ukrepih, da se zagotovi homogenost končnega izdelka,
 - dejansko proizvodno formulo s podatki o količini vseh uporabljenih snovi, količini pomožnih snovi, ki se navedejo v približnih vrednostih, če je to potrebno zaradi farmacevtske oblike; navede se vse snovi, ki se v postopku proizvodnje zdravila lahko izgubijo; navedejo in utemeljijo se vsi presežki,
 - izjavo o fazah proizvodnje, v katerih se izvaja vzorčenje za kontrolne preskuse med proizvodnjo, kadar drugi podatki v dokumentih, priloženih vlogi, kažejo, da so tovrstni preskusi potrebni za nadzor kakovosti končnega izdelka,
 - poskusne študije validacije postopka proizvodnje, kadar se uporablja nestandarden postopek proizvodnje ali kadar je pomemben za izdelek,
 - pri sterilnih zdravilih, podrobnosti o uporabljenih postopkih sterilizacije in/ali aseptičnih postopkih.
2. Pri radiofarmaceutskih kompletnih opis postopka proizvodnje vključuje tudi podrobnosti o proizvodnji kompleta ter podrobnosti o njegovi priporočeni končni pripravi za proizvodnjo radioaktivnega zdravila.
- Pri radionuklidih je treba poročati o vpletenih jedrskih reakcijah.

C. Nadzor vhodnih snovi

1. Za potrebe tega oddelka so „vhodne snovi“ vse sestavine zdravila in, če je potrebno, sestavine vsebnika, kot je navedeno v točki 1 oddelka A zgoraj.

V primeru:

- zdravilne učinkovine, ki ni opisana v *Evropski farmakopeji* ali farmakopeji države članice, ali
- zdravilne učinkovine, ki je opisana v *Evropski farmakopeji* ali v farmakopeji države članice, če se pripravlja po postopku, pri katerem bi lahko nastale nečistote, ki jih monografija farmakopeje ne omenja, in za katere je monografija neprimerna za ustrezen nadzor kakovosti,

ki jo proizvaja oseba, ki ni vlagatelj, se slednji lahko dogovori, da proizvajalec zdravilne učinkovine pristojnim organom neposredno predloži podroben opis postopka proizvodnje, nadzora kakovosti med proizvodnjo in validacijo procesa. Proizvajalec vlagatelju predloži tudi vse podatke, ki jih ta potrebuje, da lahko prevzame odgovornost za zdravilo. Proizvajalec vlagatelju pisno potrdi, da zagotavlja konsistentnost med serijami ter, da ne bo spreminjal postopka proizvodnje ali specifikacij, ne da bi o tem obvestil vlagatelja. Dokumenti in podrobni podatki, priloženi predlogu za tovrstno spremembo, se predložijo pristojnim organom.

Podrobni podatki in dokumenti, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi člena 8(3)(h) in (i) ter 10(1), vključujejo tudi rezultate preskusov, vključno z analizami serij, zlasti za zdravilne učinkovine, ki se nanašajo na nadzor kakovosti vseh uporabljenih sestavin. Predložijo se v skladu z naslednjimi določbami.

1.1 Vhodne snovi, navedene v farmakopejah

Monografije *Evropske farmakopeje* se uporabljajo za vse v njej navedene snovi.

Pri ostalih snoveh vsaka država članica lahko zahteva upoštevanje njene nacionalne farmakopeje v zvezi z zdravili, proizvedenimi na njenem ozemlju.

Za sestavine, ki izpolnjujejo zahteve *Evropske farmakopeje* ali farmakopeje ene od držav članic, se šteje, da je njihova skladnost s členom 8(3)(h) zadostna. V tem primeru se opis analiznih metod lahko nadomesti s podrobnim napotilom na zadevno farmakopejo.

Kadar je vhodna snov v *Evropski farmakopeji* ali v farmakopeji države članice pripravljena po postopku, pri katerem bi lahko nastale nečistote, ki niso nadzorovane z monografijo farmakopeje, je treba navesti nečistote in njihove najvišje dopustne meje vsebnosti ter opisati ustrezen postopek preskušanja.

Barvila morajo v vseh primerih ustrezati zahtevam Direktive 78/25/EGS.

Redni preskusi, opravljeni na vsaki seriji vhodnih snovi, morajo biti takšni kot preskusi, navedeni v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Če se uporabljajo preskusi, ki niso navedeni v farmakopeji, je treba predložiti dokaz, da vhodne snovi ustrezajo zahtevam glede kakovosti iz farmakopeje.

Če je specifikacija, ki jo vsebuje monografija *Evropske farmakopeje* ali nacionalna farmakopeja države članice, nezadostna za zagotavljanje kakovosti snovi, pristojni organi od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom lahko zahtevajo ustreznejše specifikacije.

Pristojni organi obvestijo organe, odgovorne za zadevno farmakopejo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom organom zadevne farmakopeje predloži podrobnosti o domnevnih pomanjkljivostih ter o dodatno uporabljenih specifikacijah.

Če vhodna snov ni opisana v *Evropski farmakopeji* ali v farmakopeji države članice, je sprejemljiva skladnost z monografijo farmakopeje tretje države; v tem primeru vlagatelj predloži kopijo monografije, po potrebi skupaj z validacijo postopkov preskušanja, ki jih monografija vsebuje, ter če je potrebno, še prevod.

1.2 Vhodne snovi, ki niso navedene v farmakopeji

Sestavine, ki niso navedene v farmakopeji, se opišejo v obliki monografije pod naslednjimi naslovi:

- (a) ime snovi, ki izpolnjuje zahteve točke 2 oddelka A, se dopolni s sinonimi blagovne znamke ali sinonimi znanstvenega imena;
- (b) opredelitev snovi, podana v podobni obliki, kot jo uporablja *Evropska farmakopeja*, ki so ji priloženi vsi potrebni dokazi z obrazložitvijo, zlasti o molekularni strukturi, kadar je to primerno; priložen mora biti ustrezen opis postopka sinteze. Kadar je snovi mogoče opisati samo s postopkom proizvodnje, mora biti opis dovolj podroben, da je razvidna njena stalna sestava in učinkovitost;
- (c) metode identifikacije se lahko opišejo v obliki celotnih postopkov, ki se uporabljajo za proizvodnjo snovi, ter v obliki preskusov, ki jih je treba redno izvajati;
- (d) preskusi čistote se opišejo glede na celotno količino predvidenih nečistot, zlasti tistih, ki imajo lahko škodljiv učinek in, če je to potrebno, tudi tistih, ki bi v kombinaciji snovi, na katere se vloga nanaša, lahko imele neželen vpliv na stabilnost zdravila ali bi lahko izkrivile analizne rezultate;
- (e) glede na kompleksnost snovi rastlinskega ali živalskega/človeškega izvora je treba razlikovati med primeri, kjer je zaradi raznovrstnih farmakoloških učinkov obvezno treba izvajati kemijsko, fizikalni ali biološki nadzor glavnih sestavin, in primeri, ko snovi vsebujejo eno ali več skupin sestavin s podobnim delovanjem, ki jih je mogoče ovrednotiti s skupno metodo določanja vsebnosti;
- (f) ko se uporabljajo snovi živalskega/človeškega izvora, je treba opisati ukrepe, ki zagotavljajo odsotnost potencialno patogenih snovi;
- (g) pri radionuklidih se navede narava radionuklida, istovetnost izotopa, možne nečistote, nosilec, uporaba in specifična aktivnost;
- (h) navede se vse posebne previdnostne ukrepe za shranjevanje vhodne snovi ter, če je to potrebno, najdaljši dovoljeni čas shranjevanja do ponovnega preskušanja.

1.3 Fizikalno-kemijske lastnosti, ki lahko vplivajo na biološko uporabnost

Kot del splošnega opisa zdravilnih učinkovin se predložijo naslednje posamezne informacije o zdravilnih učinkovinah, ne glede na to, ali so opisane v farmakopejah, če je od njih odvisna biološka uporabnost zdravila:

- kristalinična oblika in koeficienti raztapljanja,
- velikost delcev, kadar je to primerno po upraševanju,
- stopnja solvatacije,
- porazdelitveni koeficient olje/voda ⁽¹⁾.

Prve tri alinee se ne nanašajo na snovi, ki se uporabljajo samo v raztopinah.

2. Za biološka zdravila, kot so imunološka zdravila ter zdravila, pridobljena iz človeške krvi ali plazme, se uporabljajo določbe tega odstavka.

V tem odstavku izraz vhodne snovi pomeni vsako snov, ki se uporablja pri proizvodnji zdravila: to vključuje sestavine zdravila, in če je potrebno, njegovega vsebnika, kot je določeno v točki 1 odstavka A zgoraj, kot tudi izvorne materiale, kot so mikroorganizmi, tkiva rastlinskega ali živalskega izvora, celice ali tekočine (vključno s krvjo) človeškega ali živalskega izvora, ter biotehnološko spremenjene celice. Opisati in dokumentirati je potrebno izvor in zgodovino vhodnih snovi.

Opis vhodne snovi vsebuje strategijo proizvodnje, postopke čiščenja/inaktivacije skupaj z validacijo ter vsemi kontrolnimi postopki med proizvodnjo, ki zagotavljajo kakovost, varnost in konsistentnost med serijami končnega izdelka.

2.1 Pri uporabi celičnih bank, se prikaže, da so lastnosti celic ostale nespremenjene v času prenosa v proizvodnjo in pozneje.

2.2 Matični materiali, banke celic, zbirni serumov ali plazme in drugi materiali biološkega izvora, in kadarkoli je to mogoče, izvorni materiali, iz katerih se te snovi pridobivajo, je treba preskusiti na prisotnost naključnih snovi.

Če je prisotnost potencialno patogenih naključnih snovi neizogibna, se sme snov uporabljati samo, če nadaljnja obdelava zagotavlja njihovo odstranitev in/ali inaktivacijo, kar mora biti validirano.

2.3 Kadarkoli je mogoče, proizvodnja cepiva temelji na sistemu matične serije ter na vzpostavljenih bankah celic; pri serumih se uporabljajo definirani zbirni vhodnih snovi.

Pri bakterijskih in virusnih cepivih se pokaže na matičnem materialu lastnosti patogenih mikrobov. Poleg tega se pri živih cepivih prikaže stabilnost oslabitvenih lastnosti na matičnem materialu; če ta dokaz ne zadošča, se oslabitvene lastnosti prikažejo tudi v fazi proizvodnje.

2.4 Pri alergenih se čimbolj podrobno opišejo specifikacije in kontrolne metode za izvorne materiale. Opis vsebuje podrobne podatke glede zbiranja, predhodne obdelave ter shranjevanja.

2.5 Pri zdravilih, pridobljenih iz človeške krvi ali plazme, se opišejo in dokumentirajo izvor ter merila in postopki za zbiranje, prevoz in shranjevanje izvornega materiala.

Uporabljajo se definirani zbirni izvornega materiala.

3. Pri radiofarmaceutskih izdelkih vhodne snovi vključujejo obsevalne tarče.

D. Posebni ukrepi za preprečevanje prenosa živalske spongiformne encefalopatije

Vlagatelj mora dokazati, da je zdravilo proizvedeno v skladu z navodili o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili na najmanjšo možno mero ter v skladu z njegovimi dopolnitvami, ki jih je Komisija objavila v 3. zvezku publikacije *Pravila, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti*.

⁽¹⁾ Pristojni organi lahko zahtevajo vrednosti pK in pH, če menijo, da je informacija bistvena.

E. Kontrolni preskusi, ki se izvajajo na vmesnih fazah postopka proizvodnje

1. Podrobni podatki ter dokumenti, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi člena 8(3)(h) ter (i) in odstavka 1 člena 10 te direktive, vključujejo podrobne podatke v zvezi s kontrolnimi preskusi izdelka, ki se lahko opravljajo v vmesni fazi postopka proizvodnje, da se zagotovi konsistentnost med tehničnimi značilnostmi ter postopkom proizvodnje.

Ti preskusi so pomembni za preverjanje skladnosti zdravila s sestavo, če vlagatelj izjemoma predlaga analizno metodo za preskušanje končnega izdelka, ki ne vključuje določanja vsebnosti vseh zdravilnih učinkovin (ali vseh sestavin pomožnih snovi ob upoštevanju enakih zahtev kot za zdravilne učinkovine).

Enako velja, kadar je nadzor kakovosti končnega izdelka odvisen od preskusov medfaznega nadzora, zlasti, če je zdravilo v bistvu opredeljeno s postopkom ali pripravo.

2. Pri bioloških zdravilih, kot so imunološka zdravila in zdravila, pridobljena iz človeške krvi ali plazme, se kot smernice za vse nadzore faz proizvodnje, ki niso navedene v *Evropski farmakopeji* ali farmakopeji države članice, upoštevajo postopki in merila sprejemljivosti, objavljeni kot priporočila WHO (*Zahteve za biološke snovi*).

Pri inaktiviranih ali detoksificiranih cepivih se preveri učinkovitost inaktivacije ali detoksifikacije med proizvodnjo vsake serije, razen če nadzor ni odvisen od preskusa, za katerega je razpoložljivost dovzetnih živali omejena. V tem primeru se preskus izvaja, vse dokler ni zagotovljena konsistentnost proizvodnje in korelacija z ustreznimi medfaznimi nadzori, ki lahko nato nadomestijo ustrezne medfazne nadzore.

3. Pri spremenjenih ali adsorbiranih alergenih se kakovost in količina označita v vmesni fazi, čim pozneje v postopku proizvodnje.

F. Kontrolni preskusi končnega izdelka

1. Pri nadzoru končnega izdelka obsega serija zdravila vse enote farmacevtske oblike, ki so proizvedene iz iste začetne količine snovi in so bile podvržene istim vrstam postopkov proizvodnje in/ali postopkov sterilizacije, ali v primeru neprekinjenega postopka proizvodnje, vse enote, proizvedene v določenem časovnem obdobju.

V vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom se navedejo vsi preskusi, ki se redno izvajajo na vsaki seriji končnega izdelka. Navede se pogostost preskusov, ki se ne opravljajo redno. Navedejo se meje za sproščanje serij.

Podrobni podatki in dokumenti, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi člena 8(3)(h) ter (i) in člen 10(1) te direktive, vključujejo podrobne podatke v zvezi s kontrolnimi preskusi končnega izdelka ob sproščanju. Predložijo se v skladu z naslednjimi zahtevami.

Za vse izdelke se uporabljajo določbe monografij za farmacevtske oblike, imunske serume, cepiva in radiofarmacevtske izdelke iz *Evropske farmakopeje* ali, če jih ta ne vsebuje, iz farmakopeje države članice. Za vse kontrole bioloških zdravil, kot so imunološka zdravila in zdravila, pridobljena iz človeške krvi ali plazme, ki niso navedena v *Evropski farmakopeji* ali, če jih ta ne vsebuje, v farmakopeji države članice, se kot smernice uporabljajo postopki in merila sprejemljivosti, objavljeni kot priporočila WHO (*Zahteve za biološke snovi*).

Če se uporabljajo drugi postopki preskušanja in mejne vrednosti, ki niso navedeni v monografijah *Evropske farmakopeje* ali, če jih ta ne vsebuje, v farmakopeji države članice, se predloži dokaz, da bi končni izdelek, če bi se preskus izvajal v skladu z monografijami, ustrezal farmakopejskim zahtevam kakovosti za zadevno farmacevtsko obliko.

1.1 Splošne lastnosti končnega izdelka

Določeni preskusi splošnih lastnosti izdelka so vedno vključeni med preskuse končnega izdelka. Ti preskusi se, kadarkoli je to ustrezno, nanašajo na preskus enakomernosti mase in najvišja dovoljena odstopanja, mehanske, fizikalne ali mikrobiološke preskuse, organoleptične lastnosti, fizikalne lastnosti, kot so gostota, pH, lomni količnik, itd. Za vsako od teh lastnosti vlagatelj za vsak posamezen primer navede standarde in dopustne meje odstopanja.

Pogoji preskusov, kadar je to primerno, uporabljena oprema in standardi se podrobno opišejo vedno, kadar niso opisani v *Evropski farmakopeji* ali v farmakopeji države članice; enako velja tudi, kadar se ne uporabljajo predpisani postopki iz farmakopej.

Poleg tega se za trdne farmacevtske oblike za peroralno uporabo izvedejo *in vitro* študije o sproščanju in hitrosti raztapljanja zdravilne(ih) učinkovin; te študije se opravijo tudi, kadar se zdravilo daje na druge načine, če pristojni organi zadevne države članice menijo, da je to potrebno.

1.2 Identifikacija in določanje vsebnosti zdravilne(ih) učinkovine

Identifikacija in določanje vsebnosti zdravilne(ih) učinkovine se izvede na povprečnem reprezentativnem vzorcu proizvodne serije, ali pa na več odmernih enotah, ki se analizirajo posamezno.

V času proizvodnje največja dopustna meja odstopanja vsebnosti zdravilne učinkovine v končnem izdelku ne presega $\pm 5\%$, razen če za to ni ustrezne utemeljitve.

Na osnovi testov stabilnosti, proizvajalec predlaga ter utemelji največje dopustne meje odstopanja vsebnosti zdravilne učinkovine v končnem izdelku do konca izteka predlaganega roka uporabnosti.

V določenih izjemnih primerih posebej kompleksnih zmesi, kadar bi bile zaradi vsebnosti številnih zdravilnih učinkovin ali pa zaradi zelo nizkih vsebnosti potrebna zapletena raziskava, težko izvedljiva v vsaki proizvodni seriji, se določanje vsebnosti ene ali več zdravilnih učinkovin v končnem izdelku lahko opusti, pod izrecnim pogojem, da se določanja vsebnosti izvedejo v vmesnih fazah postopka proizvodnje. Opuščanje pa se ne sme razširiti na opredelitev zadevnih učinkovin. Ta poenostavljen način izvajanja se dopolni z metodo količinskega vrednotenja, kar pristojnemu organu omogoča preverjanje skladnosti zdravila s specifikacijo potem, ko je zdravilo že v prometu.

In vivo ali *in vitro* biološko določanje vsebnosti je obvezno, kadar s fizikalno-kemijskimi postopki ni mogoče dobiti ustreznih podatkov o kakovosti zdravila. Določanje vsebnosti vključuje, kadarkoli je to mogoče, referenčne materiale in statistične analize, ki omogočajo izračun meja zaupanja. Kadar teh preskusov ni mogoče izvesti na končnem izdelku, se lahko opravijo v vmesni fazi, čim kasneje v postopku proizvodnje.

Kadar podatki v oddelku B kažejo, da se je pri proizvodnji zdravila uporabil znaten presežek zdravilne učinkovine, mora opis kontrolnih preskusov končnega izdelka vključevati, kadar je to primerno, kemijske in, po potrebi, toksikološko-farmakološke raziskave sprememb, do katerih je prišlo v snovi, ter po možnosti še opis lastnosti in/ali določanje vsebnosti razpadnih produktov.

1.3 Identifikacija in določanje vsebnosti pomožnih snovi

Če je potrebno, se na pomožni snovi (pomožnih snoveh) izvedejo vsaj identifikacijski preskusi.

Predlagani postopek za identifikacijo barvil mora omogočati preverjanje, da so barvila uvrščena na seznam, priložen k Direktivi 78/25/EGS.

Obvezen je preskus zgornje in spodnje mejne vrednosti za konzervanse ter preskus zgornjih mejnih vrednosti za vse druge pomožne snovi, ki bi lahko imele neželen vpliv na funkcije organov; preskus zgornje in spodnje mejne vrednosti je obvezen za pomožno snov, če obstaja možnost, da bi vplival na biološko uporabnost zdravilne učinkovine, razen če je ta zagotovljena z drugimi ustreznimi preskusi.

1.4 Preskusi varnosti

1. Poleg farmakološko-toksikoloških preskusov, predloženih z vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, se vključijo tudi podrobni podatki preskusov varnosti, kot so preskusi sterilnosti, bakterijskih endotoksinov, pirogenosti ter lokalne tolerance pri živalih, kadarkoli so taki preskusi potrebni kot redni preskusi preverjanje kakovosti zdravila.
2. Pri vseh kontrolah bioloških zdravil, kot so imunološka zdravila ter zdravila, pridobljena iz človeške krvi ali plazme, ki niso navedene v *Evropski farmakopeji* ali v nacionalni farmakopeji države članice, se kot smernice uporabljajo postopki in merila sprejemljivosti, objavljeni kot priporočila WHO (*Zahteve za biološke snovi*).

3. Pri radiofarmaceutskih izdelkih se opišejo radionuklidna čistota, radiokemična čistota ter specifična aktivnost. Radioaktivnost ne sme odstopati od vrednosti, navedene na nalepki, za več kot $\pm 10\%$.

Pri generatorjih se zahtevajo podrobnosti o preskušanju starševskih in hčerinskih radionuklidov. Pri eluatih generatorjev se predložijo preskusi starševskih radionuklidov in ostalih sestavin generatorskega sistema.

Pri kompletnih specifikacije končnega izdelka vključujejo preskuse delovanja izdelkov po radioaktivnem označevanju. Vključijo se ustrezne kontrole radiokemične in radionuklidne čistote radioaktivno označene spojine. Vsaka snov, ki je bistvena za radioaktivno označevanje, se identificira in se ji določi vsebnost.

G. Testi stabilnosti

1. Podrobni podatki in dokumenti, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi člena 8(3)(g) in (h), se predložijo v skladu z naslednjimi zahtevami.

Predložijo se opisi raziskav, na podlagi katerih je določen rok uporabnosti, priporočeni pogoji shranjevanja ter specifikacije do konca izteka roka uporabnosti, ki jih predlaga vlagatelj.

Kadar je končni izdelek podvržen nastanku razpadnih produktov, mora vlagatelj to navesti in opredeliti metode karakterizacije ter postopke preskušanja.

Zaključki vsebujejo rezultate analiz, ki utemeljujejo predlagani rok uporabnosti v priporočenih pogojih shranjevanja ter specifikacije končnega izdelka do konca izteka roka uporabnosti v priporočenih pogojih shranjevanja.

Navede se največja dopustna raven razpadnih produktov do konca izteka roka uporabnosti.

Vedno kadar se ocenjuje, da obstaja tveganje za medsebojno delovanje med zdravilom in vsebnikom, se predloži študija medsebojnega delovanja, zlasti kadar gre za pripravke za injiciranje ali aerosole za notranjo uporabo.

2. Kadar pri bioloških zdravilih, kot so imunološka zdravila ter zdravila, pridobljena iz človeške krvi ali plazme, testov stabilnosti ni mogoče izvajati na končnem izdelku, je sprejemljiva izvedba testov, ki pokažejo stabilnost v vmesni fazi postopka proizvodnje, čim kasneje v postopku proizvodnje. Poleg tega je stabilnost končnega izdelka treba ovrednotiti z uporabo drugih sekundarnih testov.
3. Pri radiofarmaceutskih izdelkih se predloži informacija o stabilnosti za radionuklidne generatorje, radionuklidno komplete in radioaktivno označene izdelke. Dokumentira se stabilnost med uporabo radiofarmaceutskih izdelkov v večodmernih vialah.

DEL 3

TOKSIKOLOŠKI IN FARMAKOLOŠKI PRESKUSI

I. Uvod

1. Podrobni podatki in dokumenti, priloženi vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi členov 8(3)(i) in 10(1), se predložijo v skladu z naslednjimi zahtevami.

Države članice zagotovijo, da se preskusi varnosti opravljajo skladno z načeli dobre laboratorijske prakse, predpisanimi z direktivama Sveta 87/18/EGS ⁽¹⁾ in 88/320/EGS ⁽²⁾.

Toksikološki in farmakološki preskusi morajo pokazati:

- (a) morebitno toksičnost zdravila in vse nevarne ali neželene toksične učinke, ki lahko nastopijo v predlaganih pogojih uporabe pri ljudeh; te je treba ovrednotiti v zvezi z zadevnimi patološkimi stanji;

⁽¹⁾ UL L 15, 17.1.1987, str. 29.

⁽²⁾ UL L 145, 11.6.1988, str. 35. Direktiva, kakor je bila spremenjena z Direktivo 90/18/EGS (UL L 11, 13.1.1990, str. 37).

- (b) farmakološke lastnosti zdravila v kakovostnem in količinskem odnosu na predlagano uporabo pri ljudeh. Vsi rezultati morajo biti zanesljivi ter splošno uporabni. Kadarkoli je primerno, se uporabijo matematični in statistični postopki pri načrtovanju poskusnih metod ter pri ovrednotenju rezultatov.

Pomembno je tudi, da so klinični zdravniki obveščeni o terapevtskem potencialu zdravila.

2. Kadar je zdravilo namenjeno za topikalno uporabo, je treba raziskati sistemsko absorpcijo, ob upoštevanju možne uporabe zdravila na razpokani koži ter absorpcijo prek drugih ustreznih površin. Samo v primeru, če se dokaže, da je sistemska absorpcija v teh pogojih zanemarljiva, se lahko opustijo preskusi sistemske toksičnosti pri večkratnih odmerkih, preskusi toksičnosti za zarodek ter študije vpliva na sposobnost razmnoževanja.

Če se med terapevtskimi poskusi pokaže sistemska absorpcija, se preskusi toksičnosti izvedejo na živalih, vključno, kadar je to potrebno, s preskusi toksičnosti za zarodek.

V vseh primerih se posebej skrbno izvedejo preskusi lokalne tolerance pri večkratni uporabi; vključijo se tudi histološke preiskave; razišče se možnost za pojav preobčutljivosti in katerikoli rakotvorni potencial v primerih, navedenih v oddelku II E tega dela.

3. Pri bioloških zdravilih, kot so imunološka zdravila ter zdravilih, pridobljenih iz človeške krvi ali plazme, bo morda treba prilagoditi zahteve tega dela posameznim zdravilom; zato vlagatelj utemelji izveden program preskušanja.

Pri vzpostavljanju programa preskušanja se upošteva naslednje:

- vsi preskusi, ki zahtevajo večkratno dajanje zdravila, so načrtovani tako, da upoštevajo možno indukcijo in interferenco s protitelesi;
 - upoštevajo se raziskave vplivov na sposobnost razmnoževanja, toksičnosti za zarodek/plod in obporodne toksičnosti, mutagenega potenciala in rakotvornega potenciala. Kadar se potencial pripisuje sestavinam, ki niso zdravilne učinkovine, se študije lahko nadomestijo z validacijo njihove odstranitve.
4. Pri radiofarmacevtskih izdelkih se ocenjuje, da je toksičnost morda povezana z odmerkom sevanja. Pri diagnostiki je to posledica uporabe radiofarmacevtskih izdelkov; pri terapiji je to želena lastnost. Vrednotenje varnosti in učinkovitosti radiofarmacevtskih izdelkov obravnava zahteve za zdravila in vidike merjenja odmerkov sevanja. Dokumentira se izpostavljenost organa/tkiva sevanju. Izračunajo se ocene absorbiranega odmerka sevanja po določenem, mednarodno priznanem sistemu s posebno potjo uporabe.
5. Razišče se toksikologija in farmakokinetika pomožne snovi, ki se prvokrat uporablja na farmacevtskem področju.
6. Kadar obstaja možnost znatne razgradnje med shranjevanjem zdravila, je treba upoštevati toksikologijo razgradnih produktov.

II. IZVAJANJE PRESKUSOV

A. Toksičnost

1. Toksičnost pri enkratnem odmerku

Preskus akutne toksičnosti je kakovostna in količinska študija toksičnih reakcij, ki so lahko posledica enkratnega dajanja zdravilne učinkovine ali snovi, ki jih vsebuje zdravilo, v razmerjih in v fizikalno-kemijskem stanju, v katerem so dejansko prisotne v izdelku.

Preskus akutne toksičnosti je treba izvesti na dveh ali več znanih vrstah sesalcev, razen če se lahko utemelji preskus na eni sami vrsti. Običajno se uporabljata najmanj dve različni poti uporabe zdravila, ena, ki je enaka ali podobna predlagani za uporabo pri ljudeh, ter druga, ki zagotavlja sistemsko izpostavljenost snovi.

Študija zajema opažene znake, vključno z lokalnimi reakcijami. Obdobje opazovanja poskusnih živali določi preiskovalec in traja primerno dolgo, da se odkrijejo poškodbe tkiva ali organa ali njihova obnovitev, ponavadi je to čas 14 dni, vendar ne manj kot 7 dni, toda brez izpostavljanja živali dolgotrajnemu trpljenju.

Živali, ki v času opazovanja poginejo, je treba obducirati, kot tudi vse preživele ob zaključku opazovanja. Upoštevati je treba histopatološke preiskave vseh organov, ki pri obdukciji kažejo makroskopske spremembe. Iz študij na živalih, uporabljenih v študiji, je treba pridobiti kar največ informacij.

Preskuse toksičnosti pri enkratnem odmerku je treba izvajati tako, da se razkrijejo znaki akutne toksičnosti in da se način smrti oceni, kolikor je smiselno mogoče. Pri primernih vrstah je treba pridobiti količinsko ovrednotenje približnega smrtnega odmerka ter informacijo o odnosu med odmerkom in učinkom, vendar se ne zahteva visoka raven natančnosti.

Te študije lahko pokažejo morebitne učinke akutnega prevelikega odmerka pri človeku in so lahko koristne za načrtovanje študij toksičnosti, ki zahtevajo večkratno odmerjanje na primerni živalski vrsti.

V primeru kombinacije zdravilnih učinkovin, je treba študijo izvajati tako, da se preveri, ali gre za povečevanje toksičnosti ali za nove toksične učinke.

2. Toksičnost pri večkratnih odmerkih (*sub-akutna ali kronična toksičnost*)

Namen preskusov toksičnosti pri večkratnih odmerkih je odkrivanje vsakih fizioloških in/ali anatomsko-patoloških sprememb, ki jih povzroča večkratno dajanje zdravilne učinkovine ali kombinacija zdravilnih učinkovin, ki jih preučujemo, ter določitev povezave med spremembami in odmerjanjem.

Na splošno je zaželeno, da se izvedeta dva preskusa: en kratkotrajen preskus, ki traja dva do štiri tedne, in drugi, ki je dolgotrajen. Trajanje dolgotrajnega preskusa je odvisno od pogojev klinične uporabe. Cilj tega preskusa je s poskusom določiti območje odmerka zdravila, v katerem ni toksično, kar običajno traja od tri do šest mesecev.

Kar zadeva zdravila, ki se ljudem dajo samo enkrat, se izvede en preskus, ki traja od dva do štiri tedne.

Če pa, ob upoštevanju predlaganega trajanja uporabe pri ljudeh, raziskovalec meni, da je primerno, da se poskusi izvajajo daljši ali krajši čas kot je navedeno zgoraj, mora navesti ustrezne razloge za tako odločitev.

Navesti je treba tudi razloge za izbrana odmerjanja.

Preskusi toksičnosti pri večkratnih odmerkih se izvajajo na dveh vrstah sesalcev, od katerih ena ne sme biti glodalec. Izbor poti uporabe zdravila je odvisen od namena terapevtske uporabe in možnosti sistemske absorpcije. Način in pogostnost odmerkov se jasno opredelita.

Največji odmerek je treba izbrati tako, da se izrazijo škodljivi učinki. Nižji odmerki bodo omogočili določitev tolerance živali na zdravilo.

Kadarkoli je mogoče, toda vselej pri poskusih na malih glodalcih, je treba načrt poskusa in kontrolnih postopkov prilagoditi obsegu problema, ki se preučuje, ter omogočiti, da se določijo meje zanesljivosti.

Toksične učinke se ovrednoti na podlagi opazovanja vedenja, rasti, hematoloških in biokemičnih preskusov, zlasti tistih, povezanih z mehanizmi izločanja, in tudi na podlagi poročil obdukcije ter spremljajočih histoloških podatkov. Izбира in območje posamezne skupine preskusov je odvisna od uporabljene živalske vrste ter od stanja znanstvenih dognanj v tistem času.

Pri novih kombinacijah znanih snovi, ki so se preučevale v skladu z določbami te direktive, lahko raziskovalec kronične dolgotrajne preskuse ustrezno spremeni, razen kadar so preskusi akutne in sub-akutne toksičnosti pokazali povečane ali nove toksične učinke, vendar mora predložiti razloge za tako spremembo.

B. Preučevanje vpliva na sposobnost razmnoževanja

Če rezultati drugih preskusov razkrijejo karkoli, kar bi kazalo na neželene učinke na potomstvo ali zmanjšanja sposobnosti razmnoževanja pri samcih ali samicah, se to preveri z ustreznimi preskusi.

C. Toksičnost za zarodek/plod in obporodna toksičnost

Ta raziskava vključuje prikaz toksičnih in zlasti teratogenih učinkov, opaženih pri spočetju, ko se preiskovano zdravilo daje samici med nosečnostjo.

Čeprav so do nedavnega ti preskusi imeli le omejeno napovedno vrednost v zvezi z uporabo rezultatov pri ljudeh, pa vseeno dajejo pomembne podatke, kadar rezultati kažejo učinke kot so resorpcija in druge nepravilnosti.

Opustitev teh preskusov, ker zdravila običajno ne bodo uporabljale ženske v rodni dobi ali iz drugih razlogov, je treba ustrezno utemeljiti.

Študije toksičnosti za zarodek/plod je običajno treba izvajati na dveh vrstah sesalcev, od katerih ena ni glodalec. Obporodne in postnatalne študije se izvajajo na najmanj eni živalski vrsti. Kadar je presnova zdravila pri določeni vrsti podobna človeški, je zaželeno, da se ta živalska vrsta vključi. Prav tako je zaželeno, da je ena od živalskih vrst enaka kot pri preskusih toksičnosti pri večkratnih odmerkih.

Podrobnosti preskusa (število živali, količine uporabljenega zdravila, časovni raspored dajanja zdravila ter merila za vrednotenje rezultatov) so odvisne od stanja znanstvenih dognanj v času predložitve vloge ter ravni statistične značilnosti, ki jo morajo rezultati doseči.

D. Mutageni potencial

Namen študije mutagenega potenciala je odkriti spremembe, ki jih snov lahko povzroči v genetskem materialu pri posameznikih ali celicah in imajo učinek, da se potomci trajno in dedno razlikujejo od svojih prednikov. Ta študija je obvezna za vsako novo snov.

Število in vrste rezultatov ter merila za njihovo vrednotenje je odvisno od stanja znanstvenih dognanj v času predložitve vloge.

E. Rakotvorni potencial

Preskusi za odkrivanje rakotvornih učinkov se običajno zahtevajo pri:

- (a) snoveh, ki so kemijsko zelo podobne znanim rakotvornim in ko-rakotvornim spojinam;
- (b) snoveh, zaradi katerih je prišlo do sum zbujujočih sprememb med dolgotrajnimi toksikološkimi preskusi;
- (c) snoveh, zaradi katerih je prišlo do sum zbujujočih rezultatov pri preskušanju mutagenega potenciala ali pri drugih kratkotrajnih preskusih rakotvornosti.

Ti preskusi se lahko zahtevajo tudi za snovi, ki bodo vključene v zdravila in jih bo verjetno bolnik redno jemal daljše obdobje svojega življenja.

Pri določanju podrobnosti preskusov se upošteva stanje znanstvenih dognanj v času predložitve vloge.

F. Farmakodinamika

To poglavje vključuje spremembe, ki jih zdravilo povzroča v delovanju fizioloških sistemov, bodisi da je to delovanje običajno ali poskusno spremenjeno.

Študija sledi dvema ločenima smerema pristopa.

Prvič, se ustrezno opiše delovanje, na katerem temelji priporočena uporaba v terapevtski praksi. Rezultati se izrazijo s količinskimi izrazi (npr. krivulje učinka v odvisnosti od odmerka, krivulje učinka v odvisnosti od časa, itd.), ter se, kadarkoli je mogoče, primerjajo s podatki o snovi z znano aktivnostjo. Kadar se za snov trdi, da ima večjo terapevtsko moč, se razlika dokaže in prikaže kot statistično značilna.

Drugič, raziskovalec predloži splošno farmakološko opredelitev snovi, s posebnim ozirom na neželene učinke. Na splošno je treba raziskati glavne funkcije fizioloških sistemov. Poglobljenost raziskave je treba še povečati, ko se odmerki, ki bi lahko povzročili neželene učinke, približajo odmerkom, ki povzročajo glavni učinek, za katerega se predlaga uporaba snovi.

Poskusne postopke, razen če gre za standardne postopke, je treba opisati tako podrobno, da jih je mogoče ponoviti, raziskovalec pa mora potrditi njihovo veljavnost. Poskusne rezultate se jasno izrazi in, če je pomembno za preskus, navede njihova statistična značilnost.

Razen če ni tehtnih razlogov za nasprotno, se preverijo vse količinske spremembe odzivov, ki so rezultat večkratnega dajanja snovi.

Preskuse kombinacij zdravilnih učinkovin se lahko spodbuja s farmakološkimi premisami ali z navedbami terapevtskega učinka.

V prvem primeru študija farmakodinamike pokaže tiste interakcije, ki bi lahko pokazale pomembnost kombinacije v terapevtski uporabi.

V drugem primeru, kadar se znanstvena utemeljitev za kombinacijo ugotavlja s pomočjo terapevtskih poskusov, raziskava določi, ali se pričakovani učinki kombinacije lahko dokažejo na živalih, in preveri pomembnost vseh dodatnih učinkov.

Če kombinacija vključuje novo zdravilno učinkovino, je snov treba predhodno temeljito preučiti.

G. Farmakokinetika

Farmakokinetika vključuje študijo obnašanja zdravilne učinkovine v organizmu in zajema študijo absorpcije, porazdelitve, biotransformacije in izločanja snovi.

Študijo teh različnih faz je mogoče izvesti s fizikalnimi, kemijskimi ali biološkimi metodami in z opazovanjem dejanskega farmakodinamičnega delovanja snovi same.

Podatki o porazdelitvi in eliminaciji (t.j. biotransformacija in izločanje) so potrebni v vseh primerih, kjer so taki podatki nujno potrebni za določanje odmerka pri ljudeh ter pri kemoterapevtikih (antibiotikih, itd.) ter snoveh, katerih uporaba je odvisna od njihovih nefarmakodinamičnih učinkov (npr. številni sredstva za diagnostiko, itd.).

Potrebna je farmakokinetična raziskava farmakološko zdravilnih učinkovin.

V primeru novih kombinacija znanih snovi, raziskanih v skladu z določili te direktive, farmakokinetične študije niso nujno potrebne, če se njihovo opustitev utemelji s preskusi toksičnosti ter terapevtskimi poskusi.

H. Lokalna toleranca

Namen študij o lokalni toleranci zdravila je preveriti prenašanje zdravil (tako zdravilnih učinkovin kot pomožnih snovi) na delih telesa, ki lahko pridejo v stik z zdravilom kot rezultat dajanja zdravila v klinični uporabi. Strategija preskusov mora biti taka, da je mogoče razlikovati mehanske učinke dajanja zdravila ali samo fizikalno-kemijsko delovanje zdravila od toksikološkega ali farmakodinamičnega delovanja.

I. Dobro uveljavljena medicinska uporaba

Za dokazovanje na podlagi člena 10(1)(a)(ii), da ima(jo) sestavina(e) zdravila dobro uveljavljeno uporabo, s sprejemljivo ravnijo varnosti, se uporabljajo naslednja posebna pravila:

- (a) Dejavniki, ki jih je treba upoštevati, da bi ugotovili „dobro uveljavljeno medicinsko uporabo“ sestavin zdravil so čas uporabe snovi, količinski vidiki uporabe snovi, stopnja znanstvenega zanimanja za uporabo snovi (kar se odraža v objavljeni znanstveni literaturi) in skladnost znanstvenih ocen. Za različne snovi so zato potrebna različna časovna obdobja za ugotavljanje „dobro uveljavljene medicinske uporabe“. V vsakem primeru pa potrebno časovno obdobje za ugotavljanje „dobro uveljavljene medicinske uporabe“ sestavine zdravila ne sme biti krajše od deset let od prve sistematične in dokumentirane uporabe snovi kot zdravila v Skupnosti.

- (b) Dokumentacija, ki jo vlagatelj predloži, mora zajemati vse vidike ocene varnosti in vključevati ali se sklicevati na pregled ustrezne literature, ob upoštevanju pre- in post-marketingških študij ter objavljene znanstvene literature o izkušnjah v obliki epidemioloških študij in zlasti primerjalnih epidemioloških študij. Predložiti je treba vso dokumentacijo, ugodno ali neugodno.
- (c) Posebno pozornost je treba posvetiti manjkajočim informacijam in obvezno podati utemeljitev, zakaj prikaz sprejemljive stopnje varnosti zadostuje, čeprav nekatere študije manjkajo.
- (d) V ekspertnem poročilu mora biti pojasnjena ustreznost vseh predloženih podatkov v zvezi z zdravilom, ki se razlikuje od zdravila, namenjenega za trženje. Presoditi je treba, ali se zdravilo, ki je predmet študije, lahko šteje kot podobno zdravilu, za katerega bo izdano dovoljenje za promet, kljub obstoječim razlikam.
- (e) Post-marketingške izkušnje z drugimi zdravili, ki vsebujejo enake sestavine so še posebej pomembne in vlagatelji morajo temu dati poseben poudarek.

DEL 4

KLINIČNA DOKUMENTACIJA

Podrobni podatki in dokumenti, ki spremljajo vloge za pridobitev dovoljenj za promet z zdravili na podlagi členov 8(3)(i) in 10(1) te direktive, se predložijo v skladu s spodaj navedenimi določbami.

Klinično preskušanje je vsaka sistematična študija zdravil na ljudeh, bolnikih ali zdravih prostovoljcih, ki ima namen odkriti ali potrditi učinke in/ali ugotoviti katere koli neželene učinke zdravil v preskušanju, in/ali raziskati absorpcijo, porazdelitev, presnovo in izločanje zdravila v preskušanju, da se preveri učinkovitost in varnost zdravil.

Vrednotenje vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom temelji na kliničnih preskušanjih, ki vključujejo klinična farmakološka preskušanja, namenjena ugotavljanju učinkovitosti in varnosti zdravila v predpisanih pogojih uporabe, ob upoštevanju terapevtskih indikacij za uporabo pri ljudeh. Terapevtske koristi morajo prevladati nad možnimi tveganji.

A. Splošne zahteve

Podrobni klinični podatki, ki jih je treba predložiti na podlagi členov 8(3)(i) in 10(1), morajo omogočati oblikovanje dovolj trdnega in znanstveno tehtnega mnenja glede vprašanj, ali zdravilo izpolnjuje merila, ki vplivajo na odobritev dovoljenja za promet z zdravilom. Zato je temeljna zahteva, da se predložijo rezultati vseh kliničnih preskušanj, ugodnih ali neugodnih.

Pred kliničnimi preskušnji je vedno treba opraviti ustrezne farmakološke in toksikološke preskuse, ki se izvedejo na živalih v skladu z zahtevami dela 3 te Priloge. Raziskovalec se mora seznaniti z zaključki farmakoloških in toksikoloških raziskav in vlagatelj mu mora predložiti vsaj brošuro za raziskovalca, ki sestoji iz vseh pomembnih informacij, ki so bile poznane pred začetkom kliničnega preskušanja, vključno s kemijskimi, farmaceutskimi in biološkimi podatki, toksikološkimi, farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi podatki pri živalih ter rezultati prejšnjih kliničnih preskušanj, z ustreznimi podatki, ki utemeljujejo vrsto, obseg in trajanje predlaganega preskušanja; na zahtevo se predložijo kompletna farmakološka in toksikološka poročila. Za snovi človeškega ali živalskega izvora se uporabijo vsa razpoložljiva sredstva, da se pred začetkom preskušanja zagotovi varnost pred prenosom povzročiteljev infekcij.

B. Vodenje preskušanj**1. Dobra klinična praksa**

- 1.1 Vse faze klinične raziskave, vključno s študijami biološke uporabnosti in študijami bioekvivalence, se načrtujejo, izvajajo ter se o njih poroča v skladu z načeli dobre klinične prakse.
- 1.2 Vsa klinična preskušanja se izvajajo v skladu z etičnimi načeli, ki jih določa veljavna izdaja Helsinške deklaracije. Načeloma je treba od vsakega posameznega preizkušanca pridobiti in dokumentirati prostovoljno soglasje.

Naročnik preskušanja in/ali raziskovalec predložita protokol preskušanja (vključno s statističnim načrtom), tehnično vlogo in dokumentacijo ustreznemu odboru za etiko, da poda svoje mnenje. Preskušanja se ne začnejo pred prejemom pisnega mnenja odbora za etiko.

- 1.3 Zahtevajo se naprej pripravljeni, sistematično napisani postopki za organizacijo, izvajanje, zbiranje podatkov, dokumentacijo ter preverjanje kliničnih preskušanj.
- 1.4 Pri radiofarmaceutskih izdelkih je za izvajanje kliničnega preskušanja odgovoren zdravnik, ki je pooblaščen za uporabo radionuklidov za medicinske namene.

2. Arhiviranje

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom poskrbi za arhiviranje dokumentacije.

- (a) Raziskovalec poskrbi za hrambo bolnikovih identifikacijskih oznak za obdobje najmanj 15 let po zaključku ali prekinitvi preskušanja.
- (b) Datoteke bolnikov ali drugi viri podatkov se hranijo najdaljše obdobje, ki ga bolnišnica, institucija ali privatna praksa dovoljujejo.
- (c) Naročnik preskušanja ali drug lastnik podatkov hrani vso ostalo dokumentacijo, ki se nanaša na preskušanje, vse dokler ima zdravilo dovoljenje za promet. Postopki vključujejo:
 - protokol, ki vključuje osnovo, cilje in statistični načrt ter metodologijo preskušanja, skupaj s pogoji izvedbe in vodenja, ter podrobnosti o zdravilu v preskušanju, referenčnim zdravilom in/ali uporabljenim placebom,
 - standardne operativne postopke,
 - vsa pisna mnenja o protokolu in postopkih,
 - brošuro za raziskovalca,
 - obrazce za poročanje o primerih za vsakega preizkušanca,
 - zaključno poročilo,
 - potrdilo(a) o presoji(ah), če je(so) na voljo.
- (d) Zaključno poročilo hrani naročnik preskušanja ali poznejši lastnik še pet let po izteku dovoljenja za promet z zdravilom.

Vse spremembe lastništva podatkov se dokumentirajo.

Na zahtevo ustreznih organov morajo biti na voljo vsi podatki in dokumenti.

C. Predstavitev rezultatov

1. Podrobni podatki vsakega kliničnega preskušanja morajo vsebovati dovolj podrobnosti, da se omogoči objektivna presoja:
 - protokol, ki vključuje osnovo, cilje in statistični načrt ter metodologijo preskušanja, skupaj s pogoji izvedbe in vodenja, ter podrobnostmi o uporabljenem zdravilu v preskušanju,
 - potrdilo(a) o presoji(ah), če je(so) na voljo,
 - seznam raziskovalca(ev); vsak posameznik navede svoje ime, naslov, dolžnosti, usposobljenost ter klinične dolžnosti, izjavo o kraju preskušanja ter zbere podatke o vsakem posameznem bolniku, vključno z obrazcem za poročilo o primeru za vsakega preizkušanca,
 - zaključno poročilo, ki ga podpiše raziskovalec ter pri multicentričnih preskušanjih raziskovalci ali glavni raziskovalec koordinator.
2. Podrobne podatke zgoraj navedenih kliničnih preskušanj se pošlje pristojnim organom. Po dogovoru s pristojnimi organi vlagatelj lahko izpusti del teh podatkov. Celotna dokumentacija se na zahtevo predloži takoj.

3. Za posamezna preskušanja se povzamejo klinična opažanja, ki navajajo:
 - (a) število in spol obravnavanih bolnikov;
 - (b) izbor in starostno porazdelitev skupin bolnikov, udeleženih v preskušanju, ter primerjalne preskuse;
 - (c) število bolnikov, ki so bili predčasno umaknjeni iz preskušanj ter razloge za tak umik;
 - (d) kadar so se izvajala kontrolna preskušanja pod zgoraj navedenimi pogoji, se navede, če kontrolna skupina:
 - ni prejela nobenega zdravljenja,
 - je prejela placebo,
 - je prejela drugo zdravilo z znanim učinkom,
 - je prejela zdravljenje, ki je bilo različno od zdravljenja z zdravili;
 - (e) pogostost opaženih neželenih učinkov;
 - (f) podrobnosti o bolnikih, pri katerih je tveganje lahko povečano, npr. starejši, otroci, ženske med nosečnostjo ali menstruacijo, ali katerih fiziološko ali patološko stanje zahteva posebno obravnavo;
 - (g) parametre ali merila vrednotenja učinkovitosti ter rezultate v smislu teh parametrov;
 - (h) statistično ovrednotenje rezultatov, če tako zahteva načrt preskušanj, ter vpletenih spremenljivih dejavnikov.
4. Raziskovalec v svojem zaključku o dokazih preskusa izrazi mnenje o varnosti zdravila v predpisanih pogojih uporabe, toleranco zdravila, učinkovitost zdravila ter druge koristne informacije glede indikacij ter kontraindikacij, odmerjanja in povprečnega trajanja zdravljenja, kot tudi vse posebne previdnostne ukrepe med zdravljenjem ter klinične simptome prevelikega odmerjanja. Pri poročanju o rezultatih multicentrične študije glavni raziskovalec v svojem zaključku v imenu vseh centrov poda mnenje o varnosti in učinkovitosti zdravila v preskušanju.
5. Poleg tega raziskovalec vedno navede svoja opažanja o:
 - (a) vseh morebitnih znakih navajanja na zdravilo, zasvojenosti z zdravilom ter težavami odvajanja bolnikov od zdravila;
 - (b) vseh morebitnih opaženih interakcijah z drugimi zdravili, ki jih je bolnik hkrati jemal;
 - (c) merilih, ki določajo izključitev nekaterih bolnikov iz preskušanj;
 - (d) vseh morebitnih smrtnih primerih med preskušanjem ali med nadaljevalnim obdobjem.
6. Podrobni podatki o novih kombinacijah zdravilnih učinkovin morajo biti enaki tistim, ki se zahtevajo za nova zdravila in morajo dokazovati varnost in učinkovitost kombinacije.
7. Popolno ali delno opustitev podatkov je treba obrazložiti. Če so rezultati, pridobljeni v času preskušanj, nepričakovani, je treba opraviti dodatne predklinične toksikološke in farmakološke preskuse ter jih ponovno preučiti.

Če je zdravilo namenjeno za dolgotrajno dajanje, se podajo podrobni podatki za vsako spremembo farmakološkega delovanja pri večkratnem dajanju zdravila, ter določi dolgotrajno odmerjanje.

D. **Klinična farmakologija**

1. *Farmakodinamika*

Dokaže se farmakodinamično delovanje v povezavi z učinkovitostjo, kar vključuje:

- povezavo med odmerkom in njegovim učinkom ter časovni potek,
- utemeljitev odmerjanja in pogojev dajanja zdravila,
- način delovanja, če je mogoče.

Opiše se farmakodinamično delovanje, ki ni povezano z učinkovitostjo.

Dokazovanje farmakodinamičnih učinkov pri ljudeh samo po sebi še ni dovolj za utemeljitev zaključkov glede kakršnega koli možnega posebnega terapevtskega učinka.

2. *Farmakokinetika*

Opišejo se naslednje farmakokinetične lastnosti:

- absorpcija (stopnja in obseg),
- porazdelitev,
- presnova,
- izločanje.

Opišejo se klinično pomembne značilnosti, ki vključujejo globlji pomen kinetičnih podatkov za predpisano odmerjanje, zlasti za bolnike s tveganjem, in razlike med človekom in živalskimi vrstami, uporabljenimi v predkliničnih raziskavah.

3. *Interakcije*

Če se zdravilo običajno daje hkrati z drugimi zdravili, se podajo podrobni podatki o preskusih skupnega dajanja zdravil, da se dokaže možna sprememba farmakološkega delovanja.

Če obstajajo farmakodinamične/farmakokinetične interakcije med snovjo in drugimi zdravili ali snovmi, kot so alkohol, kofein, tobak ali nikotin, ki se verjetno jemljejo hkrati, ali če je tako medsebojno učinkovanje možno, je to treba opisati in obravnavati; zlasti s stališča klinične ustreznosti in povezave s trditvijo o interakcijah v povzetku glavnih značilnosti zdravila, predloženem v skladu s točko 5.6 člena 11.

E. **Biološka uporabnost/bioekvivalenca**

Oceno biološke uporabnosti je treba opraviti v vseh primerih, kadar je to potrebno, npr. kadar je terapevtski odmerek blizu toksičnemu odmerku, ali kadar se v predhodnih preskusih odkrijejo nepravilnosti, ki se lahko povežejo s farmakodinamičnimi lastnostmi, kot je spremenljiva absorpcija.

Prav tako se izvede ocena biološke uporabnosti, kadar je treba dokazati bioekvivalenco za zdravilo iz člena 10(1)(a).

F. **Klinična učinkovitost in varnost**

1. Na splošno se klinična preskušanja izvajajo kot „kontrolirana klinična preskušanja“ in če je mogoče, kot randomizirana, vsak drug načrt je treba utemeljiti. Zdravljenje kontrolnih skupin se spreminja od skupine do skupine in je odvisno od etičnih vidikov; tako je v nekaterih primerih morda bolje primerjati učinkovitost novega zdravila z učinkovitostjo že uveljavljenega zdravila z dokazano terapevtsko vrednostjo kot pa z učinkom placeba.

Kolikor je mogoče, in zlasti pri preskušanjih, kjer učinka zdravila ni mogoče objektivno izmeriti, je treba v izogib pristranskosti ukrepati tako, da se vključijo metode naključnih in slepih vzorcev.

2. Protokol preskušanja mora vsebovati natančen opis statističnih metod, ki se bodo uporabljale, število bolnikov ter razloge za njihovo vključitev (upoštevajoč izračun moči preskusa), stopnjo značilnosti, ki se bo uporabljala, ter opis statistične enote. Dokumentirajo se ukrepi za preprečitev pristranskosti, zlasti metod naključnih vzorcev. Vključitev velikega števila bolnikov v preskušanje se ne sme upoštevati kot primerno nadomestilo za ustrezno kontrolirano preskušanje.
3. Kliničnih izjav o učinkovitosti ali varnosti zdravila v predpisanih pogojih uporabe, ki znanstveno niso dovolj utemeljene, ni mogoče sprejeti kot veljaven dokaz.

4. Vrednost podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila v predpisanih pogojih uporabe se bo zelo povečala, če bodo podatki prihajali od več pristojnih raziskovalcev, ki delajo neodvisno.
5. Za cepiva in serume je odločilnega pomena imunološko stanje in starost skupine ljudi, udeleženih v preskušanju, ter lokalna epidemiologija, ki se med preskušanjem spremlja in v celoti opiše.

Pri živih oslABLjenih cepivih se klinično preskušanje načrtuje tako, da se razkrije morebiten prenos imunizirajoče učinkovine s cepljenih oseb na necepljene. Če je prenos mogoč, se preuči stabilnost genotipa in fenotipa imunizirajoče učinkovine.

Pri cepivih in alergenih nadaljnje študije vključujejo ustrezne imunološke preskuse, in kadar je to primerno, določanje vsebnosti protiteles.

6. V strokovnem poročilu se obravnava primernost različnih preskušanj za oceno varnosti in veljavnosti metod vrednotenja.
7. Vse neželene dogodke, vključno z nenormalnimi laboratorijskimi vrednostmi, se predstavi posebej in obravnava, zlasti:
 - v smislu celovitih neželenih izkušenj, ter
 - kot funkcijo vrste, resnosti in vzročnosti učinkov.
8. Odločilno oceno relativne varnosti, ob upoštevanju neželenih učinkov, se izdela v zvezi z:
 - boleznijo, ki se bo zdravila,
 - drugimi terapevtskimi pristopi,
 - posebnimi značilnostmi podskupin bolnikov,
 - predkliničnimi podatki o toksikologiji in farmakologiji.
9. Pripravijo se priporočila za pogoje uporabe, s ciljem, da se zmanjša pogostnost neželenih učinkov.

G. Dokumentacija za vloge v izjemnih okoliščinah

Če glede na posebne terapevtske indikacije vlagatelj lahko prikaže, da ne more predložiti obširnih podatkov o učinkovitosti in varnosti v predpisanih pogojih uporabe, ker:

- se z indikacijami, za katere je zadevno zdravilo namenjeno, sooča tako redko, da se ne more smiselno pričakovati, da bo predložil obširne dokaze, ali
- obsežnih informacij ni mogoče predložiti zaradi trenutnega stanja znanstvenih dognanj, ali
- bi bilo zbiranje tovrstnih informacij v nasprotju s splošno sprejetimi načeli medicinske etike,

se dovoljenje za promet z zdravilom lahko odobri pod naslednjimi pogoji:

- (a) vlagatelj zaključi določen program raziskav v časovnem obdobju, ki ga določi pristojni organ, pridobljeni rezultati pa bodo podlaga za ponovno oceno razmerja koristi/tveganj;
- (b) zadevno zdravilo se lahko izda le na zdravniški recept in se v določenih primerih lahko daje samo pod strogim zdravniškim nadzorom, po možnosti v bolnišnici ter v primeru radiofarmacevtskih izdelkov pod nadzorom pooblaščenih oseb;
- (c) navodilo za uporabo in vse ostale medicinske informacije usmerijo zdravnikovo pozornost na dejstvo, da so razpoložljivi podatki o zadevnem zdravilu v določenih posebnih pogledih še vedno nezadostni.

H. Post-marketingške izkušnje

1. Če je zdravilo že pridobilo dovoljenje za promet v drugih državah, se predložijo podatki o neželenih učinkih zadevnega zdravila ter zdravil, ki vsebujejo enako(e) zdravilno(e) učinkovino (e), po možnosti v povezavi s pogostnostjo uporabe. Vključijo se informacije raziskav iz celega sveta, ki so koristne za varnost zdravila.

V ta namen je neželeni učinek zdravila učinek, ki je škodljiv in nenameren in se pojavlja pri odmerkih, ki se običajno dajejo ljudem za preventivo, diagnostiko ali terapijo bolezni ali za spremembo fiziološke funkcije.

2. Pri cepivih, ki so že pridobila dovoljenje za promet v drugih državah, se predložijo, če so na voljo, informacije o spremljanju cepljenih oseb, da se vrednoti razširjenost zadevne bolezni v primerjavi z osebami, ki niso bile cepljene.
3. Pri alergenih se določi odziv v časovnih obdobjih povečane izpostavljenosti antigenu.

I. Dobro uveljavljena medicinska uporaba

Da se na podlagi člena 10(1)(a)(ii) dokaže, da ima(jo) sestavina(e) zdravila že dobro uveljavljeno uporabo s priznanimi učinki, se uporabljajo naslednja posebna pravila:

- (a) Dejavniki, ki jih je treba upoštevati za določitev „dobro uveljavljene medicinske uporabe“ sestavin zdravil so: čas uporabe snovi, količinski vidiki uporabe snovi, stopnja znanstvenega zanimanja za uporabo snovi (kar se odraža v objavljeni znanstveni literaturi) ter skladnost znanstvenih ocen. Za ugotavljanje „dobro uveljavljene uporabe“ različnih snovi bodo morda zato potrebna različna časovna obdobja. V vsakem primeru pa časovno obdobje za ugotavljanje „dobro uveljavljene medicinske uporabe“ sestavine zdravila ne sme biti krajše od enega desetletja od prve sistematične in dokumentirane uporabe snovi kot zdravila v Skupnosti.
 - (b) Dokumentacija, ki jo vlagatelj predloži, mora zajemati vse vidike ocene učinkovitosti ter mora vključevati, ali se sklicevati na pregled ustrezne literature, ob upoštevanju pre- in post-marketingških raziskav ter objavljenih znanstvenih literature o izkušnjah v obliki epidemioloških študij in zlasti primerjalnih epidemioloških študij. Predložiti je treba vso dokumentacijo, ugodno ali neugodno.
 - (c) Posebno pozornost je treba posvetiti morebitnim manjkajočim informacijam ter obvezno podati utemeljitev, zakaj prikaz učinkovitosti zadostuje, čeprav nekatere študije manjkajo.
 - (d) V strokovnem poročilu je treba obrazložiti pomembnost vseh predloženih podatkov o zdravilu, ki se razlikuje od zdravila, namenjenega za trženje. Presoditi je treba, ali se zdravilo v preskušanju lahko šteje kot podobno zdravilu, za katerega bo izdano dovoljenje za promet z zdravilom, kljub obstoječim razlikam.
 - (e) Post-marketingške izkušnje z drugimi zdravili, ki vsebujejo enake sestavine, so posebnega pomena, zato morajo vlagatelji temu posvetiti posebno pozornost.
-

PRILOGA II

DEL A

Razveljavljene direktive z njihovimi zaporednimi spremembami (na katere se sklicuje člen 128)

Direktiva Sveta 65/65/EGS (UL 22, 9.2.1965, str. 369/65)

Direktiva Sveta 66/454/EGS (UL 144, 5.8.1966, str. 2658/66)

Direktiva Sveta 75/319/EGS (UL L 147, 9.6.1975, str. 13)

Direktiva Sveta 83/570/EGS (UL L 332, 28.11.1983, str. 1)

Direktiva Sveta 87/21/EGS (UL L 15, 17.1.1987, str. 36)

Direktiva Sveta 89/341/EGS (UL L 142, 25.5.1989, str. 11)

Direktiva Sveta 92/27/EGS (UL L 113, 30.4.1992, str. 8)

Direktiva Sveta 93/39/EGS (UL L 214, 24.8.1993, str. 22)

Direktiva Sveta 75/318/EGS (UL L 147, 9.6.1975, str. 1)

Direktiva Sveta 83/570/EGS

Direktiva Sveta 87/19/EGS (UL L 15, 17.1.1987, str. 31)

Direktiva Sveta 89/341/EGS

Direktiva Komisije 91/507/EGS (UL L 270, 26.9.1991, str. 32)

Direktiva Sveta 93/39/EGS

Direktiva Komisije 1999/82/ES (UL L 243, 15.9.1999, str. 7)

Direktiva Komisije 1999/83/ES (UL L 243, 15.9.1999, str. 9)

Direktiva Sveta 75/319/EGS

Direktiva Sveta 78/420/EGS (UL L 123, 11.5.1978, str. 26)

Direktiva Sveta 83/570/EGS

Direktiva Sveta 89/341/EGS

Direktiva Sveta 92/27/EGS

Direktiva Sveta 93/39/EGS

Direktiva Komisije 2000/38/ES (UL L 139, 10.6.2000, str. 28)

Direktiva Sveta 89/342/EGS (UL L 142, 25.5.1989, str. 14)

Direktiva Sveta 89/343/EGS (UL L 142, 25.5.1989, str. 16)

Direktiva Sveta 89/381/EGS (UL L 181, 28.6.1989, str. 44)

Direktiva Sveta 92/25/EGS (UL L 113, 30.4.1992, str. 1)

Direktiva Sveta 92/26/EGS (UL L 113, 30.4.1992, str. 5)

Direktiva Sveta 92/27/EGS

Direktiva Sveta 92/28/EGS (UL L 113, 30.4.1992, str. 13)

Direktiva Sveta 92/73/EGS (UL L 297, 13.10.1992, str. 8)

DEL B

Roki za prenos v nacionalno zakonodajo (kot navedeno v členu 128)

Direktiva	Rok za prenos
Direktiva 65/65/EGS	31. december 1966
Direktiva 66/454/EGS	–
Direktiva 75/318/EGS	21. november 1976
Direktiva 75/319/EGS	21. november 1976
Direktiva 78/420/EGS	–
Direktiva 83/570/EGS	31. oktober 1985
Direktiva 87/19/EGS	1. julij 1987
Direktiva 87/21/EGS	1. julij 1987. januar 1992 ⁽¹⁾
Direktiva 89/341/EGS	1. januar 1992
Direktiva 89/342/EGS	1. januar 1992
Direktiva 89/343/EGS	1. januar 1992
Direktiva 89/381/EGS	1. januar 1992
Direktiva 91/507/EGS	1. januar 1992 ⁽²⁾ 1. januar 1995 ⁽³⁾
Direktiva 92/25/EGS	1. januar 1993
Direktiva 92/26/EGS	1. januar 1993
Direktiva 92/27/EGS	1. januar 1993
Direktiva 92/28/EGS	1. januar 1993
Direktiva 92/73/EGS	31. december 1993
Direktiva 93/39/EGS	1. januar 1995 ⁽⁴⁾ 1. januar 1998 ⁽⁵⁾
Direktiva 1999/82/ES	1. januar 2000
Direktiva 1999/83/ES	1. marec 2000
Direktiva 2000/38/ES	5. december 2001

⁽¹⁾ Rok za prenos, ki se uporablja za Grčijo, Španijo in Portugalsko.

⁽²⁾ Razen točke 3.3 oddelka A v delu II priloge.

⁽³⁾ Rok za prenos, ki se uporablja za točko 3.3 oddelka A v delu II Priloge.

⁽⁴⁾ Razen glede na člen 1(6).

⁽⁵⁾ Rok za prenos, ki se uporablja za člen 1(7).

PRILOGA III

KORELACIJSKA PREGLEDNICA

Ta direktiva	65/65/EGS	75/318/EGS	75/319/EGS	89/342/EGS	89/343/EGS	89/381/EGS	92/25/EGS	92/26/EGS	92/27/EGS	92/28/EGS	92/73/EGS
Člen 1(1) do (3)	Člen 1(1) do (3)										
Člen 1(4)			Priloga	Člen 1(1) in (2)							Člen 1
Člen 1(5)					Člen 1(2)						
Člen 1(6) do (9)						Člen 1(1)					
Člen 1(10)											
Člen 1(11) do (16)			Člen 29b, prvi odstavek								
Člen 1(17) in (18)							Člen 1(2)				
Člen 1(19)								Člen 1(2), drugi stavek	Člen 1(2)		
Člen 1(20) do (26)											
Člen 1(27)			Člen 8(1)								
Člen 1(28)			Člen 10(1)								
Člen 2											
Člen 3(1) in (2)	Člen 1(4) in (5) Člen 2(3), prva alineja										
Člen 3(3) in (4)	Člen 2(3), druga in tretja alineja										
Člen 3(5)					Člen 1(1)						
Člen 3(6)						Člen 1(2)					
Člen 4(1)					Člen 1(3)						
Člen 4(2)						Člen 1(3)					

Ta direktiva	65/65/EGS	75/318/EGS	75/319/EGS	89/342/EGS	89/343/EGS	89/381/EGS	92/25/EGS	92/26/EGS	92/27/EGS	92/28/EGS	92/73/EGS
Člen 63(1)									Člen 4(2)		
Člen 63(2)									Člen 8		
Člen 63(3)									Člen 10(5)		
Člen 64									Člen 11(1)		
Člen 65									Člen 12		
Člen 66				Člen 5							
Člen 67				Člen 6(1)							Člen 2(2)
Člen 68											Člen 7(2) in (3)
Člen 69											
Člen 70								Člen 2			
Člen 71								Člen 3			
Člen 72								Člen 4			
Člen 73								Člen 5(1)			
Člen 74								Člen 5(2)			
Člen 75								Člen 6(2)			
Člen 76							Člen 2				
Člen 77							Člen 3				
Člen 78							Člen 4(1)				
Člen 79							Člen 5				
Člen 80							Člen 6				
Člen 81							Člen 7				
Člen 82							Člen 8				
Člen 83							Člen 9				
Člen 84							Člen 10				
Člen 85											Člen 9
Člen 86										Člen 1(3) in (4)	
Člen 87										Člen 2	
Člen 88										Člen 3(1) do (6)	

